

射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液 对小儿咳嗽变异性哮喘的免疫功能影响及临床疗效观察

陈宏¹, 宋瑜欣², 于晓华², 苏玉明¹, 秦琪³, 延宇欣³, 贺紫薇³, 柳琳琳¹

作者单位:¹黑龙江中医药大学附属第一医院儿一科,黑龙江 哈尔滨 150040;²哈尔滨市儿童医院

变态反应科,黑龙江 哈尔滨 150010;³黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040

通信作者:柳琳琳,女,副主任医师,研究方向为儿童呼吸系统疾病,E-mail:chenrongsheng1977@163.com

摘要:目的 探讨射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液对小儿咳嗽变异性哮喘的免疫功能影响及临床治疗效果。方法 黑龙江中医药大学附属第一医院 2015 年 2 月至 2016 年 12 月收治小儿咳嗽变异性哮喘 64 例,按随机数字表法分成两组。对照组 32 例,采取中医辨证射干麻黄汤加减,煎至 150~200 mL,分 2 次服;观察组 32 例,采用射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液治疗(每日 1 次静脉滴注脾多肽注射液 1 支)。7 d 为一个疗程,治疗前后分别采用流式细胞术检测观察组及对照组的外周血 T 淋巴细胞群,并在一个疗程结束后评定疗效。结果 观察组 32 例,临床治愈 15 例,显效 10 例,有效 4 例,无效 3 例,总体有效率 90.6%;对照组 32 例,临床治愈 10 例,显效 9 例,有效 6 例,无效 7 例,总体有效率 78.1%。两组均未发现不良反应。与治疗前相比,两组在治疗后的外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺T 和 CD4⁺T 细胞亚群均上升($P=0.000$),CD8⁺T 及 Treg(调节 T 细胞)亚群均下降($P=0.000$);观察组的外周血 T 淋巴细胞亚群较对照组改变差异有统计学意义($P=0.000$)。治疗前观察组和对照组的血清免疫球蛋白水平(IgM、IgG 和 IgA)差异无统计学意义。治疗后,观察组的血清免疫球蛋白水平(IgM、IgG)较治疗前升高($P=0.000$),且高于对照组($P=0.003$, $P=0.000$)。结论 射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液应用于小儿 CVA 疗效显著,副作用小,且能显著改善患儿免疫功能,值得临床推广。

关键词:咳嗽; 哮喘; 射干麻黄汤; T 淋巴细胞亚群; 免疫球蛋白 A; 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 M; 儿童; 脾多肽注射液

Effect of Shegan Mahuang Decoction plus or minus combined with spleen polypeptide injection on immune function of children with cough variant asthma and its clinical effect

CHEN Hong¹, SONG Yuxin², YU Xiaohua², SU Yuming¹, QIN Qi³, YAN Yuxin³, HE Ziwei³, LIU Linlin¹

Author Affiliations:¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin,

Heilongjiang 150040, China;²Department of Allergy, Harbin Children's Hospital, Harbin, Heilongjiang

150010, China;³Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of association of Shegan Mahuang Decoction with the spleen polypeptide injection for the children with cough variant asthma on the immune function. **Methods** Sixty-four cases of infantile cough variant asthma of children were enrolled in the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine from February 2015 to December 2016. Patients were randomly assigned into two groups according to the random number table method. Control group (32 cases) was treated with traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation and dried Shegan Mahuang Decoction, fried to 150~200 mL, and divided into 2 times, while observation group (32 cases) was treated with the Shegan Mahuang Decoction combined with spleen polypeptide injection therapy (one intravenous infusion of spleen once a day). 7 days for a period of treatment, peripheral blood T lymphocytes of control group and observation group before and after treatment were observed by flow cytometry, and the curative effect was assessed at the end of a period of treatment. **Results** 32 cases of observation group, among them, 15 cases got cure, 10 cases had marked effect, 4 cases were effective, 3 had no effect, the total effective rate was 90.6%; 32 cases of control group, among them, 10 cases of clinical cure, 9 cases were markedly effective, 6 cases effective, 7 had no effect, the total effective rate was 78.1%. No adverse reactions were found in the two groups. Compared with before treatment, CD3⁺T and CD4⁺T cell subsets of peripheral blood T lymphocytes in both groups increased after treatment ($P=0.000$), while CD8⁺T and Treg (regulating T cells) subsets decreased ($P=0.000$). Peripheral blood T lymphocyte subsets in the observation group were significantly different from those in the control group

($P=0.000$). There was no significant difference in serum IgM, IgG and IgA levels between the observation group and the control group before treatment. After treatment, serum IgM and IgG levels in the observation group were higher than those before treatment (all $P=0.000$), and higher than those in the control group ($P=0.003$, $P=0.000$). **Conclusions** Shegan Mahuang Decoction combined with the spleen polypeptide injection is effective in children with cough variant asthma with lower side effects, and can significantly improve the immune function of children, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Cough; Asthma; Shegan Mahuang Decoction; T-Lymphocyte Subsets; Immunoglobulin A; Immunoglobulin G; Immunoglobulin M; Child; The spleen polypeptide injection

