

加味射干麻黄汤对小儿咳嗽变异性哮喘细胞因子的影响

陈志兴¹ 胡国华²

摘要 目的 研究加味射干麻黄汤对小儿咳嗽变异性哮喘外周血中细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-10、IL-13 的影响。方法 154 例患儿分为两组,并设健康组 45 例。治疗组 79 例采用加味射干麻黄汤,每天 1 剂水煎分 2 次口服;对照组 75 例采用孟用鲁司特,2~5 岁 4 mg,6~14 岁 5 mg,每天 1 次口服,两组均用药 4 周。检测两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-10 及 IL-13 含量。结果 治疗前血清 TNF- α (ng/L)、IL-13 (ng/L) 含量治疗组 (2510 ± 1500 、 60.76 ± 23.67) 及对照组 (2890 ± 1410 、 61.56 ± 20.37) 较健康组 (709 ± 280 、 39.49 ± 3.09) 明显增高 ($P < 0.01$); IL-10 (ng/L) 治疗及对照组 (1546 ± 1434 、 1823 ± 1314) 明显低于健康组 (7123 ± 2641 , $P < 0.01$)。治疗后治疗组 TNF- α 、IL-13 分别为 960 ± 420 、 43.67 ± 12.37 , 较治疗前明显降低 ($P < 0.01$); IL-10 (6834 ± 2216) 较治疗前明显提高 ($P < 0.01$); 与对照组 TNF- α 、IL-13 (2610 ± 1220 、 50.56 ± 19.56) 及 IL-10 (2529 ± 1223) 水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。临床疗效:治疗组总有效率 86.07%,明显优于对照组 (42.67%, $P < 0.01$)。结论 加味射干麻黄汤可提高临床治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效,并可调节患儿血清 TNF- α 、IL-10、IL-13 水平。

关键词 咳嗽变异性哮喘;小儿;加味射干麻黄汤;细胞因子

Effect of Modified Shagan Mahuang Decoction on Cytokines in Children Patients with Cough and Variant Asthma CHEN Zhi-xing and HU Guo-hua Dongyang Hengdian Group Hospital, Zhejiang (322118)

ABSTRACT **Objective** To study the influence of modified Shagan Mahuang Decoction (SGMH) on cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-10 and IL-13 in children suffered from cough and variant asthma (C&VA). **Methods** One hundred and fifty-four children with C&VA were randomly assigned to two groups: 79 in the treatment group were medicated orally with SGMH one dose per day taking in twice; 75 in the control group were medicated with Montelukast once a day in dose of 4 mg for children aged from 2 to 5 years and 5 mg for those from 6 to 14 years, the medication for all was given 4 weeks. Serum contents of cytokines, including TNF- α , IL-10 and IL-13, in patients were measured before and after treatment. Besides, serum contents of these cytokines in 45 healthy children were measured for control. **Results** Serum levels of TNF- α and IL-13 in the treatment group were 2510 ± 1500 ng/L and 60.76 ± 23.67 ng/L, and in the control group, 2890 ± 1410 ng/L and 61.56 ± 20.37 ng/L, respectively, all were significantly higher than those of healthy (709 ± 280 ng/L and 39.49 ± 3.09 ng/L, $P < 0.01$); but level of IL-10 was significant lower in the two patient groups than that in control (1546 ± 1434 ng/L and 1823 ± 1314 ng/L vs 7123 ± 2641 ng/L, $P < 0.01$). After treatment, the levels of TNF- α and IL-13 decreased and IL-10 increased significantly in the treatment group, and showed significant different to those in the control group respectively (960 ± 420 ng/L, 43.67 ± 12.37 ng/L and 6834 ± 2216 ng/L vs 2610 ± 1220 ng/L, 50.56 ± 19.56 ng/L and 2529 ± 1223 ng/L, $P < 0.01$). Clinical efficacy between groups also showed that the total effective rate in the treatment group was significantly better (86.07% vs 42.67%, $P < 0.01$). **Conclusion** SGMH can regulate the serum levels of TNF- α , IL-10 and IL-13, and shows evident clinical effect in treating children's C&VA.

