

本文引用:薛峰,赵力芳,李元霞,雷娟娟.平喘汤治疗小儿非急性期哮喘的临床疗效研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):900-904.

平喘汤治疗小儿非急性期哮喘的临床疗效研究

薛峰,赵力芳,李元霞,雷娟娟 *
(延安大学附属医院儿科,陕西 延安 716000)

[摘要] 目的 研究平喘汤治疗小儿非急性期哮喘的疗效和作用机制。方法 纳入我院 80 例非急性期哮喘患儿作为研究对象,随机抽签分为两组,各 40 例,观察组在常规糖皮质激素干预基础上加用平喘汤治疗,对照组行糖皮质激素干预治疗。比较两组治疗效果及治疗前后肺泡痰液中白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、内皮素 1(ET-1),分析患儿肺功能第 1 秒用力呼气量(FEV1)与免疫功能指标 CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(EOS)计数]表达的关系。**结果** 观察组治疗总有效率为 97.5%,显著高于对照组 82.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 IL-4、TNF- α 、ET-1、CD4 $^{+}$ T 淋巴细胞、EOS 计数均显著低于治疗前和对照组治疗后,IL-10、CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞显著高于治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后 24 小时尿游离皮质醇(24 h-UFC)、骨密度(BMD)、体质量水平及呼吸道感染发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经一元线性回归分析,CD4 $^{+}$ T 淋巴细胞和 EOS 计数与 FEV1 具有显著负相关性,CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞计数与 FEV1 具有显著正相关性。**结论** 平喘汤干预治疗非急性期哮喘患儿较单纯糖皮质激素治疗疗效更为显著,能显著缓解咳嗽、咳痰、喘息等临床症状,改善肺功能,且安全性高,其增效机制可能与强化抗炎效果,增强免疫功能有关。

[关键词] 非急性期哮喘;平喘汤;糖皮质激素;肺功能;免疫功能指标;线性相关;麻黄;杏仁

[中图分类号]R289.3;R725.6 [文献标志码]B [文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.08.021

Study of Xingren Pingchuan Decoction on Treatment of Children with Asthma in Non-Acute Stage

XUE Zhengfeng, ZHAO Lifang, LI Yuanxia, LEI Juanjuan*

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

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of Pingchuan decoction in the treatment of children with non -acute asthma. **Methods** Eighty children with non -acute asthma in our hospital were randomly divided into two groups, 40 cases in each group. Based on the conventional glucocorticoid intervention, the observation group was treated with Pingchuan decoction, while the control group was treated with glucocorticoid alone. The interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), endothelin-1 (ET-1) in alveolar sputum before and after treatment were compared. The relationship of the first second forced expiratory volume (FEV1) of pulmonary function with immune function indicators [CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ T lymphocyte and eosinophil (EOS) count] was analyzed. **Results** The total effective rate in the observation group (97.5%) was significantly higher than that in the control group (82.5%) ($P<0.05$). After treatment, IL-4, TNF- α , ET-1, CD4 $^{+}$ T lymphocyte count and EOS count were significantly lower than those before treatment and the control group, and IL-10 and CD8 $^{+}$ T lymphocytes were significantly higher than those before treatment and the control group.

[收稿日期]2016-10-10

[基金项目]延安市科技惠民计划项目(2016HM-08-02)。

[作者简介]薛峰,男,主治医师,研究方向:小儿内科。

[通讯作者]*雷娟娟,女,主治医师,E-mail:85782315@qq.com。

the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, there were no significant differences in 24 h-UFC, BMD, weight and the incidence of respiratory tract infection between the two groups ($P>0.05$). The unitary linear regression analysis showed that CD4⁺ T lymphocytes and EOS counts were significantly negatively correlated with FEV1. CD8⁺ T lymphocyte count was significantly positively correlated with FEV1. **Conclusion** Pingchuan decoction in treatment of non-acute asthma shows more significant effect than glucocorticoid therapy alone, which could significantly relieve cough and expectoration, wheezing and other symptoms and improve lung function, with high safety. It may be related with enhancement of anti-inflammatory effect and immune function.

