doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.013
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.013

成人哮喘慢性持续期肺功能与白三烯水平相关性研究

银维谋，李凤献，韦彩周，韦碧妙，冯广弘，农向阳，覃雪军

(广西壮族自治区人民医院呼吸内科，南宁 530021)

[摘　要]　**目的：**观察机体白三烯水平与成人支气管哮喘慢性持续期肺功能指标第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second，FEV1)/用力肺活量(forced vital capacity，FVC)比值及FEV1值的相关性，探讨白三烯水平对慢性持续期哮喘患者肺功能的影响。**方法：**募集成人慢性持续期哮喘患者96例，所有患者均按常规吸入福莫特罗/布地奈德进行基础治疗。治疗前及治疗后8周用ELISA检测尿白三烯E4(leukotriene E4，LTE4)浓度，用肺功能仪检测患者FVC值及FEV1值。同时募集健康对照者40例，检测尿LTE4水平。比较健康对照者与不同病情严重程度哮喘患者尿LTE4水平的差异，以及FEV1/FVC及FEV1值与尿LTE4水平的相关关系。**结果：**1)轻度持续、中度持续及重度持续期哮喘患者尿LTE4浓度均高于健康对照组($P<0.05$)，且随着病情严重度增加尿LTE4浓度也升高。2)初始治疗前中度持续期患者FEV1/FVC及FEV1值与尿LTE4浓度均呈负相关($P<0.05$)。**结论：**中度持续的哮喘患者肺功能与体内白三烯水平关系更为密切，中、重度持续的哮喘患者初始治疗时加用白三烯受体拮抗剂可能会更快改善肺功能。

[关键词]　支气管哮喘；白三烯；FEV1；FVC；FEV1/FVC

Association between pulmonary function and leukotriene in adult chronic persistent asthmatic patients

YIN Weimou, LI Fengxian, WEI Caizhou, WEI Bimiao, FENG Guanghong, NONG Xiangyang, QIN Xuejun

(Department of Respiratory Diseases, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

Abstract　**Objective:** To investigate the effect of leukotriene levels on the pulmonary function of patients with chronic persistent asthma, and to observe the correlation between concentration of leukotriene E4 (LTE4) in urine and the patients forced expiratory volume in the first second (FEV1)/forced vital capacity (FVC) and FEV1 value. **Methods:** Ninety-six patients of asthma were studied and classified into three groups based on the severity of expiratory airflow limitation: 1) mild persistent asthmatic group (FEV1 >80% predicted) included 40 patients; 2) moderate persistent asthmatic group (FEV1 of 60% to 80% predicted) included 48 patients; and 3) severe persistent asthmatic group (FEV1 <60% predicted) included 8 patients. All patients were used budesonide and

收稿日期 (Date of reception)：2015–07–06

通信作者 (Corresponding author)：覃雪军，Email: snowarmy1@sina.com

基金项目 (Foundation item)：国家自然科学基金项目资助 (81460250) 及广西自然科学基金项目资助 (2012GXNSFAA053128)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81460250) and The Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Zone (2012GXNSFAA053128), P. R. China.

formoterol fumarate powder for inhalation. Before treatment and after treatment for 8 weeks, the concentration of urinary LTE4 were detected by ELISA, FEV1/FVC and FEV1 measured by pulmonary function instrument. At the same time, 40 cases of healthy controls were collected to detect the urinary LTE4. **Results:** 1) urinary LTE4 concentrations in mild, moderate and severe persistent patients were higher than those in healthy control group (P<0.05), and with the severity of the disease, the urinary LTE4 concentration was increased; 2) FEV1/FVC and FEV1 values were negatively correlated (P<0.05) in patients with moderate persistent asthma before budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation treatment. **Conclusion:** The correlation between pulmonary function and leukotriene levels in moderate persistent asthmatic patients was more closely, moderate persistent and severe persistent asthmatic patients would benefit from administrated leukotriene receptor antagonist agents.

