

- induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin [J]. Microvascular research, 2017, 112(1): 72-78.
- [25] SCHIERKE F, WYRWOLL M J, WISDORF M, et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation [J]. Scientific reports, 2017, 7(4): 464-476.
- [26] 赵雅萍. N 位脱硫酸全乙酰化肝素衍生物对脓毒症小鼠糖萼保护作用的研究[D]. 山东大学, 2019.
- [27] 阙敏慧, 葛明非, 张瑛, 等. 内皮细胞糖萼层损伤在 LPS 诱发的系统性炎症向中枢性炎症转化机制中作用的研究进展[J]. 北京医学, 2018, 40(6): 575-578.
- [28] 王维维. 乌司他丁对脓毒性休克患者肺血管通透性的影响及血管内皮糖萼保护机理研究[D]. 第三军医大学, 2017.
- [29] 易涛, 卿国忠. 糖萼的作用及其在脓毒症中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(4): 819-824.
- [30] 赵晓禹. 糖胺聚糖在脓毒症中内皮糖萼保护作用的研究[D]. 山东大学, 2016.
- [31] 马壮, 修光辉, 熊伟, 等. 血管内皮糖萼的研究进展[J]. 广东医学, 2019, 40(14): 2113-2116.
- [32] 王妍君. 低氧对大鼠肾小球内皮细胞糖萼的影响[D]. 青海大学, 2018.
- [33] 唐丽. 右美托咪定对脓毒症大鼠肺血管内皮糖萼的保护作用[D]. 长江大学, 2018.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2020-03-05 修回日期:2020-04-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.011

• 论著 •

粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗小儿哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效

陈佳, 顾星, 周敏 (成都市中西医结合医院, 成都 610000)

[摘要]目的:探讨粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂(辅舒酮)治疗小儿哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效及其对血清金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、神经生长因子(NGF)、Toll 样受体 2(TLR2)的影响。方法:选取 2018 年 3 月至 2020 年 11 月我院收治的哮喘急性发作合并过敏性鼻炎患儿 123 例,按随机数表法分为观察组 61 例和对照组 62 例,对照组在常规治疗基础上给予舌下含服粉尘螨滴剂,观察组在常规治疗基础上给予舌下含服粉尘螨滴剂及丙酸氟替卡松吸入气雾剂吸入治疗,于治疗前及治疗 12 周对过敏性鼻炎及哮喘严重程度进行评分。采用免疫比浊法检测治疗前和治疗 12 周后免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、血清 C-反应蛋白(CRP)水平;采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、TIMP-1、TLR2、NGF 水平;肺功能仪检测第一秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)、用力呼气 25%流速(PEF25)、用力呼气 50%流速(PEF50)、用力呼气 75%流速(PEF75)。观察两组患儿治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗 12 周后,观察组过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗 12 周后,观察组 IgM、IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组($P<0.05$),CD8⁺水平低于对照组($P<0.05$)。治疗 12 周后,观察组 CRP、IL-8、TNF-α 水平均低于对照组($P<0.05$),FEV1、PEF、PEF25、PEF50、PEF75 水平均高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗 12 周后血清 TIMP-1 水平低于对照组($P<0.05$),痰液中 TLR2 水平高于对照组,NGF 水平低于对照组($P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.03, P>0.05$)。结论:粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂较单一应用粉尘螨滴剂治疗可有效提高小儿哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效,提高患儿免疫功能,抑制炎症反应,改善肺功能,降低 TIMP-1、NGF 水平,抑制气道重塑,提高 TLR2 水平,调节炎性及神经源性因子,且不会增加不良反应发生率,安全性较高。

[关键词]粉尘螨滴剂;丙酸氟替卡松吸入气雾剂;儿童;哮喘;过敏性鼻炎;金属蛋白酶组织抑制因子-1;神经生长因子;Toll 样受体 2

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0039-06

Dermatophagoides Farinae Drops Combined with Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol in the Treatment of Acute Attack of Asthma Complicated with Allergic Rhinitis in Children