[Keywords] non-acute asthma; Pingchuan decoction; glucocorticoid; pulmonary function; immune function index; linear correlation; ephdra

哮喘是一种反复发作性疾病,好发于小儿,多伴有气道高反应性和梗阻性呼吸道疾病,严重危害患儿生长发育。目前,临床除对症处理和糖皮质激素干预外,中医在小儿哮喘中的治疗作用日益引起临床医师重视,但对中医疗效及其作用机制仍尚未完全阐明^[1]。平喘汤在支气管炎、肺炎等疾病中应用较为广泛^[2],而在小儿哮喘中的研究较少,本研究选取我院80例非急性期哮喘患儿作为研究对象,观察平喘汤治疗效果,并对其药效机制进行初步探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院2013年5月至2015年5月80例非急性期哮喘患儿作为研究对象,均符合2008年中华医学会儿科学会呼吸学组制定的儿童支气管哮喘诊断标准^[3],家属均签署知情同意书。观察组男23例,女17例;年龄4~12岁,平均(8.2±2.3)岁;病程1~3个月,平均(1.8±0.5)个月。对照组男22例,女18例;年龄4~11岁,平均(7.9±1.8)岁;病程1~4月,平均(2.0±0.7)月。两组患儿性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参照2008年中华医学会儿科学会呼吸学组制定儿童支气管哮喘诊断标准^[3]:(1)临床可见反复发作的喘息、胸闷、咳嗽;(2)双肺可闻及弥散性或散在哮鸣音;(3)经抗哮喘治疗有效;(4)支气管激发试验或运动激发试验阳性或支气管舒张试验阳性;(5)排除其他疾病引起咳嗽胸闷症状。符合第(1)(2)(3)条或第(4)(5)条即可诊断。

1.2.2 排除标准 急性期哮喘患儿;肝肾功能严重不全者;符合糖皮质激素使用禁忌症者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 雾化吸入布地奈德气雾剂(国药准字H20030987,生产单位:鲁南贝特制药有限公司),7岁以下儿童50 μg/次,4次/d,7岁及以上儿童100 μg/次,3次/d,连续治疗4周。对于排痰困难的患儿给予10 mg/(kg·d)氨溴索(国药准字H20113062,生产单位:河北爱尔海泰制药有限公司)静脉注射,分4次给药,症状缓解后停用。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用平喘汤,组方:麻黄、杏仁各3 g,白芥子、莱菔子各4 g,半夏、陈皮、白前各3 g。若患儿伴脾虚痰阻而见痰白如沫、胸闷、舌质紫暗,可加党参、白术各5 g,丹参4 g,桃仁3 g;若患儿肾虚不纳而见反复咳嗽、喘息无力、脉浮虚,可加熟地黄5 g,补骨脂3 g,黄芪3 g。中药方剂均由我院中药房采购、煎药室统一煎煮,1剂/d,每剂3袋,50 mL/袋,3~4次/d,温服。连续治疗4周,依据患儿临床症状变化,对方剂用药和剂量进行调整,1次/周。若咳嗽咳痰缓解,去莱菔子、白前;若脉象好转、喘息均匀,去补骨脂、陈皮;若舌质正常,去丹参、桃仁。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准^[4] 临床控制:第1秒用力呼气量(FEV1)或呼气流量峰值(PEF)增加≥35%;显效:25%≤FEV1或PEF增加<35%;有效:15%≤FEV1或PEF增加<25%;无效:FEV1或PEF增加<15%。以(临床控制+显效+有效)计算总有效率,采用成都日升电气有限公司RSFJ900型肺功能检测仪于治疗前后测定FEV1和PEF。

1.4.2 两组炎性因子和免疫指标表达比较 按试剂盒操作要求检测肺泡痰液IL-4、IL-10、TNF-α及ET-1水平。采用流式细胞仪检测外周血CD4⁺、CD8⁺

