

本文引用:卢 蓉,马 科,李元霞,赵力芳.小青龙汤对小儿哮喘激素干预的增效作用及免疫调节观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(3):321-325.

小青龙汤对小儿哮喘激素干预的增效作用及免疫调节观察

卢 蓉,马 科*,李元霞,赵力芳
(延安大学附属医院儿科一病区,陕西 延安 716000)

〔摘要〕 **目的** 研究小青龙汤对小儿哮喘激素干预的增效作用及免疫调节作用。**方法** 选择我院满足诊断标准的 69 例小儿哮喘者为研究样本,以随机数字表法分为观察组($n=35$ 例)与对照组($n=34$),两组均行舒利迭雾化吸入治疗,观察组另给予小青龙汤治疗,1 周为 1 个疗程,采用中医证候积分评价两组治疗疗效,同时观察 1 个疗程后肺功能指标用力肺活量(FVC)、1s 用力呼气容积(FEV1)、最大通气量(MVV)变化,比较两组免疫指标免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 E(IgE)、免疫球蛋白 G(IgG),同时观察 T 淋巴细胞 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 治疗前后差异,比较两组治疗期间不良反应发生率,同时建立 CD_4^+/CD_8^+ 对治疗疗效的评估模型。**结果** 观察组中医证候总有效率为 97.1%,显著高于对照组 82.4%($P<0.05$);两组治疗后 FVC、FEV1、MVV 均高于治疗前($P<0.05$),观察组 FVC、FEV1、MVV 高于对照组,其中 FEV1 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 IgA、IgG 较治疗前及对照组显著升高,IgE 较治疗前及对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗前后免疫指标均无显著变化($P>0.05$);治疗后两组 CD_4^+ 较治疗前降低($P<0.05$),观察组 CD_4^+ 低于对照组, CD_8^+ 高于对照组, CD_4^+/CD_8^+ 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组均未见严重不良反应,不良反应发生率对照组 5.88%(2/34)与观察组 8.57%(3/35)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后无效患儿 CD_4^+/CD_8^+ 较高, CD_4^+/CD_8^+ 值达 2.17 时,患儿无效率较高。**结论** 小青龙汤联合激素治疗小儿轻中度急性哮喘有良好的协同作用,用药无明显不良反应,对中医证候及肺功能的改善优于单一西药治疗,其机制考虑与增强患儿免疫力有关。

〔关键词〕 小儿哮喘;小青龙汤;激素;免疫调节;肺功能指标;寒饮内停

〔中图分类号〕 R272

〔文献标识码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.03.024

The Synergistic and Immunoregulation Effects of Xiaoqinglong Decoction on Pediatric Asthma Patients Treated by Glucocorticoid

LU Rong, MA Ke*, LI Yuanxia, ZHAO Lifang

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shanxi 716000, China)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the effect of Xiaoqinglong decoction on the improvement of pediatric asthma treated by glucocorticoid. **Methods** Totally 69 cases of infantile asthma were randomly divided into the observation group ($n=35$) and control group ($n=34$). Patients in the two groups were treated with seretide inhalation, and the observation group was additionally treated with Xiaoqinglong decoction, one course for one week. The clinical effect was assessed based on Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome score. The pulmonary function parameters including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1) and maximal voluntary ventilation (MVV) were measured after the first course of treatment.

〔收稿日期〕 2016-06-21

〔基金项目〕 延安大学附属医院研究生创新基金(12YJ18)。

〔作者简介〕 卢 蓉,女,主治医师,研究方向:小儿内科的研究。

〔通讯作者〕 * 马 科,男,主治医师, E-mail: 1425946179@qq.com。

Immune indices included immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin E(IgE) and immunoglobulin G(IgG) were compared between the two groups. The differences in CD4+, CD8+, and CD4+/CD8+ T lymphocyte were observed before and after the treatment, and the prediction model of CD4+/CD8+ for the therapeutic effect was built at the same time. Results The total effective rate based on TCM syndrome score was 97.1% in the observation group and was significantly higher than that in the control group (82.4%)($P<0.05$). The FVC, FEV1 and MVV in the two groups were significantly higher after treatment ($P<0.05$), and FVC, FEV1 and MVV in the observation group were higher than that in the control group, with a significant difference in FEV1 ($P<0.05$). The IgA and IgG in the observation group were significantly higher than those before treatment and in the control group, while IgE was significantly lower than that before treatment and in the control group ($P<0.05$). The level of CD4+ in the two groups significantly decreased after the treatment ($P<0.05$). The level of CD8+ and CD4+/CD8+ in the observation group were significantly lower than that in the control group, while the CD8+ was higher than that in the control group ($P<0.05$). No adverse effect was found in both groups. Conclusion The therapy of Xiaoqinglong decoction combined with glucocorticoid in the treatment of children with mild or moderate asthma shows good synergistic effect without obvious adverse reaction. It is better than the single application of Western medicine in the improvement of TCM syndrome and pulmonary functions, which may through strengthening patient's immunity.

