

定喘方联合布地奈德治疗儿童哮喘的疗效观察

郝进芳^a, 李惠贤^b

(内蒙古医科大学附属医院, a 病案室, b 儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的 探讨定喘方联合布地奈德治疗儿童哮喘的疗效,并评价其对炎症反应和免疫功能的影响。**方法** 将 116 例哮喘患儿采用随机数字表法分为观察组和对照组,除接受常规治疗外,观察组给予定喘方口服联合布地奈德吸入,而对照组仅给予布地奈德吸入,观察两组患儿的治疗效果、血清炎症因子和免疫学指标的变化。**结果** 与对照组相比,观察组患儿显效率较高,差异有统计学意义(77.7% 比 93.3%, $P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者血清白介素-17(IL-17)、白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白三烯-B₄(LBT₄)水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者血清白介素-12(IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著升高,而 CD8⁺显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 定喘方联合布地奈德治疗儿童哮喘临床效果较好,并可以调控患儿血清炎症因子水平,改善患儿机体免疫功能。

关键词: 儿童;哮喘;定喘方;布地奈德;炎症因子;免疫

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.046

Effect of Dingchuan decoction combined with budesonide on pediatric asthma

HAO Jinfang^a, LI Huixian^b

(a. Medical Record Department, b. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Dingchuan decoction combined with budesonide in the treatment of children with asthma, and to evaluate its effect on inflammatory reaction and immune function. **Methods** 116 cases of asthma were randomly divided into experimental group and control group. In addition to routine treatment, the experimental group was given Dingchuan Decoction orally combined with budesonide inhalation, while the control group was given budesonide inhalation. Changes of treatment effect, serum inflammatory factors and immune indexes were observed in the two groups. **Results** Compared with the control group, the effective rate in experimental group was markedly higher, with significant differences between the two groups (77.7 % vs 93.3 % , $P < 0.05$). Compared with the control group, the serum interleukin-17 (IL-17), interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), leukotriene-B₄ (LBT₄) level of the experimental group decreased significantly, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the test group of serum interleukin-12 (IL-12) and interferon gamma (IFN-gamma) levels were significantly increased, with significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the blood test, CD4⁺ CD4⁺/CD8⁺ groups were significantly increased, while CD8⁺ decreased significantly, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Dingchuan decoction combined with budesonide in the treatment of children with asthma shows good clinical effect, which can regulate the level of serum inflammatory factors and improve immune function in children.

Key words: Children; Asthma; Ingchuan decoction; Budesonide; Inflammatory factor; Immune

支气管哮喘是常见的儿童呼吸系统疾病,其主要的病理生理基础是以气道炎症反应为主的变态反应性疾病^[1]。研究表明,细胞因子水平改变对呼吸道炎症的发生发展进程有重要影响,甚至可能引起患儿全身免疫功能异常^[2]。所以,缓解患儿炎症反应,调节细胞因子水平,改善患儿机体免疫功能

可能成为治疗儿童支气管哮喘的手段之一^[3]。本研究通过探讨定喘方联合布地奈德治疗儿童哮喘的临床疗效及其对机体细胞因子、免疫功能的影响,为支气管哮喘的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入内蒙古医科大学附属医院 2013 年 12 月至 2016 年 3 月收治的儿童哮喘患者 116 例。所有患者诊断均符合中华医学会儿科学分

会呼吸学组发布的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》诊断标准^[4]。其中男 66 例,女 50 例,年龄 (8.3 ± 2.6) 岁,年龄范围为 4 ~ 14 岁。将 116 例患儿采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组 56 例,观察组 60 例。两组患儿性别分布、年龄、疾病严重程度和肺功能等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),两组资料具有可比性。本研究得到了医院伦理委员会批准,患儿近亲属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者常规均给予抗感染、化痰、补液等常规对症支持治疗,对照组患儿给予布地奈德 (阿斯利康制药有限公司,生产批号 H20130810) 雾化吸入,200 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。观察组患儿除吸入同等剂量的布地奈德外,每日给予定喘方 (内蒙古医科大学附属医院制剂室自制,生产批号 150607) 口服,用法用量:3 ~ 6 岁:10 毫升/次;7 ~ 10 岁:15 毫升/次; > 10 岁:20 毫升/次;每天 2 次,早晚分服。