T淋巴细胞及嗜酸性粒细胞(EOS)数目。

1.4.3 安全性观察 比较两组患儿治疗期间和治疗结束后呼吸道感染发生率及24 h尿游离皮质醇(UFC)和骨密度(BMD)、体质量水平变化情况。24 h-UFC选用皮质醇放射免疫试剂盒测定,采用单光子吸收测定法检测BMD水平。

1.4.4 肺功能与免疫功能相关性分析 肺功能第1秒用力呼气量(FEV1)与CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞及EOS计数等免疫指标相关性分析采用一元线性回归分析。

1.5 统计学方法

选用SPSS 16.0统计学软件对数据进行分析和处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,计数资料以率表示,两两比较采用LSD或 χ^2 检验。以一元线性回归分析法分析CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞及EOS计数等免疫功能指标与FEV1相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组疗效比较 (n=40,例(%))

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	20(50)	13(32.5)	6(15)	1(2.5)	39(97.5)
对照组	12(30)	10(25)	11(27.5)	7(17.5)	33(82.5)
χ^2					5.000
P					0.025

2.2 两组治疗前后IL-4、IL-10、TNF-2、ET-1比较

两组治疗后痰液中IL-10显著升高,IL-4、TNF- α 和ET-1显著降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组痰液中IL-10高于对照组,IL-4、TNF- α 和ET-1低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后IL-4、IL-10、TNF-2、ET-1比较 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-4/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	IL-10/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	TNF- $\alpha/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	ET-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
观察组	治疗前	78.91 \pm 15.43	128.96 \pm 14.4	135.02 \pm 21.31	165.63 \pm 25.51
	治疗后	56.12 \pm 7.85*	212.56 \pm 28.63*	80.39 \pm 12.23*	42.22 \pm 10.71*
对照组	治疗前	79.02 \pm 16.07	127.35 \pm 15.65	135.59 \pm 20.18	163.28 \pm 24.39
	治疗后	67.36 \pm 8.22**	189.33 \pm 30.12**	114.35 \pm 16.34**	89.85 \pm 19.33**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组比较,** $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后CD4⁺、CD8⁺、EOS比较

两组治疗后外周血CD4⁺和EOS计数显著降低,CD8⁺T细胞计数显著升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组CD4⁺T细胞和EOS计数显著低于对照组,CD8⁺T细胞计数显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后免疫指标CD4⁺、CD8⁺、EOS比较 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	EOS/ $\times 10^9$
观察组	治疗前	47.12 \pm 7.85	30.05 \pm 5.82	0.41 \pm 0.12
	治疗后	40.56 \pm 4.5*	38.36 \pm 6.21*	0.24 \pm 0.05*
对照组	治疗前	47.94 \pm 8.01	29.31 \pm 5.53	0.39 \pm 0.09
	治疗后	45.33 \pm 4.38**	33.12 \pm 6.01**	0.30 \pm 0.07**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组比较,** $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗前后安全性比较

观察组治疗期间发生2例上呼吸道感染,对照组发生4例,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后24 h-UFC、BMD及体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗总有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组疗效比较 [n=40,例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	20(50)	13(32.5)	6(15)	1(2.5)	39(97.5)
对照组	12(30)	10(25)	11(27.5)	7(17.5)	33(82.5)
χ^2					5.000
P					0.025

2.2 两组治疗前后IL-4、IL-10、TNF-2、ET-1比较

两组治疗后痰液中IL-10显著升高,IL-4、TNF- α 和ET-1显著降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组痰液中IL-10高于对照组,IL-4、TNF- α 和ET-1低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表4 两组治疗前后安全性比较 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

