

中药联合热奄包对喘息性支气管炎炎症因子的影响

赵成凤¹, 张建安², 尚莉丽³

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 芜湖市中医院 儿科; 3. 安徽中医药大学第一附属医院 儿科)

摘要:目的: 研究小青龙汤联合中药热奄包对喘息性支气管炎患儿白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-13(interleukin-13, IL-13)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)水平的影响。方法: 选取60例喘息性支气管炎寒性哮喘患儿按随机数字表法分为治疗组30例与对照组30例。治疗组在常规治疗的基础上加用小青龙汤联合中药热奄包, 对照组按常规治疗, 比较两组患儿治疗前后血清IL-4、IL-13、IFN- γ 水平、临床疗效。结果: 两组临床疗效比较, 治疗组有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后的治疗组患儿血清IL-4、IL-13水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组患儿血清IFN- γ 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 小青龙汤联合热奄包可降低IL-4、IL-13并升高IFN- γ 水平, 纠正Th1/Th2细胞因子的失调, 减轻气道炎症, 缓解气道高反应性, 有效治疗喘息性支气管炎。

关键词:小青龙汤联合热奄包; 小儿喘息性支气管炎; IL-4; IL-13; IFN- γ

中图分类号: R562.2+1

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)01-0027-04

小儿喘息性支气管炎是指有喘息表现的急性支气管炎, 是儿科常见的呼吸道疾病之一, 以冬春季多发, 临床表现为发热、咳嗽、喘息及肺部听诊可闻及哮鸣音, 甚至可出现呼吸困难和缺氧等症状^[1]。小儿喘息性疾病近年来发病率不断上升, 若治疗不当, 可最终发展为哮喘, 严重威胁学龄前儿童的身心健康^[2-3]。西医对该病的常规治疗有雾化吸入、激素及抗生素使用等治疗方法, 但小儿呼吸道尚未发育完全, 雾化吸入药物的利用率会减低, 并且长期使用抗生素及激素会造成患儿免疫力下降, 无法降低该病的复发率^[4]。喘息性支气管炎归属于中医文献“哮喘”范畴, 冬春季风寒当令, 风寒之邪袭肺, 致使肺气宣降失常, 气机闭塞, 引动伏痰而多发寒性哮喘, 笔者运用小青龙汤联合中药热奄包治疗小儿喘息性支气管炎, 观察治疗前后患儿血清IL-4、IL-13、IFN- γ 水平, 验证其临床疗效, 探索其作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2018-02~2019-02于安徽省中医院儿科病房住院的喘息性支气管炎寒性哮喘患儿60例, 按随

机数字表法分为对照组与治疗组各30例。其中对照组男17例, 女13例, 平均年龄(2.73 ± 0.94)岁; 治疗组男16例, 女14例, 平均年龄(3.03 ± 0.93)岁, 两组性别, 年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 参照标准

西医诊断标准参照《诸福堂实用儿科学》第7版, 多有上呼吸道感染, 发热不高, 肺部听诊可闻及哮鸣音或粗湿啰音; 实验室检查血象正常或有细菌、病毒感染; 胸片双肺纹理紊乱、增粗或无明显异常^[5]。中医诊断标准参照《中医儿科病证诊断疗效标准》^[6]及《中医儿科学》中寒性哮喘辨证拟定: 本病多由气候变化、过敏等因素诱发, 发作时气喘咳嗽, 呼气相延长, 伴有哮鸣音或喘鸣音, 甚而呼吸困难, 张口抬肩, 口唇青紫, 痰稀色白, 泡沫较多, 面色淡白, 恶寒无汗, 可有鼻塞、流清涕, 舌苔薄白或白滑, 脉象浮紧, 指纹红^[7,8]。

1.3 纳入标准

(1)年龄在2~10岁; (2)符合小儿喘息性支气管炎的诊断标准及中医辨证标准; (3)入组前未参加其他药物临床试验; (4)患儿家长知情同意并签订知情同意书。

1.4 排除标准

(1)年龄<2岁或>10岁; (2)不符合该病的中西

收稿日期: 2020-10-29; 修回日期: 2020-12-08

作者简介: 赵成凤(1993-), 女, 安徽中医药大学2018级在读研究生。

通讯作者: 尚莉丽, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: kyksh@126.com 安徽中医药大学第一附属医院儿科, 230031