Keywords asthma; leukotriene; FEV1; FVC; FEV1/FVC

哮喘是一种以肥大细胞、嗜酸性粒细胞(eosnophils，Eos)和T淋巴细胞浸润为主的慢性变态反应性气道炎症，临床表现为反复发作性喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽。气道高反应性是哮喘患者的特征性改变[1]。白三烯是花生四烯酸经5-脂氧合酶途径代谢产生的一组炎性介质，各种白细胞、巨噬细胞、肥大细胞等均可大量合成白三烯，通过与白三烯受体结合发挥趋化作用，导致炎性反应，促进气管收缩、气道重塑、黏液分泌和Eos聚集，在哮喘时的气道炎症反应过程中起着重要作用[2]。本研究检测哮喘患者尿中白三烯代谢产物白三烯E4(leukotriene E4，LTE4)与肺功能发现中度慢性持续期哮喘患者肺功能与体内白三稀水平相关，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年1月1日至2014年7月31日我科收治的支气管哮喘患者182例，从我院体检中心募集健康对照者40例。纳入标准：1)符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组2008年修订的《支气管哮喘防治指南》相关诊断标准及病情严重程度分级[3]；2)年龄≥15周岁；3)哮喘病史≥6个月，就诊时为慢性持续期。排除标准：1)就诊时处于急性发作期或间歇状态；2)伴有肺炎和/或严重心、肝、肾等疾病患者；3)纳入研究前1个月曾使用全身激素治疗或用过者白三烯受体拮抗药物者；4)妊娠或计划妊娠的女性。

1.2 干预方法

哮喘轻度持续、中度持续及重度持续患者给予福莫特罗/布地奈德160 μg/4.5 μg进行基础治疗，1吸/次，每12 h 1次，疗程8周。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 肺功能测定

哮喘患者分别于治疗前、治疗8周使用德国耶格公司生产的MasterScreen肺功能仪、由同一位接受过肺功能检测培训的医师测定用力肺活量(forced vital capacity，FVC)和第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second，FEV1)。

1.3.2 尿 LTE4 水平测定

健康对照者入组时采集中段尿，哮喘患者分别于治疗前、治疗8周采集中段尿，4 ℃、2 000 rpm离心5 min，收集上清–80 ℃保存，所有患者治疗结束后均通过盲法用ELISA测定尿LTE4水平，测定过程严格按照试剂盒配备的说明书(Cayman Chemical Co.，Ann Arbor，Michigan，USA)操作，每份标本测定2次，结果取平均值。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS 19.0统计学软件进统计学分析，各组性别差异比较用卡方检验，各组年龄差异比较用秩和检验。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，结果采用t检验，单因素方差分析(组间两两比较采用LSD-t检验方法)，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象性别及年龄

研究期间我科总共收治哮喘患者182例，其中8例就诊时处于急性发作期，29例病情为间歇状态，41例服用白三烯受体拮抗剂，8例为妊娠期，均予以排除。纳入研究的患者96例，病情为轻度

持续者40例，中度持续者48例，重度持续者8例，健康对照者40例。各组性别差异无统计学意义，其中中、重度持续者及健康对照者组间年龄差异无统计学意义，而轻度持续者则较中、重度持续者及健康对照者年轻(P<0.01)，见表1。

2.2 各组患者肺功能与尿 LTE4 水平

支气管哮喘轻度持续、中度持续及重度持续期患者治疗前后各组间FEV1/FVC值均有差异，病情越重，FEV1/FVC值越低，用福莫特罗/布地奈德治疗8周后FEV1/FVC均有上升，但各组两两比较差异仍有统计学意义，见表2；各不同病情严重程度组治疗前病情越重，FEV1值越低，治疗8周后FEV1值均有上升，且治疗8周后各组FEV1值差异已无统计学意义，见表3；此外，治疗前病情越重，尿LTE4水平越高，且各不同病情严重程度组尿LTE4水平均高于健康对照组，治疗8周后各组尿LTE4水平均有下降，且轻度持续及中度持续组尿LTE4水平差异已无统计学意义，但低于重度持续组，高于健康对照组，见表4。

表1 各组性别、年龄的比较

Table 1 Comparison of patients' gender and age among groups

组别	例数	中位年龄/岁	性别(男/女，例)
哮喘轻度持续	40	36.5 (25.5~56.0)*	17/23
哮喘中度持续	48	54.5 (45.0~64.0)	22/29
哮喘重度持续	8	59.5 (40.5~67.8)	5/3
健康对照	40	53.5 (43.0~62.8)	22/18

*与中度持续组比较Z=−3.710，P<0.01；与重度持续组比较Z=−2.519，P=0.012，与健康对照组比较Z=−3.076，P=0.002。

表2 各不同病情严重程度患者治疗前后FEV1/FVC比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of patients' FEV1/FVC before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

哮喘组别	n	FEV1/FVC/%			
		治疗前	治疗8周	t值	P值
轻度持续	40	74.79 ± 6.97*	85.24 ± 4.52#	−7.961	<0.01
中度持续	48	66.53 ± 9.61**	77.52 ± 5.74##	−6.792	<0.01
重度持续	8	53.04 ± 7.43	68.34 ± 4.75	−4.910	<0.01
F值		25.728	46.127		
P值		<0.01	<0.01		

