

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.022

益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片对支气管哮喘伴变应性鼻炎 患儿外周血 Th₁₇/Treg 免疫平衡的影响*

谭燕萍, 李景新, 欧晓华, 陈锡传

(广东省肇庆市广宁县中医院, 广东 肇庆 526300)

摘要:目的 探讨益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎的临床疗效及对患儿外周血 Th₁₇/Treg 免疫平衡的影响。方法 选取医院 2017 年 6 月至 2018 年 3 月收治的患儿 106 例,按入院顺序随机分为试验组(给予益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗)和对照组(给予单纯孟鲁司特钠咀嚼片治疗),各 53 例,疗程均为 3 个月。结果 治疗 3 个月后,试验组患儿治疗总有效率高于对照组(90.57% 比 71.70%, $P < 0.05$);两组患儿肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰值流速(PEF)]均较治疗前升高($P < 0.05$),且试验组显著高于对照组($P < 0.05$);两组患儿血清白细胞介素 17(IL-17)、白细胞介素 6(IL-6)水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),白细胞介素 10(IL-10)水平较治疗前明显升高($P < 0.05$),且试验组上述指标变化幅度均大于对照组($P < 0.05$);两组患儿 CD₈⁺水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),CD₄⁺和 CD₄⁺/CD₈⁺均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且试验组变化幅度较对照组更大($P < 0.05$);两组患儿腹痛腹泻、恶心呕吐、头晕嗜睡的不良反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。结论 益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎,临床疗效显著,可提高肺功能与免疫功能,且不会加重不良反应。

关键词:益生菌;孟鲁司特钠;支气管哮喘;变应性鼻炎;疗效;Th₁₇/Treg;免疫平衡

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0064-04

Effect of Probiotics Combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets on Th₁₇/Treg Immune Balance in Peripheral Blood of Children Patients with Bronchial Asthma Complicated with Allergic Rhinitis

TAN Yanping, LI Jingxin, OU Xiaohua, CHEN Xichuan

(Guangning County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaoqing, Guangdong, China 526300)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of probiotics combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets in the treatment of bronchial asthma complicated with allergic rhinitis and its effect on Th₁₇/Treg immune balance in peripheral blood of children patients. **Methods** Totally 106 children patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis admitted to our hospital from June 2017 to March 2018 were selected and randomly divided into the experimental group(treated with probiotics combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets) and the control group(treated with Montelukast Sodium Chewable Tablets only) according to the order of admission, 53 cases in each group. Both groups were treated for 3 months. **Results** After 3 months of treatment, the total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group(90.57% vs. 71.70%, $P < 0.05$), the lung function indexes of forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in 1 second(FEV₁), peak expiratory flow rate(PEF) in the two groups were higher than those before treatment($P < 0.05$), and those in the experimental group were more significant than those in the control group($P < 0.05$). The levels of serum interleukin-17(IL-17) and interleukin-6(IL-6) in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), while the level of interleukin-10(IL-10) in the two groups was significantly higher than that before treatment($P < 0.05$), and the changes of the above indexes in the experimental group were more significant than those in the control group($P < 0.05$). The level of CD₈⁺ in the two groups was significantly higher than that before treatment($P < 0.05$), while the levels of CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺ in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), and the changes in the experimental group were more significant than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of abdominal pain, diarrhea, nausea and vomiting, dizziness and sleepiness between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Probiotics combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets in the treatment of children patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis have significant clinical efficacy, which can improve lung function and immune function without aggravating adverse reactions.

Key words: probiotics; montelukast sodium; bronchial asthma; allergic rhinitis; efficacy; Th₁₇/Treg; immune balance

支气管哮喘患儿体内常存在辅助性 T 细胞(Th₁)/调节性 T 细胞(Treg)失调^[1]。变应性鼻炎的主要临床表现为早晨、夜晚、接触过过敏原后发作的阵发性喷嚏,大量

流涕,鼻痒,以及单侧或双侧、间歇或持续性的鼻塞等,部分患者伴随嗅觉减退,与支气管哮喘同为临床常见的变态反应性呼吸道疾病,两者的病因与病机具有相关

*基金项目:广东省肇庆市科技创新指导类项目[201704031006]。

第一作者:谭燕萍,女,大学本科,副主任医师,研究方向为小儿呼吸内科学,(电子信箱)893817240@qq.com。

性,常合并发生。调查显示,超过80%的支气管哮喘患儿同时伴发变应性鼻炎^[2]。临床常用治疗药物为孟鲁司特钠,但单用对症状改善效果不佳。益生菌定植于肠道,具有调节宿主全身免疫功能的作用^[3]。本研究中采用益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎,观察其临床疗效及对患儿肺功能、外周血 Th₁₇/Treg 免疫平衡等的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》中支气管哮喘的诊断标准^[4],以及《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》中变应性鼻炎的诊断标准^[5];支气管哮喘慢性发作持续期,且伴随变应性鼻炎间歇发作;家属签署知情同意书。