医诊断标准;(3)不能配合诊疗或对本研究药物有既往过敏史等影响疗效判定者;(4)皮肤破溃或有不明肿块及出血倾向者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组予以常规对症治疗,如止咳化痰、平喘解痉、抗炎、退热等综合治疗,必要时予以糖皮质激素等。治疗组在对照组治疗基础上,加用小青龙汤内服及局部外敷中药热奄包。小青龙汤组成:炙麻黄、桂枝、干姜、细辛、姜半夏、炙甘草、炒白芍、醋五味子、炒杏仁,咳喘甚加葶苈子、炒僵蚕、地龙。药物剂量根据年龄适当增减,每日1剂,早晚分服,3天为1个疗程,共2个疗程。中药热奄包组成:煨紫苏梗、炒白芥子、生丁香、炒莱菔子、炒紫苏子、生葶苈子。用法:将粗盐和中药成分按1:1比例混合,用无纺布装成药包,放入电热恒温鼓风干燥箱(型号:DHG-9140A,生产厂家:上海三发科学仪器有限公司)内加热,再将加热好的中药药包,外裹干毛巾,置于患儿背部肺部听诊啰音明显处,温度以患儿能耐受并感到舒适为宜,每次敷20~30min时,每日1次,3天为1个疗程,共2个疗程。

2.2 观察指标

2.2.1 中医症候积分及疗效评定标准 总积分等于主要指标次要指标积分之和,主要指标别计0,3,6,9分,包括喘息、咳嗽咳痰、肺部听诊情况。次要指标分别记0,1分,包括咽红、面色、恶心呕吐、舌苔脉象^[8]。痊愈:中医症候与体征总积分≥95%;显效:中医症候与体征总积分≥75%;有效:中医症候与体征总积分≥30%;无效:中医症候与体征总积分<30%。

2.2.2 实验室检查 取两组患儿治疗前后清晨空腹外周静脉血5 mL,低温离心15 min(3500 r/min),分离血清后置于-20℃保存,用酶联免疫吸附(ELISA法)检测血清IL-4、IL-13、IFN-γ的吸光度(OD)值,然后计算样本浓度。ELISA试剂盒由北京安迪华泰科技有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。

2.2.3 统计学方法 使用SPSS 21.0分析,两组间均数比较应用两独立样本t检验,组内前后均数比较应用配对样本t检验,不符合正态性应用非参数检验,临床疗效应用Mann-WhitneyU检验,构成比采用卡方检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组治疗前后IL-4水平

两组治疗后IL-4下降水平均低于治疗前(P<0.05),且治疗组IL-4下降水平高于对照组(P<0.05)(见表1)。

表1 两组治疗前后IL-4水平的比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前IL-4(ng/L)	治疗后IL-4(ng/L)
对照组	66.1817 ± 5.4406	35.4110 ± 3.7684 [*]
治疗组	64.2813 ± 4.5639	28.3397 ± 3.9014 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[△]P<0.05。

3.2 两组治疗前后IL-13水平

两组治疗后IL-13下降水平均低于治疗前(P<0.05),且治疗组IL-13下降水平高于对照组(P<0.05)(见表2)。

表2 两组治疗前后IL-13水平的比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前IL-13(ng/L)	治疗后IL-13(ng/L)
对照组	42.7377 ± 2.5249	17.9430 ± 1.9993 [*]
治疗组	42.4563 ± 3.7939	15.5527 ± 1.5773 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[△]P<0.05。

3.3 两组治疗前后IFN-γ水平

两组治疗后IFN-γ下降水平均低于治疗前(P<0.05),且治疗组IFN-γ下降水平高于对照组(P<0.05)(见表3)。

表3 两组治疗前后IFN-γ水平的比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前IFN-γ(ng/L)	治疗后IFN-γ(ng/L)
对照组	19.4640 ± 1.6618	38.4790 ± 4.2369 [*]
治疗组	18.8613 ± 2.4448	39.5830 ± 3.8898 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[△]P<0.05。

3.4 两组临床疗效比较

两组临床疗效分布比较,差异有统计学意义(P<0.05),根据平均秩次,治疗组疗效优于对照组(见表4)。

表4 两组疗效比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	Z	P
对照组	4	23	3	0	-2.184	0.029
治疗组	11	18	1	0		

