

· 临床经验 ·

小儿呼吸道合胞病毒肺炎中医证候与
人体免疫指标相关性分析艾 军¹ 宫文浩¹ 汪受传² 陈莎莎¹ 唐子西¹

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial viral, RSV)是引起2岁以下儿童急性下呼吸道感染主要病原体。我国在婴幼儿住院病例中,有40%~50%的毛细支气管炎和25%的肺炎是RSV感染所致^[1]。急性呼吸道感染住院病例中5岁以下儿童占60%^[2]。中医学认为此病毒为温邪,所引起的肺炎属中医学“肺炎喘嗽”的范畴。笔者前期研究发现,小儿病毒性肺炎的证型分布以痰热闭肺证最多,占75%,其次为风热闭肺证,占16.25%,两者共占总肺炎样本的91.25%^[3]。有研究提示,RSV感染与婴幼儿反复喘息、气道高反应性及哮喘的发生有关^[4],但其发病机制尚不十分清楚,可反复感染且中和抗体保护性较弱^[5],目前无安全有效的疫苗和抗病毒药物。近年来,中医治疗该病的临床报道较多^[6-8],但是有关中医证候与免疫学指标相关性研究较少。本文采用横断面的研究方法探讨免疫学指标、血常规以及体温和小儿RSV病毒性肺炎风热犯肺证和痰热闭肺证有意义的实验室指标,为辅助中医辨证治疗提供帮助。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[9]中制订的小儿合胞病毒肺炎的诊断标准;中医诊断及辨证分型标准按照《中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准》^[10]的肺炎喘嗽诊断标准以及风热犯肺证和痰热闭肺证的分型标准。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准,确诊为RSV肺炎;(2)年龄3个月~3岁患儿;(3)患儿的监护人签署知情同意书。排除标准:

(1)早产儿及小于胎龄儿;(2)有心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、渗出性胸膜炎等合并症者;(3)明显合并细菌感染,或需用抗生素者;(4)合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(5)根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者;(6)正在参加其他药物的临床试验者。

3 剔除及脱落标准 剔除标准:纳入后发现不符合纳入标准的病例,须予剔除。脱落标准:(1)所有筛选合格进入试验的受试者,未完成所观察的周期,中途退出者;(2)不能完成整个疗程,以致资料不全等影响疗效和安全性判断者;(3)发生严重的不良事件或并发症,不宜继续接受试验而被中止试验的病例。

4 一般资料 将2005年1月—2007年2月诊断为RSV肺炎的住院患儿共309例(南京中医药大学附属医院69例、天津中医药大学第一附属医院45例、首都医科大学附属北京儿童医院120例、广东省中医院35例、河南中医药大学第一附属医院40例)。样本量估算按照《临床流行病学》^[11]中“研究对象样本含量的估计方法”计算。课题组前期研究中得出中药组痊愈显效率89.62%,利巴韦林组73.92%^[12]。取第一类错误的概率 $\alpha=0.05$,第二类错误的概率 $\beta=0.1$ 。用随机设计两样本率比较时样本估计的公式,计算确定所需病例数,试验组和对照组各115例,所以最终纳入至少230例。考虑到脱落等因素,设计本试验总病例数为309例。其中剔除4例,脱落8例,最后共纳入297例,患儿年龄为3个月~3岁,男性200例,女性97例。肺炎病程48 h内。根据中医辨证分型标准^[10],将患儿分为风热组(风热犯肺组)90例、痰热组(痰热闭肺组)207例。风热组男性55例,女性35例。3个月~1岁50例,1~3岁40例;痰热组男性145例,女性62例,3个月~1岁106例,1~3岁101例。两组患儿年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经广西中医药大学伦理委员会审批并通过(No.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81660761);广西自然科学基金面上项目(No. 2016GXNSFAA380271)

作者单位:1. 广西中医药大学基础医学院(南宁 530200); 2. 南京中医药大学儿科研究所(南京 210046)

通讯作者:汪受传, Tel: 025-86798182, E-mail: wscnj@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210128. 031