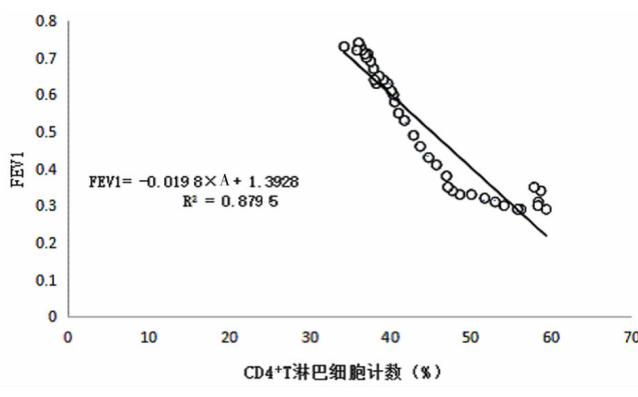
组别	时间	24 h-UFC/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	BMD/(g/cm^2)	体质量/kg
观察组	治疗前	40.22 \pm 5.68	2238 \pm 69.64	22.87 \pm 3.72
	治疗后	39.96 \pm 5.32	2241 \pm 70.13	24.01 \pm 3.96
对照组	治疗前	39.77 \pm 6.03	2240 \pm 70.02	23.24 \pm 3.78
	治疗后	41.12 \pm 5.69	2234 \pm 68.96	24.43 \pm 4.11

2.5 FEV1与免疫功能指标一元线性回归分析

经一元线性回归分析,CD4⁺T淋巴细胞和EOS计数与FEV1具有显著负相关性($R_{CD4^+}^2=0.879\ 5$, $R_{EOS}^2=0.888\ 6$);CD8⁺T淋巴细胞计数与FEV1具有显著正相关性($R_{CD8^+}^2=0.789\ 9$)。见图1-3。

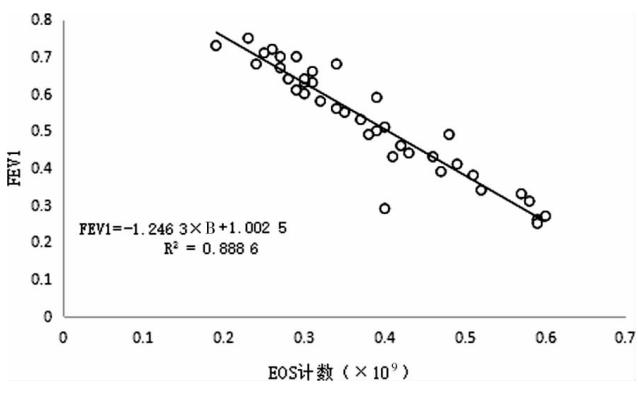
3 讨论

小儿哮喘具有特殊的病理生理特点,小儿形体脏腑较成人虚弱,易感受风寒,外邪侵袭肺络,使气机不利、津液运化失调,凝聚成痰,发为哮喘。因此,小儿哮喘多伴有外感风寒和脏腑功能损伤。平喘汤以麻黄、杏仁为君,辛温散寒、降肺止咳。再以苏子、



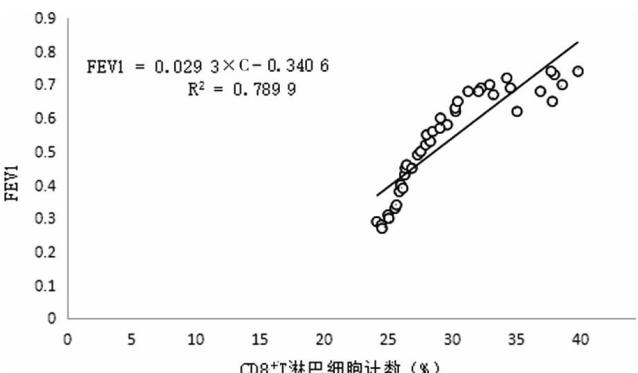
注:A为CD4⁺T淋巴细胞计数。

图1 FEV1与CD4⁺T淋巴细胞计数的线性相关模型



注:B为EOS计数。

图2 FEV1与EOS计数的线性相关模型



注:C为CD8⁺T淋巴细胞计数。

图3 FEV1与CD8⁺T淋巴细胞计数的线性相关模型

莱菔子、白芥子降气化痰、止咳平喘。另根据小儿脏腑娇嫩特点,给予半夏、陈皮以理气醒脾,对于肺脾肾等脏器功能严重失常者分别加用行气、健脾、补肾等相应中药。结果显示,观察组FEV1和PEF显著改善,总有效率达97.5%。孙淑芬等^[5]将平喘汤用于哮喘患者,结果咳嗽、喘息症状得到显著缓解,FEV1也有所改善,与本文结果相符。动物实验也证实平喘方中麻黄、莱菔子、紫苏子对改善气道炎症及咳痰喘息症状效果显著^[6]。