4 讨论

小儿喘息性支气管炎多发于3岁以下的婴幼儿,其发生与自身免疫、气候、多种细菌与病毒感染

有关,若处理不当,随着病情迁延,喘息反复发作,支气管黏膜损伤,加重气道高反应,最终可引起支气管肺炎、哮喘甚至死亡^[9]。中医认为喘息性支气管炎的咳喘症状可归于“哮喘”范畴。小儿肺、脾、肾三脏常不足,以致痰饮留伏,加之小儿不耐寒热,卫外不固,易为外邪侵袭。冬季风寒之邪增盛,肺为华盖,开窍于鼻,与外界相通,故风寒首先袭肺经,引动体内伏痰,肺气不利,痰气交阻,气道阻塞,气机升降不利,故见喘息气促,喉间痰鸣哮吼,发为寒性哮喘^[10]。因此对于寒性哮喘的治法应以温肺散寒,化痰定喘为关键。小青龙汤出自于《伤寒论》,主治一切外寒里饮证。方中炙麻黄、桂枝解表散寒并宣肺化饮;细辛、干姜温肺化饮,且助麻黄、桂枝以解表;炒芍药、醋五味子即可敛肺止咳,又可制约辛散诸药;炒杏仁止咳平喘;姜半夏燥湿化痰,炙甘草调和诸药。由于小青龙汤全方刚燥之性明显,故予辛寒之葶苈子、炒僵蚕、地龙三药缓和麻黄、桂枝、细辛、干姜、姜半夏刚燥之性,加强泻肺化痰平喘之力。此方与《金匱要略》之“病痰饮者,当以温药和之”契合。现代药理学研究也表明小青龙汤有着抗炎、抑制细菌病毒繁殖、缓解支气管平滑肌痉挛及改善肺功能的作用^[11]。中药热奄包是中医外治法的重要组成部分,在临床上应用广泛,常用的有干热敷和湿热敷两种,临床以干热敷为多见,治疗温度一般控制40℃~45℃,时间在30min左右,以患者皮肤潮红,舒适度^[12]。中药热奄包虽外用,但也需遵循辨病辩证相结合的诊疗思路。《外治医说》中指出“外治必如内治者,先求其本。本者何?明阴阳,识脏腑也”。针对寒性哮喘笔者采用的热奄包药物组成为三子养亲汤加味:紫苏梗、炒白芥子、生丁香、炒莱菔子、炒紫苏子、生葶苈子。方中炒白芥子长于豁痰,炒苏子长于降气,炒莱菔子长于消食,紫苏梗理气宽中,生丁香温中降逆,以粗盐为介质,通过药物作用和温热效应刺激患儿背部,可促进血液循环,增强药物透皮吸收,减少不良反应,与小青龙汤合用能够快速的发挥温肺散寒,化痰平喘的功效。

有研究表明T辅助细胞(Th1/Th2)功能失调及细胞因子紊乱在儿童呼吸道炎症性疾病中具有重要的作用。Th1, Th2相互影响、相互制约,共同维持机体免疫功能^[13]。Th1细胞分泌IFN- γ , Th2细胞分泌IL-4, IL-13。Th1下降, Th2占主导地位,使得IL-4, IL-13大量生成, IFN- γ 表达明显下调^[14]。Th2分泌的主要效应细胞因子IL-4在活化的T辅助细胞

(Th)介导的免疫调节中起重要的促炎细胞因子的作用,可诱导粘液过度产生,并引起支气管收缩。IL-4可以通过调节在哮喘发病中起重要作用的嗜酸性粒细胞,淋巴细胞和气道上皮细胞加剧气道炎症,进而导致嗜酸性粒细胞浸润和粘液过度产生^[15]。IL-13是Th2型细胞因子,通过激活嗜酸性粒细胞,促进IgE分泌水平,参与小气道重塑,诱导并维持气道高反应及炎症反应。Th1细胞分泌的IFN- γ 可活化吞噬细胞,介导细胞免疫反应,与气道上皮破坏有关。因此,调节IL-4, IL-13及IFN- γ 的水平,可有效纠正Th1/Th2反应失衡。

本研究结果显示,喘息性支气管炎与IL-4、IL-13、IFN- γ 具有密切相关性,小青龙汤联合热奄包可明显降低IL-4、IL-13并升高IFN- γ 。小青龙汤联合热奄包通过影响Th1/Th2平衡,减轻气道炎症,缓解气道高反应性,有效治疗喘息性支气管炎。本研究为小青龙汤联合热奄包治疗儿童喘息性疾病提供了临床参考与一定的理论依据。

