

太子健Ⅱ方对儿童哮喘慢性持续期免疫功能及气道慢性炎症的影响

李 岚* 陈 华 陈 健 刘永林 朱永琴 任 昱 俞景茂

浙江中医药大学附属第一临床医学院, 浙江省杭州市邮电路 54 号, 310006

基金项目: 浙江省中医药管理局基金资助项目(2011ZB044)

* 通讯作者: lilan991@126.com, 13606808869

[摘要] **目的** 探讨太子健Ⅱ方治疗儿童哮喘慢性持续期的疗效及可能机制。 **方法** 将 70 例支气管哮喘患儿随机分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组给予太子健Ⅱ方, 每日 1 剂, 分 2 次口服; 对照组口服顺尔宁咀嚼片, 每次 5mg, 每晚 1 次。均治疗 3 个月。观察两组患儿治疗前后哮喘发作次数、呼吸道感染次数、儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、尿白三烯₄(LTE₄)及唾液分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)、中医证候积分变化及综合疗效。 **结果** 治疗组总有效率 96.88%, 对照组总有效率 96.97%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组中医证候积分显著下降, 且优于对照组($P<0.01$)。治疗后两组哮喘发作次数、尿 LTE₄ 均显著下降($P<0.01$), 对照组尿 LTE₄ 优于治疗组($P<0.01$)。治疗后治疗组呼吸道感染次数显著减少($P<0.01$), 且优于对照组($P<0.05$)。治疗后两组 C-ACT 评分、PEF% 均显著升高($P<0.01$)。治疗后治疗组唾液 sIgA 显著升高($P<0.01$), 且优于对照组($P<0.01$)。 **结论** 太子健Ⅱ方能增强儿童哮喘慢性持续期患儿免疫功能及减轻气道慢性炎症, 可作为儿童哮喘慢性持续期的治疗手段之一。

[关键词] 太子健Ⅱ方; 支气管哮喘; 慢性持续期; 儿童; 尿白三烯₄; 唾液分泌型免疫球蛋白 A

Effect of Chinese Medication on the Immune Function and Chronic Airway Inflammation in Asthma Children at Chronic Duration Stage

LI Lan, CHEN Hua, CHEN Jian, LIU Yonglin, ZHU Yongqin, REN Yu, YU Jingmao

(The First Clinical Medical College Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Province 310006)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Chinese medication on immune function and chronic airway inflammation in asthma children at chronic duration stage. **Methods** Seventy children with bronchial asthma at chronic duration stage were randomized into the treatment group and control group, with 35 in each. The treatment group was given Taizijian II formula (empirical formula of Prof. YU Jingmao), one dose daily, twice orally. The control group was given 5mg of singulair, once every night. The treatment course lasted for 3 months. The frequency of asthma attack and respiratory infection, child asthma control test (C-ACT) scores, urine leukotriene E₄ (LTE₄), salivary secretory immunoglobulin A (sIgA), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and comprehensive efficacy were observed and determined before and after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 96.88% and 96.97% respectively, with no significant difference between groups ($P>0.05$). There was no significant difference in TCM syndrome scores in the control group after treatment ($P>0.05$). The TCM syndrome scores in the treatment group were significantly decreased after treatment ($P<0.001$), with a significant difference between groups ($P<0.001$). The frequency of asthma attack and the level of urine LTE₄ decreased significantly in both groups after treatment ($P<0.01$ or $P<0.001$), with no significant difference between groups in the frequency of asthma attack ($P>0.05$), but with a significant difference in the level of urine LTE₄ ($P<0.01$). The frequency of respiratory infection decreased significantly in the treatment group after treatment ($P<0.01$), with a significant difference between groups ($P<0.05$). The C-ACT scores and peak expiratory flow (PEF) % increased significantly in both groups after treatment ($P<0.001$), with no significant difference between groups ($P>0.05$). The level of salivary sIgA was significantly increased in the treatment group after treatment ($P<0.001$), with a significant difference between groups ($P<0.001$). **Conclusion** Chinese medication could enhance the immune function and relieve the chronic airway inflammation for child asthma at chronic duration stage.

