

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.006

呼吸系统疾病专题

# 益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠治疗肥胖型哮喘患儿的效果及其对 Th17/Treg、T-bet/GATA-3 表达、瘦素的影响

臧春辉, 李矢云, 张温, 修林英, 陈赢, 王淑玉



基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20211653)

作者单位: 050082 石家庄, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院儿科

通信作者: 王淑玉, E-mail: wshuyu0926@126.com

**【摘要】** 目的 探讨益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠治疗肥胖型哮喘患儿的效果及机制。方法 选取 2020 年 9 月—2023 年 4 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院儿科收治肥胖型哮喘患儿 90 例, 按随机数字表法分为 3 组, 每组 30 例, 均采取孟鲁司特钠常规治疗, 于此基础上对照 1 组加用益生菌, 对照 2 组加用维生素 D, 观察组加用益生菌、维生素 D。观察患儿疗效、安全性及治疗前后肺功能[第 1 秒用力呼气容积占预测值百分比( $FEV_1\%$ pred)、呼气一氧化氮( $FeNO$ )、呼气流速峰值占预测值百分比( $PEF\%$ pred)]、Th17/Treg 细胞因子[白介素-10(IL-10)、白介素-6(IL-6)、白介素-17(IL-17)]、T 细胞中 T-box(T-bet)/GATA 结合蛋白 3(GATA-3) 表达、Th1/Th2 细胞因子[白介素-4(IL-4)、 $\gamma$  干扰素( $IFN-\gamma$ )、 $IFN-\gamma/IL-4$ ]、脂肪细胞因子[瘦素、脂联素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)]变化。结果 观察组总有效率(100.00%)与对照 1 组(90.00%)、对照 2 组(86.67%)比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后观察组  $PEF\%$ pred、 $FEV_1\%$ pred 显著高于对照 1 组、对照 2 组,  $FeNO$  低于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=19.134/<0.001$ 、 $9.613/<0.001$ 、 $14.069/<0.001$ ), 血清 IL-6、IL-17 水平低于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=27.374/<0.001$ 、 $45.591/<0.001$ ), IL-10 水平高于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=58.689/<0.001$ ); T-bet、T-bet/GATA-3 高于对照 1 组、对照 2 组, GATA-3 低于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=14.137/<0.001$ 、 $92.423/<0.001$ 、 $13.984/<0.001$ ); 血清  $IFN-\gamma$ 、 $IFN-\gamma/IL-4$  水平高于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=103.381/<0.001$ 、 $749.586/<0.001$ ), IL-4 水平低于对照 1 组、对照 2 组( $F/P=114.110/<0.001$ ), 而对照 1 组、对照 2 组上述指标比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ); 治疗后血清瘦素、vaspin 水平观察组 $<$ 对照 1 组 $<$ 对照 2 组( $F/P=69.470/<0.001$ 、 $17.835/<0.001$ ), 脂联素水平观察组 $>$ 对照 1 组 $>$ 对照 2 组( $F/P=47.148/<0.001$ )。结论 益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠治疗可改善肥胖型哮喘患儿肺功能, 对脂肪细胞因子、T-bet/GATA-3 表达、Th1/Th2 及 Th17/Treg 细胞产生调控作用, 疗效确切。

**【关键词】** 哮喘; 肥胖; 益生菌; 维生素 D; 孟鲁司特钠**【中图分类号】** R725.6; R453.3 **【文献标识码】** A

**The efficacy of probiotics and vitamin D assisted montelukast sodium in the treatment of obese children with asthma and its effects on Th17/Treg, T-bet/GATA-3 expression, and leptin** Zang Chunhui, Li Shiyun, Zhang Wen, Xiu Linying, Chen Ying, Wang Shuyu. Department of Pediatrics, the 980th Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Hebei Province, Shijiazhuang 050082, China

