



慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘患者血浆及痰液P物质的测定

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管哮喘(以下简称哮喘)都是气道慢性炎症性疾病。近年发现气道内存在非肾上腺素能非胆碱能神经,其末梢释放P物质(SP)等神经肽类物质,可引起支气管痉挛,表现出咳嗽、咳痰、喘息[1]。我们分别检测了COPD与哮喘患者血浆及痰液中SP的水平,以探讨神经源性炎症在这两种疾病发病过程中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

COPD组:慢性阻塞性肺疾病稳定期患者26例,男21例、女5例,年龄(64.3 ± 6.7)岁。符合1997年中华医学会呼吸病学分会制定的慢性阻塞性肺疾病诊治规范标准[2]。

哮喘组:轻、中度哮喘患者20例,男12例、女8例,年龄(42.1 ± 10.7)岁。均符合1997年中华医学会呼吸病学分会制定的支气管哮喘诊断标准[3]。

健康对照组:健康体检者12例,男7例、女5例,年龄(32.2 ± 6.3)岁。无心肺疾病,无阳性体征,胸片及肺通气功能正常,近1月内无呼吸道感染。

以上所有受试者1周内未服用糖皮质激素、 β 受体激动剂、茶碱类药物。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集 受试者均于晨起空腹采血3 ml,加入有10%乙二胺四乙酸二钠(EDTA)50 μ l和抑肽酶800 U的试管中,4 $^{\circ}$ C 2 000 r/min离心20 min,取上清液-70 $^{\circ}$ C保存。痰标本以3%高渗盐水雾化诱导,显微镜下见鳞状上皮细胞 <10 个/低倍视野、白细胞 >25 个/低倍视野者为合格标本。

1.2.2 SP浓度测定 采用放射免疫分析法测定,SP检测试剂盒由Swedeneuro-diagnostica公司提供,按其说明书进行操作。

1.2.3 统计学处理 所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,两两比较用SNK法。

2 结果

COPD和哮喘患者血浆及痰液中SP浓度的测定结果见表1。

表 1 两种疾病血浆及痰液中 SP 测定值

Tab.1 Substance P(SP) levels in the plasma and sputum of healthy subjects and patients with COPD and asthma (Mean±SD)

| Group | n | SP (pmol/L) | |
|-----------------|----|-------------|-------------|
| | | Plasma | Sputum |
| COPD | 26 | 7.9±2.6** | 53.8±12.5** |
| Asthma | 20 | 8.3±3.1* | 46.9±10.2* |
| Healthy control | 12 | 3.6±1.7 | 6.2±2.3 |

* $P < 0.01$ vs control; ** $P > 0.05$ vs asthmatic patients

3 讨论

自主神经对肺脏具有重要的调节作用。除交感神经、副交感神经外，非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经对支气管也有重要影响，其效应分为抑制性和兴奋性两种。NANC神经递质主要为来自胆碱能神经的血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)和来自无髓感觉神经的速激肽。这些神经肽对支气管肺起着调控气道平滑肌舒缩、影响气道生长发展及供应营养的作用。目前，呼吸道神经肽介导的神经源性炎症日益受到重视。

速激肽是一个家族肽，其C末端为Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂。其中SP是一种很强的炎性介质，能选择性地与NK1受体结合，具有刺激肥大细胞趋化和激活嗜酸细胞、扩张血管、引起渗出、刺激黏液分泌等作用。人类的NK1受体主要分布于大小气道的平滑肌和血管内皮及黏液下腺，肺血管的平滑肌和内皮细胞也有少量分布[4]。

Killingsworth等[5]用吸入二氧化硫制成大鼠慢性支气管炎模型，慢性支气管炎组气管SP含量较对照组增高3倍。Ollerenshaw等[6]通过尸检和肺叶切除标本检查，发现在哮喘患者，SP免疫反应阳性神经纤维于固有层、血管和腺体周围成串分布，其数目、长度和形态学特征明显不同于非哮喘患者。COPD和哮喘均是慢性非特异性气道炎症。本研究结果显示COPD和哮喘患者血浆、痰液中SP水平明显高于对照组。

SP可促使支气管收缩、黏液分泌和血浆渗出增加，导致气道狭窄、气流阻塞。SP还可调节炎性细胞，促使炎性细胞趋化、黏附和炎性介质的释放，加重气道炎症[7]。长期慢性的气道痉挛和炎性介质的作用可能导致平滑肌细胞增生而引起气道重塑[8]。因此，SP介导的神经源性炎症可能参与了COPD和哮喘的发病过程。SP参与发病的机制可能有：(1)SP的降解酶存在于气道上皮细胞，随上皮脱落而减少；(2)上皮损伤、脱落后暴露感觉神经纤维，炎症刺激神经末梢，通过轴突反射至侧突，引起感觉神经末梢释放SP；(3)慢性气道炎症本身可以刺激神经增生。

诱导痰分析是一种非侵入性、简单易行的方法，较血清更能反映局部炎症的特征[9]。本研究显示两组患者痰液中SP水平升高较血浆更明显，但两组间的差异不显著。COPD和哮喘都是气道慢性炎症性疾病，但两者炎症的本质不同，COPD是中性粒细胞性炎症，而哮喘则是一种嗜酸细胞性炎症[10]。神经源性炎症在两者间是否存在显著差异还有待于更深入的研究。

参考文献：

[1]Stretton D. Non-adrenergic, non-cholinergic neural control of the air-way[J]. Clin

Exp Pharmacol Physiol, 1991, 18 (10): 675-84.

[2]中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(4) 199-203.

[3]中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-7.

[4]Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvise MG. Neuropeptides in the respiratory tract[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144 (5): 1187-98.

[5]Killingsworth CR, Paulauskis JD, Shore SA. Substance P content and preprotachykinin gene-1 mRNA expression in a rat model of chronic bronchitis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1996, 14 (4): 334-40.

[6]Ollerenshaw SL, Jarvis D, Sullivan CE, et al. Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and nonasthmatics[J]. Eur Respir J, 1991, 4 (6): 673-82.

[7]Lai JP, Douglas SD, Ho WZ, et al. Human lymphocytes express substance P and its receptor[J]. J Neuroimmunol, 1998, 86 (1): 80-6.

[8]Tomaki M, Ichinose M. Elevated substance P content induces sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151 (3 Pt 1): 613-7.

[9]Pin I, Freitag AP, O'Byrne PM, et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses[J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 145 (6): 1265-9.

[10]赵鸣武. 慢性阻塞性肺疾病与支气管哮喘的现代认识[J]. 老年医学与保健, 2000, 6(1): 1-2.