布地奈德属高效局部抗炎糖皮质激素,既往研

究认为布地奈德能增强内皮细胞和平滑肌细胞的稳定性^[7],可通过抑制支气管收缩物质的合成,缓解平滑肌痉挛,达到平喘目的。但糖皮质激素的持续应用对患儿细胞免疫和体液免疫具有明显抑制作用^[8],不利于患儿生长发育,且可能产生停药反应,复发率高。目前认为免疫机制在哮喘发病过程中占有重要地位^[9-10],CD4⁺为辅助性T淋巴细胞(Th),Th1介导免疫应答,Th2参与体液免疫。哮喘发作后,Th2浸润呼吸道,Th1/Th2比例失衡^[11],促使B细胞大量分泌免疫球蛋白E(IgE),IgE与其受体结合后,激活呼吸道粘膜组织的肥大细胞、EOS等,释放活性炎性介质,导致平滑肌痉挛和粘膜充血,促使哮喘发生。而IL-4是T细胞有丝分裂的主要刺激源^[12],能促进T细胞大量增殖,对哮喘发生发展具有重要意义。梁文华等^[13]认为IL-4上调继发性引起一系列变态反应,提高气道高反应性,促进炎症细胞浸润,加重哮喘症状。杨浩等^[14]研究发现IL-4可通过促进血管内皮细胞粘附分子表达,诱导EOS向气道聚集,促进嗜酸性粒细胞气道炎症。本研究在糖皮质激素治疗基础上加用平喘汤,结果患儿IL-4水平和CD4⁺T细胞计数显著降低,CD8⁺细胞计数显著升高,且患者肺功能FEV1与CD4⁺T淋巴细胞计数呈负相关性,与CD8⁺淋巴细胞计数呈正相关性,提示平喘汤通过抑制IL-4异常水平表达,促进免疫功能恢复,改善炎症反应。焉石^[15]认为平喘汤能显著抑制支气管哮喘患者T淋巴细胞异常活化,调节细胞免疫功能,达到良好的祛痰平喘效果。现代药理学研究认为麻黄、杏仁对增强机体免疫功能具有积极作用,增加CD8⁺T淋巴细胞数量^[16],抑制CD4⁺T淋巴细胞数目和作用,而丹参、桃仁能显著改善机体微循环、对消除支气管平滑肌痉挛、减轻气道炎症具有重要意义^[17]。

小儿哮喘是以气道变应性炎症为主要病理变化的呼吸系统疾病,IL-10是机体重要的抗炎介质,IL-10能抑制NF- κ B活化细胞因子^[18],减少炎性因子释放,减轻肺损伤。本研究中,观察组治疗后IL-10显著升高,CD4⁺T细胞表达水平显著降低,故推测平喘汤可能通过增加IL-10表达,阻止T细胞介导的CD4⁺T细胞活化,抑制外周血T淋巴细胞,达到减少炎症介质和细胞因子释放治疗效果。TNF- α 是参与炎性反应重要介质,杨璐瑜^[18]认为TNF- α 能

激活凝血和补体系统,破坏肺泡表面活性物质,在加快肺损伤病理进程中具有重要作用。本研究经平喘汤干预,治疗后 TNF- α 显著降低,提示平喘汤抑制 TNF- α 等炎性因子表达作用显著,这有助于改善肺毛细血管通透性,缓解渗出和水肿,说明平喘汤对小儿哮喘肺功能具有保护作用。另外,ET-1 对支气管有强烈收缩作用,有学者认为 ET-1 水平异常是哮喘重要发病机制之一^[19]。本研究显示,经平喘汤干预治疗,ET-1 水平显著降低。故推测改变机体炎性因子表达水平,纠正气道炎症高反应性,是平喘汤干预治疗小儿哮喘的重要作用机制之一。

