



图 1 广西地不容生物碱的母核

催眠作用^[8]。此外,王捷等^[9]发明的以广西地不容为主要成分的具有止痛作用的中药缓释片,有明显镇痛、镇静作用,无毒,无成瘾性,无明显不良反应,作用持久,可应用于各种原因引起的病痛,缓解减轻病人痛苦。

2.2 抑菌活性 邓业成等^[10]用室内生长速率法测定了广西地不容块根提取物及其化合物的抑菌活性,其块根提取物对梨褐斑病菌、梨黑斑病菌、柑橘疮痂病菌和柑橘溃疡病菌四种病原菌的抑制率分别为 100%、91.96%、84.76% 和 100%。这说明其块根提取物对上述病原菌有较强的抑制作用,其中 1-罗默碱是广西地不容的主要抑菌有效成分。孔维军等^[11]通过研究证实了盐酸巴马汀对抗白色念珠菌有显著的作用效果。

2.3 杀虫活性 邓业成等^[12]通过对广西地不容植物的须根、块根、种子、茎叶研究发现这些部位对褐飞虱都具有触杀活性,而其中活性最高的部位是块根部的甲醇提取物。通过活性跟踪实验,发现块根提取物中分离得到 1-罗默碱是主要杀虫有效成分,对褐飞虱具有很强的触杀毒力和胃毒杀虫作用,是化学杀虫剂马拉硫磷毒力的 7 倍多。

2.4 治疗胃溃疡 张仲苗等^[13]研究表明,dl-一四氢巴马汀能有效拮抗大鼠各种急性胃溃疡产生,其疗效呈剂量依赖关系,可能与其增加胃黏膜血流有关,亦可能部分通过阻滞胃黏膜 DA 受体而发挥作用。

3 质量控制研究

3.1 分光光度法 董常青等^[14]以延胡索乙素为标准品,应用酸性染料比色法在 410 nm 处做紫外分光光度法的比色测定,此法操作简便,稳定性强,为广西地不容药材及其制剂的质量控制及其生物碱的提取提供了一种简便可行的方法。

3.2 HPLC 法 涂文升等^[15]以 Shim-pack CLC-ODS C₁₈ 柱(150 mm×5 mm, 5 μm) 为色谱柱,甲醇水(70:30)为流动相,流速 1.0 ml/min,检测波长为 280 nm,建立 RP-HPLC 法测定金不换中延胡索乙素的含量,测得延胡索乙素的平均含量为 13.7050

mg/g。马仁强等^[16]采用 HPLC 法同一色谱条件对广西地不容中有代表性的延胡索乙素和巴马汀 2 种生物碱成分同时进行含量测定,另增加双成分的薄层鉴别,总灰分和醇浸出物的检查项,从而更加有效地控制药材的质量和临床的疗效。

3.3 薄层色谱法 桑彤等^[17]采用薄层扫描仪,以正己烷-氯仿-甲醇(15:5:2)为展开剂,λ_S=272 nm, λ_R=370 nm 为检测波长,测定包括广西地不容在内的三种地不容中盐酸罗痛定含量,取得满意效果。陈勇等^[18]采用双波长薄层扫描法,以甲苯-无水乙醇(40:2)为展开剂,λ_S=280 nm, λ_R=360 nm 为检测波长,测定金不换药材中延胡索乙素的含量,方法精确、简便、重现性好。

4 讨论

虽然国内外对千金藤属植物的化学成分与生物活性的研究较多,但现有资料对广西地不容的报道较少,以往对地不容的研究集中在化学成分、有效成分的分离与鉴定以及种属资源方面的研究,针对广西地不容生物碱的药理研究存在较大的发展前景,其良好的抗炎、镇痛作用尤为值得关注。