Chen Jia, Gu Xing, Zhou Min (Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610000, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy of dermatophagoides farinae drops combined with fluticasone propionate inhalation aerosol in the treatment of acute attack of asthma complicated with allergic rhinitis in children and its effects on serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), nerve growth factor (NGF) and Toll like receptor 2 (TLR2) in sputum. **Methods:** Totally 123 children with acute attack of asthma complicated with allergic rhinitis admitted into our hospital from Mar. 2018 to Nov. 2020 were extracted to be

divided into 61 cases in the observation group and 62 cases in the control group via the random number table. The control group was given dermatophagoides farinae drops on the basis of conventional treatment, while the observation group received dermatophagoides farinae drops combined with fluticasone propionate inhalation aerosol on the basis of conventional treatment. The severity of allergic rhinitis and asthma were scored before treatment and after treatment of 12 weeks. Immunoturbidimetry was used to detect immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) and serum C-reactive protein (CRP) before treatment and after treatment of 12 weeks. Flow cytometry was used to detect CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and calculate CD4⁺/CD8⁺. Serum levels of interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor (TNF)- α , TIMP-1, TLR2 and NGF were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The forced expiratory volume in one second (FEV1), peak expiratory flow rate (PEF), 25% forced expiratory flow rate (PEF25), 50% forced expiratory flow rate (PEF50) and 75% forced expiratory flow rate (PEF75) were measured by pulmonary function analyzer. And the incidence of adverse drug reactions of two groups was observed. **Results:** After treatment of 12 weeks, the severity score of allergic rhinitis and asthma in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment of 12 weeks, the levels of IgM, IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of CD8⁺ were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment of 12 weeks, the levels of CRP, IL-8 and TNF- α in the observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$), and the levels of FEV1, PEF, PEF25, PEF50 and PEF75 were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment of 12 weeks, the serum levels of TIMP-1 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), the sputum levels of TLR2 were higher than those in the control group, and the levels of NGF were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($\chi^2 = 1.03$, $P > 0.05$). **Conclusion:** Dermatophagoides farinae drops combined with fluticasone propionate inhalation aerosol can effectively improve the clinical efficacy of children with acute attack of asthma complicated with allergic rhinitis, improve the immune function, inhibit the inflammatory reaction, improve the lung function, decrease the levels of TIMP-1 and NGF, inhibit the airway remodeling, increase the levels of TLR2, regulate the inflammatory and neurogenic factors, with lower incidence of adverse drug reactions and higher safety.

[**Keywords**] dermatophagoides farinae drops; fluticasone propionate inhalation aerosol; children; asthma; allergic rhinitis; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; nerve growth factor; Toll like receptor 2

过敏性鼻炎和哮喘在儿科常见,均属于过敏性疾病,在流行病学和免疫机制方面具有共同点。20%~40%患儿患有过敏性鼻炎合并哮喘,58%~93%患儿患有哮喘伴过敏性鼻炎,临床将两种疾病合称为全呼吸道炎症高反应综合征,其发生率逐年递增^[1]。当受内外诸多因素刺激时,气道易发生阻塞^[2],不但会改变肺通气和换气功能,同时也可引发血清、痰液中诸多指标变化,其中金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)作为气道纤维化的生物标志物,可反映气道重塑过程^[3]。Toll 样受体 2 (TLR2)在单核巨噬细胞、树突状细胞中表达,活化的 TLR2 可在激活单核巨噬细胞的同时激发其杀伤病原微生物的作用,使单核巨噬细胞趋于炎症部位。神经生长因子(NGF)可对神经肽发挥高效的调节和控制作用,目前被认为是哮喘的发病原因之一。NGF 可在诱导神经细胞产生速激肽的同时上调其受体水平,NGF 通过诱发神经源性炎症参与哮喘的发生机制^[4]。目前,临床对于哮喘合并过敏性鼻炎的患儿以对症治疗为主,然而治疗效果存在个体差异,且易反复发作。粉尘螨滴剂舌下含服治疗对哮喘较有效,通过诱导产生特异性免疫球蛋白 G(IgG)、IgE,结合致敏原,阻断 I 型超敏反应^[5]。丙酸氟替卡松是较常用的糖皮质激素,对哮喘的治疗效果显著^[6]。本研究将舌下含服粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂引入哮喘急性发作合并过敏性鼻炎患儿的治疗中,探讨舌下含服粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的临床疗效及其对 TIMP-1、NGF、TLR2 水平的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 11 月我院收治的哮喘急性发作合并过敏性鼻炎患儿 123 例,其中男 72 例,女 51 例,年龄 5~12(7.24 $\pm$ 1.09)岁,过敏性鼻炎病程 1~5(3.02 $\pm$ 1.04)年,哮喘病程 1~4(2.19 $\pm$ 0.13)年。按随机数表法将所有患儿分为观察组 61 例和对照组 62 例,两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	过敏性鼻炎病程/年	哮喘病程/年
观察组	61	35/26	7.29 $\pm$ 1.13	3.01 $\pm$ 1.02	2.23 $\pm$ 0.24
对照组	62	37/25	7.30 $\pm$ 1.17	3.00 $\pm$ 1.01	2.25 $\pm$ 0.27
χ^2 或 t		0.07	0.05	0.06	0.43
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄 5~12 岁;(2)符合《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南》中小儿过敏性鼻炎诊断标准^[7]和《儿童支气管哮喘的诊断及治疗》中哮喘急性发作诊断标准^[8];(3)过敏原皮肤试验阳性;(4)患儿可准确表述自身不适,依从性良好;(5)一般资料完整。排除标准:(1)合并其他呼吸系统疾病;(2)先天性疾病;(3)合并脏器功能障碍;(4)近 2 周服用抑制皮肤反应的药物;(5)入组前 4 周服用糖皮质激素等免疫抑制剂,间断或持续性吸入超过 6 个月;(6)智力发育异常。

