

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.014

❖ 临床研究 ❖

祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效及其对免疫功能的影响

白英杰¹, 郭凯², 黄姗姗¹, 朱丽霞¹

(1. 北京市中西医结合医院儿科, 北京 100039; 2. 中国中医科学院望京医院儿科, 北京 100102)

【摘要】目的: 探讨祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及其对免疫功能的影响。**方法:** 124例CVA患儿,按照治疗方式不同分为联合组($n=62$)和单纯组($n=62$)。单纯组采用孟鲁司特钠治疗,联合组在单纯组基础上加用祛风宁肺散治疗,治疗周期均为1个月。比较两组治疗后总有效率,治疗前、后的免疫功能指标($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$),肺功能指标[第1秒用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、用力呼气量占用力肺活量(FEV_1/FVC)],血清炎症因子[转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素4(IL-4)]水平,及治疗期间不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,联合组的治疗总有效率为96.77%,高于单纯组的85.48%($P < 0.05$);联合组患儿 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平及 FEV_1 、FVC和 FEV_1/FVC 指标均高于单纯组($P < 0.05$),联合组血清IL-4、TGF- $\beta 1$ 和TNF- α 水平均低于单纯组($P < 0.05$);治疗期间,两组均未见明显不良反应。**结论:** 采用祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗CVA患儿可明显减轻机体炎症反应,改善免疫功能和肺功能,具有较好的临床疗效。

【关键词】 咳嗽变异性哮喘;祛风宁肺散;孟鲁司特钠;小儿;疗效;免疫功能

【中图分类号】 R562.2 **【文献标志码】** A

Clinical curative effect of Qufeng Ningfei San combined with montelukast sodium on children with cough variant asthma and its influences on immune function

BAI Ying-jie¹, GUO Kai², HUANG Shan-shan¹, ZHU Li-xia¹

(Department of Pediatrics, 1. Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039; 2. Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical curative effect of Qufeng Ningfei San combined with montelukast sodium on children with cough variant asthma (CVA) and its influences on immune function. **Methods:** A total of 124 CVA children were enrolled and divided into combination group ($n=62$) and simple group ($n=62$) according to different treatment methods. The simple group was treated with montelukast sodium, while the combination group was additionally treated with Qufeng Ningfei San. Both groups were treated for 1 month. The total response rate of treatment after treatment, levels of immune function indexes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$), lung function indexes [forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC] and serum inflammatory factors [transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 4 (IL-4)] before and after treatment, and occurrence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, total response rate of treatment in combination group was higher than that in simple group (96.77% vs. 85.48%, $P < 0.05$). $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC in combination group were higher than those in simple group ($P < 0.05$), while the levels of serum IL-4, TGF- $\beta 1$ and TNF- α were lower than those in simple group ($P < 0.05$). During treatment, there were no significant adverse reactions in either group. **Conclusion:** The application of Qufeng Ningfei San combined with montelukast sodium in the treatment of CVA children can significantly alleviate inflammatory response, improve immune function and lung function, with good clinical curative effect.

【Key words】 Cough variant asthma; Qufeng Ningfei San; Montelukast sodium; Child; Curative effect; Immune function

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是以慢性咳嗽为主要症状的一种非典型哮喘疾病,患

基金项目:北京市科学技术委员会科研项目(z161100000516112)

作者简介:白英杰(1979-),女,主治医师。E-mail: hunterbyj@163.com

通讯作者:朱丽霞。E-mail: zlx1zz@163.com

儿大多无明显喘息、气促等哮喘症状,易误诊,影响疾病的治疗时机,造成病情加重或发展成支气管哮喘等,增加临床治疗难度^[1-2]。目前,西医治疗CVA常采用糖皮质激素、白三烯调节剂等药物治疗,但长时间使用疗效欠佳、易反复发作,且激素副作用较大,患者家属存在一定顾虑,治疗依从性不高^[3]。中医药在CVA的治疗中积累了丰富的经验,可帮助提高临床疗效。免疫和炎症反应是CVA公认的主要发病机制,T淋巴亚群紊乱在CVA的发生、发展中发挥着重要作用。孟鲁司特钠作为一种非甾体类药物,具有抗哮喘、拮抗白三烯受体等作用,可助于减轻气道炎症反应,改善哮喘症状^[4]。祛风宁肺散是针对患儿风邪犯肺型辨证得出的合理组方。本研究拟采用祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗CVA患儿,探讨其临床疗效及对患儿免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年12月于北京市中西医结合医院收治的124例CVA患儿作为研究对象,按照治疗方式差异将其分为联合组($n=62$)和单纯组($n=62$)。联合组中,男性36例,女性26例;年龄5~13岁,平均 (8.97 ± 2.81) 岁;病程3~25个月,平均 (9.47 ± 2.53) 个月。单纯组中,男性30例,女性32例;年龄5~12岁,平均 (8.35 ± 2.71) 岁;病程4~12个月,平均 (7.15 ± 2.64) 个月。比较两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:CVA的诊断标准参考2016年《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5]:无感染特征或长时间抗菌药物治疗无效;患儿连续咳嗽 ≥ 4 周,在运动、晨起和(或)夜间时加剧,以干咳为主;支气管激发试验阳性;抗哮喘药物治疗后效果明显;排除其他原因引起的慢性咳嗽。