Keywords bronchial asthma; children; chronic duration stage; urine leukotriene E₄; salivary secretory immunoglobulin A

支气管哮喘是儿童常见的慢性呼吸道疾病, 患病率和死亡率呈逐年上升趋势^[1]。2002 年我国哮喘儿童流行病学调查结果显示, 2 年内患病率为 0.5%~3.3%, 个别地区达 5%, 较 10 年前上升了

64.8%^[2]。儿童哮喘抗复发治疗关键在持续期和缓解期, 缓解期以补虚为主, 但慢性持续期常虚实寒热夹杂, 病情复杂, 我们采用中医药治疗儿童哮喘慢性持续期, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:儿童支气管哮喘诊断、分期、严重程度分级及控制水平分级均参照中华医学会儿科分会呼吸学组2008修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[3]制定。

中医辨证标准:慢性持续期辨证标准参照《中医儿科临床研究》^[4]中哮喘及反复呼吸道感染内容属正虚邪恋、表里失和证制定;主症:咳嗽痰鸣,易感,感后咳喘发作。次症:恶风多汗,鼻痒,纳差乏力。舌红,苔薄白,脉弦数。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准者;年龄6~14岁;病情严重程度分级属1、2级且能按规定完成治疗的患儿;入选前1周内无吸入及口服受体激动剂、糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂;试验前4周内无使用全身糖皮质激素以及免疫调节剂者;初次诊断和既往虽被诊断但尚未按全球哮喘防治倡议(GINA)方案治疗;签署知情同意书,并能如实回答研究者问题者。

1.3 排除标准

合并可造成气喘或呼吸困难的其他疾病者;合并慢性疾病如先天性心脏病、先天性支气管、肺发育不良、佝偻病、贫血、营养不良、结核病、肾病者;对已知药物成分过敏者。

1.4 剔除标准

未按规定用药;违背治疗方案,无法判定疗效;失访,资料不全影响疗效判定者。

1.5 一般资料

70例患者来源于2009年1月至2011年3月浙江省中医院儿科门诊,按随机数字表分为治疗组和对照组各35例。治疗组男16例,女16例;年龄6~14岁,平均 (9.75 ± 1.76) 岁;病程3~10年,平均 (5.09 ± 2.56) 年;病情分级:间歇状态/第1级10例,轻度持续/第2级22例。对照组男16例,女17例;年龄7~13岁,平均 (9.25 ± 1.68) 岁;病程2.5~10年,平均 (5.22 ± 1.29) 年;病情分级:间歇状态/第1级9例,轻度持续/第2级24例。两组患者性别、年龄、病程、病情分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:给予太子健Ⅱ方,由柴胡6g、黄芩6g、法半夏6g、丹参6g、太子参6g、浙贝母6g、蝉蜕6g、

炙麻黄3g、炙款冬花6g、炙甘草3g等组成,随症加減。每日1剂,早晚各1次。对照组口服顺尔宁咀嚼片(默沙东中国有限公司生产,产品批号:080227,090313,100512),每次5mg,每晚1次。两组均连续治疗3个月。每周来院复诊1次。哮喘发作时可按需要使用吸入型 β_2 受体激动剂。严重发作时按西医常规治疗方案处理,包括抗炎、解痉、平喘。

2.2 观察指标及方法

①通过问卷调查记录患儿治疗前及治疗3个月期间哮喘发作及呼吸道感染次数;采用儿童哮喘控制测试(C-ACT)中文版评分^[5],每4周评估1次。②采用袖珍式峰速仪(上海丸博科技有限公司生产)每日昼夜记录最大呼气流速(PEF),计算 $PEF\% = PEF \text{ 实测值} / PEF \text{ 预计值} \times 100\%$ 。③使用中医证候积分表^[6]从咳嗽、喘息、出汗、面色、胃纳、精力、鼻痒、肤痒、大便、舌象、脉象等方面进行评分,每4周1次。④检测患儿唾液中分泌型免疫球蛋白A(sIgA)水平,治疗前后留取清晨唾液,患儿用清水150ml漱口后,取自然分泌唾液3ml,将唾液置于试管内离心($2000r/min, 15min$),取上清液于试管内, $-20^\circ C$ 保存待用。⑤检测尿白细胞三烯 $4(LTE_4)$ 水平,治疗前后留取晨尿10ml, $-20^\circ C$ 保存备测,均采用酶联免疫吸附(ELISA)法(试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供),全自动酶标仪(Tecan, USA)进行检测。