1.3 干预方法

两组患儿入组后均按过敏性鼻炎及其对哮喘的影响 (ARIA) 和全球哮喘防治倡议 (GINA) 指南进行哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的常规治疗, 给予降阶梯吸入糖皮质激素控制哮喘及糖皮质激素鼻喷剂以治疗过敏性鼻炎, 鼻部症状显著时给予抗组胺药物, 咳嗽剧烈时加用支气管扩张剂。对照组给予舌下含服粉尘螨滴剂 (浙江我武生物科技股份有限公司, 国药准字 S20060012) 治疗, 第 1、2、3 周分别给予粉尘螨滴剂 1 号、2 号、3 号 2 mL (蛋白浓度分别为 1、10、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 每天按说明书依次舌下含服 1、2、3、4、6、8、10 滴; 第 4~5 周给予粉尘螨滴剂 4 号 (蛋白浓度为 333 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 每天 1 次, 每次 3 滴, 均舌下含服 3 min 后吞咽, 固定时间给药; 第 6 周起给予粉尘螨滴剂 5 号 (蛋白浓度为 1 mg/mL), 每天 1 次, 每次 2 滴, 疗程 12 周。给药期间需对症治疗, 患儿服药后出现轻微哮喘发作, 给予对症药物治疗, 吸入支气管扩张剂平喘, 控制哮喘症状, 粉尘螨滴剂剂量退回到上一次可良好耐受的剂量重新含服, 持续 1 周, 并逐渐递增, 其后未再发生同样症状。观察组在对照组治疗基础上给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (辅舒酮, GlaxoWellcomeSA, 批准文号 H20130190, 规格 125 $\mu\text{g} \times 60$ 喷) 吸入治疗, 剂量根据患儿病情严重程度确定, 最高剂量 $<500 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

1.4 观察指标

1.4.1 过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分 治疗前及治疗 12 周后对过敏性鼻炎及哮喘严重程度进行评分。过敏性鼻炎严重程度评分标准^[7]: 无症状为 0 分; 症状较轻, 对日常活动和睡眠无影响为 1 分; 症状明显, 对日常活动产生影响为 2 分; 症状严重, 对日常活动和睡眠产生影响为 3 分。各症状评分之和为鼻炎症状总评分, 1~6 分为轻度、7~12 分为中度、13~18 分为重度。哮喘严重程度从急性发作严重程度、夜间症状、日常活动影响、活动受限、 β_2 肾上腺素受体激动剂使用 5 个维度进行评估^[8], 总分 2~8 分为轻度、9~14 分为中度、15~19 分为重度。