中医辨证标准:参考《实用中医儿科学》^[6]和《中医儿科临床治疗指南》^[7]中咳嗽和小儿CVA的诊断标准,辨证为风邪犯肺证,主症为:反复咳嗽,气候骤变,感触即发;呈阵发性呛咳,或速发速止;次症为:喷嚏流涕,咳嗽痰少或无痰,喉痒胸闷,舌淡红苔薄白,指纹淡红达关。

1.3 纳入标准

(1)符合CVA的上述诊断标准者;(2)中医辨证为风邪犯肺证者;(3)年龄5~14岁,且治疗依从性良好者;(4)精神及意识正常者;(5)入组前未接

受白三烯调节剂类药物治疗者;(6)患者和家属知情且同意。研究经医院医学伦理委员会批准通过。

1.4 排除标准

(1)对研究药物过敏者;(2)合并严重肝、胆、肾、心脏器质性疾病者;(3)出现严重喘息症状者;(4)入组前已使用研究药物者;(5)合并严重代谢性、感染性疾病、免疫系统疾病者;(6)百日咳等其他原因导致的咳嗽者;(7)情绪不稳定、治疗依从性差者。

1.5 治疗方法

两组均给予常规抗炎、止咳、抗过敏、支气管扩张等治疗,在常规治疗基础上,单纯组给予孟鲁司特钠(杭州默沙东制药有限公司,批号:180526)治疗,睡前服用, ≤ 5 岁4 mg/次, > 5 岁5 mg/次,1次/d,连续治疗1个月。联合组在单纯组基础上加用祛风宁肺散(北京康仁堂药业有限公司),组方:荆芥、紫菀、白芷、百部、防风、五味子、钩藤、蝉蜕、银柴胡、炒白术、乌梅各6~10 g,胡黄连1~3g。 ≤ 5 岁0.5剂/d,分早、晚两次50 mL温水冲服; > 5 岁1剂/d,早晚各100 mL温服,连续用药治疗1个月。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效评价 治疗后,参考《中医病证诊断疗效标准》^[8]中“咳嗽”疗效判定标准,治疗1个月后对CVA患儿主次症状进行量化评分,根据严重程度记为0~4分,分值越高代表严重程度越高;次症状依据严重程度记为0~3分,分值越高代表严重程度越高,所有症状积分相加即为中医证候的总积分。其中,临床痊愈:主次症状消失或基本消失,中医证候的总积分减少 $\geq 95\%$;显效:主次症状明显改善,中医证候的总积分减少70%~94%;有效:主次症状均有好转,中医证候的总积分减少30%~69%;无效:未能达上述标准,甚至加重,中医证候的总积分减少 $< 30\%$ 。治疗总有效率=(临床治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 肺功能指标检测 分别在治疗前、后,采用Medikro Oy型号Spirostar肺功能测定仪(芬兰)检测患儿第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和用力呼气量占用力肺活量(FEV₁/FVC)指标。

1.6.3 免疫功能 在治疗前、后,采集患儿空腹肘静脉血3 mL经乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝后,采用美国贝克曼库尔特公司的流式细胞仪(贝克曼库尔特公司)检测T淋巴细胞亚群CD3⁺、辅助性T细胞CD4⁺和细胞毒性T细胞CD8⁺占比,以及CD4⁺/CD8⁺比值。

1.6.4 炎症反应指标 在治疗前、后,抽取患儿空腹肘静脉血 5 mL 经离心分离血清后,采用采用 AU5800 全自动生化分析仪检测血清中转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、白细胞介素 4(Interleukin-4, IL-4)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,检测方法均为酶联免疫吸附法。