进行单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验方法。*与中度持续组及重度持续组比较差异均有统计学意义，P<0.01；**与重度持续组比较差异有统计学意义，P<0.01；#与中度持续组及重度持续组比较差异均有统计学意义，P<0.01；##与重度持续组比较差异有统计学意义P <0.01。

表3 各不同病情严重程度患者治疗前后FEV1比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of patients' FEV1 before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

哮喘组别	n	FEV1/L			
		治疗前	治疗8周	t值	P值
轻度持续	40	1.96 ± 0.54*	2.60 ± 0.61	−4.883	<0.01
中度持续	48	1.64 ± 0.40**	2.41 ± 0.37	−9.989	<0.01
重度持续	8	1.21 ± 0.46	2.23 ± 0.26	−5.377	<0.01
F值		10.751	2.727		
P值		<0.01	0.071		

进行单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验方法。*与中度持续组比较差异有统计学意义，P=0.002；与重度持续组比较差异亦有统计学意义，P<0.01；**与重度持续组比较差异有统计学意义P=0.02。

表4 各不同病情严重程度患者治疗前后尿LTE4水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of patients' urinary LTE4 concentrations before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

哮喘组别	n	尿LTE4水平			
		治疗前	治疗8周	t值	P值
轻度持续	40	156.58 ± 41.68*	119.30 ± 20.54#	−5.829	<0.01
中度持续	48	195.32 ± 49.84**	121.18 ± 23.98##	9.289	<0.01
重度持续	8	374.18 ± 70.53***	247.01 ± 73.17	2.404	0.031
健康对照	40	113.22 ± 27.01			
F值		79.541	69.495		
P值		<0.01	<0.01		

进行单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验方法。*与健康对照组、中度持续组及重度持续组比较差异均有统计学意义，P<0.01；**与健康对照组及重度持续组比较比较差异均有统计学意义，P<0.01；***与健康对照组比较差异有统计学意义，P<0.01。#与健康对照组比较差异有统计学意义，P=0.001；与重度持续组比较差异有统计学意义，P<0.01；##与健康对照组及重度持续组比较差异均有统计学意义，P<0.01。

2.3 不同病情严重程度哮喘患者肺功能与尿 LTE4 水平的相关关系

轻度持续及重度持续患者肺功能FEV1/FVC及FEV1与中段尿LTE4浓度均不相关(图1A-D)；中度持续组用福莫特罗/布地奈德治疗前FEV1/FVC及FEV1与中段尿LTE4水平均呈负水平相关(图1E-F)，而治疗8周后FEV1/FVC及FEV1则与中段尿LTE4水平不再相关(图1G-H)。