1.4.2 血清免疫功能指标检测 采用免疫比浊法检测治疗前和治疗 12 周后 IgM、IgG、IgA 水平, 采用美国贝克

曼库尔特有限公司 Navios 10 COLORS/3 LASER 流式细胞仪检测 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$, 计算 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 。

1.4.3 血清炎症因子水平检测 采用免疫比浊法检测血清 C-反应蛋白 (CRP) 水平, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.4.4 肺功能指标检测 采用德国耶格 (Jaeger) MasterScreen 肺功能仪检测第一秒用力呼气容积 (FEV1)、呼气峰流速 (PEF)、用力呼气 25% 流速 (PEF25)、用力呼气 50% 流速 (PEF50)、用力呼气 75% 流速 (PEF75)。

1.4.5 血清 TIMP-1 水平检测 治疗前和治疗 12 周后抽取患儿空腹的肘静脉血 3 mL, 置于非抗凝管中, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 置于 -20°C 冰箱中备用, 采用 ELISA 检测血清 TIMP-1 水平, 严格按试剂盒说明书操作。

1.4.6 诱导痰指标检测 采用高渗盐水诱导痰检测法获取患儿痰液 2 mL, 置于离心管中, 加入 4 倍体积的 0.1% 二硫苏糖醇, 混匀后用振荡器振荡 5 min, 加入等体积磷酸盐缓冲液 (PBS) 后, 2 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 置于 -80°C 冰箱中备用。采用 ELISA 法检测 TLR2、NGF 水平, 严格按试剂盒说明书操作。

1.4.7 不良反应 观察两组患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分比较

两组患儿治疗前过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 两组患儿过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分均低于对照组 (t 分别为 10.66、7.41, $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分比较

组别	时间	例数	过敏性鼻炎严重程度评分/分	t	P	哮喘严重程度评分/分	t	P
观察组	治疗前	61	8.40 $\pm$ 1.62	24.92	<0.05	5.89 $\pm$ 1.71	16.22	<0.05
	治疗 12 周后	61	3.16 $\pm$ 0.55			2.16 $\pm$ 0.55		
对照组	治疗前	62	8.41 $\pm$ 1.52	14.81	<0.05	5.84 $\pm$ 2.03	8.72	<0.05
	治疗 12 周后	62	4.86 $\pm$ 1.12			3.30 $\pm$ 1.07		

2.2 两组患儿治疗前后血清 IgM、IgG、IgA 及 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平比较

两组患儿治疗前 IgM、IgG、IgA 及 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 两组 IgM、IgG、IgA 及 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$

水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), $\text{CD}8^+$ 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组治疗 12 周后 IgM、IgG、IgA 及 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平均高于对照组 (t 分别为 8.06、5.03、6.08、3.88、6.24、4.43, $P < 0.05$), $\text{CD}8^+$ 水平低于对照组 ($t = 3.09$, $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后血清 IgM、IgG、IgA 及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较

组别	时间	IgM/(g/L)	IgG/(g/L)	IgA/(g/L)	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	4.36±0.72	8.09±1.07	5.63±0.84	51.26±6.89	30.62±4.09	29.06±4.61	1.06±0.28
	治疗 12 周后	5.94±1.40	10.39±1.72	7.26±0.82	65.19±7.14	40.12±4.51	25.06±4.17	1.70±0.40
	<i>t</i>	7.84	8.87	10.85	10.97	12.19	5.03	10.24
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	4.33±0.71	8.06±1.05	5.59±0.71	50.16±6.24	30.40±4.18	29.15±4.62	1.08±0.33
	治疗 12 周后	4.78±0.63	8.96±1.42	6.35±0.84	60.13±7.32	35.22±4.20	27.12±3.17	1.40±0.35
	<i>t</i>	3.73	4.01	5.44	8.16	6.41	2.85	5.24
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患儿治疗前后血清炎症因子及 TIMP-1 水平比较

