

射干麻黄汤治疗咳嗽变异性哮喘的疗效 及其对免疫系统的干预效应

李翠玉 邹 营

(河南信阳职业技术学院附属医院中医科, 信阳, 464000)

摘要 目的:观察射干麻黄汤对咳嗽变异性哮喘的临床疗效,并探讨其对机体免疫系统的干预效应。方法:选取2014年1月至2016年2月信阳职业技术学院附属医院收治的咳嗽变异性哮喘患儿80例纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组40例。对照组孟鲁司特口服及沙丁胺醇气雾剂喷吸,观察组在上述治疗基础上加用射干麻黄汤,1剂/d。2组均以12周为1个疗程,疗程结束后比较2组患者哮喘控制测试(C-ACT)评分、急性症状发作次数、肺功能以及免疫学指标的变化。结果:1)治疗后2组患者C-ACT均较治疗前明显提高,其中观察组增加的分数较对照组多,差异有统计学意义($P < 0.05$);2)经过治疗2组患者症状急性发作次数明显下降,其中观察组急性症状发作次数较对照组减少($P < 0.05$);3)2组肺功能指标均有明显改善,其中观察组各指标优于对照组($P < 0.05$);4)观察组中 $CD8^+$ 的表达水平明显低于对照组($P < 0.05$),而 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 的表达情况与之相反,高于对照组的表达情况($P < 0.05$)。结论:射干麻黄汤可有效缓解咳嗽变异性哮喘临床症状,改善患者肺功能,其作用机制可能与介导患者免疫系统有关。

关键词 咳嗽变异性哮喘;肺功能;免疫系统;射干麻黄汤

Curative Effects of Shegan Mahuang Decoction on Treating Cough Variant Asthma and Its Intervention Effects on Immune System

Li Cuiyu, Zou Ying

(Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Xinyang Vocational
and Technical College, Xinyang 464000, China)

Abstract Objective: To observe the curative effects of Shegan Mahuang Decoction on treating cough variant asthma and its intervention effect on immune system. **Methods:** A total of 80 children with cough variant asthma admitted in the pneumology department in Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College from January 2014 to February 2016 were included in the research, and were randomly divided into the observation group and the control group, with 40 cases in each group. The control group had oral administration of montelukast and inhaled albuterol aerosol, and the observation group had Shegan Mahuang Decoction 1 dose in a day on the basis of the treatment above. Both group accepted treatment for 12 weeks as a course. After treatment, asthma control test (C-ACT) score, number of acute onset of symptoms, pulmonary function and the change of immunological index of patients were compared between the two groups. **Results:** 1) After treatment, C-ACT scores of the patients in the two groups were obviously improved, and the increasing scores of the observation group were more than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); 2) after treatment, the number of acute onset of patients in the two groups decreased obviously, and the number of the observation group were less than that of the control group ($P < 0.05$); 3) pulmonary function index improved significantly in both groups, and each index in the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$); 4) the expression of $CD8^+$ in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), while the expression of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shegan Mahuang Decoction can effectively relieve clinical symptoms of cough variant asthma, improve pulmonary function, and its mechanism may relate to the mediation of patients' immune system.

Key Words Cough variant asthma; Pulmonary function; Immune system; Shegan Mahuang Decoction

中图分类号: R272.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.037

咳嗽变异性哮喘(Cough Type Asthma, CVA)是哮喘一种形式,该病的生理病理改变与哮喘一致,亦是持续性气道高反应及气道炎性反应效应。有

5%^[1]患儿在发病初始以刺激性咳嗽为主要临床表现,多发生于夜间或凌晨。目前CVA的发病机制尚无统一论,目前针对此病的治疗多数以糖皮质激

素、 β 受体激动剂或茶碱类药物,虽可在一定时间内缓解症状,但停药后复发率高。CVA属于中医学“哮证”范畴^[2],张仲景在其《金匮要略》一书中明确指出:“咳逆上气,喉中水鸡声,射干麻黄汤主之”,这充分说明了古代医贤已然通过临床治疗证实麻黄射干汤对CVA有确切疗效,然后古代因医疗技术局限,对该汤药的作用机制尚未明确,基于此,本团队利用射干麻黄汤治疗CVA,并对其部分作用机制进行探析,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2016年2月信阳职业技术学院附属医院收治的咳嗽变异性哮喘患儿80例纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组40例。对照组中男23例,女17例,年龄3~11岁,平均年龄 (8.2 ± 1.5) 岁,病程5~20个月,平均病程 (12.2 ± 0.9) 个月。观察组中男22例,女18例,年龄4~11岁,平均年龄 (7.9 ± 2.1) 岁,病程4.5~19个月,平均病程 (11.9 ± 1.1) 个月。2组患儿在年龄、性别和病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有入组患者诊断均参考2009年中华医学会分会哮喘组颁布关于CVA的诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)否认食物或药物过敏史者;3)经3个月未使用糖皮质激素、 β 受体激动剂或茶碱类药物者;4)患儿监护人签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并心脑血管、肾、肝脏等重大脏器病变者;2)存在免疫系统疾病者;3)有全身严重感染疾病者;4)患儿监护人不予签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)正在参加其他临床试验的患者;2)取得随机号,但未接受全部疗程治疗的患者;3)不符合纳入标准被误入的患者;4)研究过程中出现严重并发症或出现病情恶化,需采取紧急措施者。