Corresponding author: Wang Shuyu, E-mail: wshuyu0926@126.com

Funding program: Scientific Research Fund Project of Hebei Provincial Health Commission (20211653)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects and mechanisms of probiotics and vitamin D assisted montelukast sodium in the treatment of obese children with asthma. **Methods** A total of 90 obese asthmatic children were selected from the Pediatric Department of the 980th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from September 2020 to April 2023, and were randomly divided into three groups of 30 cases each. All groups received conventional treatment with montelukast sodium, and on this basis, group 1 was given probiotics, group 2 was given vitamin D, and the observation group was given probiotics and vitamin D. Observe the efficacy and safety of the children, as well as the changes in lung function before and after treatment[percentage of forced expiratory volume in one second ( $FEV_1\%$ ) pred, exhaled nitric oxide ( $FeNO$ ), percentage of peak expiratory flow ( $PEF\%$ ) pred], Th17/Treg cytokines [interleukin-10 (IL-10),

interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17)], T-box (T-bet)/GATA binding protein 3 (GATA-3) expression of T cells, Th1/Th2 cytokines [interleukin-4 (IL-4), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), IFN- $\gamma$ /IL-4], adipocytokines [leptin, adiponectin, serine protease inhibitor (vaspin)]. **Results** The total effective rate of the observation group was 100.00%, which was not significantly different from that of the control group 1 and control group 2 (90.00% and 86.67%, respectively) ( $P>0.05$ ); after treatment, the PEF% pred and FEV<sub>1</sub>% pred of the observation group were higher than those of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=19.134/<0.001$  and  $9.613/<0.001$ ), and FeNO, the serum levels of IL-6 and IL-17 were lower than those of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=14.069/<0.001, 27.374/<0.001, 45.591/<0.001$ ), while the serum level of IL-10 was higher than that of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=58.689/<0.001$ ); the T-bet and T-bet/GATA-3 levels were higher than those of the control group 1 and control group 2, while the GATA-3 level was lower than that of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=14.137/<0.001, 92.423/<0.001, 13.984/<0.001$ ); the serum levels of IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ /IL-4 were higher than those of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=103.381/<0.001$  and  $749.586/<0.001$ ), while the serum level of IL-4 was lower than that of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=114.110/<0.001$ ); there was no significant difference in the above indicators between the control group 1 and control group 2 (all  $P>0.05$ ); after treatment, the serum levels of leptin and vaspin in the observation group were lower than those of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=69.470/<0.001$  and  $17.835/<0.001$ ), while the adiponectin level in the observation group was higher than that of the control group 1 and control group 2 ( $F/P=47.148/<0.001$ ). **Conclusion** Probiotics and vitamin D assisted montelukast sodium treatment can improve lung function in obese children with asthma, regulate adipocyte cytokines, T-bet/GATA-3 expression, Th1/Th2, and Th17/Treg cells, and have a definite therapeutic effect.

**【Key words】** Asthma; Obesity; Probiotics; Vitamin D; Montelukast sodium

儿童肥胖型哮喘是哮喘的一种临床表型, 研究显示, 糖皮质激素及长效  $\beta$  受体激动剂的应用在小儿肥胖型哮喘治疗中效果并不理想<sup>[1-3]</sup>。研究报道, 与正常体质量指数 (BMI) 的哮喘患儿比较, 肥胖型哮喘人群存在高炎症反应性、临床症状严重、预后效果不佳等特点<sup>[4]</sup>。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂, 具有抗炎及缓解平滑肌痉挛作用; 而维生素 D 是一种免疫调节物质, 可抑制炎症细胞因子及趋化因子分泌。有学者认为, 哮喘的发病多由过敏反应引起, 而益生菌可调控过敏反应, 降低过敏引起的细胞激素反应<sup>[5]</sup>。鉴于此, 本研究初次尝试在常规治疗的同时将益生菌与维生素 D 联合用于肥胖型哮喘患儿, 以期为临床治疗提供循证医学证据, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2020 年 9 月—2023 年 4 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院儿科收治肥胖型哮喘患儿 90 例, 以随机数字表法分为 3 组, 各 30 例。3 组患儿临床资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.$

05), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准 (2020-KY-118), 患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: 年龄  $\geq 6$  岁, 能正常沟通交流, 配合完成各项检查; 符合 2020 年版支气管哮喘防治指南<sup>[6]</sup>, BMI  $> 21 \text{ kg/m}^2$ , 确诊为肥胖型哮喘; 无其他急慢性严重疾病。(2) 排除标准: 哮喘急性发作期; 合并其他呼吸系统疾病; 药物过敏者; 存在支气管扩张、肺结核等相关疾病; 合并精神疾病者; 未完成方案实施及数据收集者。