GXUCM IRB 2016-11-01-1)。

5 观察指标及检测方法 所有患儿在入院 3 h 内测量体温 (采用腋温测量方法)。空腹采两份血各 5 mL, 一份静置 30 min 后进行血常规检查, 包括红细胞 (red blood cell, RBC)、白细胞 (white blood cell, WBC)、嗜中性粒细胞 (neutrophil, NEU)、淋巴细胞 (lymphocyte, LYM)、嗜酸性粒细胞 (eosnophils, EOS), 另一份进行 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) 测定。T 细胞亚群测定方法采用流式细胞术, 试剂是荧光标记单克隆抗体 (四色) CD3-PC5、CD4-PE、CD8-ECD 试剂盒, 检测采用 Cyto FLEX 流式细胞仪收获细胞, 并用 Multiset 软件自动分析结果。比较风热组和痰热组资料中的体温、WBC、NEU、LYM、EOS; T 细胞亚群: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 9 项实验室检查指标。

6 统计学方法 运用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间两两比较采用 *LSD-t* 检验, 不符合正态分布的采用秩和检验。并将痰热闭肺和风热犯肺作为因变量 (其中痰热组 = 1, 风热组 = 0), 将有统计学意义的指标作为自变量纳入二元 *Logistics* 回归分析模型, 对有统计学差异的指标进行多因素相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 本研究共纳入 RSV 病毒肺炎的患儿共 309 例, 剔除 4 例, 脱落 8 例 (1 例合并急性胃肠炎脱落、2 例要求自动出院、2 例合并了传染性疾病转院、1 例病情加重转入 ICU、2 例家

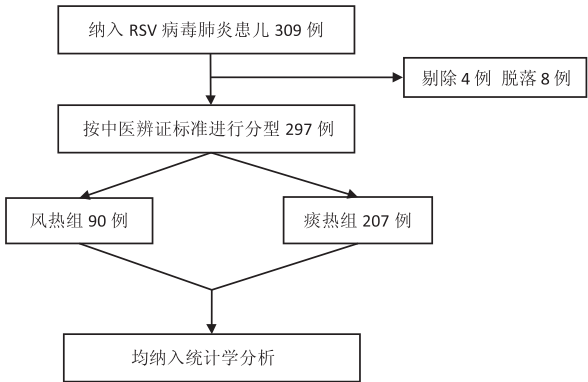


图 1 小儿 RSV 病毒肺炎病例流程图

属要求退出)。最终纳入分析病例为 297 例, 其中风热组 90 例, 痰热组 207 例。

2 两组患儿体温比较 两组患儿体温比较, 痰热闭肺证组体温 (37.80 ± 0.91) °C 高于风热犯肺组 (37.57 ± 0.86) °C, 差异有统计学意义 (*t* = 2.005, *P* < 0.05)。

3 两组患儿外周淋巴细胞指标比较 (表 1) 与痰热闭肺组比较, 风热犯肺 NEU、EOS 升高, LYM 降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。痰热闭肺组和风热犯肺组患儿 RBC 和 WBC 比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

4 两组患儿免疫 T 淋巴细胞亚群指标比较 (表 2) 痰热闭肺组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于风热犯肺组, (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。两组患儿 CD3⁺、CD8⁺ 比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

5 RSV 肺炎二分类 *Logistics* 回归 (表 3) 将上述有统计学意义的指标纳入二元 *Logistics* 回归方程, 采用逐步法向后以 *P* < 0.05 作为筛选的依据, 得出体温、NEU、CD4⁺/CD8⁺ 是区分风热犯肺和痰热闭肺的相关因素。

表 1 两组患儿外周淋巴细胞指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NEU (%)	LYM (%)	EOS (%)	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)
痰热闭肺	207	31.16 ± 15.09	58.47 ± 16.97	2.41 ± 2.09	8.06 ± 2.30	4.47 ± 0.74
风热犯肺	90	38.42 ± 14.44**	53.18 ± 13.67*	3.71 ± 3.71**	7.70 ± 2.49	4.49 ± 0.61
<i>T</i> 值		-3.465	2.395	-2.967	1.071	-0.129
<i>P</i> 值		0.001	0.018	0.002	0.286	0.897