1.6 治疗方法 对照组口服孟鲁司特(鲁南贝特制药有限公司,国药准字:20083372),1片/次,1次/d。沙丁胺醇气雾剂(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字:37020544),0.1~0.2 mg/次,必要时1次/4 h。观察组在对照组治疗方案基础上加用射干麻黄汤,详方如下:射干10 g、麻黄10 g、细辛2 g、生姜9 g、大枣10 g、紫菀10 g、款冬花10 g、五味子6 g、法半夏10 g。1剂/d,水煎服200 mL,早晚温服。2组均以3个月为1个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 C-ACT评分 该方法是评估儿童哮喘控制情况的测试问卷,对4~11岁的患儿适用。该表格测试分为4步,首先让患儿回答4道问题,此环节测试医务人员可根据患儿实际情况可帮助孩子阅读或理解问题,但应让患儿执行选择答案,测试医务人员回答此环节3个问题,并将答案评分填写与右边的评分框中,测试结束中将所有分数相加。分数 ≤ 19 分,说明病情控制欠佳,可考虑调整治疗方案;分数 ≥ 20 分,说明病情控制较理想,定期复查。

1.7.2 急性症状发作次数 观察治疗期间患者症状急性发作的总次数。

1.7.3 肺功能 应用肺功能仪(型号:Sensor Medics Ros System,飞利浦公司,荷兰)检测肺大小气道功能,包括第1秒用力呼气容积(FEV_1)、呼气峰流量(PEF)及第1秒用力呼气容积占用力肺活量(FEV_1/FVC)。

1.7.4 免疫学指标的变化 采用流式细胞检测方法检测2组治疗前后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 数值变化,2组患者治疗前后空腹状态下去前臂外周肘静脉静脉血5 mL,置于肝素包被的抗凝管中,加入人淋巴细胞分离液将外周单核细胞单独分离处理,以 1×10^6 个/mL浓度置于培养瓶中,并加入含有10%胎牛血清RPMI 1640培养基,培养24 h后加入按照说明书配制的工作液对单核细胞进行刺激,将细胞置于 37°C 、5% CO_2 环境中培育4~6 h,培育结束后将冷却的PBS液体加入培养瓶中冲洗细胞3次,后将所有细胞收集,用 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 相应的荧光素进行细胞标记,将收集的细胞置于流式细胞仪(型号:6HT,厂家:美国Guave)进行检测,所有操作流程均严格按照说明书进行。

1.8 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。根据不同的临床试验数据性质,分别选择合适的统计分析方法。组间百分率比较采用 χ^2 检验,组间均数比较用方差分析 t 检验,等级资料比较用Ridit分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组C-ACT评分比较 治疗后2组患者C-ACT均较治疗前明显提高,其中观察组增加的分数较对照组多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组急性症状发作情况比较 经过治疗2组患者症状急性发作次数明显下降,其中观察组急性症状发作次数较对照组减少($P < 0.05$)。见表2。

表 1 2 组 C-ACT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组	19.49 ± 1.15	27.88 ± 2.31* [△]
对照组	18.35 ± 1.43	23.16 ± 2.98 [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表 2 2 组急性症状发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/月)

组别	日间喘息	夜间喘息
观察组 ($n = 40$)		
治疗前	15.92 ± 4.11	9.26 ± 3.73
治疗后	3.49 ± 1.15* [△]	2.16 ± 0.48* [△]
对照组 ($n = 40$)		
治疗前	16.01 ± 3.98	10.01 ± 2.26
治疗后	7.25 ± 2.04*	5.15 ± 1.37*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2 组肺功能比较 2 组 FEV₁、PEF 以及 FEV₁/FVC 均较治疗前有明显改善,其中观察组各指标优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组急性症状发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV ₁ (mL)	PEF (mL)	FEV ₁ /FVC
观察组 ($n = 40$)			
治疗前	2.94 ± 0.36	131.23 ± 6.14	3.62 ± 0.58
治疗后	3.52 ± 1.23* [△]	151.23 ± 9.13* [△]	5.98 ± 1.15* [△]
对照组 ($n = 40$)			
治疗前	2.89 ± 0.42	128.25 ± 7.11	3.58 ± 0.61
治疗后	3.02 ± 1.15*	137.26 ± 7.16*	4.62 ± 1.06*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[△] $P < 0.05$