参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第三十卷第一分册)[M]. 北京:科学出版社,1996:67-69.
- [2] 广西壮族自治区卫生厅. 广西中药材标准(第二册)[S]. 南宁:广西科技出版社,1996:153-157.
- [3] 闵知大,钟守明. 广西地不容生物碱的研究[J]. 药学学报,1980,15(9):532-537.
- [4] 成桂仁,王桂青,文永新. 广西地不容生物碱的研究非酚性碱部分[J]. 药学通报,1981,16(2):49-50.
- [5] 邓业成,徐汉虹. 广西地不容块根生物碱成分研究[J]. 广西师范大学学报:自然科学版,2004,22(12):73-77.
- [6] 胡银燕,刘吉华,寇俊萍,等. 5 种四氢原小檗碱类化合物的镇痛药效学研究[J]. 南京晓庄学院学报,2011,5(3):55-58.
- [7] 金国章,周启霆,陈丽娟,等. 四氢原小檗碱同类物(THPB)对 DA 受体的新药理作用[J]. 中国科学基金,2000,14(5):300-304.

- [8] 孙霞,于晓佳,邱明丰,等.青风藤药理与临床研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2005,11(4):363.
- [9] 王捷,龙禹,韦锦斌,等.一种具有止痛作用的中药缓释片及其制法:广西,CN103385924A[P].2013-11-13.
- [10] 邓业成,李洁荣,高成伟,等.广西地不容提取物及其化合物的抑菌活性[J].植物保护,2006,32(4):43-46.
- [11] 孔维军,赵艳玲,王伽伯,等.基于微量热法和主成分分析的盐酸巴马汀抗白色念珠菌作用的研究[J].化学学报,2009(21):2511-2516.
- [12] 邓业成,徐汉虹.广西地不容的杀虫活性及有效成分研究[J].中国农业科学,2005,38(3):523-527.
- [13] 张仲苗,耿宝琴,雍定国,等.dl-四氢巴马汀抗大鼠胃溃疡作用[J].中国药理学杂志,2005,40(12):902-904.
- [14] 董常青,周莹,易红,等.广西地不容总生物碱的含量测定方法[J].中国中药杂志,2004,29(9):915-916.
- [15] 涂文升,詹群军.RP-HPLC测定金不换中延胡索乙素的含量[J].广西中医学院学报,2006,9(2):71-73.
- [16] 马仁强,邹红,李华,等.金不换药材质量标准研究[J].中成药,2008,30(11):附7-附9.
- [17] 桑彤,谢培德,黄捷,等.三种金不换的盐酸罗通定含量[J].中药材,2001,24(2):88.
- [18] 陈勇,谭洁霞.薄层扫描法测定金不换药材中延胡索乙素的含量[J].中国药物应用与监测,2004,1(3):50-51.

收稿日期:2014-09-09

小儿反复呼吸道感染易感因素的研究进展

黄仁勇¹,林娜²①

(1. 广西田东县妇幼保健院儿科,广西 田东 531500 E-mail:15878610982@163.com;

2. 右江民族医学院附属医院儿科,广西 百色 533000)

关键词:儿童;呼吸道感染;易感因素

中图分类号:R725.6

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2015)02-0306-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.02.059

小儿反复呼吸道感染(RRTI)的发病率为20%,是儿科常见病及多发病,病因复杂多样,迄今RRTI的发病原因尚未完全清楚^[1],对儿童的生长发育、身心健康等造成严重的影响,并常导致一些严重的并发症的发生。进一步了解小儿RRTI的发病因素,对促进儿童健康发育具有重要意义。近年来随着对小儿RRTI高度关注,特别是分子生物学技术在儿科领域中应用,人们在RRTI易感因素的研究方面有了新的认识。本文重点仅以儿童易感因素、遗传、免疫应答中的部分环节的病因研究进展作一简述。

1 小儿RRTI的定义

小儿RRTI分为反复上呼吸道感染和反复下呼吸道感染,反复下呼吸道感染又分为反复气管支气管炎和反复肺炎,患儿在1年中患上呼吸道感染5~6次以上或患上呼吸道感染2~3次以上,视为反复呼吸道感染^[2]。

2 RRTI易感因素

2.1 喂养因素 人工喂养、蛋白质-热能不足、维生素A缺乏和微量元素锌、钙、铜水平低下、偏食、缺铁性贫血等与患儿RRTI发病关系密切^[3]。最近,我们的研究发现,RRTI患儿血清维生素D[25-(OH)D₃],IgA、IgM、IgG水平均明显低于正常儿童,补充维生素D后血清维生素D[25-(OH)D₃],IgA、IgM、IgG水平均明显提高,RRTI次数明显减少^[4]。