[**Keywords**] pediatric asthma; Xiaoqinglong decoction; glucocorticoid; immunoregulation; pulmonary functions

中医认为小儿哮喘与肾脏阳气亏虚、脾脏阳气受损及先天不足有关,治疗不仅需改善急性发病症状,还应调理肺、肾、脾,以祛除伏痰为根治性方法,从而改善预后^[1]。西医治疗小儿哮喘虽有一定疗效,但侧重于缓解急性发病症状,且针对儿童这一特殊群体,西药可能产生一系列不良反应,导致治疗不耐受。小青龙汤出自《伤寒论》,以疏风宣肺,止咳平喘为法,近年在中医临床得到广泛应用,但有关其治疗小儿哮喘的研究较少,目前有一系列研究认为小青龙汤治疗呼吸系统疾病,主要通过改善气道炎症发挥疗效^[2],而有研究认为小儿哮喘与免疫应答有密切联系^[3]。本次研究选取本院 69 例小儿哮喘急性发作期患儿为研究对象,在激素常规干预基础上应用小青龙汤,观察中西医结合治疗的协同作用,并对小青龙汤对患儿免疫功能的影响进行分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2012 年 7 月至 2014 年 7 月 69 例小儿哮喘急性发作期患儿为研究对象,随机数字表法分为观察组($n=35$)与对照组($n=34$)。观察组男 21 例,女 14 例,年龄 4~14 岁,平均(9.16 ± 2.85)岁;病程 3 月~4 年,平均(2.01 ± 1.47)年;轻度 19 例,中度 16 例。对照组男 22 例,女 12 例,年龄 5~14 岁,平均(9.47 ± 2.71)岁;病程 5 月~5 年,平均(2.58 ± 1.94)年;轻度 21 例,中度 13 例。两组年龄、性别等基线资料

具有良好均衡性,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[4]西医诊断标准及《中医病证诊断疗效标准》^[5]中医诊断标准,属小儿哮喘急性发作期,西医判断为轻、中度急性哮喘,中医症见喉中哮鸣有声,胸膈满闷,咳痰稀白,面色晦暗,舌质淡且苔白,脉浮紧,证属寒饮型。

1.3 纳入标准

(1)满足上述诊断标准;(2)年龄 4~14 岁;(3)研究前未接受其他药物干预;(4)患儿及其家属对本次研究知情同意,并由其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)不满足以上诊断及纳入标准;(2)合并其他严重内科疾病;(3)已知药物过敏或中药成分过敏者;(4)重度急性发病患儿;(5)治疗前短期内接受免疫抑制剂等药物治疗者。

1.5 治疗方法

两组入院后给予舒利迭(进口药品:英国 Glaxo Wellcome UK Limited,注册证号:H20090242,含 100 μg 丙酸氟替卡松+50 μg 沙美特罗),1 吸/次,2 次/d。观察组另给予小青龙汤,药物组成:炙麻黄 5 g,桂枝 8 g,炒白芍、姜半夏、五味子各 10 g,淡干姜、炙甘草各 6 g,细辛 2 g,颗粒剂,适量温水冲服,每日 2 次。治疗 1 周为 1 个疗程。