2.4 2 组免疫功能变化情况 观察组中 CD8⁺ 的表达水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),而 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的表达情况与之相反,呈高于对照组的表达情况 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组免疫功能表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 ($n = 40$)			
治疗前	30.15 ± 4.29	34.26 ± 6.37	0.95 ± 0.12
治疗后	38.26 ± 5.11* [△]	24.25 ± 4.21* [△]	1.38 ± 0.25* [△]
对照组 ($n = 40$)			
治疗前	30.24 ± 4.31	35.03 ± 6.49	0.94 ± 0.16
治疗后	33.79 ± 4.88*	31.28 ± 5.42*	1.09 ± 0.12*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

CVA 在临床中属于儿童常见疾病,因咳嗽常为其主要症状,故临床易误诊误治,随着疾病的迁延患儿的生命质量及生长发育均受到不良影响。近些年临床学者研究发现,CVA 与典型哮喘相似,嗜酸性粒细胞的浸润导致的变应性炎症反应是其主要发病病理,并在多类炎症反应细胞共同参与下形成持续

慢性气道炎症反应。针对其发病机制本研究对照组使用孟鲁司特及沙丁胺醇气雾剂进行治疗,结果显示经过治疗后该组患儿不论在 C-ACT 评分还是喘息症状急性发作次数方面均较治疗前明显下降,这说明孟鲁司特及沙丁胺醇联合使用降低患儿呼吸道阻力,从而可改善患儿的 CVA 病情。我们认为这与该药物组合可抑制白三烯、组胺等致敏物质的释放,防止支气管痉挛,增加肺功能,且有文献研究该药物组合可改善嗜酸性粒细胞的浸润现象,减少变应性原刺激导致机体炎症反应效应,从而改善患儿症状,这一研究结果与国内外诸多文献一致^[4-11]。

在本研究中我们发现对照组仍有部分患儿经过西药治疗后症状并未明显改善,仍严重影响其生命质量。随着中医药在临床逐渐被重视及认可,本研究对部分 CVA 患儿进行中西医结合治疗,的确取得理想疗效。CVA 属于中医学“哮证”“咳嗽”等范畴,常于受寒或低温刺激后发作,医圣张仲景以“咳而上气”,或“喉中水鸡声”描述其症状,并认为应“射干麻黄汤主之”,本团队通过大量临床病例研究,证实多数患儿除咳喘、胸膈满闷、咳吐痰涎等临床症状外,多数还具有白或腻,脉弦紧或沉紧的体征,基于此我们利用射干麻黄汤对 CVA 患儿进行治疗,结果证实服用该汤剂后患儿不论是在改善 C-ACT 评分还是喘息症状急性发作次数方面均明显优于对照组,这说明射干麻黄汤可明显改善 CVA 病情,并与孟鲁司特及沙丁胺醇西药组合形成协同治疗效应。该方中射干可顺肺平喘,降气止咳,麻黄可宣肺平喘,两药合用共为君药且两药均如入肺经,此外,现代药理学证实,射干含有异黄酮类、苯醌类和三萜类化合物,此 3 种化学物质具有明显的消炎、抗过敏效应,而麻黄的主要成分麻黄碱是拟肾上腺素,具有松弛支气管平滑肌的作用,可一定程度改善喘息、气憋症状。生姜宣肺化痰,细辛温肺化痰,二者合用是散寒驱饮的经典组合,此外,细辛与收敛肺气的五味子形成一开一阖模式,促进肺气的升降有节。药理学证实细辛的主要药理成分具有消炎、化痰、松弛气管平滑肌作用。款冬花归属肺经,有润肺下气,化痰止咳的功效,其含有黄酮、萜类和生物碱,具有显著的消炎生物效应,紫苑有温肺,下气,消痰、止咳的功效,有动物实验证实,紫苑与款冬花配伍对氨水导致气道炎模型的小鼠毛细血管通透性有明显抑制作用。方中半夏燥湿化痰,降逆顺气,大枣和胃调中,可抑制主要过度宣发伤肺^[12-16]。全方共奏宣肺散寒、化痰止咳之功,对 CVA 疗效理想,可明显改善患