1.3 治疗方法 患儿均给予布地奈德福莫特罗常规治疗, 同时予孟鲁司特钠 (扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, 5 mg) 5 mg 口服, 每晚 1 次。于此基础上对照 1 组加用益生菌 (双歧杆菌三联活菌胶囊, 晋城海斯药业有限公司, 210 mg) 210 mg 口服, 3 次/d。对照 2 组加用维生素 D 滴剂 (国药控股星鲨制药, 400 单位) 400 单位口服, 1 次/d。观察组加用益生菌、维生素 D, 方法同对照 1、2 组。3 组均连续用药 3 个月。

表 1 3 组肥胖型哮喘患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data among three groups of obese children with asthma

资料	对照 1 组 (n=30)	对照 2 组 (n=30)	观察组 (n=30)	$F/\chi^2$ 值	P 值
男/女 (例)	13/17	16/14	18/12	1.692	0.429
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	8.97 $\pm$ 1.00	9.10 $\pm$ 1.32	9.32 $\pm$ 1.12	0.705	0.497
病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	3.24 $\pm$ 0.98	3.13 $\pm$ 1.32	3.03 $\pm$ 1.10	0.254	0.776
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.68 $\pm$ 0.71	23.74 $\pm$ 0.67	24.10 $\pm$ 1.00	2.378	0.099
哮喘家族史 [例 (%)]	1 (3.33)	3 (10.00)	2 (6.67)	1.071	0.585
哮喘发作频率 ( $\bar{x} \pm s$ , 次/月)	3.11 $\pm$ 1.01	2.98 $\pm$ 0.75	3.00 $\pm$ 0.96	0.176	0.839

### 1.4 观测指标与方法

1.4.1 肺功能指标检测:治疗前后通过肺功能测定仪(FGY-200,济南爱来宝公司)测定患儿第 1 秒用力呼气容积占预测值百分比(FEV<sub>1</sub>%pred)、呼出气一氧化氮(FeNO)、呼气流速峰值占预测值百分比(PEF%pred)。

1.4.2 血清 Th17/Treg 细胞因子检测:取治疗前后患儿静脉血 2 ml,离心获取上层血清,酶联免疫吸附法检测白介素-10(interleukin-10, IL-10)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-17(interleukin-17, IL-17),试剂盒购于南京信帆生物公司。

1.4.3 血清转录因子表达测定:上述静脉血,细胞分离培养,收集上清液与细胞沉淀,采用反转录聚合酶链反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)法测定 T 细胞 T-box(T-bet)/GATA 结合蛋白 3(GATA-3)表达强度,严格按操作规范完成。

1.4.4 血清 Th1/Th2 细胞因子检测:上述静脉血,采用 ELISA 法测定  $\gamma$  干扰素(interferon gamma, IFN- $\gamma$ )、白介素-4(interleukin-4, IL-4)血清水平,计算 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值,试剂盒购于南京信帆生物公司。

1.4.5 血清脂肪细胞因子检测:上述静脉血,采用 ELISA 法测定瘦素、脂联素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose-specific serine protease inhibitor, vaspin),试剂盒购于上海仁捷生物科技公司,严格按操作说明完成。

1.4.6 安全性观察:统计患儿在治疗期间出现的不良反应。

1.5 疗效评价标准<sup>[7]</sup> 临床控制:无哮喘症状,肺部无哮鸣音,且憋喘等症状积分降低>95%;显效:偶有轻度哮喘症状,肺部偶闻哮鸣音,无需用药,临床症状积分降低>70%~95%;有效:症状及哮鸣音发作次数减少或减轻,临床症状积分降低 30%~70%;无效:未达上述标准。临床控制、显效、有效计入总有效。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 27.0 软件处理数据。正态分布计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较行单因素方差分析,两两比较采用

LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组治疗疗效比较 观察组总有效率(100.00%)与对照 1 组(90.00%)、对照 2 组(86.67%)比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.2 3 组肺功能指标比较 治疗前,3 组 PEF%pred、FEV<sub>1</sub>%pred、FeNO 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,3 组 PEF%pred、FEV<sub>1</sub>%pred 升高,FeNO 降低,且观察组升高/降低幅度大于对照 1 组、对照 2 组(*P*均<0.01),而对照 1 组、对照 2 组比较差异无统计学意义(*t*/*P*=0.617/0.540、0.789/0.433、0.502/0.618),见表 3。