注: 与痰热闭肺组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01

表 2 两组患儿免疫 T 细胞亚群指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
痰热闭肺	207	57.02 ± 10.03	33.70 ± 7.30	20.56 ± 5.79	2.73 ± 3.73
风热犯肺	90	56.04 ± 11.82	33.33 ± 8.70*	21.27 ± 6.79	1.85 ± 1.14**
<i>Z</i> 值		-1.177	-0.833	-1.839	2.154
<i>P</i> 值		0.239	0.0405	0.066	0.009

注: 与痰热闭肺组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01

表 3 小儿 RSV 肺炎证候与实验室指标 *Logistics* 回归分析

项目	参数估计	标准误	瓦尔德	自由度	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>	
							下限	上限
体温	0.610	0.179	11.623	1	0.001	1.841	1.296	2.614
NEU	-0.034	0.011	10.072	1	0.002	0.967	0.947	0.987
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.339	0.132	6.574	1	0.010	1.404	1.083	1.820
常量	-22.394	6.724	11.091	1	0.001	0.000		

讨 论

RSV 是引起小儿呼吸道感染疾病的主要病原体之一。临床以发热、咳嗽、痰壅、气促为主要特征，符合中医学“风温”的发病特点。初期是风热犯肺的卫分证，继而发展成痰热闭肺的气分证。风热犯肺证是由于外感风热邪气，邪犯手太阴肺经，肺失宣肃，经气不利，出现咳嗽；邪阻卫气，宣发失常，而现恶寒，发热；邪犯咽喉出现咽红咽痛。痰热闭肺证是由于邪热入里，邪热煎灼津液，炼液为痰，导致痰阻肺络，气滞血瘀。

本研究，将风热犯肺证和痰热闭肺证的患儿体温进行比较，两组患儿体温均有升高，其中痰热闭肺证的体温较风热犯肺证升高 ($P<0.05$)。清·叶天士《临证指南医案》^[13] 言：“小儿热病最多，以体属纯阳，辨证六气着人，气血皆化为热也。”说明小儿疾患易从热化，感受外邪更易发热。而痰热闭肺证邪热炼液为痰，正邪交争，使热邪郁闭于内，所以体温升高更明显。NEU 占 WBC 总数的很大一部分，病毒感染会导致 NEU 的降低。LYM 是能够杀伤病毒感染的细胞，LYM 升高常见于各种病毒感染^[14]。本研究显示，痰热闭肺证 NEU 相比风热犯肺证较低，LYM 相对较高，说明痰热闭肺证病毒感染情况更严重。EOS 在气道慢性炎症和气道高反应中起到核心作用，其在趋化因子的作用下，激活 EOS 促使脱颗粒反应发生，导致气道上皮细胞出现损伤，形成喘息反复发作^[15]。本研究中痰热闭肺证和风热犯肺证中 EOS 均升高，且痰热闭肺证较风热犯肺证低，说明 RSV 病毒肺炎会引起气道慢性炎症，且风热犯肺证较痰热闭肺证更严重。

T 细胞在抗体的免疫应答和免疫调节中起重要作用，CD4⁺ 可促进体液和细胞免疫，CD8⁺ 则抑制其反应。CD4⁺/CD8⁺ 是反映免疫系统内环境稳定的一个重要指标^[16]。有研究表明 CD4⁺ RSV 细胞的浓度与疾病严重程度呈正相关^[17]。本研究显示，痰热闭肺证的 CD4⁺ 高于风热犯肺证 ($P<0.05$)，说明痰热交阻于气道，肺热壅盛，痰热闭肺证的病情严重

程度更高；痰热闭肺证 CD4⁺/CD8⁺ 高于风热犯肺证 ($P<0.05$)。CD3⁺、CD8⁺ 两组证型比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

根据 *Logistics* 回归统计结果显示，体温、NEU、CD4⁺/CD8⁺ 最终进入效应模型，其中体温和 CD4⁺/CD8⁺ 的相对危险度较高，说明此类指标对区分 RSV 病毒性肺炎风热犯肺证和痰热闭肺证起到了关键作用，临床辨证可为参考。本研究探讨了 RSV 病毒性肺炎证候和免疫学指标的相关性，从免疫学的角度来解释中医证候病机的演变，为临床辨证提供帮助，也为中医证候病机的研究提供了新的思路 and 方向。但是本研究也存在不足，只对中医用药前进行免疫指标相关性比较，不够完善。今后将对中药用药前后进行免疫指标和中医辨证的疗效评价研究，另作探讨。

