



注:M:标志物;1~3、6~8:纯合野生型;4:纯合变异型;5、9:杂合变异型

图2 谷胱甘肽 S-转移酶 P1 基因第 5 外显子 PCR 酶切后的电泳图

讨论 本研究结果表明,慢阻肺患者 GSTP1 第 5 外显子 105 位 G 等位基因频率显著高于对照组,提示该等位基因与哈萨克族人群的慢阻肺发病有关,这与西班牙人群的研究结果相一致^[2]。GSTP1 第 5 外显子 105 位 AA 基因型为亚洲人慢阻肺的保护性因素^[5],GSTP1 第 5 外显子 105 位 GG 基因型、GSTM1 纯合缺失型和环氧化物水解酶为慢阻肺发展过程中的危险因素^[6-7]。本研究结果表明,哈萨克族人群的慢阻肺与 GSTP1 第 5 外显子 105 位 G 等位基因相关,但与基因型无相关性,这可能与哈萨克族人群 GG 纯合子基因型较少及 AG 杂合子基因型掺杂有关,但还需要大样本量研究或多基因研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J*, 2004, 23: 818-824.
- [2] Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, et al. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest*, 2005, 127: 1537-1543.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版). *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30: 8-17.
- [4] Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, 54: 693-696.
- [5] Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, et al. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 618-631.
- [6] Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH, et al. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res*, 2011, 37: 195-204.
- [7] Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Combined analysis of EPHX1, GSTP1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment. *Dis Markers*, 2011, 30: 253-263.

(收稿日期:2012-10-25)

(本文编辑:周星)

岩盐气溶胶疗法治疗支气管哮喘患者的临床疗效及机制研究

李红艳 翁恒 王琳 陈力舟 黄艳生 潘建光 陈磊 吴容 邹盛华 黄明翔

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的呼吸系统免疫性疾病。研究表明,岩盐气溶胶疗法单独或联合用于成人及儿童哮喘、慢性阻塞性肺疾病及过敏性鼻炎等疾病有一定疗效^[1-4],但是尚无岩盐气溶胶疗法对哮喘患者治疗有效性的免疫机制研究。本研究通过对比 3 种治疗方法对不同阶段哮喘患者血清 IL-4、 γ -干扰素(IFN- γ)及免疫球蛋白(IgE)的变化,探讨岩盐气溶胶疗法对哮喘患者的疗效及相关免疫学指标的影响。

对象与方法 研究对象为 2010 年 1—6 月福建省福州肺科医院确诊的哮喘患者 45 例,男 22 例,女 23 例,年龄 14~68 岁,平均(31.3 \pm 3.6)岁。治疗组患者诊断均符合支气管哮喘防治指南^[5]中的诊断标准,其中间歇性发作 15 例,

轻度持续发作 15 例,中度持续发作 15 例,病程为 2~21 年。将所有患者按 1~45 编号,应用软件(随机数字生成器 beta2.1.1 build604)随机分成岩盐气溶胶疗法组(甲组)、GINA 方案吸入组(乙组)、盐疗+GINA 吸入组(丙组)。甲组在盐疗室(俄罗斯阿埃罗麦德有限公司生产的盐雾发生器及全自动电脑调控设备)行岩盐气溶胶疗法,1 次/d,60 min/次,每月 20 d,连续 3 个月;乙组按照 GINA 相应级别给予糖皮质激素(简称激素)吸入或联合激素与长效 β_2 -受体激动剂吸入治疗 3 个月。丙组在 GINA 吸入治疗的基础上加用岩盐气溶胶疗法。如出现急性发作时均按支气管哮喘防治指南^[5]给予以相应治疗,入选患者定期在我院哮喘门诊随访观察或电话联系随访 3 个月。所有研究对象在治疗前、治疗 30、60 及 90 d 测定血清 IL-4、IFN- γ 、总 IgE 浓度及肺功能,并采用哮喘控制水平评估测试表(ACT)评估哮喘控制程度。本研究应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有计量资料均进行方差齐性检验;方差齐者采用一般 t 检验,方差不齐者采用近似 t 检验。