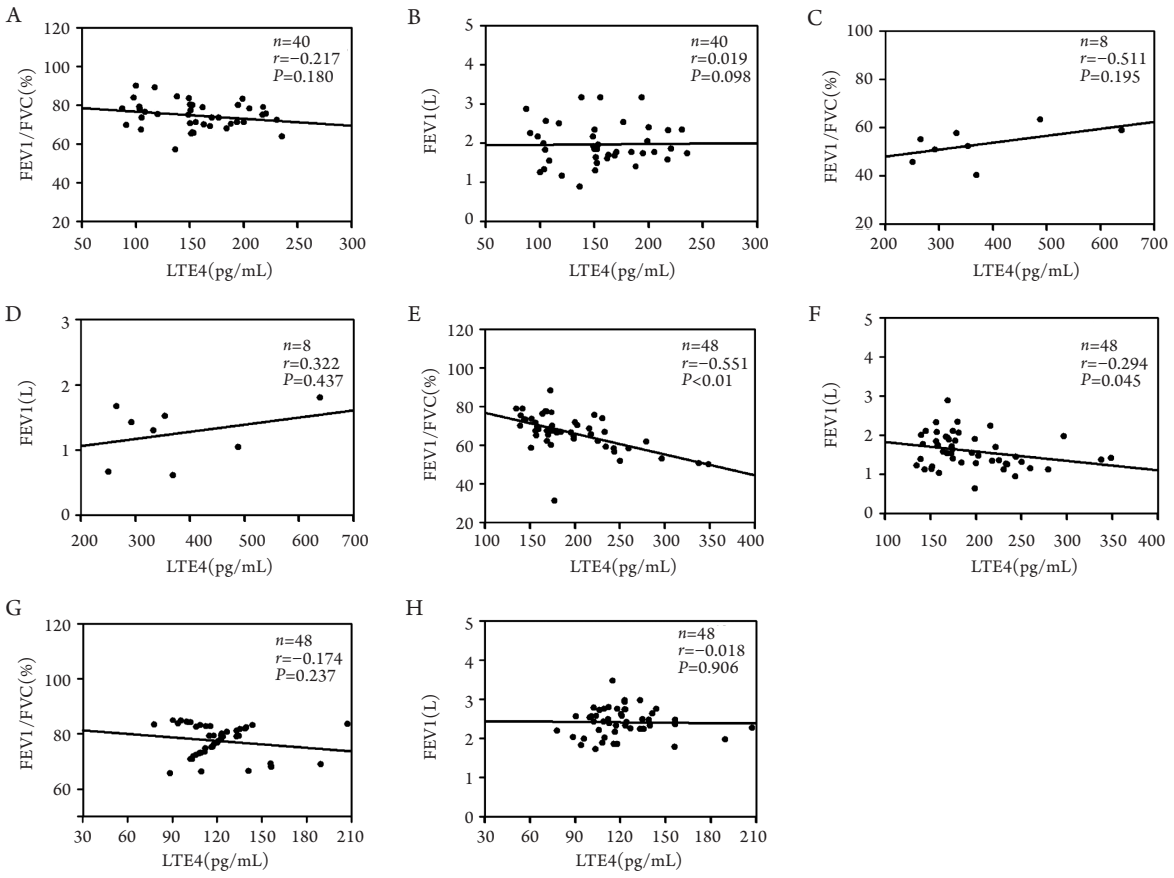


图1 各组FEV1/FVC或FEV1与尿LTE4的相关关系

Figure 1 The correlation between FEV1/FVC or FEV1 and urinary LTE4 concentrations

FEV1/FVC and FEV1 and urinary LTE4 were not relevant with mild, moderate and severe persistent patients, FEV1/FVC and FEV1 values were negatively correlated (P<0.05) in patients with moderate persistent asthma before budesonide and formoterol fumarate powder, after 8 weeks treatment, FEV1/FVC and FEV1 and urinary LTE4 were not relevant.

3 讨论

白三烯是花生四烯酸经5-脂氧酶途径合成代谢产生的脂质介质，包括不稳定的白三稀A4(leukotriene A4，LTA4)、稳定的白三稀B4(leukotriene B4，LTB4)及半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotriene，CysLT)。由于白三烯C4(leukotriene C4，LTC4)、白三烯D4(leukotriene D4，LTD4)和白三稀E4(leukotriene E4，LTE4)分子中都包含了一个硫醚连接的肽，故统称CysLTs。CysLT是主要的生物活性介质，是哮喘发生、发展过程中的主要炎症介质[4]。近年来阻断白三烯的合成或阻断白三烯与其受体的结合成为治疗哮喘的重要方向，利用白三烯受体拮抗剂治疗支气管哮喘更是近年来的研究热点，许多研究[5-7]发现白三烯受体拮抗剂治疗支气管哮喘取得良好的临床效果，尚未见有研究探讨哮喘不同病情严重程度白三烯对肺功能的影响情况。LTE4是人尿中可以测定的CysLTs的主要代谢产物，Christie等[8]发现尿LTE4能反映呼吸道中CysLTs水平。国内有临床研究[9]证实慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD)患者尿LTE4与FEV1/FVC及FEV1均呈负相关，但该研究患者气流阻塞不完全可逆，不同于哮喘患者，且该研究并未对FEV1进行分级讨论。本研究测定哮喘轻度持续、中度持续及重度持续患者尿中LTE4水平，并分析患者主要肺功能指标FEV1/FVC及FEV1与尿中LTE4水平的相关性，以探讨不同哮喘严重程度患者体内白三烯水平对肺功能的影响。鉴于伦理学原因，本研究哮喘患者均按常规方案用福莫特罗/布地奈德吸入治疗[3]，观察时间为8周，治疗前后检测肺功能指标及尿中LTE4水平。结果发现在不同病情严重程度患者中，哮喘发病无性别差异，但中重度持续期患者年龄较轻度持续者大。吸入福莫特罗/布地奈德治疗前轻度持续期、中度持续期及重度持续期患者尿中LTE4水平均高于健康对照者，且病情越重，尿中LTE4水平越高，提示患者体内白三烯参与到哮喘的发病过程中。在中度持续患者吸入福莫特罗/布地奈德治疗前尿中LTE4水平与患者主要肺功能指标FEV1/FVC及FEV1均呈负相关。有趣的是，经吸入福莫特罗/布地奈德治疗8周后，患者FEV1/FVC及FEV1值均明显上升，尿中LTE4水平也有所下降，但仍降不到健康对照者的尿LTE4水平，而即便是中度持续期患者治疗8周后FEV1/FVC及FEV1值也不再与尿中LTE4水平相关，提示在中度持续期哮喘患者体内白三稀水平是导致哮喘发作并影响肺功能的主要炎症介质。本研究发现治疗前后轻度持续期及重度持续期患者主要肺功能指标FEV1/FVC及FEV1与尿中LTE4水平均无显著性相关关系，考虑由于多种炎症细胞介质也参与到哮喘的气道炎症过程中，在轻度持续期哮喘患者体内白三烯水平升高尚不十分显著，体内其它炎症机制影响了哮喘患者的肺功能。而对于重度持续期哮喘患者，虽然体内白三烯水平也明显升高，但患者气道炎症情况更为严重，参与气道炎症的机制更为复杂，患者肺功能更多受到了白三烯以外的炎症机制的影响。此外，由于本研究纳入的重度持续期患者仅有8例，不除外样本量过少对研究结果的影响，我们将在今后的研究中进一步探讨重度持续期哮喘患者体内白三烯水平对肺功能的影响。本研究的结果还发现，不管是轻度持续、中度持续还是重度持续期患者，单用福莫特罗/布地奈德吸入治疗8周后FEV1水平均明显上升并趋于稳定，且三组患者的FEV1水平差异已无统计学意义，而FEV1/FVC水平虽然也有上升，但初始治疗时处于重度持续期的患者仍低于中度持续期患者，中度持续期患者FEV1/FVC水平仍低于轻度持续期患者，进一步证实哮喘治疗是一个长期的过程，需要规律用药，定期监测，对于中重度持续期患者除了吸入福莫特罗/布地奈德作为常规治疗，加用白三烯受体拮抗剂可能更有助于患者肺功能的恢复。