2.3 3 组血清 Th17/Treg 细胞因子比较 治疗前,3 组血清 IL-6、IL-17、IL-10 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,3 组血清 IL-6、IL-17 水平降低,IL-10 水平升高,且观察组降低/升高幅度大于对照 1 组、对照 2 组(*P*均<0.01),而对照 1 组、对照 2 组比较差异无统计学意义(*t*/*P*=0.366/0.715、1.335/0.185、1.218/0.227),见表 4。

表 3 3 组肥胖型哮喘患儿肺功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of lung function indicators among three groups of obese children with asthma

组别	时间	PEF%pred (%)	FEV <sub>1</sub> %pred (%)	FeNO(ppb)
对照 1 组 (n=30)	治疗前	75.89±3.46	79.56±3.17	20.47±3.96
	治疗后	85.52±4.28	90.36±4.20	17.10±2.62
对照 2 组 (n=30)	治疗前	77.06±4.00	81.02±4.00	19.87±4.23
	治疗后	84.94±3.68	91.05±3.15	16.76±3.11
观察组 (n=30)	治疗前	76.38±4.12	80.65±3.76	19.54±4.11
	治疗后	90.36±3.13	94.11±3.12	13.36±3.29
<i>t</i> / <i>P</i> 对照 1 组内值		9.584/<0.001	11.242/<0.001	3.887/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 对照 2 组内值		7.941/<0.001	10.790/<0.001	3.245/ 0.002
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		14.799/<0.001	15.089/<0.001	6.430/<0.001
<i>F</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		19.134/<0.001	9.613/<0.001	14.069/<0.001

2.4 3 组血清转录因子表达比较 治疗前,3 组 T-bet、GATA-3、T-bet/GATA-3 表达强度比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 3 个月后,3 组 T-bet、T-bet/

表 2 3 组肥胖型哮喘患儿疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of therapeutic effects among three groups of obese children with asthma

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照 1 组	30	14(46.67)	10(33.33)	3(10.00)	3(10.00)	90.00
对照 2 组	30	11(36.67)	11(36.67)	4(13.33)	4(13.33)	86.67
观察组	30	16(53.33)	9(30.00)	5(16.67)	0	100.00
<i>U</i> / $\chi^2$ 值				<i>U</i> =1.927		$\chi^2$ =4.028
<i>P</i> 值				0.588		0.134

表 4 3 组肥胖型哮喘患儿 Th17/Treg 细胞因子比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

Tab.4 Comparison of Th17/Treg Cytokines in Three Groups of Obese Asthmatic Children

组别	时间	IL-6	IL-17	IL-10
对照 1 组 (n=30)	治疗前	110.36±18.47	53.61±6.59	25.65±3.02
	治疗后	59.54± 9.35	41.65±5.10	36.57±5.00
对照 2 组 (n=30)	治疗前	113.10±15.7	51.58±9.12	26.87±4.15
	治疗后	58.77± 8.46	40.32±4.76	38.00±4.96
观察组 (n=30)	治疗前	112.65±19.24	52.33±8.64	24.96±3.78
	治疗后	45.32± 7.16	31.23±3.85	48.63±4.12
t/P 对照 1 组内值		13.446/<0.001	7.861/<0.001	10.239/<0.001
t/P 对照 2 组内值		16.686/<0.001	5.995/<0.001	9.426/<0.001
t/P 观察组内值		17.964/<0.001	12.218/<0.001	23.187/<0.001
F/P 治疗后组间值		27.374/<0.001	45.591/<0.001	58.689/<0.001

GATA-3 表达强度升高, GATA-3 表达强度降低, 且观察组升高/降低幅度大于对照 1 组、对照 2 组 ( $P$  均 < 0.01), 而对照 1 组、对照 2 组比较差异无统计学意义 ( $t/P = 0.737/0.464, 1.556/0.124, 0.825/0.411$ ), 见表 5。

表 5 3 组肥胖型哮喘患儿转录因子表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.5 Comparison of Transcription Factor Expression in Three Groups of Obese Asthma Children