慢性咳嗽是儿童呼吸门诊最常见的症状之一,发病原因多样,其中咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是常见的原因之一。CVA 主要的临床症状表现为常在夜间或清晨出现持续反复发作的咳嗽^[1]。CVA 疾病周期长,多由于空气、气候以及上呼吸道感染所诱发,常规治疗效果不佳^[2]。本研究主要观察射干麻黄汤加减联合免疫调节剂脾多肽注射液对于小儿 CVA 的疗效以及对患儿免疫功能的影响,旨在探索治疗该疾病的更优治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将黑龙江中医药大学附属第一医院 2015 年 2 月到 2016 年 12 月收治的 64 例小儿 CVA,按随机数字表法分成两组。其中观察组 32 例(男 18 例,女 14 例),年龄范围为 1.5~8.0 周岁,年龄(4.76 ± 0.57)周岁;对照组 32 例(男 20 例,女 12 例),年龄范围为 1.3~8.0 周岁,年龄(4.98 ± 0.66)周岁。两组资料均衡。每一位患儿在征得监护人同意下抽取外周血 3 mL 用以检测外周血 T 淋巴细胞,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有患儿的监护人在取血液标本前均已签署知情同意书。

1.2 诊断标准及治疗方法 诊断标准:依据全国儿科哮喘协作组制订的儿童哮喘诊断治疗常规(试行方案)^[3]中 CVA 的诊断如下:(1)常在夜间(或清晨)发作的咳嗽,持续反复超过 1 个月,运动后会加重,临床无感染现象,痰少,或经过长期抗生素治疗无效;(2)支气管扩张剂可缓解;(3)有个人过敏史或家族过敏史;(4)气道呈高反应性、变应原试验阳性等作辅助诊断。

治疗方法:对照组采用射干麻黄汤加减治疗。基本方为射干 8 g,炙麻黄 5 g,细辛 3 g,大枣 6 g,法半夏 6 g,款冬花 8 g,五味子 5 g,紫菀 8 g,生姜 4 g,干地龙 8 g,蝉衣 5 g。临证加减:鼻痒、喷嚏连声者加辛荑花 6 g,苍耳子 6 g;久咳气虚无力者去细辛、生姜,加太子参 10 g,白术 10 g,黄芪 10 g,牡蛎 10 g;皮肤瘙痒、湿疹病史者加土茯苓 10 g,刺蒺藜 8 g;食欲不振者加神曲 6 g,麦芽 15 g。每天 1 剂,以水

600 mL 煎至 150~200 mL,分 2 次服。观察组采用以上方子联合脾多肽注射液治疗,即在以上基本方加减的基础上,每日 1 次静脉滴注脾多肽注射液 1 支(溶于 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液,吉林丰生制药有限公司,产品规格为每支 2 mL,生产批号 20161215、20170606、20171105),7 d 为一个疗程。

1.3 实验材料及测定方法 实验材料:流式抗体 CD3、CD4、CD8、CD25 及 Foxp3 均为 BD Bioscience 公司产品;Cytofix/Cytoperm 破膜固定试剂盒为 BD Bioscience 公司产品。

分离外周血单个核细胞(PBMC)方法:用 EDTA 抗凝血管采集抗凝血 1 支(3 mL),离心 3 500 r/min,10 min。生理盐水 2:1 稀释血细胞,混匀。然后将稀释后的血液缓慢注入 5 mL 的淋巴细胞分离液上。离心 750 g,30 min,20℃。然后使用毛细吸管吸取中间白膜层(单个核细胞层)置于新的 15 mL 离心管中,再用干净的生理盐水清洗两次即可得到 PBMC 细胞。

流式细胞染色及其分析:将 5×10^5 的细胞转至 EP 管中,离心,去上清。取所需的流式抗体 3~5 μ L,于 EP 管中振荡混匀,加入细胞中,冰上或 4℃ 冰箱避光反应 25~30 min。结束后用 PBS 洗涤两次。然后使用 500 μ L PBS 重悬细胞,转移至流式管中,上机分析。胞内染色时加入破膜固定剂,清洗时用破膜固定清洗液:PBS = 1:9 稀释,其他步骤相同。

1.4 统计学方法 应用数理统计软件 SPSS 24.0 进行统计分析。计数资料部分,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料部分,组间比较为成组 t 检验,组内前后比较为配对 t 检验。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IgM、IgG 和 IgA 水平的比较 治疗前观察组和对照组的血清免疫球蛋白水平(IgM、IgG 和 IgA)差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组的血清免疫球蛋白水平(IgM、IgG)较治疗前升高($P < 0.05$),且高于对照组($P < 0.05$)(表 1)。

表1 小儿 CVA 64 例治疗前后血清免疫球蛋白因子的
两组比较/(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgM	IgG	IgA
对照组	32			
治疗前		1.07 ± 0.62	11.32 ± 2.42	3.45 ± 1.48
治疗后		1.19 ± 0.61	12.61 ± 2.85	3.51 ± 1.24
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		0.585, 0.563	1.076, 0.290	0.278, 0.783
观察组	32			
治疗前		1.06 ± 0.81	11.46 ± 2.07	3.47 ± 1.62
治疗后		1.67 ± 0.61	15.86 ± 3.72	3.98 ± 1.65
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		4.793, 0.000	4.008, 0.000	1.323, 0.196
成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值				
治疗前		0.055, 0.956	0.249, 0.804	0.052, 0.959
治疗后		3.148, 0.003	3.923, 0.000	1.288, 0.203