结果 3 组患者治疗前 IgE、IL-4、IFN- γ 、ACT 评分、FEV₁ 占预计值% 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 组患

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.06.016

基金项目:福建省福州市科技计划项目(2010-S-69)

作者单位:350008 福州,福建医科大学附属教学医院 福州肺科医院呼吸科(李红艳、翁恒、王琳、陈力舟、黄艳生、潘建光、陈磊、吴容),检验科(邹盛华、黄明翔)

通信作者:翁恒,Email:1353626039@qq.com

者治疗后与治疗前比较,血清 IL-4、IgE 均明显降低,FEV₁ 占预计值%、ACT 评分、IFN- γ 均明显升高(均 $P < 0.05$)。丙组与甲乙两组比较,治疗 30 和 60 d 时 FEV₁ 占预计值%升高较快,90 d 时 FEV₁ 占预计值%变化与甲乙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。丙组治疗 30、60 和 90 d 时, IgE、IL-4 下降均较甲乙组快, IFN- γ 上升均较甲乙组快($P < 0.05$)。丙组治疗 30、60 和 90 d 时 ACT 评分与甲乙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。甲组与乙组比较,治疗 30 d 时 IL-4 下降较慢, IFN- γ 上升较慢($P < 0.05$),但治疗 60 和 90 d 时 IgE、IL-4 的下降及 IFN- γ 上升两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。甲组治疗 30、60 和 90 d 时 ACT 评分及 FEV₁ 占预计值%变化与乙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 血清总 IgE、IL-4、IFN- γ 、ACT 评分及 FEV₁ 占预计值%比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间 (d)	IgE ($\times 10^3$ IU/L)	IL-4 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	ACT 评分	FEV ₁ 占 预计值(%)
甲组	治疗前	300 \pm 66	205 \pm 42	21 \pm 3	16 \pm 3	71 \pm 6
	治疗后					
	30	171 \pm 39 ^{ab}	150 \pm 37 ^{ac}	25 \pm 6 ^{ac}	22 \pm 2 ^{ab}	91 \pm 6 ^{ab}
	60	116 \pm 15 ^{ab}	107 \pm 22 ^{ab}	37 \pm 6 ^{ab}	24 \pm 1 ^{ab}	92 \pm 7 ^{ab}
	90	100 \pm 26 ^{ab}	101 \pm 14 ^{ab}	48 \pm 6 ^{ab}	24 \pm 1 ^{ab}	97 \pm 7 ^{ab}
乙组	治疗前	302 \pm 67	206 \pm 39	21 \pm 3	16 \pm 3	71 \pm 7
	治疗后					
	30	182 \pm 40 ^a	122 \pm 23 ^a	29 \pm 7 ^a	21 \pm 3 ^a	92 \pm 6 ^a
	60	116 \pm 15 ^a	102 \pm 9 ^a	40 \pm 6 ^a	24 \pm 1 ^a	93 \pm 6 ^a
	90	100 \pm 26 ^a	98 \pm 9 ^a	49 \pm 6 ^a	24 \pm 1 ^a	98 \pm 6 ^a
丙组	治疗前	299 \pm 68	209 \pm 41	21 \pm 3	15 \pm 2	71 \pm 7
	治疗后					
	30	150 \pm 20 ^{ad}	104 \pm 12 ^{ad}	39 \pm 5 ^{ad}	22 \pm 2 ^{ae}	97 \pm 7 ^{ad}
	60	103 \pm 15 ^{ad}	98 \pm 8 ^{ad}	46 \pm 6 ^{ad}	24 \pm 1 ^{ae}	100 \pm 6 ^{ad}
	90	81 \pm 15 ^{ad}	78 \pm 7 ^{ad}	67 \pm 10 ^{ad}	24 \pm 1 ^{ae}	100 \pm 6 ^{ae}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;甲组与乙组比较,^b $P > 0.05$;^c $P < 0.05$;丙组与甲乙组比较,^d $P < 0.05$,^e $P > 0.05$