组别	时间	T-bet	GATA-3	T-bet/GATA-3
对照 1 组 (n=30)	治疗前	0.25±0.09	0.58±0.13	0.43±0.12
	治疗后	0.34±0.12	0.43±0.12	0.79±0.23
对照 2 组 (n=30)	治疗前	0.24±0.10	0.60±0.15	0.40±0.15
	治疗后	0.36±0.11	0.41±0.12	0.88±0.26
观察组 (n=30)	治疗前	0.23±0.08	0.57±0.14	0.40±0.10
	治疗后	0.48±0.10	0.29±0.09	1.66±0.32
t/P 对照 1 组内值		3.286/ 0.002	4.643/<0.001	7.601/<0.001
t/P 对照 2 组内值		4.421/<0.001	5.418/<0.001	8.759/<0.001
t/P 观察组内值		10.693/<0.001	9.215/<0.001	20.585/<0.001
F/P 治疗后组间值		14.137/<0.001	13.984/<0.001	92.423/<0.001

2.5 3 组血清 Th1/Th2 细胞因子比较 治疗前, 3 组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IFN- $\gamma$ /IL-4 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 3 个月后, 3 组血清 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4 水平升高, IL-4 水平降低, 且观察组升高/降低幅度大于对照 1 组、对照 2 组 ( $P$  均 < 0.01), 而对照 1 组、对照 2 组比较差异无统计学意义 ( $t/P = 0.392/0.696, 1.341/0.183, 1.557/0.124$ ), 见表 6。

2.6 3 组血清脂肪细胞因子比较 治疗前, 3 组血清瘦素、脂联素、vaspin 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 3 个月后, 3 组血清瘦素、vaspin 水平降低, 脂联素水平升高, 且血清瘦素、vaspin 水平观察组 <

表 6 3 组肥胖型哮喘患儿 Th1/Th2 细胞因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.6 Comparison of Th1/Th2 cytokines in three groups of obese children with asthma

组别	时间	IFN- $\gamma$ (ng/L)	IL-4 ( $\mu\text{g/L}$ )	IFN- $\gamma$ /IL-4
对照 1 组 (n=30)	治疗前	129.28±16.32	28.65±4.57	4.51±1.00
	治疗后	154.69±17.63	18.15±3.56	8.52±2.32
对照 2 组 (n=30)	治疗前	127.10±13.47	26.74±5.10	4.75±1.24
	治疗后	152.97±19.54	16.76±4.00	9.13±2.18
观察组 (n=30)	治疗前	129.10±15.69	28.32±4.98	4.56±1.18
	治疗后	216.98±21.57	6.54±1.74	33.18±3.69
t/P 对照 1 组内值		5.793/<0.001	9.928/<0.001	8.694/<0.001
t/P 对照 2 组内值		5.970/<0.001	8.434/<0.001	9.566/<0.001
t/P 观察组内值		18.046/<0.001	22.614/<0.001	40.463/<0.001
F/P 治疗后组间值		103.381/<0.001	114.110/<0.001	749.586/<0.001

对照 1 组 < 对照 2 组, 脂联素水平观察组 > 对照 1 组 > 对照 2 组 ( $P$  均 < 0.05), 见表 7。

表 7 3 组肥胖型哮喘患儿脂肪细胞因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.7 Comparison of adipocyte cytokines in three groups of obese children with asthma

组别	时间	瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )	脂联素 (pg/L)	vaspin ( $\mu\text{g/L}$ )
对照 1 组 (n=30)	治疗前	17.65±2.32	22.36±3.10	1.56±0.65
	治疗后	12.43±1.96	45.36±4.52	1.03±0.21
对照 2 组 (n=30)	治疗前	18.11±3.12	21.47±3.25	1.49±0.57
	治疗后	15.65±2.10	40.02±5.19	1.24±0.30
观察组 (n=30)	治疗前	19.32±2.96	20.97±3.57	1.52±0.62
	治疗后	10.12±1.32	53.26±6.11	0.89±0.15
t/P 对照 1 组内值		9.413/<0.001	22.985/<0.001	4.250/<0.001
t/P 对照 2 组内值		3.853/<0.001	16.592/<0.001	2.126/ 0.038
t/P 观察组内值		15.548/<0.001	24.993/<0.001	5.410/<0.001
F/P 治疗后组间值		69.470/<0.001	47.148/<0.001	17.835/<0.001

2.7 3 组不良反应比较 治疗期间, 3 组患儿均未见明显不良反应, 且肝肾功能正常。

### 3 讨论

目前, 流行病学调查发现, 儿童哮喘与肥胖存在一定关联性<sup>[8]</sup>。儿童哮喘国际共识及全球防治倡议提出, 肥胖是哮喘发生的高危因素, 且研究发现, 肥胖型哮喘采用标准药物治疗反应性较差<sup>[9]</sup>。因此, 寻求更有效的儿童肥胖型哮喘控制方法, 减轻哮喘对儿童生长发育及生活质量的影响成为临床亟待解决的问题。