两组患儿治疗前 CRP、IL-8、TNF-α 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组患儿 CRP、IL-8、TNF-α 水平均低于治疗前 ($P<0.05$),观察组 CRP、IL-8、TNF-α 水平均低于对照组 (t 分别为 6.85、9.27、8.17, $P<0.05$)。两组患儿治疗前血清 TIMP-1 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组患儿血清 TIMP-1 水平低于治疗前 ($P<0.05$),观察组血清 TIMP-1 水平低于对照组 ($t=10.82$, $P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患儿治疗前后肺功能指标及诱导痰指标水平比较

两组患儿治疗前 FEV1、PEF、PEF25、PEF50、PEF75 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组患儿 FEV1、PEF、PEF25、PEF50、PEF75 水平均高于治疗前 ($P<0.05$),观察组 FEV1、PEF、PEF25、PEF50、PEF75 水平均高于对照组 (t 分别为 14.12、15.36、

41.69、29.64、20.27, $P<0.05$)。两组患儿治疗前 TLR2、NGF 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组患儿 TLR2 水平高于治疗前,NGF 水平低于治疗前 ($P<0.05$),观察组治疗 12 周后 TLR2 水平高于对照组,NGF 水平低于对照组 (t 分别为 27.56、63.71, $P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组患儿治疗前后血清炎症因子及 TIMP-1 水平比较

组别	时间	CRP/(mg/L)	IL-8/(pg/mL)	TNF-α/(pg/mL)	TIMP-1/(ng/mL)
观察组	治疗前	4.30±1.82	25.12±4.26	11.06±3.26	70.11±6.40
	治疗 12 周后	1.89±1.06	12.40±4.40	4.70±2.16	37.12±5.03
	<i>t</i>	8.94	16.22	12.70	31.65
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	4.16±2.36	25.15±4.17	10.69±2.17	70.09±6.32
	治疗 12 周后	3.31±1.23	20.12±4.82	8.70±3.17	47.12±5.22
	<i>t</i>	2.52	6.21	4.08	22.07
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 两组患儿治疗前后肺功能指标及诱导痰指标水平比较

组别	时间	FEV1/%	PEF/%	PEF25/%	PEF50/%	PEF75/%	TLR2/(ng/L)	NGF/(ng/L)
观察组	治疗前	72.06±1.85	72.09±1.82	51.06±1.40	51.06±1.27	45.22±1.23	50.13±5.13	10.22±5.14
	治疗 12 周后	90.12±2.09	92.06±1.82	80.22±1.55	80.12±1.82	73.12±1.24	112.84±10.22	2.20±0.31
	<i>t</i>	50.54	60.60	109.04	102.27	124.76	42.83	12.16
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	72.08±1.27	72.06±1.74	51.09±1.37	51.08±1.29	45.28±1.18	50.09±5.07	10.20±5.09
	治疗 12 周后	84.22±2.52	84.12±3.61	69.12±1.40	70.12±1.92	66.12±2.40	70.84±6.24	7.34±0.55
	<i>t</i>	33.87	23.70	72.48	64.81	61.36	20.32	4.40
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.5 不良反应

治疗过程中,两组患儿均未见严重不良反应发生,观察组 1 例患儿轻度头晕,经继续给药后不良反应逐渐消失。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.03$, $P>0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘简称哮喘,因机体免疫系统功能紊乱而引发的过敏性疾病,肥大细胞、嗜酸粒细胞和 T 淋巴细胞等参与其发病机制。多数患者存在可逆的气流受限,同时可引发各器官功能障碍或组织受损。哮喘在儿童和老年群体中发病率较高,临床症状以咳嗽、呼吸困难等为主。哮喘发病原因较多,如空气污染、吸烟、呼吸系

统感染等,其发生大多被认为与炎症存在一定相关性^[9]。过敏性鼻炎是由 IgE 介导诸多免疫活性细胞共同参与的鼻黏膜非感染性炎症性疾病,与哮喘的发病机制存在共同点,因此合并过敏性鼻炎的哮喘患儿通常表现出更严重的临床症状,治疗难度较大^[10]。

基质金属蛋白酶 9 (MPP-9) 为 IV 型胶原酶,可对胞外基质中的 IV 型胶原等进行降解,而 TIMP-1 可抑制 MPP-9 及胞外基质降解,使胞外基质沉积。正常状态下,MPP-9、TIMP-1 以 1:1 比例同时释放,二者的平衡维持了正常胞外基质稳定性。在哮喘患者中,此平衡被打破,从而引发胞外基质大量沉积于气道壁,导致气道重塑^[11]。TLR2 属于 TLR 家族中较特别的一类,可识别多种病原体成分,在多种细胞表面表达,如树突状细胞、