本研究还显示,两组治疗期间呼吸道感染发生率无显著性差异,且 24 h-UFC 和 BMD 无显著变化,提示在糖皮质激素基础上加用平喘汤并不增加骨质疏松和感染风险。胡忠于^[20]还认为平喘汤具有补肾益气、固肾平喘之功,有助于减少糖皮质激素可能诱发的多种并发症,本次研究未得出此结论,考虑与样本量较小有关。

综上,平喘汤干预较糖皮质激素单纯治疗非急性期哮喘患儿疗效更为显著,安全性高,其作用机制可能与其抑制炎症反应和增强免疫功能有关。

参考文献:

- [1] 马莉婷,李新民.小儿哮喘缓解期的中医论治[J].河南中医,2014,34(4):581-583.
- [2] 李静,支晓燕.镇咳平喘汤治疗毛细支气管炎 84 例[J].陕西中医,2013,34(8):945-946.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 孙淑芬,李春燕,仇延晴,等.平喘汤联合舒利迭治疗哮喘的临床疗效观察[J].中药材,2016,39(1):200-202.
- [6] 周雪莱,杨园.化痰平喘汤对支气管哮喘小鼠干细胞因子表达的影响[J].国际呼吸杂志,2013,33(7):495-498.
- [7] 李玲,苟洪波,亚娜,等.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J].重庆医学,2013,13(34):4198-4199.
- [8] 宋淑军,刘俊丽,徐冰心,等.维生素 D 对糖皮质激素免疫抑制模型小鼠免疫功能的影响[J].中华临床医师杂志,2013,18(23):10802-10805.
- [9] Brasier AR. Identification of innate immune response endotypes in asthma: Implications for personalized medicine[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2013, 13(5): 462-468.
- [10] 刘鑫,夏之,罗晓青,等.哮喘血清诱导气道上皮细胞中 MAL 的表达及柴朴汤干预的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(3):22-26,72.
- [11] 杨园,周燕萍.中医药调节放射性肺炎阴虚证 Th1/Th2 免疫失衡议[J].湖南中医药大学学报,2015,35(6):34-35.
- [12] 程静,梁红艳,姜晓峰,等.哮喘造模不同阶段的小鼠支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-12、IL-13 的检测及意义[J].中国实验诊断学,2013,17(4):643-646.
- [13] 梁文华,周兆山,吉中强,等.IL-4 和 IL-4R 基因多态性与哮喘的相关性[J].中华医学遗传学杂志,2014,31(1):97-100.
- [14] 杨浩,李蕊.哮喘患儿体内 EOS、IgE、IL-4 及 IFN- γ 水平的检测及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2015,18(3):573-575.
- [15] 焉石.自拟祛风平喘汤对风痰闭阻型支气管哮喘患者细胞免疫功能的影响[J].中医药学报,2016,44(1):91-93.
- [16] 黄晓洁,魏刚,张龙,等.麻杏石甘汤的药理作用和临床应用研究进展[J].广东药学院学报,2014,30(1):110-114.
- [17] 许筱凤,李婷,王一涛,等.桃仁的研究进展[J].中草药,2015,46(17):2649-2655.
- [18] 杨璐瑜.哮喘患者血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 表达变化与气道炎症的关系探讨[J].临床肺科杂志,2013,18(8):1389-1391.
- [19] Sharp CR, Lee-Fowler TM, Reinero CR, et al. Endothelin-1 Concentrations in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Cats with Experimentally Induced Asthma[J]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2013, 27(4): 982-984.
- [20] 胡忠于.三子平喘汤联合西药治疗小儿外寒肺热型哮喘 56 例[J].陕西中医,2014,35(7):816-817.

(本文编辑 李杰)