1.6 观察指标

(1)症状评分:喘息(0 分:无;2 分:偶尔发做但

程度轻微,对生活无影响;4分:喘息频率加快,但对睡眠无明显影响;6分:有持续性喘息,无法平卧,对睡眠、活动影响大)。咳嗽(0分:无;2分:仅白天有咳嗽,但影响较小;4分:昼夜均有咳嗽,对生活工作有一定影响;6分:持续性咳嗽,对生活及工作的影响较大)。咯痰(0分:无;2分:早晚均有少量咯痰,但痰量10~50 mL;4分:早晚咯痰量51~100 mL;6分:早晚咯痰>100 mL)。哮鸣音(0分:无;2分:咳嗽及深呼吸后可闻,正常下偶尔出现;4分:散在;6分:满布)。痊愈:症状基本或完全消失,体征恢复,中医证候积分降低>95%;显效:症状明显改善,体征明显好转,证候积分降低>70%,但 $\leq 95\%$;有效:症状及体征一定程度改善,证候积分降低>30%,但 $\leq 70\%$;无效:症状、体征无明显改善或恶化,证候积分降低率<30%。(2)治疗前、1个疗程后进行肺功能检测,比较用力肺活量(FVC)、1 s用力呼气容积(FEV1)、最大通气量(MVV)变化情况。(3)治疗前、1疗程后1 d采集静脉血2 mL,采用双抗体夹心ELISA法检测免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白E(IgE)、免疫球蛋白G(IgG)水平。(4)治疗前、1个疗程后使用流式细胞仪检测两组T淋巴细胞亚群CD₄⁺、CD₈⁺水平及CD₄⁺/CD₈⁺值。(5)分组记录两组用药期间不良反应发生率。(6)建立CD₄⁺/CD₈⁺对治疗疗效的评估模型。

1.7 疗效评价

参考《新药(中药)治疗支气管哮喘临床研究指导原则》^[6]对疗效进行评价。

(1)痊愈:症状基本或完全消失,体征恢复,中医证候积分降低>95%;(2)显效:症状明显改善,体征

明显好转,证候积分降低>70%,但 $\leq 95\%$;(3)有效:症状及体征一定程度改善,证候积分降低>30%,但 $\leq 70\%$;(4)无效:症状、体征无明显改善或恶化,证候积分降低率<30%。

1.8 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0对上述研究数据进行处理,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料采用卡方检验及Mann-Whitney检验,建立CD₄⁺/CD₈⁺对治疗疗效的评估模型,状态变量为治疗无效,无效赋值1分,有效赋值0分,检验变量为CD₄⁺/CD₈⁺,绘制ROC曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效比较

观察组中医证候总有效率为97.1%,与对照组82.4%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组中医证候疗效比较 [例(%)]					
组别	<i>n</i>	临床痊愈	显效	有效	无效
观察组	35	25(71.4)	4(11.4)	5(14.3)	1(2.9)
对照组	34	14(41.2)	8(23.5)	6(17.6)	6(17.6)
<i>Z</i>				-2.897	
<i>P</i>				0.017	

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后呼吸、肺功能比较

两组治疗后FVC、FEV1、MVV均高于治疗前($P < 0.05$),观察组FVC、MVV高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组FEV1高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后呼吸、肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$, %)						
组别	<i>n</i>	FVC		FEV1		MVV
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
观察组	35	78.62±17.89	87.46±20.69*	62.49±14.66	79.88±15.03*	65.02±15.95
对照组	34	78.14±17.66	82.11±19.36*	62.01±15.89	71.85±16.10*	64.11±16.85
<i>t</i>		0.112	1.108	0.130	2.142	0.230
<i>P</i>		0.911	0.272	0.897	0.036	0.819

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组免疫指标IgA、IgE、IgG比较

观察组治疗后IgA、IgG较治疗前及对照组显著升高($P < 0.05$),IgE较治疗前及对照组显著降低($P < 0.05$),对照组治疗前后免疫指标均无显著变化($P > 0.05$)。见表3。

2.4 两组T淋巴细胞亚群变化比较

治疗后两组CD₄⁺较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组CD₄⁺低于对照组,CD₈⁺高于对

照组,CD₄⁺/CD₈⁺低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组安全性比较

两组均未见明显不良反应,对照组2例轻微头痛,观察组1例轻微头痛,2例暂时性心悸,均未经特殊干预后好转,两组不良反应发生率5.88%(2/34)与8.57%(3/35)比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.186$, $P = 0.667$)。

表 3 两组免疫指标 IgA、IgE、IgG 比较

(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA		IgE		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	244.86±20.49	329.81±28.41*	194.52±41.89	153.16±22.04*	10.16±5.02	15.69±3.14*
对照组	34	248.02±20.16	249.35±18.26	191.64±42.58	185.43±21.48	9.89±4.97	10.31±4.24
t		-0.646	13.949	0.283	-6.157	0.224	6.002
P		0.521	0.000	0.778	0.000	0.823	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群变化比较