2.2 细菌耐药率增加 扁桃体炎常见的病原菌有A

组β-溶血链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等,且混合感染较为常见。Casey等^[5]对来自美国4个州的4278例由A组β-溶血链球菌引起的反复扁桃体-咽炎患儿的研究发现,使用第3代头孢菌素、阿莫西林、氨苄西林、青霉素治疗5~10d后,其复发率在20d内分别为7%、9%、14%、16%,对青霉素有较高的耐药率,而对第3代头孢菌素较敏感,因此认为防止扁桃体-咽炎患儿反复发作的关键因素是选择适宜的抗生素并足疗程应用。

2.3 病毒反复感染

2.3.1 乳头瘤病毒(HPV) HPV常导致反复呼吸道乳头瘤病(RRP),主要是由HPV11型和6型感染的母亲在分娩时母婴垂直传播。RRP的临床表现有RRTI、生长发育差、慢性咳嗽、声嘶、喉或气管赘生物形成导致呼吸困难等。在RRP患儿中,感染HPV11型病毒较感染HPV6型病毒普遍,前者是后者的3.9倍,其感染的年龄亦较HPV6病毒型小^[6]。

2.3.2 输血传播病毒(TTV) 一般认为,TTV主要经血液和母婴垂直传播,但最近研究结果提示,被污染的河流、水源、密切接触、唾液、乳汁、粪一口等都可能潜在的传播途径^[7-10]。Maggi等研究组^[10-12]先后发现:①TTV血清载量在支气管肺炎患儿显著高于一般急性呼吸道感染患儿;②TTV载量及其表达在支气管肺炎患儿与血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白的浓度、活性呈正相关;③85%的反复肺炎患儿鼻纤毛TTV检

① 通讯作者,E-mail:linna7766328@163.com

测阳性,并认为 TTV 通过转运进一步感染下呼吸道;④喘息性患儿的呼吸频率与鼻腔分泌物 TTV 载量呈正相关,与支气管肺炎病情严重程度有显著的相关性。关于 TTV 与儿童 RRTI 的关系,在过去相当长的时期内未受到儿科临床医师的关注,仅认为与病毒性肝炎有关,目前已开始受到高度关注,特别是 TTV 对儿童免疫系统如何影响的机制有待进一步研究。

2.4 被动吸烟 气候变化、环境污染、饲养宠物、父母吸烟等是儿童 RRTI 的重要因素。Willson 等^[13]研究发现被动吸烟导致的下呼吸道感染率高达 44%,胎儿在母体内被动吸烟,烟中的尼古丁、一氧化氮等有害物一方面可使神经末梢释放儿茶酚胺过量,致使胎盘、子宫血管收缩、缺血缺氧,另一方面可使血中的凝血因子升高,血液呈高凝状态,胎盘血流减慢减少,胎儿从母体获取的营养减少,导致胎儿先天不足,出生后易发生 RRTI。Noakes 等^[14]对妊娠期吸烟的母亲研究发现,其血中的 TLRs 数量和初始免疫应答反应已明显减弱,其他的研究结果亦显示,妊娠期母亲吸烟婴儿出生后患 RRTI 的风险系数是非吸烟者的 8 倍^[15],而且与今后的支气管喘息性发病有明显相关性。

2.5 扁桃体的免疫防御功能失衡 二肽酰基酶 IV 和氨基肽酶 N 是参与刺激机体免疫应答反应的重要生物酶,其分布主要集中在扁桃体滤泡外,扁桃体局部的二肽酰基酶 IV 不随扁桃体炎症类型而变化,但反复扁桃腺炎和扁桃体肥大患儿血清中的二肽酰基酶 IV 和氨基肽酶 N 活性在参与抗原刺激扁桃体的体液免疫中显示出不同的反应类型。Stankovic 等^[16]的研究表明,二肽酰基酶 IV 与氨基肽酶 N 的血清活性水平与年龄呈线性关系,年龄越小血清活性水平越低,而扁桃腺炎患儿的二肽酰基酶 IV 和氨基肽酶 N 血清活性水平低于扁桃体肥大患儿,提示二肽酰基酶 IV 和氨基肽酶 N 在参与体液免疫时可能还有其他因素的调控。