2.3 疗效判定标准

依据1998年全国儿科哮喘防治协作组制定的《儿童哮喘防治常规》^[7]拟定:临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶有轻度发作,不需用药即可缓解,一秒用力吸气容积(FEV_1)或PEF增加 $>35\%$,或治疗后 FEV_1 (或PEF) $\geq 80\%$ 预计值,PEF昼夜变异率 $<20\%$;显效:哮喘发作较治疗前明显减轻, FEV_1 (或PEF)增加 $25\% \sim 35\%$,或治疗后达到 FEV_1 (或PEF)预计值的 $60\% \sim 79\%$,PEF昼夜变异率 $<20\%$,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂;好转:哮喘症状有所减轻, FEV_1 (或PEF)增加 $15\% \sim 24\%$,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂;无效:临床症状和 FEV_1 (或PEF)测定值无改善或加重。

2.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件处理数据。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料构成比采用 χ^2 检验,等级资料采用Ridit分析。

3 结果

治疗组35例,治疗过程中脱落3例;对照组35

表1 两组患儿治疗前后哮喘发作和呼吸道感染次数、C-ACT评分、PEF%、唾液 sIgA、尿 LET₄、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	哮喘发作 次数(次)	呼吸道感染 次数(次)	C-ACT 评分 (分)	中医证候 积分(分)	PEF%	唾液 sIgA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	尿 LET ₄ (ng/L)
治疗组	治疗前	32	1.16 $\pm$ 0.37	1.56 $\pm$ 0.84	16.41 $\pm$ 1.43	21.38 $\pm$ 3.87	82.46 $\pm$ 4.36	44.77 $\pm$ 9.18	271.50 $\pm$ 44.92
	治疗后	32	0.78 $\pm$ 0.66*	0.94 $\pm$ 0.62* Δ	20.88 $\pm$ 2.49*	15.09 $\pm$ 4.23* $\Delta\Delta$	89.31 $\pm$ 3.09*	53.94 $\pm$ 9.72* $\Delta\Delta$	183.09 $\pm$ 40.41* Δ
对照组	治疗前	33	1.18 $\pm$ 0.39	1.52 $\pm$ 0.57	17.15 $\pm$ 1.70	20.91 $\pm$ 2.83	82.70 $\pm$ 4.40	43.70 $\pm$ 6.89	259.18 $\pm$ 42.79
	治疗后	33	0.85 $\pm$ 0.51*	1.33 $\pm$ 0.60	20.76 $\pm$ 2.15*	20.18 $\pm$ 4.16	90.68 $\pm$ 4.43*	44.84 $\pm$ 6.62	155.24 $\pm$ 29.82*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

例,治疗过程中脱落2例。

3.1 两组患儿治疗前后哮喘发作次数、呼吸道感染次数比较

表1示,治疗前治疗组哮喘发作次数、呼吸道感染次数与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组哮喘发作次数较治疗前均显著减少($P<0.01$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组呼吸道感染次数较治疗前显著减少($P<0.01$),对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组呼吸道感染次数较对照组显著减少($P<0.05$)。

3.2 两组患儿治疗前后 C-ACT 评分、PEF%、唾液 sIgA、尿 LET₄ 比较

表1示,治疗前治疗组 C-ACT 评分、PEF%、唾液 sIgA、尿 LET₄ 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 C-ACT 评分、PEF%均较治疗前显著升高($P<0.01$),治疗后两组 C-ACT 评分、PEF%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后唾液 sIgA 显著升高,并且高于对照组($P<0.01$),对照组唾液 sIgA 与治疗前无明显变化($P>0.05$)。两组患儿尿 LET₄ 均较治疗前明显下降($P<0.01$),对照组优于治疗组($P<0.01$)。