KEYWORDS cough and variant asthma; children; modified Shagan Mahuang decoction; cytokines

小儿咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA)

又称咳嗽型哮喘,是支气管哮喘的一种潜在形式或特殊类型,临床以干咳为主要表现^[1]。以往有射干麻黄汤防治咳嗽变异性哮喘的临床疗效及对哮喘动物模型离体器官功能影响的报道^[1-3],我们采用射干麻黄汤治疗 CVA,对临床疗效及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-10、IL-13 进行了观察,现报

作者单位:1. 浙江省东阳市横店集团医院(浙江 322118);2. 浙江金华职业技术学院医学院

通讯作者:胡国华, Tel: 0579 - 82309218, E-mail: gh53021@163.com

告于下。

资料与方法

1 临床资料 全部病例均为 2007 年 1 月—2009 年 6 月东阳市横店集团医院及金华职业技术学院医学院门诊的患儿 154 例,符合 CVA 诊断标准^[4]。年龄在 1~14 岁,采用随机数字表分为治疗组 79 例,男 46 例,女 33 例;年龄 1.2~12 岁,平均(7.9±5.3)岁;病程 2.3~12 个月,平均(6.1±5.0)个月;以干咳为主者 54 例;春季者 36 例,秋冬季者 43 例;有家族过敏史者 33 例;肺部听诊:有少许哮鸣音者 15 例。对照组 75 例,男 42 例,女 33 例;年龄 1~12 岁,平均(8.0±5.4)岁;病程 2~12 个月,平均(6.4±4.8)个月;以干咳为主者 44 例;春季者 33 例,秋冬季者 42 例;有家族过敏史者 36 例;肺部听诊:有少许哮鸣音者 18 例。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。健康组为正常健康体检儿童 45 例,男 32 例,女 23 例;年龄 1~11.5 岁,平均(8.6±4.9)岁。

2 治疗方法 治疗组用加味射干麻黄汤由射干 6~9 g 炙麻黄 3~6 g 细辛 3 g 地龙 6 g 法半夏 6 g 紫菀 9 g 款冬花 9 g 太子参 10 g 黄芪 10 g 组成,每天 1 剂,水煎分 2 次服。对照组:用孟用鲁司特片(每片 10 mg,四川大冢制药有限公司生产) 2~5 岁 4 mg,6~14 岁 5 mg,每晚 1 次睡前口服,两组均用药 4 周。观察期间两组患儿均不用激素类及其他平喘药。

3 观察指标及方法 3 组分别在治疗前第 1 次与治疗 4 周后两组患儿(治疗组、对照组)第 2 次采血检验,血液标本为禁食 12 h 以上的静脉血,并及时离心-20℃保存。细胞因子 TNF-α、IL-10、IL-13 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,试剂盒由美国 Genzyme 公司提供,采用 MRX 酶标仪,实验操作按相关说明书。

4 疗效评定标准 疗效评定参照文献标准^[4]。

5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 健康组及治疗组、对照组治疗前后 TNF-α、IL-10、IL-13 比较(表 1) 治疗组、对照组治疗前 TNF-α、IL-13 水平升高,IL-10 降低,与健康组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后治疗组 TNF-α、IL-13 下降,IL-10 升高,与本组治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);与对照组治疗后比较,差异亦有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 健康组及治疗组、对照组治疗前后 TNF-α、IL-10 及 IL-13 比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF-α	IL-10	IL-13
治疗	79	治疗前	2510±1500*	1546±1434*	60.76±23.67*
		治疗后	960±420 ^Δ	6834±2216 ^Δ	43.67±12.37 ^Δ
对照	41	治疗前	2890±1410*	1823±1314*	61.56±20.37*
		治疗后	2610±1220	2529±1223 ^Δ	50.56±19.56 ^Δ
健康	45		709±280	7123±2641	39.49±3.09