儿的肺功能。

在对作用机制的进一步探讨中我们对患儿免疫系统指标 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 进行检测统计,结果显示加用射干麻黄汤的患儿其 $CD8^+$ 的表达水平明显低于对照组,而 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 的表达情况与之相反,呈高于对照组的表达情况,这说明射干麻黄汤可明显改善 CVA 患儿的免疫功能。 $CD4^+$ 属于辅助型免疫 T 细胞亚群,其可通过刺激 B 细胞后产生 Th1 和 Th2 2 种亚型,而 Th1 和 Th2 2 种细胞是相互调节后促使机体内环境处于动态平衡状态,一旦机体受到不同病因导致 Th1 和 Th2 的平衡破坏,激活了异常的免疫应答信号^[17-18]。射干麻黄汤抑制了 $CD8^+$ 水平,这说明该汤剂抑制 T 淋巴细胞活性,同时对 B 淋巴细胞产生抗体的效应同样发挥抑制效应,体现了病毒细胞毒性受到抑制,重新维持免疫系统动态平衡。

综上所述,射干麻黄汤对 CVA 患儿进行治疗,对患儿肺功能有良好的调节作用,可通过提升其免疫系统功能而改善临床症状,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 黄金珍. 孟鲁司特联合舒利迭治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(13): 65-66.

[2] 罗社文, 李友林, 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘的中医证候学研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(3): 11-14.

[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.

[4] 吕秀丽. 孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘 74 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2013, 26(4): 381-382.

[5] 李彦夫, 叶国静. 布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效及对血清 IgE 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 22(8): 855-856.

[6] 张华. 孟鲁司特联合布地奈德气雾剂治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果分析[J]. 河南医学研究, 2013, 22(6): 857-858.

[7] 杨秀芹. 孟鲁司特联合舒利迭治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效分析[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2901-2902.

[8] 曾世平. 孟鲁司特钠与酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效比较[J]. 医学信息, 2015, 28(47): 101.

[9] 李光清, 李小波, 甘庆, 等. 孟鲁司特联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 四川医学, 2012, 33(5): 739-740.

[10] 苏志谦. 孟鲁司特联合酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 中外医疗, 2012, 31(4): 1-2, 4.

[11] 皇甫春荣, 李平. 孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 908-910.

[12] 陈志兴, 胡国华. 加味射干麻黄汤对小儿咳嗽变异性哮喘细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 208-210.

[13] 陆燕萍, 刘佳丽, 巩晓宇, 等. 麻黄药理作用及含量测定的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(24): 38-40.

[14] 王晶波, 彭先祝, 隋博文. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘 33 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 846-848.

[15] 王付. 学用射干麻黄汤方证的思考与探索[J]. 中医药通报, 2013, 12(4): 16-17.

[16] 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.

[17] 孙莹莹. 炎琥宁治疗小儿疱疹性咽峡炎效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(7): 107-108.

[18] 陈静静. 匹多莫德联合单磷酸阿糖腺苷治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床分析[J]. 中国医学工程, 2014, 24(2): 132-133.

(2017-09-08 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

热烈祝贺《世界中医药》杂志中文刊连续十年被评为中国科技核心期刊, 核心影响因子逐年提升

热烈祝贺《世界中医药》杂志中文刊连续十年被评为中国科技核心期刊, 核心影响因子逐年提升。据中国科技部信息所最新数据统计, 中国学术期刊影响因子年报公布数据显示, 2018 年《世界中医药》杂志核心影响因子 0.764, 在中医药综合类期刊中排名第 4 名; 中国知网期刊评价系统学术影响力连续三年保持在 Q1 区。

《世界中医药》杂志中文刊创刊于 2006 年, 2013 年改为月刊, 是由国家中医药管理局主管、世界中医药学会联合会主办的国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊, 也是世界中联唯一一本中文版会刊。杂志编委会汇集了中医界的

众多德高望重的学术权威以及年富力强的中青年业务骨干, 其中包括中科院院士和中国工程院院士、中医界的知名专家、各大院校、科研院所和医疗机构的领军人。杂志密切关注中医药学科的最新发展动态, 跟踪学科热点、难点, 开设了中医药领域重大专题栏目和专家访谈栏目, 专题栏目近 70 个, 涉及专题论文发表共 700 余篇。杂志充分反映当今世界各国(地区)的中医药发展水平, 促进世界各国中医药科研、医疗、教学、医药流通与科学管理方面的交流合作, 知名度和影响力不断提升, 在推动中医药国内外学术交流中发挥着举足轻重的作用。