3.3 两组患儿治疗前后中医证候积分比较

表1示,治疗前两组患儿中医证候积分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后对照组中医证候积分无明显变化($P>0.05$),治疗组证候积分显著下降,且低于对照组($P<0.01$)。

3.4 两组患儿临床疗效比较

治疗组32例,临床控制25例,显效6例,好转1例,总有效率96.88%;对照组33例,临床控制24例,显效8例,好转1例,总有效率96.97%。两组临床总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

哮喘慢性持续期的患儿极易因呼吸道感染而再次出现喘息,反复不已。哮喘发作时咳嗽气促,喘息痰鸣,此期痰盛气逆,兼有风寒或风热之外感,故以

标实为主。急性发作后进入慢性持续期,此期虽肺部听诊未闻及哮鸣音,但患儿仍有咳嗽,偶有喘息哮鸣,气道反应性较高,此期的病机特点为本虚标实,痰、风、瘀、食等标虽较发作期已减,但仍未净,且正气已虚,极易再次外感而诱发哮喘,形成往来不已之势。因此此期病机为枢机失利,病在少阳,兼及太阳,由于儿童具有肺常不足、脾常不足、肾常虚的生理特点,又有发病容易、传变迅速、易虚易实、易寒易热的病理特点,极易出现寒热虚实夹杂、表里同病之候。此期疏表则耗其正,峻补则碍其邪,清热则寒生,温燥则津伤,故宜缓调。

太子健Ⅱ方系第四批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师俞景茂教授的经验方,由小柴胡汤化裁而来。现代药理研究证实,小柴胡汤具有抗炎、增强免疫、抑制变态反应、促肾上腺皮质激素分泌、抑制血小板凝集等作用^[8]。以小柴胡汤为主方或合并其他方剂或药物加减治疗哮喘之证,取其和解表里、调转枢机、复升降、平喘嗽之功能。此期气道反应性仍高,加炙麻黄平喘解痉。痰瘀互结是哮喘反复发作的宿根,风邪引动是外因,故加入浙贝母化痰、丹参活血、蝉蜕散风。全方具有和解表里、补益肺气、清化痰浊、祛风活血的功效,消补兼施,寒温并用,表里同治,恰合儿童“易寒易热、易虚易实”的病理特点。通过补虚调整机体的免疫功能,祛风抗过敏,理气降低气道高反应性,活血、化痰消除气道慢性炎症,虚、风、气、痰、瘀多元多靶点治疗,发挥整体调节的效应,达到抗哮喘复发的目的。实验研究证实^[9-10],太子健Ⅱ方能抗气道的慢性炎症、降低气道的高反应性、提高免疫功能。

本研究发现,太子健Ⅱ方能够有效减少哮喘患者3个月内哮喘发作及呼吸道感染的次数,明显改善哮喘患儿的中医症状,如多汗、乏力、纳差、神疲等,可明显提高唾液 sIgA 含量,增强了呼吸道局部防御能力,从而减少感染。对整体免疫功能的调节明显优于顺尔宁咀嚼片,提示中药多元多靶点作用

(下转第2016页)

相关的大型随机对照试验以确定上述药物在防治化疗引起周围神经病变的作用^[2]。西医目前尚无有效的药物适用于临床。急性期可以采用激素或对症止痛治疗,慢性期采用营养神经制剂治疗,但患者的主要症状麻木仍然很难缓解。

化疗引起的周围神经病变属中医“痹证”之“寒痹”、“血痹”范畴。化疗后患者多气血两虚,络脉不通,血失荣养则麻木、疼痛,寒则血滞,因此遇寒诸症加重,治宜益气养血,活血通络。黄芪桂枝五物汤源于《金匮要略》,此方重用黄芪补气^[4],并鼓舞气血运行,以赤芍活血行滞,桂枝温通血脉。用于气虚血滞,肌肤麻木,或肢体疼痛,或半身不遂,为治疗营卫虚弱血痹的经典方剂。外洗方在黄芪桂枝五物汤的基础上重用黄芪补气助阳,再配伍活血药,因此对化疗后周围神经病变患者的气虚两虚、络脉不通而致的麻木等有很好的疗效。且外用给药,药力直达病所,加上持续热刺激都对提高疗效、缓解症状大有裨益。分层分析显示,外洗方对奥沙利铂引起的周围神经病变的改善有更好的疗效趋势。奥沙利铂是一种临床常用的化疗药物,周围神经毒性是其剂量限制性毒性之一。其引起的周围神经病变的临床症状特点是冷刺激可诱发或加重,属于中医的寒证、痹证范畴。而紫杉醇引起的周围神经病变则不具有此特点^[5]。因此外洗方可能对临床表现为寒证的周围神