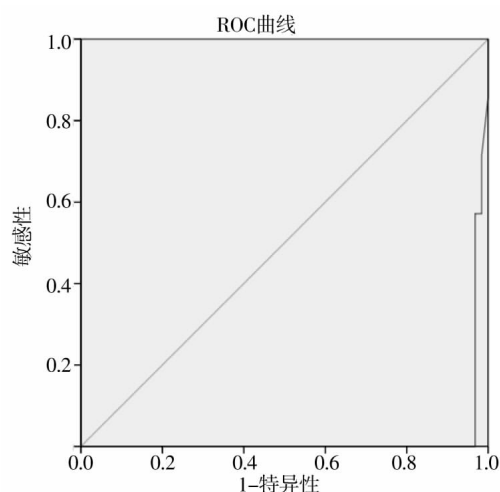
(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD ₄ ⁺		CD ₈ ⁺		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	42.16±2.88	31.25±2.84*	24.15±3.03	28.15±3.08*	1.74±0.46	1.41±0.21*
对照组	34	42.41±2.97	37.15±3.25*	24.77±3.12	26.01±3.40	1.70±0.45	1.89±0.42*
t		-0.355	-8.036	-0.837	2.742	0.365	-6.031
P		0.724	0.000	0.405	0.008	0.716	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.6 CD₄⁺/CD₈⁺值评估哮喘疗效模型

ROC 线下面积 0.022,标准误 0.017, $P=0.000$,95% CI=0.000–0.054。最佳截断值为 2.17,此时敏感性 1.000,特异性 0.084。见图 1。

图 1 CD₄⁺/CD₈⁺值评估哮喘疗效模型

3 讨论

儿童是哮喘高发群体,此病表现为反复发作性痰鸣气喘,中医认为此病发病多与脾、肾、肺三脏受损致痰饮留伏有关,同时饮食、异物接触等外因也可导致发病,近年小儿哮喘发病率有显著上升,我国小儿哮喘发病率约 0.11%~2.03%,最高可达 5%^[7]。小儿哮喘的具体病因尚未明确,初步认为是多种内外因素共同作用所致,此病反复发作,对儿童的生长发育有严重的不良影响,急性发作时患者多表现为喘

促气急,呼吸延长,无法平卧等,尽管目前中西医干预方法较多,但仍属于难治性疾病。

小青龙汤最早出自《伤寒论》原文第 41 条,多用于外感风寒,寒饮内停之证的治疗,本次研究所选患儿喉中哮鸣有声,胸膈满闷,咳痰稀白,面色晦暗,舌质淡且苔白,脉浮紧,证属寒饮型。小青龙汤方中麻黄辛,温,解表散寒,宣肺止咳平喘;桂枝性温,解表散寒;细辛温经发散;干姜、半夏散寒化痰;五味子、白芍防本方之温燥,敛阴生津,佐甘草调和诸药,共复其升降之职,诸药合用共起温肺散寒,化痰定喘之效。现代药理学研究证实,半夏具有止痰化咳,抗肿瘤等作用^[8];麻黄主要成分麻黄碱对支气管平滑肌有松弛作用,且效果持久^[9];桂枝抗病毒、抗炎、抗菌,可促进发汗^[10];干姜可通过调节肾上腺皮质发挥良好的抗炎效果^[11];细辛抗炎,其主要成分细辛挥发油、细辛醚可平喘,其中细辛醚有良好的祛痰作用;五味子醚提取物可镇咳祛痰,酸性提取物祛痰效果明显,且动物实验证实其有呼吸兴奋作用,可降低耗氧量,提高潮气量^[12];白芍抗炎,对平滑肌有松弛作用,另可增强免疫功能^[13]。

本次研究显示观察组对中医证候的改善优于对照组,表示小青龙汤配合激素治疗小儿哮喘有显著增效作用,其机制与方内多种药材均可抗炎、平喘有关。许淑贞^[14]应用小青龙汤治疗 116 例咳嗽变异性哮喘患儿,结果显示在西医基础上联用小青龙汤总有效率达 96.55%,与本次研究结果吻合。通过对肺