参 考 文 献

- [1] Cramer H. Antisense approaches for inhibiting respiratory syncytial virus[J]. Expert Opin Biol Ther, 2005, 5 (2): 207-220.
- [2] Feng L, Li Z, Zhao S, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009-2013[J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e99419.
- [3] 汪受传, 韩新民, 任现志, 等. 小儿病毒性肺炎 480 例中医证候学特点研究[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23 (1): 14-19.
- [4] 刘恩梅, 彭才静. 呼吸道合胞病毒感染防治进展[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29 (8): 705-707.
- [5] 乔瑞娟, 于德山. 儿童感染呼吸道合胞病毒的现况研究[J]. 疾病预防控制通报, 2017, 32 (5): 87-89.
- [6] 莫耀定. 中医药治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的效果[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38 (4): 27-28.
- [7] 张文峰, 胡丰任, 彭康达, 等. 清肺解毒法治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28 (6): 994-995.
- [8] 周永茂, 何德根, 王信芳. 中西医结合治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的疗效观察[J]. 中医临床研究,

- 2016, 8 (15): 92-93.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1180.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 78.
- [11] 王家良主编. 临床流行病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 70-72.
- [12] 汪受传, 韩新民, 任现志, 等. 小儿病毒性肺炎痰热闭肺证治疗方法研究 [J]. 南京中医药大学报, 2004, 20 (2): 72-75.
- [13] 清·叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 542.
- [14] 于秀辰主编. 看化验知疾病 解读健康密码 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 64-65.
- [15] 易阳, 钟闻燕, 熊建新, 等. 嗜酸性粒细胞趋化因子在呼吸道合胞病毒性毛细支气管炎中的作用和意义 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29 (2): 136-138.
- [16] 曹雪涛, 姚智主编. 医学免疫学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 49.
- [17] Raiden S, Sananez I, Remes-Lenicov F, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) infects CD4⁺ T cells: Frequency of circulating CD4⁺ RSV⁺ T cells as a marker of disease severity in young children [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (7): 1049-1058.
- (收稿: 2019-06-04 在线: 2021-07-08)
- 责任编辑: 白 霞

《中国中西医结合杂志》第九届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 雷 燕

顾 问 王永炎 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之 黄璐琦
曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉	王一涛	王卫霞	王 伟	王 阶	王拥军 (上海)	王拥军 (北京)	王 舒	毛 威		
卞兆祥	方邦江	方敬爱	邓跃毅	叶文才	田金洲	史载祥	白彦萍	吕志平	朱立国	朱 兵
朱明军	危北海	刘瓦利	刘龙涛	刘 平	刘 良	刘建平	刘建勋	刘保延	刘鲁明	齐清会
安冬青	阮新民	孙汉董	孙 燕	阳 晓	花宝金	苏 励	李大金	李军祥	李国栋	李国勤
李 恩	李焕荣	杨任民	杨宇飞	连 方	吴大嵘	吴万垠	吴正治	吴泰相	吴根诚	吴 烈
张大钊	张卫东	张允岭	张永贤	张永祥	张荣华	张俊华	张亭栋	张敏州	张敏建	陆付耳
陈士林	陈士奎	陈小野	陈立典	林志彬	林 谦	林瑞超	郁仁存	果德安	季 光	郑国庆
赵一鸣	赵伟康	赵芳芳	胡义扬	胡晓梅	胡镜清	段金廛	侯凡凡	饶向荣	洪传岳	夏城东
栗原博 (日本)	徐凤芹	徐 浩	凌昌全	高瑞兰	郭 军	郭 姣	郭 艳	郭赛珊	唐旭东	
黄光英	梅之南	崔 红	麻 柔	梁 春	梁挺雄	梁晓春	梁繁荣	董竞成	董福慧	谢竹藩
谢明村	谢 恬	蔡定芳	蔡 晶	裴正学	廖福龙	衡先培	魏 玮	Ye-meng CHEN (意大利)		
Yung-chi CHENG (美国)	Jia-lang HE (美国)	Yong-ming LI (美国)	Sheng-xing MA (美国)							
Qun-hao ZHANG (美国)	Joseph ZHOU (美国)	Mian-sheng ZHU (法国)								

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)