研究报道, 脂肪组织堆积过多会产生多种炎性细胞因子, 加剧肺部炎症反应; 同时, 肥胖会导致脂肪细胞肥大, 促使人体肺部脂肪组织释放大量的巨噬细胞从而产生病理损害, 增加哮喘风险<sup>[10]</sup>。孟鲁司特钠是临床较为常用的白三烯受体拮抗剂, 能有效抑制并防控嗜酸性粒细胞浸润, 改善炎症反应, 减轻气道高反应性。同时, 有研究显示, 哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制、肺功能及免疫功能存在明显相关性<sup>[11]</sup>。



维生素 D 是人体必需的类固醇衍生物,2007 年美国流行病学调查显示,维生素 D 匮乏多发生于肥胖者,且其也是哮喘发病流行人群,从而提出维生素 D 缺乏引起哮喘发病率升高的假说<sup>[12]</sup>。近年来,临床将维生素 D3 应用于哮喘的治疗取得了明显效果,如患者肺功能改善、临床症状得以控制等<sup>[13]</sup>。除此之外,益生菌作为对宿主有益的一类活性微生物可降低由过敏反应引发的细胞激素反应,在改善过敏体质的同时,可增强哮喘患者肺部免疫,提高呼吸道防御能力。由此,本研究尝试将维生素 D 与益生菌联合应用于肥胖型哮喘患儿,结果显示观察组总有效率高于对照 1、2 组,可见联合治疗方案可通过多途径对哮喘患儿产生作用,进一步强化治疗效果,但经统计学比较,3 组差异并无统计学意义,考虑可能与本研究选例过少有关。本研究中观察组肺功能优于对照 1、2 组,分析原因在于,外源性补充维生素 D 可提高呼吸道纤毛运动能力,清除呼吸道内分泌物,保持气道通畅,并可增强巨噬细胞吞噬能力,降低气道及肺部炎症反应,改善肺功能;加用益生菌可进一步发挥过敏反应及免疫平衡调控作用,从而增强呼吸道防御能力,减轻哮喘病情,改善肺功能。

研究显示,哮喘发生、进展与 Th17/Treg 细胞免疫失衡相关,其中 Th17 细胞可分泌大量 IL-6、IL-17 等促炎因子,可通过中性粒细胞介导产生炎症反应,Treg 细胞可分泌 IL-10 等抗炎因子,保持免疫平衡<sup>[14]</sup>。耿珊珊<sup>[15]</sup>研究显示,血清维生素 D 与变应性鼻炎患者 Th17/Treg 细胞失衡存在相关性,而维生素 D 缺乏可造成 Th17/Treg 失衡,引发过敏性鼻炎。另有研究报道,维生素 D 可通过对 Th17、Treg 细胞的调控而发挥对 Graves 病的治疗作用<sup>[16]</sup>。同时,研究报道,益生菌辅助治疗能提升呼吸系统疾病患者 T 淋巴细胞免疫功能<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组 Th17/Treg 细胞水平优于对照 1 组、2 组,可见益生菌与维生素 D 联合有助于 Th17/Treg 细胞免疫维持动态平衡,考虑原因在于,益生菌可通过调控调节性 T 细胞的分化、增殖而维持 Th17/Treg 细胞免疫平衡,而加用维生素 D 可进一步强化对 Th17/Treg 细胞免疫的调控作用。

另外,研究证实,脂肪组织增加会造成血清促炎因子、肥胖因子水平剧增,引起气道高反应性<sup>[18]</sup>。有研究显示,肥胖因子瘦素水平提高可能与小儿哮喘相关<sup>[19]</sup>。肥胖患儿瘦素分泌增加,脂联素分泌减少,造成 Th1 细胞的典型特征性细胞因子 IFN- $\gamma$  水平下降,IL-4 分泌增加,加重气道及肺部炎症反应。动物实验发现,维生素 D 可促进脂肪细胞分化,而益生菌可通过肠道菌群调节而促进营养物质吸收和健康消化,产生脂肪细胞因子调控作用<sup>[20]</sup>。另有研究认为,Th1/