通气指标的观察结果可见,两组各项指标较治疗前均显著改善,表示中西、西药单一治疗均可改善气道阻塞,但观察组 FVC、FEV1、MVV 均高于对照组,表示小青龙汤可强化西药气道阻塞的改善作用,有助于矫正患儿气道高反应性。姜昭琦等^[15]研究证实小青龙汤加味治疗支气管哮喘急性发作,FEV1、FEV1/FVC、PEFR 较西药治疗改善有统计学意义,但本次结果显示除 FEV1 外两组其他指标比较无显著差异,考虑受样本量较小的影响。目前已有众多研究证实免疫失衡参与哮喘急性期发病^[16],本次研究结果可见观察组免疫球蛋白 IgA、IgE、IgG 及 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺改善均优于对照组,表示小青龙汤改善免疫功能可能是其发挥疗效的机制之一。本次研究建立 ROC 曲线模型发现 CD4⁺/CD8⁺与患儿治疗疗效有关,表现为比值越高则疗效可能越差,并得出最佳界值 2.17,表示治疗较差患者免疫力普遍较低,而小儿哮喘有必要采取增强免疫力干预以提高疗效,小青龙汤则可改善免疫功能,使临床治疗获益。肖佩玉等^[17]开展动物实验,证实小青龙汤可抑制细胞免疫功能降低,并增强全身免疫功能。吴奎等^[18]研究证实小青龙汤可通过抑制小鼠 Th2 型免疫反应抑制气道变异性炎症。姜国伟等^[19]亦证实,小青龙汤可对 COPD 急性加重期患者 Th1/Th2 型细胞因子有良好的调节作用。以上研究及结论均证实,小青龙汤可调节小儿哮喘者免疫功能。

综上,小青龙汤辅助激素治疗小儿哮喘有显著增效作用,其疗效机制可能与改善患儿免疫功能有关,且安全可靠,临床应用价值较高。

参考文献:

- [1] 袁 斌,赵长江.中医药治疗小儿咳嗽变异性哮喘研究进展[J].浙江中医药大学学报,2014,38(12):1444-1446.
- [2] 向忠军,李 杰,瞿延晖,等.周衡教授运用小青龙汤治疗咳嗽病验案举隅[J].湖南中医药大学学报,2015,35(2):38-39,42.

- [3] 霍 健,苏兴利,王 爽.特异性免疫对哮喘儿童免疫功能的影响分析[J].陕西医学杂志,2014,43(5):533-534.
- [4] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [5] 国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社.1994:24.
- [6] 杨甲禄.新药(中药)治疗支气管哮喘临床研究指导原则[S].中华中医药杂志,1990,5(1):73-75.
- [7] 黄 胜.中医药防治儿童哮喘的研究现状[J].湖南中医药大学学报,2009,29(3):79-81.
- [8] 高景莘,张绿明,卢先明.野生与栽培半夏的镇咳祛痰作用对比研究[J].湖南中医药大学学报,2010,30(7):25-27.
- [9] 周红玲,石 雕,王智颖,等.高效液相色谱法测定复方咳嗽颗粒中盐酸麻黄碱的含量[J].湖南中医药大学学报,2014,34(8):21-23.
- [10] 苏真真,李 娜,曹 亮,等.桂枝茯苓胶囊主要药理作用及临床应用研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(6):989-992.
- [11] 李 敏,谢小婵,宋亚刚,等.附桂干姜汤对机体状态的影响[J].中药药理与临床,2014,30(5):21-22.
- [12] 陆兔林,吴 杨,季 德,等.五味子多糖提取分离和药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(4):751-754.
- [13] 戴淑萍,颜勤明.白芍总苷在心血管疾病模型动物中的药理研究进展[J].中国药房,2015,26(10):1418-1420.
- [14] 许淑贞.小青龙汤加味在咳嗽变异性哮喘患儿中的应用及效果[J].临床和实验医学杂志,2013,12(13):1050-1051.
- [15] 姜昭琦,吴艳艳.小青龙汤加味治疗支气管哮喘急性发作临床观察[J].中国中医急症,2015,24(3):521-523.
- [16] 吕盛秋,李超乾.白细胞介素-18 在支气管哮喘中的研究进展[J].免疫学杂志,2014,30(4):347-350.
- [17] 肖佩玉,万正兰,黄际薇,等.大青龙汤对流感病毒感染小鼠血清与肺组织中免疫因子的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(3):537-539.
- [18] 吴 奎,王 彦,毕玉田,等.小青龙汤对哮喘小鼠气道变异性炎症作用的研究[J].重庆医学,2014,43(17):2145-2148.
- [19] 姜国伟,臧 敏.小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响[J].浙江中医杂志,2013,48(11):788-790.

(本文编辑 李 杰)