单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞等。TLR2 还可结合 TLR1、TLR6 和脂肪酸转运蛋白形成异源二聚体结构,实现精确广泛识别,快速完成免疫反应。活化的 TLR2 可诱发 Th2 免疫反应,从而引发哮喘,说明 TLR2 对哮喘的发生具有十分重要的作用^[12]。NGF 属于一类神经营养因子,可对神经元生长与分化进行调节和控制。NGF 可能参与了哮喘的神经性炎症和气道平滑肌收缩等多种病理反应^[13]。

目前,过敏性鼻炎采取“四位一体”的防控原则,包括避免接触过敏原、免疫治疗、药物治疗和加强教育。但目前尚无完全根治的治疗方法。有研究发现,过敏性鼻炎与哮喘通常合并存在,两者发生机制存在相关性,特别是对于儿童患者。过敏性鼻炎和哮喘的发病机制、过敏反应和病变较相似,过敏性鼻炎是哮喘的高危影响因素,此外,两种疾病对药物治疗的反应存在一致性,因此临床建议过敏性鼻炎和哮喘进行协同治疗^[14]。粉尘螨滴剂主要由粉尘螨疫苗组成,大多采用舌下含服后吞咽的给药方式,与皮下注射一样可刺激机体的免疫反应,分剂量递增达最大剂量后进行维持治疗,对于过敏性鼻炎的治疗效果显著^[15]。丙酸氟替卡松吸入气雾剂多应用于哮喘急性发作的治疗,疗效显著。雾化吸入目前已成为呼吸道疾病给药的主要方式,具有起效时间短、药物作用时间长的优点,对哮喘急性发作的患者较适用,其给药剂量较小,可最大程度降低不良反应发生率^[16]。粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂可对哮喘急性发作合并过敏性鼻炎产生协同治疗效果。

本研究结果显示,两组患儿治疗 12 周后过敏性鼻炎及哮喘严重程度评分均低于治疗前,且观察组上述评分均低于对照组 ($P<0.05$),提示粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效确切,联合用药较单一应用粉尘螨滴剂更能产生协同治疗效果,增强疗效。两组患儿治疗 12 周后 IgM、IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗前,CD8⁺水平低于治疗前,观察组治疗 12 周后 IgM、IgG、IgA、CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组 ($P<0.05$),提示与单一粉尘螨滴剂治疗比较,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗更能提升患儿免疫功能。原因可能为粉尘螨滴剂作为过敏性鼻炎的常见治疗药物,通过分剂量递增达最大治疗剂量,进行维持治疗足够的疗程,可提升免疫系统对过敏原的耐受性,缓解过敏症状^[17];丙酸氟替卡松吸入气雾剂作为一种糖皮质激素,属于局部给药的类固醇激素,可有效提升内源性糖皮质激素的效能,同时具有较强的抗炎作用,还能进行免疫抑制^[18]。两组患儿治疗 12 周后 CRP、IL-8、TNF- α 水平均低于治疗前,观察组治疗 12 周后上述指标水平均低于对照组 ($P<0.05$),与单一粉尘螨滴剂治疗比较,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗更能抑制炎症反应,提示粉尘螨滴剂可调节免疫功能,其协同丙酸氟替卡松吸入气雾剂可减轻