Th2 失衡在哮喘发病机制中占据重要地位<sup>[21]</sup>。本研究发现,治疗后观察组 Th1/Th2 细胞因子及脂肪细胞因子较对照 1 组、2 组得到明显改善,原因在于,益生菌可对肠道黏膜免疫的成熟、发育发挥调控作用,提升 Th1/Th2 免疫细胞活性,促进 IFN- $\gamma$  表达,抑制过敏性 Th2 反应及 IL-4 分泌,减轻免疫炎症反应;维生素 D 可对 T 淋巴细胞、单核—巨噬细胞产生调控,从而发挥炎症反应抑制作用,降低 IL-4 水平;同时二者可促进脂肪细胞因子分化,进一步减轻肥胖对哮喘病情的影响。另有研究显示,T-bet 表达缺陷可抑制 Th1 细胞的分化,造成 IFN- $\gamma$  生成减少,并可促使 Th2 细胞优势表达,Th2 细胞因子释放剧增,从而引起哮喘发作<sup>[22]</sup>。GATA-3 被认为是结合于 T 淋巴细胞受体的基因增强因子,可对 Th2 产生调控,释放大量的 IL-4,参与哮喘气道炎症反应的发生和进展过程。本研究发现,观察组 T-bet、T-bet/GATA-3 水平高于对照 1 组、2 组,GATA-3 低于对照 1 组、2 组,表明益生菌联合维生素 D 可通过对脂肪细胞因子、T-bet/GATA-3 表达的调控而逆转 Th1/Th2 功能失衡,从而发挥对儿童哮喘的防治作用,但具体机制和作用途径还需今后进一步深入探究。

综上,益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠治疗可通过对脂肪细胞因子、T-bet/GATA-3 表达的调控而逆转 Th1/Th2 功能失衡,维持 Th17/Treg 细胞免疫平衡,对儿童肥胖型哮喘产生防治作用,疗效确切。但本研究每组仅 30 例,小样本研究可能会对研究结果造成一定偏倚,今后还需多中心、大样本的前瞻性研究,以为临床采用益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠的治疗方案提供更多循证医学证据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

臧春辉:设计研究方案,论文撰写;李矢云:提出研究思路,分析试验数据;张温:实施研究过程,论文审核;修林英:实施研究过程,资料搜集整理;陈赢:论文修改,进行统计学分析;王淑玉:课题设计,论文审核

**参考文献**

- [1] Fainardi V, Passadore L, Labate M, et al. An overview of the obese-asthma phenotype in children[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2): 636. DOI: 10.3390/ijerph19020636.
- [2] 罗丽. 孟鲁司特钠布地奈德联合维生素 D 治疗肥胖型哮喘患儿的效果及对 C-ACT 和肺功能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(5): 1077-1080. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.05.033.
- [3] Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2020, 36(32): 118-127. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.002.
- [4] Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, et al. Obesity-related asthma in children and adolescents[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6