1.6.5 安全性评价 统计患儿在治疗期间出现的副反应情况,主要包括腹泻、恶心呕吐、皮疹、嗜睡等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。总有效率等计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;FEV₁、CD4⁺/CD8⁺等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,治疗前后则采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后,联合组的治疗总有效率为 96.77%,高于单纯组的 85.48% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗后总有效率比较[$n(\%)$]

| 组别 | 临床治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 联合组($n=62$) | 29(46.77) | 22(35.48) | 9(14.52) | 2(3.23) | 60(96.77) |
| 单纯组($n=62$) | 8(12.90) | 32(51.61) | 13(20.97) | 9(14.52) | 53(85.48) |
| χ^2 值 | | | | | 4.888 |
| P 值 | | | | | 0.027 |

2.2 两组治疗前后免疫功能比较

治疗后,两组患儿 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前 ($P < 0.05$);且联合组患儿 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于单纯组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ | CD4 ⁺ | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|--------------------|------------------|------------------|------------------------------------|
| 联合组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 65.32 ± 6.14 | 34.23 ± 5.74 | 1.10 ± 0.23 |
| 治疗后 | 69.45 ± 5.26* | 42.35 ± 6.51* | 1.56 ± 0.30* |
| 单纯组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 65.08 ± 6.63 | 33.75 ± 5.35 | 1.08 ± 0.27 |
| 治疗后 | 67.26 ± 4.82* | 37.84 ± 5.67* | 1.26 ± 0.31* |
| $t_{\text{治疗后组间}}$ | 2.417 | 4.113 | 5.476 |
| $P_{\text{治疗后组间}}$ | <0.017 | <0.001 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 两组治疗前后肺功能指标水平比较

治疗后,两组患儿 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 均高于治疗前 ($P < 0.05$);且联合组 FEV₁、FVC 和

FEV₁/FVC 均高于单纯组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | FEV ₁ (L) | FVC(L) | FEV ₁ /FVC(%) |
|--------------------|----------------------|--------------|--------------------------|
| 联合组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 1.53 ± 0.28 | 2.65 ± 0.34 | 46.85 ± 5.16 |
| 治疗后 | 3.34 ± 0.86* | 4.14 ± 1.08* | 74.81 ± 7.11* |
| 单纯组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 1.54 ± 0.29 | 2.62 ± 0.41 | 47.29 ± 4.84 |
| 治疗后 | 2.76 ± 0.73* | 3.43 ± 0.79* | 65.40 ± 6.76* |
| $t_{\text{治疗后组间}}$ | 4.049 | 4.178 | 7.552 |
| $P_{\text{治疗后组间}}$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 两组治疗前后血清炎症反应指标水平比较

治疗后,两组的血清 IL-4、TGF- β 1 和 TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$);且联合组血清 IL-4、TGF- β 1 和 TNF- α 水平均低于单纯组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 IL-4、TGF- β 1 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

| 组别 | IL-4 | TGF- β 1 | TNF- α |
|--------------------|---------------|----------------|---------------|
| 联合组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 14.53 ± 3.82 | 20.29 ± 3.54 | 70.15 ± 8.33 |
| 治疗后 | 8.38 ± 2.01* | 9.65 ± 1.72* | 36.48 ± 5.74* |
| 单纯组($n=62$) | | | |
| 治疗前 | 14.37 ± 4.03 | 20.42 ± 3.35 | 69.82 ± 7.95 |
| 治疗后 | 10.43 ± 3.54* | 13.24 ± 2.48* | 53.91 ± 6.68* |
| $t_{\text{治疗后组间}}$ | 3.965 | 9.366 | 15.583 |
| $P_{\text{治疗后组间}}$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.5 用药安全性情况

在治疗期间,两组患儿均未发现明显药物导致的不良反应。

3 讨论

CVA 在中医学中归属“咳嗽”范畴,患儿多因正气虚弱,外感六淫、饮食不当、情志不畅等风邪,进而侵犯于肺,导致肺失宣降,肺气上逆而致病^[9]。故其治疗关键应以疏风祛邪、解痉止咳为主。本研究将祛风宁肺散与孟鲁司特钠联合应用治疗 CVA,结果显示,治疗后,联合组的治疗总有效率为 96.77%,高于单纯组的 85.48%,联合组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于单纯组,血清 IL-4、TGF- β 1 和 TNF- α 水平均低于单纯组,表明了祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗可提高常规西药的治疗疗效,并减轻机体炎症反应,改善患者免疫功能。单纯组采用的孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂,可通过抑制气道内白三烯多肽活性而快速抑制气道炎性细胞浸润,缓解气道平滑肌痉挛,降低气道