气道炎症,可能与其调节免疫的作用存在一定相关性^[19]。两组患儿治疗 12 周后 FEV1、PEF、PEF25、PEF50、PEF75 水平均高于治疗前,观察组治疗 12 周后上述指标水平均高于对照组 ($P<0.05$),提示与单一粉尘螨滴剂治疗比较,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗更能改善患儿肺功能。治疗 12 周后,两组患儿血清 TIMP-1 水平低于治疗前,观察组血清 TIMP-1 水平低于对照组 ($P<0.05$),提示与单一粉尘螨滴剂治疗比较,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗更能降低 TIMP-1 水平,抑制哮喘患儿气道重塑,原因可能为粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗可减少炎症细胞数量,对气道纤毛上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞的结构和功能进行保护,减少炎症损伤,抑制气道平滑肌增生、炎性细胞入侵,以防发生气道重塑^[20]。治疗 12 周后,两组患儿痰液中的 TLR2 水平高于治疗前,NGF 水平低于治疗前,观察组 TLR2 水平高于对照组,NGF 水平低于对照组 ($P<0.05$),提示与单一粉尘螨滴剂治疗比较,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗更能提高 TLR2 水平,降低 NGF 水平,调节炎性及神经源性因子。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),可能是由于舌下含服粉尘螨滴剂一般经口腔黏膜使用,而口腔黏膜是免疫耐受的部位,粉尘螨滴剂较难透过口腔黏膜进入人体,故安全性较高,而丙酸氟替卡松吸入气雾剂是具有较强抗炎作用、较少不良反应的吸入性糖皮质激素,因此,两种药物联合使用不会增加不良反应的发生率,安全性较高。

综上所述,粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂较单一使用粉尘螨滴剂治疗可有效提升小儿哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效,提高患儿免疫功能,抑制炎症反应,改善肺功能,降低 TIMP-1、NGF 水平,抑制气道重塑,提高 TLR2 水平,调节炎性及神经源性因子,且不会增加不良反应发生率,安全性较高。因样本量较小的局限性,本研究结果还需进行进一步验证。

参考文献:

- [1] 王玲,胡雅琳,杨蕊铭,等. 过敏性鼻炎合并哮喘患者血液嗜酸性粒细胞富集中 IL-18、IL-18BP 及 IL-18R 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(5): 598-602.
- [2] MAMMEN M J, SANDS M F, ABOU-JAOUDE E, et al. Role of galectin-3 in the pathophysiology underlying allergic lung inflammation in a tissue inhibitor of metalloproteinases 1 knockout model of murine asthma [J]. Immunology, 2018, 53(3): 387-396.
- [3] DURAI P, CHOI S. Toll-Like receptor 2 [J]. Journal of the Egyptian women's dermatologic society, 2018, 15(3): 139-143.
- [4] HARADA H, MORITA M, SUKETA Y. K⁺ ionophores inhibit nerve growth factor-induced neuronal differentiation in rat adrenal pheochromocytoma PC12 cells [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2019, 1220(3): 310.
- [5] 邢琼波,陈实,陈冰,等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童单一致敏和多重致敏变应性鼻炎伴哮喘的疗效评估[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(3): 204-208.

- [6] 陈晓倩. 辅舒酮常规日均吸入小剂量与间断雾化给药治疗儿童哮喘的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(24): 161-163.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 等. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7-8.
- [8] 陈育智, 赵京. 儿童支气管哮喘诊断及治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 18-24.
- [9] 农英, 林江涛, 王文巧, 等. 我国城区支气管哮喘患者疾病认知与控制水平关系的多中心调查[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(18): 1425-1429.
- [10] 陈盼碧, 宣锦, 史林威, 等. 热敏灸对过敏性鼻炎大鼠血清 IgE、IL-4 含量的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 17-21.
- [11] 冯爱民, 李晓娟, 杨会侠, 等. 布地奈德联合槐杞黄颗粒治疗小儿哮喘的疗效及对血清 LTD4、NGF、TIMP-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(25): 4908-4911.
- [12] KÉRI S, SZABÓ C, KELEMEN O. Uniting the neuro developmental and immunological hypotheses: neuregulin 1 receptor ErbB and Toll-like receptor activation in first-episode schizophrenia [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 9758.
- [13] HONG L, CHANG H S, KIM H R, et al. MicroRNA-296-5p promotes invasiveness through down regulation of nerve growth factor receptor and caspase-8 [J]. Molecules & cells, 2017, 40(4): 254-261.
- [14] 廖旺, 陈亮, 白珺. 经皮下特异性免疫治疗的支气管哮喘和/或过敏性鼻炎患儿全身不良反应观察及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 67-71.
- [15] 唐红剑. 微信管理对舌下含服粉尘螨滴剂治疗过敏性鼻炎患者依从性的影响[J]. 山西医药杂志, 2017, 12(46): 47-49.
- [16] 李瑞婷, 王爱丽, 张月萍. 甘草联合辅舒酮治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(6): 615-616.
- [17] 刘洋君, 朱杭军, 卫来, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂对过敏性鼻炎患者肺通气功能、免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(14): 70-73.
- [18] 高炜, 沈秋娣, 符灵素, 等. 儿童哮喘应用辅舒酮治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 IgE 水平变化分析[J]. 心理月刊, 2019, 12(15): 36-37.
- [19] 杨姗姗, 韩锋. 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗螨过敏儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(11): 1167-1171.
- [20] 陈锋, 詹飞. 粉尘螨滴剂特异性免疫治疗对哮喘患儿血清 IgE、FeNO 及嗜酸性粒细胞的影响及机制分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 268(12): 92-95.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-06-16 修回日期:2021-09-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.012