(上接第2013页)

优于单一的作用。太子健Ⅱ方可以降低尿 LTE_4 的水平,虽然较顺尔宁咀嚼片稍差,但较治疗前显著降低,提示对气道炎症有一定的减轻作用。通过对PEF的监测、C-CAT评分的分析,提示太子健Ⅱ方对慢性持续期哮喘患儿的肺功能及临床症状的改善均有疗效,与顺尔宁咀嚼片疗效相当。表明太子健Ⅱ方对治疗儿童哮喘慢性持续期具有良好的临床疗效。

由于本研究是针对儿童,故存在儿童服药困难、难以坚持、测PEF不准确、C-CAT评分的客观性受影响等因素。考虑到儿童病情变化快,临床观察期又长达3个月,且仅以中药和顺尔宁咀嚼片治疗,故仅对第1级、第2级患儿纳入,未对中度持续和重度持续患儿观察,这可能是临床疗效较好的原因之一。由于观察的病例数及观察时间有限,可能影响疗效的判定,有待进一步完善。

参考文献

- [1]刘春涛译.哮喘管理和预防袖珍指南(2006年修订版)——根据哮喘管理和预防的全球策略[J].中国呼吸与危重监护杂志,2007,6(2):148.

经病变有较好的疗效。

本研究采用外洗通络方治疗化疗后患者出现的周围神经病变,从有效率上看,外洗方组有效率高于西药组,但是差异无统计学意义,考虑可能由于样本量较小所致。期待有更大样本量的试验来证明。但是根据实验观察和临床实际,外洗方治疗周围神经病变应用方便,患者认可度高,外用给药,无胃肠道等不良反应。

参考文献

- [1]何凤生,薛启冀.神经病学·神经系统中毒及代谢性疾病[M].北京:人民军医出版社,2002:174.
- [2]Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2002,20(16):3478-3483.
- [3]Komiya Y. Changes of fast axonal transport by taxol injected subepineurally into the rat sciatic nerve[J]. Neurosci Res, 1992,14(3):159-165.
- [4]戴虹,潘宇,王晓露.补阳还五汤加味治疗草酸铂化疗后周围神经毒性42例[J].实用中医内科杂志,2006,20(5):518-519.
- [5]Letourneau PC, Ressler AH. Inhibition of neurite initiation and growth by taxol[J]. J Cell Biol, 1984,98(4):1355-1362.

(收稿日期:2012-4-27;修回日期:2012-08-29)

[编辑:叶晨]

- [2]陈育智.中国城区儿童哮喘患病率调查[J].中华儿科杂志,2003,41(2):123.
- [3]中华医学会儿科分会呼吸学组.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008修订)[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [4]汪爱传,俞景茂.中医儿科临床研究[M].北京:人民卫生出版社,2009:158.
- [5]Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007,119(4):817-825.
- [6]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:64.
- [7]全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规[J].中华儿科杂志,1998,36(12):749.
- [8]陈奇.中成药名方药理与临床[M].北京:人民卫生出版社,1998:104-109.
- [9]李岚,陈华,俞景茂.太子健Ⅱ煎剂对哮喘模型豚鼠嗜酸性粒细胞及内皮素1的影响[J].中国中西医结合儿科学,2010,2(2):132-134.
- [10]赵育芳,俞景茂,周大兴.太子健Ⅱ缓解期防治小儿哮喘作用机理的实验研究[J].厦门大学学报(自然科学版),2005,44(4):589-591.

(收稿日期:2012-06-13;修回日期:2012-08-07)

[编辑:王利芬]