1.3 疗效判定 比较两组临床疗效、肺功能及血清炎症因子的改变。临床疗效评估:①完全缓解:患儿临床症状完全缓解,最大呼气流量增加 $\geq 35\%$;②显效:临床症状显著好转,最大呼气流量增加在 25% ~ 35% 之间;③好转:临床症状有所减轻,最大呼气流量增加在 15% ~ 20% 之间;④无效:症状及肺功能无好转^[5]。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前后血清白介素-17 (IL-17)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯-B4 (LBT4)、白介素-12 (IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ) 等细胞因子水平及外周血 CD4^{+} 、 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 、 CD8^{+} 比例。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 两组完全缓解、显效、好转及无效比较,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 /例 (%)					
组别	例数	完全缓解	显效	好转	无效
对照组	56	15 (26.8)	24 (42.9)	14 (25.0)	3 (5.3)
观察组	60	26 (43.3)	30 (50.0)	3 (5.0)	1 (1.7)
χ^2 值		3.471	20.048	11.471	22.727
P 值		0.062	0.000	0.001	0.000

2.2 两组治疗前后血清细胞因子水平变化 与对照组相比,观察组患者血清 IL-17、IL-4、IL-5、LBT4 治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但治疗后其水平显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者血清 IL-12、IFN- γ 水平治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但治疗后显著升高,两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后外周血淋巴细胞比例变化 与对照组相比,观察组患者外周血淋巴细胞比例治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但治疗后外周血中 CD4^{+} 、 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 显著升高,而 CD8^{+} 显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

支气管哮喘是一个慢性呼吸道炎症反应同时伴有呼吸道重塑的病程,其发生与炎症反应有关,且炎症越明显,病情越严重^[6]。研究显示 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等分泌的细胞因子可诱导启动早期炎症反应,并促使外周血白细胞在呼吸道局部浸润增殖,导致血管通透性增加,呼吸道黏膜水肿,支气管平滑肌收缩,从而加重呼吸道炎症反应^[7]。因

表 2 两组细胞因子表达变化比较 /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	IL-17		IL-4		IL-5	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	2.80 ± 2.00	1.18 ± 0.52	348.4 ± 21.1	278.1 ± 18.86	174.31 ± 76.42	60.73 ± 56.61
观察组	60	2.75 ± 1.98	0.85 ± 0.09	347.3 ± 23.4	201.6 ± 15.9	177.14 ± 106.15	36.9 ± 24.5
<i>t</i> 值		0.269	5.045	0.244	24.391	0.174	3.035
<i>P</i> 值		0.788	0.000	0.807	0.000	0.863	0.003
组别		LBT4		IL-12		IFN- γ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组		7.35 ± 2.36	2.70 ± 1.01	1.51 ± 0.45	2.77 ± 0.81	93.12 ± 37.04	60.75 ± 28.35
观察组		6.98 ± 1.87	2.22 ± 1.30	1.64 ± 0.32	4.38 ± 0.73	95.11 ± 29.86	46.35 ± 24.42
<i>t</i> 值		0.775	2.310	1.312	11.428	0.326	2.690
<i>P</i> 值		0.441	0.023	0.191	0.000	0.746	0.008

表 3 两组外周血淋巴细胞比例比较/(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	31.23±3.51	37.42±3.21	35.24±2.06	32.37±2.46	1.03±0.11	1.21±0.15
观察组	60	30.81±2.72	45.91±3.62	35.35±2.11	24.56±2.89	1.05±0.23	1.57±0.25
t 值		0.692	13.404	0.617	16.055	0.673	10.107
P 值		0.491	0.000	0.538	0.000	0.502	0.000

此,治疗儿童支气管哮喘重点在于早期抑制炎症反应,调节细胞因子表达,改善患儿机体免疫功能,改善患儿肺功能,从而达到治疗支气管哮喘的目的。

有研究证据表明,Th₀ 细胞向 Th 细胞发育过程中比例及功能失衡与哮喘相关。使 Th₁ 细胞数目减少、功能受到抑制,而 Th₂ 细胞数目相对增多、功能亢进。并引起其产生的细胞因子水平表达发生变化,表现为 Th₁ 细胞分泌的 IL-12、IFN- γ 减少,而 Th₂ 细胞分泌的 IL-4、IL-5 水平增加。细胞因子表达变化又会引起体液免疫紊乱,加剧 Th₁/Th₂ 失衡,从而引起气管大量嗜酸性粒细胞浸润并发生 I 型超敏反应,最终引起气道高反应性^[8]。