• 论著 •

右美托咪定经鼻腔黏膜给药对小儿腹腔镜疝修补术围术期血气指标及拔管质量的影响

鲁清, 陈娟, 汪丽华, 周孟虎 (安徽省池州市人民医院, 安徽池州 247000)

[摘要]目的:探讨右美托咪定(Dex)经鼻腔黏膜给药对小儿腹腔镜疝修补术围术期血气指标及拔管质量的影响。方法:选取2020年1月至2021年4月我院拟行腹腔镜疝修补术的患儿80例,根据随机数字表法分为对照组($n=26$)、Dex 1组($n=27$)和Dex 2组($n=27$)。比较三组患儿术前、气腹后5 min以及放气后30 min动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)和pH值;比较三组患儿使用Dex前(T_0)、Dex用药30 min后(T_1)、手术开始3 min(T_2)和手术结束3 min(T_3)时血氧饱和度(SpO_2)、心率(HR)、平均动脉压(MAP);比较三组患儿苏醒时间、拔管时间、拔管质量、躁动评分和不良反应发生率。结果:对照组气腹后5 min PaO_2 、pH、 PaCO_2 分别为(73.16±7.45)mm Hg、7.21±0.06、(45.16±5.96)mm Hg;Dex 1组和Dex 2组气腹后5 min PaO_2 分别为(78.46±6.64)mm Hg、(79.43±6.51)mm Hg, pH分别为7.38±0.10、7.49±0.08,均较对照组升高, PaCO_2 分别为(40.14±4.19)mm Hg、(37.06±4.32)mm Hg,均较对照组降低($P<0.05$);Dex 2组气腹后5 min pH高于Dex 1组, PaCO_2 低于Dex 1组($P<0.05$)。Dex 1组和Dex 2组 T_1 、 T_2 、 T_3 时HR、MAP降低($P<0.05$);Dex 2组 T_1 、 T_3 时HR低于Dex 1组, T_1 时MAP低于Dex 1组($P<0.05$);Dex 1组和Dex 2组 T_1 、 T_2 、 T_3 时HR、MAP均较 T_0 时降低($P<0.05$)。对照组拔管评分和躁动评分分别为(4.51±0.95)分、(13.25±2.59)分,Dex 1组拔管评分和躁动评分分别为(2.93±1.03)分、(9.27±2.23)分,Dex 2组拔管评分和躁动评分分别为(2.15±1.14)分、(6.38±2.62)分,与对照组比较,Dex 1组和Dex 2组拔管评分和躁动评分降低,且Dex 2组低于Dex 1组($P<0.05$)。三组患儿苏醒时间、拔管时间、不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:经鼻腔黏膜给予Dex,可有效改善行腹腔镜疝修补术患儿围术期呼吸循环功能,减轻拔管应激反应和苏醒期躁动反应,且不延长拔管时间,不增加不良反应发生率,安全可靠。

[关键词]腹腔镜疝修补术;右美托咪定;血气指标;拔管质量;小儿

[中图分类号]R971.2

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0044-05

作者简介:鲁清(1985.04-),男,大学本科,副主任医师,主要从事临床麻醉工作,E-mail: luqing0553@163.com。

通讯作者:周孟虎(1962.12-),男,大学本科,主任医师,主要从事临床麻醉工作,E-mail: zmh6969@126.com。