注:与健康组比较,* $P<0.01$;与本组治疗前比较,^Δ $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^Δ $P<0.01$

2 两组疗效比较(表 2) 治疗组总有效率 86.07%;对照组总有效率 42.67%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=36.48, P<0.01$),治疗组疗效优于对照组。

表 2 两组治疗前后近期疗效比较

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效率 (%)
		[例(%)]				
治疗	79	9(11.39)	28(35.44)	31(39.24)	11(13.92)	86.07*
对照	75	0	18(24.00)	14(18.67)	43(57.33)	42.67

注:与对照组比较,* $P<0.01$

3 不良反应 治疗组未见明显不良反应;对照组嗜睡 3 例,荨麻疹样皮疹 4 例,恶心、呕吐 2 例。

讨 论

目前认为,支气管哮喘发病是细胞因子参与调节、以嗜酸细胞、肥大细胞浸润为主的慢性气道炎症。TNF-α 是由多种细胞产生的具有广泛生物活性的前炎症细胞因子,是哮喘发病过程中的重要因素,能诱导血管内皮细胞表达黏附因子,促进炎症细胞的浸润和活化,从而导致气道高反应性^[5,6]。

IL-10 具有很强的炎症抑制作用,并能诱导 T 细胞对抗原的免疫耐受,是哮喘发病中的一种抗炎因子。有研究发现^[7],支气管哮喘组的血清 IL-10 水平较正常对照组低,提示支气管哮喘患者 IL-10 分泌减少,不能有效抑制炎症或促炎症细胞因子的合成及释放,亦即不能有效抑制炎症反应,可能是导致或加重气道炎症的原因之一。

IL-13 是一个重要的介导变态反应的 Th2 型细胞因子,它的过度增加可诱发变态反应,如出现气道高反应性、嗜酸性粒细胞性炎症、IgE 增高,也与多种黏附分子及趋化因子表达增多、支气管杯状细胞分泌黏液增多和气道上皮下纤维化有关。因此认为 IL-13 在哮喘的发生中起着重要作用^[8]。

有研究表明,补肾纳气(黄芪、太子参)加活血化瘀(地龙)中药可促进肾上腺分泌,影响变态反应和非变态反应,抑制炎症细胞、炎性介质的释放,从而达到

控制炎症、降低气道反应性,减少哮喘发作^[9,10]。补肾和益气中药可以增强下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的功能,改变 Th₁ 和 Th₂ 型细胞因子的平衡,上调促肾上腺皮质激素释放激素 mRNA 的表达,促进肾上腺皮质激素(ACTH)分泌的同时,可有效减少血浆 TNF- α 的合成,抑制肺组织核转录因子(NF- κ B)活性。可能是其治疗哮喘反复发作的机制之一^[11,12]。

加味射干麻黄汤方中射干开痰结;麻黄宣肺;细辛散寒行水;紫菀、款冬花、半夏则温润降逆而化痰涤饮。现代药理研究证实,麻黄、法半夏等所含麻黄碱、皂甙等能缓解支气管平滑肌痉挛,对组胺引起的哮喘有平喘作用;地龙清热、利尿、平喘,有缓解支气管痉挛、扩张支气管的作用。且射干麻黄汤具有提高机体免疫功能的作用,能有效预防变态反应的发生^[13]。又 CVA 病位在肺,发病与“肺脾气虚”或“肺虚气弱”有关,往往本虚标实,我们以太子参、黄芪等补气健脾药,起健脾化痰、补肺固表之功,达到标本兼顾。