综上所述，由于支气管哮喘的本质是慢性气道炎症，治疗上吸入福莫特罗/布地奈德抑制气道炎症反应固然重要，而哮喘发作时气道炎症反应已经启动，初始治疗加用药物拮抗炎症介质的作用可能更有利于控制症状及改善患者肺功能。

参考文献

1. Elias JA, Lee CG, Zheng T, et al. New insights into the pathogenesis of asthma[J]. J Clin Invest, 2003, 111(3): 291-297.
2. Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study[J]. Clin Ther, 2014, 36(4): 526-533.
3. 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
   Chinese Medical Association of Respiratory Disease Branch Asthma Study Group. The guideline for the prevention and treatment of

bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2008, 31(3): 177-185.

4. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, et al. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma[J]. J Asthma, 2013, 50(9): 922-931.
5. Capriles Hulett A, Yibirin MG, Garcia A, et al. Montelukast for the high impact of asthma exacerbations in Venezuela: a practical and valid approach for Latin America?[J]. World Allergy Organ J, 2014, 7(1): 20.
6. Keast SL, Thompson D, Farmer K, et al. Impact of a prior authorization policy for montelukast on clinical outcomes for asthma and allergic rhinitis among children and adolescents in a state Medicaid program[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2014, 20(6): 612-621.
7. Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study[J]. Clin Ther, 2014, 36(4): 526-533.
8. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, et al. Increased urinary LTE4 excretion following inhalation of LTC4 and LTE4 in asthmatic subjects[J]. Eur Respir J, 1994, 7(5): 907-913.
9. 夏阳, 白冲, 徐永健. 慢性阻塞性肺疾病患者尿白三烯E4变化[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(7): 987-988.
XIA Yang, BAI Chong, XUE Yongjian. The change of urinary leukotriene E4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2011, 16(7): 987-988.

本文引用： 银维谋, 李凤献, 韦彩周, 韦碧妙, 冯广弘, 农向阳, 覃雪军. 成人哮喘慢性持续期肺功能与白三烯水平相关性研究[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(8): 1487-1492. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.013

Cite this article as: YIN Weimou, LI Fengxian, WEI Caizhou, WEI Bimiao, FENG Guanghong, NONG Xiangyang, QIN Xuejun. Association between pulmonary function and leukotriene in adult chronic persistent asthmatic patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(8): 1487-1492. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.013