排除标准:伴有严重的全身性疾病或其他免疫调节功能异常;入组前3个月内服用过免疫增强药;依从性差,中途退出治疗。

病例选择与分组:选取我院2017年6月至2018年3月收治的患儿106例,按入院顺序随机分为试验组和对照组,各53例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n=53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	
			哮喘	鼻炎
试验组	28/25	7.38 ± 2.25	3.28 ± 1.84	4.96 ± 2.09
对照组	31/22	7.43 ± 2.51	3.31 ± 1.69	5.01 ± 2.13
t/χ^2 值	0.344	0.108	0.087	0.122
P 值	0.558	0.914	0.931	0.903

1.2 方法

两组患儿均予以止咳、吸入激素等对症的常规治疗。对照组在此基础上服用孟鲁司特钠咀嚼片(Merck

Sharp & Dohme Ltd., 国药准字 J20130053, 规格为每片4 mg)每次4 mg,每日1次;试验组在对照组基础上加服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司, 国药准字 S10950032, 规格为每粒210 mg)每次210 mg,每日3次。所有患儿均持续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肺功能指标:采用肺功能检测仪检测,包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰值流速(PEF),测量3次,取均值。

外周血 Th₁₇/Treg 相关细胞因子:抽取患儿空腹外周静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素6(IL-6)的含量,采用MK3型酶标仪(芬兰雷勃)检测,试剂盒由上海蓝基公司提供。

T淋巴细胞亚群:检测T淋巴细胞亚群CD₄⁺及CD₈⁺水平,仪器和试剂盒均由上海汇中细胞生物科技有限公司提供。

疗效判定^[6]:症状消失为显效;症状缓解,发病频率降低为有效;症状无有效缓解,发病频率无明显降低为无效。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n=53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	28(52.83)	20(71.43)	5(9.43)	48(90.57)
对照组	20(37.74)	18(33.96)	15(28.30)	38(71.70)
χ^2 值		6.439		6.163
P 值		0.040		0.013

表3 两组患儿肺功能指标变化比较($\bar{X} \pm s$, $n=53$)

组别	FVC(L)				FEV ₁ (%)				PEF(L/s)			
	治疗前	治疗3个月后	t 值	P 值	治疗前	治疗3个月后	t 值	P 值	治疗前	治疗3个月后	t 值	P 值
试验组	2.28 ± 0.72	3.41 ± 0.86	7.335	0.000	1.46 ± 0.63	2.84 ± 0.75	10.257	0.000	3.74 ± 0.88	6.02 ± 0.93	12.964	0.000
对照组	2.26 ± 0.69	0.73 ± 0.05	4.338	0.000	1.49 ± 0.66	2.13 ± 0.82	4.426	0.000	3.76 ± 0.83	5.49 ± 0.87	10.474	0.000
t 值		3.656				4.651				3.030		
P 值		0.000				0.000				0.003		

表4 两组患儿外周血 Th₁₇/Treg 相关细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=53$)

组别	IL-17				IL-6				IL-10			
	治疗前	治疗后3个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后3个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后3个月	t 值	P 值
试验组	53.16 ± 4.89	41.85 ± 4.31	12.632	0.000	121.30 ± 23.57	54.96 ± 12.86	17.987	0.000	30.35 ± 3.11	45.79 ± 4.69	19.974	0.000
对照组	52.97 ± 5.02	47.62 ± 4.29	5.898	0.000	119.63 ± 22.92	68.75 ± 11.92	14.338	0.000	29.87 ± 2.93	36.55 ± 3.62	10.442	0.000
t 值		6.908				5.725				11.354		
P 值		0.000				0.000				0.000		

表5 两组患儿T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n=53$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)				CD ₈ ⁺ (%)				CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺			
	治疗前	治疗后3个月	t值	P值	治疗前	治疗后3个月	t值	P值	治疗前	治疗后3个月	t值	P值
试验组	46.10±3.82	31.52±3.93	19.367	0.000	20.53±2.69	26.01±2.12	11.648	0.000	2.17±0.38	1.39±0.27	12.182	0.000
对照组	46.38±3.72	36.97±4.12	12.341	0.000	20.73±2.52	23.17±1.91	5.618	0.000	2.10±0.41	1.75±0.37	4.614	0.000
t值		6.968				7.246				5.722		
P值		0.000				0.000				0.000		

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), n=53]