参考文献

- [1]白朝辉,马姝丽,闫雪丽,等.孟鲁司特钠联合人参蛤蚧汤加减治疗小儿喘息性支气管炎的临床研究[J].中药材,2018;41(09):2224-2226
- [2]许锦姬.小儿喘息性疾病相关因素分析[J].中国妇幼保健,2012;27(24):3752-3753
- [3]张泉.喘息性支气管炎与儿童哮喘的相关性分析[J].中国医药指南,2014;12(28):147
- [4]施培梁,彭玉,刘启艳,等.彭玉教授寒温并用辨治痰热闭肺证小儿急性喘息性支气管炎经验举隅[J].贵州中医药大学学报,2020;42(01):14-16
- [5]胡亚美.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002:1172-1173
- [6]赵霞,汪受传,虞舜,等.中医儿科病证诊断疗效标准·哮喘(修订)征求意见稿[J].中医儿科杂志,2018;14(02):1-4
- [7]马融.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2016:82-87
- [8]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[s].北京:中国中医药出版社,2017:8
- [9]许惠敏,程东良.注射用重组人干扰素 α -1b合吸入用糖皮质激素及特布他林治疗喘息性支气管炎患儿的疗效观察[J].实用中西医结合临床,2019;19(11):41-42
- [10]钟永成.探究温肺化痰汤在治疗小儿喘息性支气管炎患者中的应用价值[J].中医临床研究,2018;10(08):30-31
- [11]崔世军,高艺真.小青龙汤加减联合穴位敷贴在支气管哮喘治疗中的效果观察[J].中国医药指南,2019;17(34):185-186

(下转第68页)

2018 ;20(7):572-577

[12] Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, et al. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth[J]. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(3-4):317-21

[13] Hammerman C, Bin ~ Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent

ductus arteriosus treatment[J]. Pediatrics, 2011;128:1618-1612

[14] 胥焕, 杨春燕, 许平. 出生体重 < 1 500 g 早产儿静脉营养疗效及并发症观察[J]. 中华危重病急救医学, 2019;31(11):1395-1400

[15] 徐佳慧, 富建华. 超早产儿远期预后的研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2019;34(6):469-472

(上接第 29 页)

[12] 丁明明, 陈文莉, 戴益辉, 等. 简述中药热奄包的临床应用近况[J]. 江西中医药, 2019;50(08):72-74

[13] 王彬, 张盼盼, 曹向可, 等. 补充益生菌对喘息性支气管炎患儿免疫和微生态变化的影响[J]. 中国综合临床, 2018;34(02):109-114

[14] 陈宏, 张伟, 苏玉明, 等. 补益肺肾法治疗对变应性哮喘患

儿 IFN- γ 、IL-4 和 IL-13 的影响[J]. 天津中医药, 2020;37(02):193-195

[15] Yun-Soo Seo, Hyo Seon Kim, A. Yeong Lee, et al. *Codonopsis lanceolata* attenuates allergic lung inflammation by inhibiting Th2 cell activation and augmenting mitochondrial ROS dismutase (SOD2) expression. 2019;9(Z5):829-837

(上接第 61 页)

[6] LIU H, WU H, QIN X. MicroRNA-206 serves as a tumor suppressor in pediatric acute myeloid leukemia by targeting Cyclin D1 [J]. Pathol Res Pract, 2019;215(10):152554

[7] GUPTA P, SATA T N, AHAMAD N, et al. Augmenter of liver regeneration enhances cell proliferation through the microRNA A-26a/Akt/cyclin D1 pathway in hepatic cells[J]. Hepatol Res, 2019;49(11):1341-1352

[8] YUDHANI R D, ASTUTI I, MUSTOFA M, et al. Metformin Modulates Cyclin D1 and P53 Expression to Inhibit Cell Proliferation and to Induce Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019;20(6):1667-1673

[9] OU W B, NI N, ZUO R, et al. Cyclin D1 is a mediator of gastrointestinal stromal tumor KIT-independence [J]. Oncogene, 2019;38(39):6615-6629

[10] CHENG Y, LI N, EAPEN A, et al. Somatic BRCA2 Mutation

-Positive Concurrent Accessory Male Breast Cancer (BC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Excellent Efficacy of Palbociclib, Fulvestrant and Leuprolide in Platinum-Exposed and Endocrine-Refractory BC Associated with Cyclin D1 and FGFR1 Amplification and of Carboplatin, Paclitaxel and Radiation in NSCLC [J]. Case Rep Oncol, 2019;12(2):494-499

[11] MONTALTO F I, GIORDANO F, CHIODO C, et al. Progesterone Receptor B signaling Reduces Breast Cancer Cell Aggressiveness: Role of Cyclin-D1/Cdk4 Mediating Paxillin Phosphorylation [J]. Cancers (Basel), 2019;11(8):1201

[12] HOU A, ZHANG Y, ZHENG Y, et al. LncRNA terminal differentiation-induced ncRNA (TINCR) sponges miR-302 to upregulate cyclin D1 in cervical squamous cell carcinoma (CSCC) [J]. Hum Cell, 2019;32(4):515-521