参 考 文 献

- [1] 张德生,胡国华,张冬卿.射干麻黄汤配合西替利嗪治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J].儿科药科学杂志,2005;11(2):57-58.
Zhang DS, Hu GH, Zhang DQ. Effect observation of association of Sheganmahuangtang with cetirizine for the children with cough variant asthma[J]. J Pediatr Pharm, 2005;11(2):57-58.
- [2] 王树凡,荆新建.加味射干麻黄汤治疗咳嗽变异性哮喘 60 例[J].中医研究,2004,17(4):30-31.
的 Wang SF, Jin XJ. 60 patients with cough variant asthma treated by modified Shegan Mahuang Decoction[J]. Tradit Chin Med Res, 2004,17(4):30-31.
- [3] 洪慧,杨帆,刘星辰,等.射干麻黄煎剂影响哮喘豚鼠外周血浆白细胞介素 5,10 的变化[J].中国临床康复,2006,10(35):63.
Hong H, Yang F, Liu XC, et al. Effect of shegan mahuang decoction on the changes of interleukin 5 and interleukin 10 in peripheral plasma of asthma guinea pigs[J]. Chin J Clin Rehabilitation, 2006, 10(35):63.
- [4] 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.儿童支气管哮喘防治常规(试行)(附件:哮喘常用药物及治疗简介)[J].中华儿科杂志,2004,42(2):100-107.
Respiratong Group, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, and Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. The routine for prevention and treatment of bronchial asthma in children (for trial)[J]. Chin J Pediatrics, 2004, 42(2):100-107.
- [5] Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma[J]. Thorax, 1999, 54(9):825-857.
- [6] 吴兴利,黄达枢,吴荣熙.哮喘儿童发病与血液一氧化氮、肿瘤坏死因子变化的研究[J].中国实用儿科杂志,1997,12(1):21-22.
Wu XL, Huang DS, Wu RX. Study on changes of TNF and NO of children attacking asthma[J]. Chin J Practical Pediatrics, 1997, 12(1):21-22.
- [7] 邵莉,郭胤仕,朱丽君,等.支气管哮喘患者血清 IL-10、IL-5 和 ECP 的变化及其意义[J].免疫学杂志,2008,24(1):76-78.
Shao L, Guo YS, Zhu LJ, et al. Changes of serum IL-10, IL-5, and ECP levels in bronchial asthmatics and the clinical significance[J]. Immunol J, 2008, 24(1):76-78.
- [8] 孟莹,蔡绍曦.IL-13 及其在哮喘发病机制中的作用[J].第一军医大学学报,2001,21(9):711-713.
Meng Y, Cai SX. Effect of IL-13 and its pathogenic mechanism of asthma[J]. J Southern Med Univ, 2001, 21(9):711-713.
- [9] 孙秀英,王富珍,王福星.中药地龙研究进展[J].中国中医药信息杂志,2009,16(21):102,105.
Sun XY, Wang FZ, Wang FX. Research progress of Chinese herb earthworm. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2009, 16(21):102,105.
- [10] 彭劲甫,杨得坡,黄世亮,等.地龙的药理作用与保健功能[J].中药材,2000,23(2):115-117.
Peng JF, Yang DP, Huang SL, et al. Health function and pharmacological action of earthworm[J]. J Chin Med Mater, 2000,23(2):114-117.
- [11] 赵福东,董竞成,谢瑾玉,等.补肾、益气中药对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响.中国中西医结合杂志,2007,27(8):715-719.
Zhao FD, Dong JC, Xie JY, et al. Effects of Chinese herbs for replenishing Shen and strengthening qi on some indexes of neuro-endocrino-immune network in asthmatic rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(8):715-719.
- [12] 谢瑾玉,董竞成,宫兆华,等.补肾益气中药仙灵脾和黄芪对哮喘大鼠 TNF- α 和 NF- κ B 的影响.中国中西医结合杂志,2006,26(8):723-726.
Xie JY, Dong JC, Gong ZH, et al. Effects on herba epimedii and radix astragali on tumor necrosis factor- α and nuclear factor- κ B in asthmatic Rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26(8):723-726.
- [13] 谭素娟,艾华,王文言.射干麻黄汤化痰方抗过敏性哮喘的实验研究[J].中医杂志,2000,41(5):282.
Tan SJ, Ai H, Wang WY. Experimental study on modified Shegan Mahuang Decoction in the treatment of allergic asthma[J]. J Tradit Chin Med, 2000, 41(5):282.

(收稿:2009-09-11 修回:2009-11-18)