近年来有新的研究表明,Th₁/Th₂ 失衡理论并不能完全解释哮喘的发病发展过程。新的研究表明,作为前炎症因子的 IL-17 也能早期启动细胞免疫介导的炎症反应,促进气道局部炎细胞浸润,加重呼吸道炎症反应^[9-11]。此外也有研究证明 LTB4 参与哮喘发病过程中的多个环节,哮喘患者血浆及分泌物中 LTB4 水平明显增高,而给予肾上腺皮质激素治疗后,其水平明显下降^[12-13]。

布地奈德是肾上腺皮质激素的吸入剂型,通过其雾化吸入治疗,可以有效缓解患儿症状,但有部分患儿仍反复发作,且有研究认为布地奈德不能完全抑制参与气道炎症反应的所有炎症细胞因子的释放^[14-15]。因此需要寻找更加有效地治疗手段,从而达到更佳的治疗效果。

定喘方是一种治疗哮喘的常用方剂,主要成分有三拗汤(麻黄、杏仁、甘草)、三子养亲汤(紫苏子、白芥子、莱菔子)加上地龙、僵蚕以及皂荚,其具有平喘、抗炎、养肺、解痉之功效^[16]。其中三拗汤中含有麻黄,而麻黄中含有麻黄碱,可以直接舒张支气管平滑肌而达到平喘的效果,且其具有驱寒和抗感染功能。紫苏子有降气行痰、白芥子有温肺利气、莱菔子有消食导滞之功效,从而达到平喘、消痰的作用。地龙和僵蚕可以平喘解痉,皂荚可以祛痰。因此可以通过以上药物共同作用来达到平喘、镇咳和祛痰的效果^[16-17]。本研究结果显示,与对照组相

比,定喘方联合布地奈德治疗组患儿完全缓解率及显效率明显增高,达 90% 以上。说明定喘方具有较好的临床疗效,能够改善患者临床症状,缓解患者病情。哮喘患儿多存在免疫功能异常,T 细胞在哮喘发病中发挥着重要作用,且既往研究发现,治疗组 Th1 绝对值显著增高,并高于对照组^[18]。而本研究显示联合用药组患儿治疗后 Th2 细胞分泌的炎症因子 IL-4、IL-5 水平明显下降,而 Th1 细胞分泌的炎症因子 IL-12、IFN- γ 水平明显增加,并改变了 IL-17 及 LTB4 表达水平。与其他研究结果一致,说明定喘方能够提高 Th1 细胞绝对值,从而调节和增强患者的免疫功能,提高 T 细胞的辅助功能。综上所述,本研究结果表明定喘方联合布地奈德能够调节体内淋巴细胞比例失衡,调整机体免疫失衡状态,改善 T 细胞功能,提高细胞免疫应答能力。

总之,联合使用定喘方和布地奈德雾化吸入治疗儿童哮喘效果更好,同时能够调节血清炎症细胞因子水平、改善机体免疫功能,这可能是其发挥作用的机制之一。

参考文献

[1] TIAN M,WANG Y,LU YQ,et al. Correlation between serum H2S and pulmonary function in children with bronchial asthma[J]. Mol Med Tep,2012,6(2):335-338.

[2] SMOLNIKOVA M,SMIRNOVA S,TYUTINA O,et al. Immunology indices in severe bronchial asthma with different levels of disease control in children[J]. Eur respir J,2013,42(3):865-869.

[3] ZHANG M,LUAN H,ZHANG Q,et al. Prevention of infection in immunosuppressive patients with autoimmune nephrosis by using an immunostimulating bacterial lysate Broncho - vaxom[J]. Hum Vaccin Immunother,2012,8(12):1802-1807.

[4] 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(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016,54(3):167-180.

[5] 严炜. 顺尔宁联合布地奈德对支气管哮喘患儿炎症因子及气流受限的影响[J]. 临床与病理杂志, 2015,35(6):960-963.

[6] 周素香,齐红梅,李丽萍. 孟鲁司特联合布地奈德治疗儿童哮喘临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2013,18(12):2266-2267.

[7] 林晓霖,周煥荣,陈敦凤,等. 顺尔宁联合舒利迭气雾剂吸入治疗儿童支气管哮喘疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2011,26(34):5452-5453.