讨论 岩盐气溶胶疗法的治疗因子是源自空气中饱和的岩盐气溶胶,其微粒大小为 1~5 μm 最为理想,可随人体自然呼吸渗入呼吸道深部,对于微生物的生长和毒力产生抑制作用,改善支气管内容物的流变性,促进黏液廓清,降低血中 IgE 水平,增强人体免疫功能等作用。本研究结果表明,3 组患者治疗后与治疗前对比,血清 IL-4 和 IgE 均明显降低,ACT、IFN- γ 和 FEV₁ 占预计值%均明显升高。盐疗组与 GINA 方案吸入组比较,治疗 30 d 时 IL-4 下降较慢, IFN- γ 上升较慢,但 FEV₁ 占预计值%、ACT 评分、IgE 值变化无差异,提示短期效果(30 d)盐疗组与单独 GINA 吸入组比较可能有差异,需进一步进行研究;但 60 和 90 d 时 IgE 和 IL-4 下

降、IFN- γ 上升及 ACT 评分和 FEV₁ 占预计值%变化,两组比较差异无统计学意义,提示中远期效果(60 和 90 d)无明显差异,均可达到较好的临床治疗效果。盐疗 + GINA 吸入组与盐疗组和 GINA 方案吸入组比较, IgE、IL-4 下降、IFN- γ 上升均较快,显示联合岩盐气溶胶疗法及 GINA 吸入疗法优于二者单独应用,能达到协同效应,效果为最佳。前期研究结果提示,联合应用岩盐气溶胶疗法及 GINA 吸入疗法可使哮喘患者的气道炎症得到迅速控制,末梢血中嗜酸细胞数下降及肺功能改善均更迅速,患者生命质量明显提高^[1]。

在哮喘发病时最重要的免疫异常是辅助 T 淋巴细胞亚群 1 和 2 (Th1/Th2) 比例和功能失衡^[6-7],王俊等^[8]发现, IFN- γ 活性可作为 Th1 功能指标, IL-4 活性可作为 Th2 功能指标,两者分泌水平的平衡基本上代表了 Th1/Th2 功能的稳定, IFN- γ /IL-4 可间接反映 Th1/Th2 变化。哮喘患者血清 IL-4 水平升高, IFN- γ 水平降低,使 Th1/Th2 偏移,进而导致 IgE 合成增加,炎症细胞活化,产生气道急、慢性炎症和高反应性。高小燕和卢慧宇^[9]发现,哮喘患者血清中 IgE 和 Th2 型细胞因子(主要为 IL-4)水平增加与哮喘发病密切相关,降低哮喘患者血清中 IgE 和 IL-4 水平可能是将来治疗哮喘的一种方法。本研究结果显示,盐疗可降低血中 IL-4 水平,升高 IFN- γ 水平,调节 IFN- γ /IL-4 水平,纠正机体 Th1/Th2 偏移,抑制 IgE 合成,调整哮喘患者的免疫功能。

参 考 文 献

- [1] 李红艳,涂力,翁恒,等. 岩盐气溶胶疗法在支气管哮喘治疗中的应用. 中华结核和呼吸杂志,2011,34:70-71.
- [2] Chervinskaya AV, Zilber NA. Halotherapy for treatment of respiratory diseases. J Aerosol Med,1995,8:221-232.
- [3] Faradzheva NA. Efficiency of a combination of haloaerosols and helium-neon laser in the multimodality treatment of patients with bronchial asthma. Probl Tuberk Bolezn Legk,2007,(8):50-53.
- [4] Sokolova Mlu, Ivanova NA, Shabalov NP. Optimal therapy of children with bronchial asthma at Pyatigorsk spa. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult,2007,(3):8-12.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案). 中华结核和呼吸杂志,2008,31:177-185.
- [6] Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. Allergy,2007,62:611-619.
- [7] Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. Eur Respir J, 2007,29:379-389.
- [8] 王俊,韩晓华,杨松柏,等. 肺炎支原体肺炎患儿血清及诱导痰中白细胞介素-4 及 γ -干扰素的测定. 中国实用儿科杂志, 2005,20:543-545.
- [9] 高小燕,卢慧宇. 哮喘患者血清中 IL-4、IL-8 和 IgE 水平的变化和意义. 中国医药指南,2011,9:22-23.

(收稿日期:2012-10-19)

(本文编辑:李文慧)