高反应性^[10]。而联合组在此基础上加用祛风宁肺散,方中荆芥、防风为君药,其中荆芥入肺经,宣肺祛风;防风祛风胜湿,与荆芥可疏风解表、通窍宣肺^[11];紫菀、百部为臣药,均入肺经,二者共用可润肺下气,止咳化痰而不寒;胡黄连、银柴胡可清虚热及湿热,共用可清泻肺热;钩藤清热熄风、止痉、除烦;蝉蜕疏散风邪、熄风止痉^[12];四药共为佐药;白芷性温味辛,治风通用;乌梅收敛生津止咳;炒白术健脾益气,固表止汗;五味子敛肺降气,生津止咳,与前四药共为使药。君臣佐使,诸药共用,可发挥疏风解表,敛肺生津、解痉止咳之效。

现代中药药理学研究表明,银柴胡中的活性成分能有效抑制炎症细胞释放 TNF- α 等因子,发挥较好的抗炎活性^[10];胡黄连中有效成分亦具有抗炎和调节免疫的作用;蝉蜕具有缓解炎症和支气管痉挛的作用;钩藤中的异钩藤碱也可发挥一定的消炎镇痛效果;五味子则抗菌消炎,增强人体免疫能力,并发挥扩张气道、止咳的作用^[13]。祛风宁肺散与孟鲁司特钠联合应用可发挥协同增效作用,改善患儿咳嗽症状,提升患儿免疫功能,因而其临床疗效得以提高。

研究^[14-15]发现,CVA 与哮喘的发病机制较为一致,患儿存在明显的气道高反应性和炎症反应,长期持续的气道炎症反应和气道变态反应是造成患儿肺功能损伤的重要病理基础。本研究结果显示,FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 均高于单纯组,可见观察组患儿较好的肺功能改善效果,主要与观察组患儿炎症反应的减轻、肺损伤减少有关。祛风宁肺散与孟鲁司特钠的联合应用可协助减轻患儿气道炎症反应,降低患者血清 IL-4、TGF- β 1 和 TNF- α 水平,改善肺功能。

综上所述,采用祛风宁肺散联合孟鲁司特钠治疗 CVA 患儿可明显减轻机体炎症反应,改善免疫功能和肺功能,具有较好的临床疗效。

参考文献

[1] Song WJ, Chang YS. Diagnostic accuracy of fractional exhaled ni-

tric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140 (3): 701 - 709.

[2] 谢坤霞, 马晓鹏, 任华. 布地奈德联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患儿炎症反应及症状积分的影响 [J]. 贵州医药, 2019, 43 (9): 1394 - 1395.

[3] 沈凤, 王明慧. 槐杞黄颗粒联合酮替芬和孟鲁司特对小兒咳嗽变异性哮喘患者免疫功能的影响 [J]. 中国临床研究, 2019, 32 (2): 256 - 259.

[4] 史军梅, 张微. 阿奇霉素联合孟鲁司特钠对肺炎支原体肺炎患儿 C-反应蛋白和血小板计数的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2020, 17 (1): 104 - 107.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (3): 167 - 181.

[6] 张奇文, 朱锦善. 实用中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 106 - 108.

[7] 冯晓纯, 段晓征, 孙丽平, 等. 中医儿科临床诊疗指南·小兒咳嗽变异性哮喘 (制订) [J]. 中医儿科杂志, 2016, 12 (5): 1 - 4.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 204 - 205.

[9] 杜丽琴, 陈艳霞, 郭凯, 等. 肖和印运用祛风宁肺散治疗小兒咳嗽变异性哮喘经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 (8): 1161 - 1162.

[10] 李静洁, 吕占春, 卢翠然, 等. 宣肺止咳方联合孟鲁司特钠治疗小兒咳嗽变异性哮喘的疗效分析 [J]. 河北医药, 2017, 39 (13): 1992 - 1994.

[11] 沈魏, 宋瑞红, 鲁立文. 祛风止咳方联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者血清 LTD₄、NGF 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (5): 532 - 535.

[12] 赵淑萍. 穴位敷贴联合宣肺平嗽汤治疗小兒咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的效果及对患者炎症因子、免疫功能的影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40 (7): 954 - 956.

[13] 郭凯, 陈艳霞, 王红娟, 等. 祛风宁肺散治疗小兒咳嗽变异性哮喘临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20 (11): 128 - 131.

[14] 汤晓凤, 刘旭春. 孟鲁司特钠对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子、肺功能的影响 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34 (1): 71 - 73.

[15] 郭建光. 孟鲁司特联合布地奈德福莫特罗治疗小兒咳嗽变异性哮喘的疗效及对患儿免疫功能指标的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (17): 3917 - 3919.

(收稿日期: 2020 - 12 - 27

修回日期: 2021 - 01 - 16)