2.6 遗传、免疫缺陷

2.6.1 Toll 样受体家族 (TLRs) 功能障碍 人的 TLRs 家族基因定位分别是 (TLR1,2,3,6,10)4 号染色体、9 号染色体 (TLR4)、1 号染色体 (TLR5)、3 号染色体 (TLR9)、X 号染色体 (TLR7,8),是人体天然免疫系统最重要的免疫识别受体之一,是连接非特异性免疫和特异性免疫之间的桥梁,是天然免疫的重要蛋白质分子。研究表明,扁桃体和呼吸道黏膜细胞是 TLR2 和 TLR4 主要分布部位,具有侦测识别病原微生物的分子结构、激活机体天然免疫应答反应的功能,TLR2 mRNA 在扁桃体组织中的表达明显高于鼻黏膜组织中的表达,其表达的差异性可能与呼吸道各部位的免疫、作用不同有关,当 TLRs 对病原微生物的分子结构识别能力减弱或障碍时,就有可能发生呼吸道感染^[17]。有学者对除外有体液免疫缺陷病的 52 例 RRTI 患儿进行 TLR2 基因多态性分析,结果发现 Arg753Arg 遗传基因显著减少,而 Arg753Gln 的杂合频率增高,等位基因分布亦比对照组高^[18],表明 TLR2 基因多态性与 RRTI 有显著的相关性。

2.6.2 甘露聚糖结合凝集素 (MBL) 水平低下 MBL

是一种 C 型凝集素,通过调理吞噬作用而清除病原体而参与机体防御机制,在 2 岁以前发挥非特异性抗感染免疫作用。重庆医科大学附属儿童医院王墨等^[19,20]的研究表明,RRTI 患儿血清 MBL 水平低下的概率高于正常儿童,RRTI 患儿第 1 外显子 54 密码子的突变也显著高于正常儿童,提示第 1 外显子 54 密码子的突变,使 MBL 的表达降低,血清 MBL 水平低下,调理吞噬作用减弱,出现 RRTI;血清 MBL 水平低于 100 ng/ml 组与血清 MBL 水平在 100~200 ng/ml 组儿童比较,RRTI 频率有增多趋势,低血清 MBL 水平儿童在 6 个月~2 岁阶段存在 RRTI 的易患倾向,提示低血清 MBL 水平是儿童 RRTI 的危险因素。

2.6.3 普通变异型免疫球蛋白缺乏症 (CVID)

CVID 是一种病因不明、遗传方式不定,表现为免疫球蛋白缺乏,以 RRTI 为特征的原发性免疫缺陷病。Rezaei 等^[21]的研究认为,CVID 发病可能与细胞因子遗传特性的改变有关。Aghamohammadi 等^[22]、Reda 等^[23]的研究指出,CVID 有明显的家族性,在埃及,与 CVID 相关的近亲结婚率达 62.5%,且埃及的 CVID 发病率相对高于其他国家^[24],表明 CVID 的发病与家族遗传、近亲婚配有明显的相关性。进一步揭示 CVID 的发病原因并早期发现是否携带 CVID 发病基因,对于预防和早期干预 CVID 所致的儿童 RRTI 具有重要意义。

儿童 RRTI 病因复杂多样,由于本文所涉文献内容有限,今后要加深对病原体、遗传、免疫的认识和研究,对进一步防治 RRTI 将有较大的帮助。

参考文献:

- [1] 徐娟,戴金福,江泓,等. 养育方式对儿童反复呼吸道感染的影响[J]. 中国妇幼保健,2012,27(35):5717-5719.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则(修订)[J]. 中华儿科杂志,2008,46(2):108-110.
- [3] 陈汶,卢亚陵,郑红,等. 103 例小儿反复呼吸道感染的病因分析及临床意义[J]. 重庆医学,2008,11(7):759-761.
- [4] 黄海,农凯,林娜,等. 维生素 D 对儿童反复呼吸道感染免疫调节的研究[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(2):167-169.
- [5] Casey JR, Kahn R, Gmoser D, et al. Frequency of symptomatic relapses of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children from 4 pediatric practices following penicillin, amoxicillin, and cephalosporin antibiotic treatment[J]. Clin Pediatr(Phila),2008,47(6):549-554.
- [6] Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis [J]. PLoS ONE, 2008, 3(5): e2263.
- [7] Naganuma M, Tominaga N, Miyamura T, et al. TT virus prevalence, viral loads and genotypic variability in saliva from healthy Japanese children[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(12): 1686-1690.
- [8] Diniz-Mendes L, Paula VS, Luz SL, et al. High prevalence of human Torque teno virus in streams crossing the

- city of Manaus, Brazilian Amazon[J]. *J Appl Microbiol*, 2008, 105(1): 51-58.
- [9] 李国坚, 吴继周, 梁远, 等. TTV 感染及复制与原发肝癌家庭聚集性关系研究[J]. *广西医科大学学报*, 2007, 24(1): 1-3.
- [10] Maggi F, Pifferi M, Fornai C, et al. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity[J]. *J Virol*, 2003, 77(4): 2418-2425.
- [11] Pifferi M, Maggi F, DiCristofano C, et al. Torque teno virus infection and ciliary dysmotility in children with recurrent pneumonia[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(5): 413-418.
- [12] Maggi F, Pifferi M, Tempestini E, et al. Correlation between Torque teno virus infection and serum levels of eosinophil cationic protein in children hospitalized for acute respiratory diseases[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(5): 971-974.
- [13] Willson DF, Horn SD, Hendley JO, et al. Effect of practice variation on resource utilization in infants for viral lower respiratory illness[J]. *Pediatrics*, 2011, 108(4): 851-855.
- [14] Noakes PS, Hale J, Thomas R, et al. Maternal smoking is associated with impaired neonatal Toll like - receptor - mediated immune responses[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(4): 721-729.
- [15] Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, et al. Long - term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children [J]. *J Asthma*, 2008, 45(8): 688-695.
- [16] Stankovic M, Vlahovic P, Avramovic V, et al. Distribution of dipep - tidyl peptidase IV in patients with chronic tonsillitis[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2008, 15(5): 794-798.
- [17] Mansson A, Adner M, Cardell LO. Tol - 1 like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis[J]. *Respir Res*, 2006, 27(7): 36.
- [18] Kutukculer N, Yeniay BS, Aksu G, et al. Arg753Gln polymorphism of the human Tol - 1 like receptor - 2 gene in children with recurrent febrile infections [J]. *Biochem Genet*, 2007, 45(7/8): 507-514.
- [19] 王墨, 李秋, 王晓刚, 等. 反复呼吸道感染儿童血清甘露聚糖结合凝集素水平及 54 密码子基因突变筛查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(6): 337-339.
- [20] 王墨, 李秋, 王晓刚, 等. 血清甘露聚糖凝集素水平及与反复呼吸道感染关系的初步研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2005, 25(3): 252-254.
- [21] Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, et al. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 155(1): 21-27.
- [22] Aghamohammadi A, Sedighipour L, Saeed SE, et al. Alterations in humoral immunity in relatives of patients with common variable immunodeficiency[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008, 18(4): 266-271.
- [23] Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single - center study[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(3): 343-351.
- [24] Ullrich S, Gustke H, Lamprecht P, et al. Severely impaired respiratory ciliar function in Wegener granulomatosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 1067-1071.

收稿日期: 2014-10-30

(上接第 301 页)

参考文献:

- [1] 黄金林, 陈玉娇. 猫叫综合征一例报道[J]. *右江医学*, 1991, 19(4): 150.
- [2] 陈竺, 吴白燕. *医学遗传学*[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] 孙未. 猫叫综合征的基因定位与诊断进展[J]. *国外医学: 遗传学分册*, 2001, 24(6): 321-324.
- [4] 张立文, 兰晓梅. 2 例猫叫综合征伴先心病患儿病例报告[J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(8): 835-836.
- [5] 李远眺, 李勇. 3 例猫叫综合征的遗传分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(8): 1024.

收稿日期: 2014-11-17; 修回日期: 2015-01-19