组别	腹痛腹泻	恶心呕吐	头晕嗜睡	合计
试验组	1(1.89)	3(5.66)	1(1.89)	5(9.43)*
对照组	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	6(11.32)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.101$, * $P=0.750 > 0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘与变应性鼻炎均为气道变应性疾病,两种疾病的发病,联系紧密,均具有相似的组织学、免疫学、病理学特性^[7]。前者病变发生在下呼吸道,后者病变发生在上呼吸道,由于上下呼吸道解剖结构的密切关系,两种疾病常合并发病^[8],加重发病症状,增加治疗难度。

支气管哮喘伴变应性鼻炎治疗重点在于抑制气道炎症,目前临床常用药物包括孟鲁司特钠等白三烯调节剂、布地奈德等吸入型糖皮质激素、沙美特罗等吸入型长效 β_2 受体激动剂等^[9]。白三烯是支气管哮喘、变应性鼻炎等气道炎症中的重要介质,对支气管平滑肌有极强的收缩作用,可促进黏液的形成和分泌,并增加血管壁的通透性,造成黏膜下组织水肿^[10]。孟鲁司特钠为长效白三烯调节剂,可特异性抑制气道平滑肌上的相关受体,降低气道反应性,缓解慢性炎症,减少黏液分泌,常用于小儿支气管哮喘伴变应性鼻炎的治疗^[11]。肠道菌群的状态与机体的免疫系统关系密切^[12]。双歧杆菌三联活菌胶囊是临床常用的益生菌制剂,益生菌可定植于肠道,维持宿主的微生态平衡,并直接或间接地影响淋巴细胞功能,抑制炎症免疫反应,可用于过敏等免疫失调性疾病的治疗。本研究结果显示,试验组患儿治疗总有效率明显高于对照组患儿,且肺功能相关指标FVC, FEV₁, PEF均明显高于对照组。

支气管哮喘和变应性鼻炎的发病与多种炎症因子、免疫细胞有密切关系。T淋巴细胞是机体免疫功能相关的重要免疫活性细胞,分为CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺等亚群。支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿常出现T淋巴细胞亚群中CD₄⁺和CD₈⁺的动态平衡失调,具体为CD₄⁺和CD₄⁺/CD₈⁺升高,CD₈⁺水平下降,导致机体炎症因子分泌增加,加重气道炎症^[13]。Th₁₇/Treg细胞免疫失衡也与支气管哮喘和变应性鼻炎的发病有关,其中Th₁₇细胞分泌的IL-17和IL-6为促炎因子,可介导中性粒细胞产生炎症反应^[14]。Treg细胞可分泌IL-10等抗炎因

子,因此具有维持免疫平衡的作用。基于以上机制,本研究中通过检测患儿T淋巴细胞亚群CD₄⁺和CD₈⁺水平及外周血血清IL-17, IL-6, IL-10的水平来反映患儿的免疫平衡状态,以评估支气管哮喘与变应性鼻炎的控制情况。本研究结果显示,治疗3个月后,试验组患儿血清IL-17和IL-6水平明显低于对照组,IL-10水平明显高于对照组;试验组患儿CD₄⁺和CD₄⁺/CD₈⁺水平明显低于对照组,CD₈⁺水平明显高于对照组,提示益生菌与孟鲁司特钠咀嚼片联合用药方案可改善支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿的免疫失衡状态和免疫功能,疗效优于单独用药方案。另外,大部分患儿对孟鲁司特钠腹痛腹泻的耐受性较好,不良反应轻微,少部分会出现腹痛腹泻、恶心呕吐、头晕嗜睡等不良反应。本研究结果显示,联合用药较安全,不会增加不良反应。

综上所述,对于支气管伴变应性鼻炎患儿使用益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片可提高临床疗效,调节Th₁₇/Treg免疫平衡,增强患儿肺功能,且不增加不良反应发生风险。但由于本研究纳入样本量有限,对其长期疗效及作用机制还需进一步研究。

参考文献:

- [1] 王君丽, 韩冰, 徐健, 等. 维甲酸对支气管哮喘患者外周血Th₁₇/Treg细胞功能的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(3): 263-266.
- [2] 万弦, 崔玉霞, 黄玉璞, 等. SLIT治疗儿童过敏性哮喘合并变应性鼻炎的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1086-1088.
- [3] 郑跃杰. 益生菌在儿童过敏性疾病的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 114-117.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [5] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [6] 丛闻超, 陈淑丽, 徐亚军, 等. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗支气管哮喘疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2014(s1): 224-225.
- [7] TURAN MI, ERGÜVEN M, ÖZDEMİR M. The evaluation of prenatal and environmental risk factors in children with asthma, allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. Nobel Medicus, 2013, 9(2): 32-37.
- [8] 刘琢扶, 胡娴亭, 冯仙, 等. 变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)2016年修订版解读[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,