- (10):713-724.DOI:10.1016/S2352-4642(22)00185-7.
- [5] 李芳冬,李超乾.益生菌和灭活益生菌在哮喘防治中的研究进展[J].国际呼吸杂志,2022,42(22):1746-1750.DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20220721-00630.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [7] 唐鸿,翟慧媛,方小谦,等.钩薄过敏煎联合贴敷治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对 IL-4、IFN- $\gamma$ 、FeNO 和 CaNO 的影响[J].中医药学报,2022,50(2):72-77. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220040.
- [8] Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: An Update[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21(12):46-51. DOI: 10.1007/s11882-021-01024-9.
- [9] Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(2):455-465. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.765.
- [10] Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, et al. Obesity and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(4):685-693. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
- [11] 邱萌.支气管哮喘患儿血清维生素 D 与气道呼吸参数关系及对预后的影响[J].河北医学,2021,27(8):1339-1343. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2021.08.023.
- [12] Malden S, Gillespie J, Hughes A, et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2021, 22(3):1023-1027. DOI: 10.1111/obr.13129.
- [13] 张梦洁,唐继红.口服益生菌对慢性阻塞性肺病患者肠道菌群和肺功能及预后的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(7):803-805,809. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202107011.
- [14] 江璇,叶焰,丘梅清,等.支气管哮喘患者血清 CCR5、eotaxin 水平变化及其对免疫 Th17、Treg 细胞平衡的影响[J].免疫学杂志,2021,37(11):1001-1006. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210141.
- [15] 耿珊珊.变应性鼻炎患者血清维生素 D 与 Treg/Th17 细胞的相关性研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [16] Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, et al. Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(12):1113-1121. DOI: 10.1002/kjm2.12441.
- [17] Westfall S, Caracci F, Zhao D, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors [J]. Brain Behav Immun, 2021, 18(33):350-368. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.013.
- [18] 韩静,赵锐恒,王建新,等.超重或肥胖对哮喘患者气道炎症、哮喘控制水平及中医体质的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(8):1023-1026,1033. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.08.001.
- [19] 崔一帆,董明明,胡丹,等.血清趋化素、瘦素、脂联素浓度与学龄前单纯性肥胖儿童糖脂代谢的关系[J].中国儿童保健杂志,2022,30(5):548-552. DOI: 10.11852/zgetbjzz2021-1197.
- [20] Zeng H, Safratowich BD, Liu Z, et al. Adequacy of calcium and vitamin D reduces inflammation,  $\beta$ -catenin signaling, and dysbiotic Parasutterella bacteria in the colon of C57BL/6 mice fed a western-style diet [J]. J Nutr Biochem, 2021, 13(20):1024-1029. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108613.
- [21] 马媛媛,钟斌,黄冬平,等.哮喘患儿血清 miR-29b 与外周血 Th1、Th2 细胞失衡的相关性研究[J].河北医药,2021,43(11):1640-1643,1648. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.11.008.
- [22] Fang D, Cui K, Cao Y, et al. Differential regulation of transcription factor T-bet induction during NK cell development and T helper-1 cell differentiation [J]. Immunity, 2022, 55(4):639-655. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.03.005.

(收稿日期:2023-09-26)

(上接 153 页)

- [18] Kandhaya-Pillai R, Yang XM, Tchkonja T, et al. TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  synergy amplifies senescence-associated inflammation and SARS-CoV-2 receptor expression via hyper-activated JAK/STAT1 [J]. Aging Cell, 2022, 21(6):e13646. DOI: 10.1111/ace1.13646.
- [19] Uda A, Tokimatsu I, Koike C, et al. Antibiotic de-escalation therapy in patients with community-acquired nonbacteremic pneumococcal pneumonia [J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(6):1611-1617. DOI: 10.1007/s11096-019-00926-z.
- [20] You AS, Fukunaga BT, Hanlon AL, et al. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts, the effects of vancomycin use and de-escalation in patients hospitalized with pneumonia [J]. Hawaii J Med Public Health, 2018, 77(10):261-267.
- [21] 牛侠,陈秀梅,郑艳会.吸入性乙酰半胱氨酸肺泡灌洗对重症肺炎患者治疗效果观察[J].首都医科大学学报,2021,42(6):950-955. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.06.008.
- [22] 欧阳惠利,赵亮,陈远平.纤支镜肺泡灌洗联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗医院获得性重症肺炎的临床研究[J].广州医科大学学报,2019,47(1):103-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2019.01.26.
- [23] 姚振刚,周学军,郭霖星,等.纤支镜肺泡灌洗术配合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者呼吸力学及炎症指标的影响[J].数理医药学杂志,2022,35(7):986-988. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.07.012.
- [24] 谢晓东,庞礴.泰能联合纤维支气管镜灌洗治疗重症肺炎临床效果及对血清炎症指标的影响[J].川北医学院学报,2021,36(11):1501-1503,1507. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.023.
- [25] Liu J, Zhao HR, Wei HL, et al. Efficacy of bronchoalveolar lavage as adjunct therapy in the treatment of neonatal severe pneumonia, a prospective case-control study [J]. J Trop Pediatr, 2020, 66(5):528-533. DOI: 10.1093/tropej/fmaa010.
- [26] 黄伟,刘立宏,姜佳玲.纤维支气管镜肺泡灌洗术辅助治疗  $\geq 6$  岁小儿重度急性发作期支气管哮喘疗效观察[J].山东医药,2022,62(35):71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.35.017.
- [27] 雷雪超,李峰,梁国彩.纤维支气管镜肺泡灌洗对重症肺炎伴呼吸衰竭患者临床疗效、肺功能及炎症因子的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(1):69-71. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.01.015.

(收稿日期:2023-09-05)