2.2 两组外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺, CD4⁺ 及 CD8⁺ 亚群比较 治疗前观察组和对照组的外周血 T 淋巴细胞亚群 (CD8⁺ T 细胞亚群) 的比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 由于免疫系统的活性改善, 免疫功能增强, 观察组的 CD3⁺ T 及 CD4⁺ T 细胞亚群较治疗前比例均有明显升高 ($P < 0.05$), 且高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组的 CD8⁺ T 细胞亚群较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且低于对照组 ($P < 0.05$)。患者的免疫抑制状态较前解除, 故观察组的 Treg 细胞亚群 (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) 较治疗前降低且低于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表2 小儿 CVA 64 例治疗前后外周血
T 淋巴细胞亚群的两组比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	Treg
对照组	32				
治疗前		56.72 ± 5.17	25.85 ± 5.52	28.99 ± 6.18	3.52 ± 0.21
治疗后		59.45 ± 6.12	27.17 ± 6.49	25.61 ± 5.83	3.73 ± 0.25
配对					
<i>t</i> 值		0.979	0.639	2.924	1.284
<i>P</i> 值		0.335	0.528	0.006	0.017
观察组	32				
治疗前		53.65 ± 5.95	22.15 ± 4.02	27.33 ± 4.62	3.57 ± 0.25
治疗后		67.45 ± 6.17	33.16 ± 4.27	20.45 ± 3.44	3.95 ± 0.36
配对					
<i>t</i> 值		12.882	10.013	4.547	6.932
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000
成组比较					
<i>t</i> 值, <i>P</i> 值					
治疗前		2.203, 0.031	3.065, 0.003	1.217, 0.228	1.152, 0.192
治疗后		5.207, 0.000	4.362, 0.000	4.312, 0.000	5.216, 0.000

2.3 两组治疗效果比较 观察组临床治愈率为 46.9%, 总体有效率为 90.6%; 对照组临床治愈率为 31.2%, 总体有效率为 78.1%, 两组临床治愈率、总有效率比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 3)。

表3 小儿 CVA 64 例治疗效果的两组比较/例 (%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总体有效
对照组	32	10(31.2)	9(28.1)	6(18.8)	7(21.9)	25(78.1)
观察组	32	15(46.9)	10(31.2)	4(12.5)	3(9.4)	29(90.6)
χ^2 值		8.954				10.872
<i>P</i> 值		0.003				0.000

3 讨论

小儿慢性咳嗽历来是临床上较为棘手的问题, 因其发病原因多样。其中小儿 CVA 是最常见原因之一。尤其是近年来, 全国各地空气质量下降, 污染加剧, 雾霾频发, 该病的发病率有逐年上升的趋势^[4]。本病主要特点以夜间或清晨阵发性咳嗽为主, 无发热体征, 病理改变以持续气道炎症与气道高反应性为特点, 极大的影响了患儿正常的休息及健康成长^[5]。对于本病, 西医治疗有一定的缓解作用, 但缺点是停药后易反复发作^[6]。故探索一种治标且治本的方法来治疗本病尤为重要。

采用射干麻黄汤加减治疗哮喘由来已久, 在既往的各种研究中已经证实, 采用此方治疗小儿 CVA 是有效的。脾多肽提取自健康小牛的脾脏, 然后运用复杂工艺将其制成分子量较小的多肽、游离氨基酸等组成的无菌水溶液^[7-8]。脾多肽注射液能够激活和增强机体非特异性免疫, 并促使 T 淋巴细胞分化成熟, 增强机体的免疫功能^[9-10]。在本研究中, 主要目的是观察中西医结合的方法对于小儿 CVA 的治疗效果, 并观察患儿的免疫功能的改变。我们发现, 采用射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液治疗可以提高患儿外周血 T 淋巴细胞中 CD3⁺ 及 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的比例^[11], 降低 CD8⁺ T 及 Treg 亚群的比例, 从而激活患儿免疫系统, 增强免疫力^[12-13]。其临床治愈率及总体有效率均高于对照组。本研究为我们在小儿 CVA 的临床治疗中提供了一种更优选择, 即采用射干麻黄汤联合脾多肽注射液治疗。但是本研究的不足之处在于样本量较小, 随访时间较短, 所以目前尚需要更大样本量及多中心的研究来证实这一结论。

参考文献

- [1] 唐作才. 射干麻黄汤加减治疗小儿哮喘的疗效及安全性系统评价[J]. 中医临床研究, 2015, 7(14): 68-69.
- [2] 于国强, 丁晓欢, 李明飞. 射干麻黄汤加减联合穴位敷贴治疗支气管哮喘发作期的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 13(11): 58-60.
- [3] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747.