

· 临床经验 ·

健脾补肺膏对咳嗽变异性哮喘缓解期儿童的影响

邬素珍 莫 珊 陆柳丹 黄卓红 吴声振

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 为临床多发肺部疾病, 且是导致小儿群体顽固性慢性咳嗽的重要原因^[1]。当前临床尚缺乏 CVA 特异性治疗措施及药物, 西医一般采取白三烯受体拮抗剂、抗组胺药、支气管扩张剂以及表面激素治疗, 可在一定程度上缓解其临床表现, 但治疗周期较长、不良反应多^[2]; 同时, 研究发现, CVA 患儿多存在不同程度免疫功能损伤, 故导致常规西医治疗难以取得较为满意效果^[3]。中医学认为, CVA 病位在脾、肺, 病机在于痰饮内伏, 经外邪侵袭引发本病, 疾病治疗应注重补肺健脾^[4]。健脾补肺方为治疗脾肺气虚型哮喘缓解期的方剂, 有补肺健脾、祛散表邪、化痰除湿等功效^[5]。由于小儿对苦涩中药具有抵触情绪, 故本研究尝试将健脾补肺方药制作为小儿健脾补肺膏对 CVA 缓解期患儿实施治疗, 探讨健脾补肺方药对该证型患儿临床疗效及免疫功能的影响。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2008 年修订)》^[6] 中 CVA 诊断标准。

1.2 中医诊断标准 符合《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘 (制订)》^[7] 中脾肺气虚型 CVA 诊断标准: (1) 主症: 哮喘音、发作性喘息、体倦疲乏; (2) 次症: 食少便溏、面色萎黄、气短胸闷、痰多清稀; (3) 舌、脉象: 脉濡弱、舌苔薄腻或白滑、舌质淡; 具备以上主症及 2 项次症, 结合舌、脉象即可确诊。

2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合中医诊断标准; (2) 年龄 <10 岁; (3) 病程 ≤ 12 个月; (4) 处于疾病的缓解期; (5) 患儿家属知晓本研究, 签署同意书。排除标准: (1) 合并肝、肾等脏器器质

性病变; (2) 过敏体质及对研究已知药物具有过敏史; (3) 合并支气管扩张、肺气肿; (4) 气道异物、慢性鼻窦炎、急性呼吸道感染所致慢性咳嗽; (5) 合并肺炎、先天性心脏病; (6) 合并免疫系统病变; (7) 对本次所使用的药物存在不耐受者。

3 一般资料 收集 2018 年 1 月—2019 年 5 月佛山市禅中区中心医院 CVA 缓解期患儿, 筛查受试者 275 例, 纳入脾肺气虚型 CVA 缓解期患儿 86 例。以患儿为有效指标, 通过文献 [8] 中治疗后患儿哮喘控制测试 (asthma control test, ACT) 评分分别为 (20.33 ± 2.54)、(18.17 ± 2.84) 分, 据此计算合并标准差为 2.69, 设定 $\alpha=0.05$, 以 80% 可能获得两种药物真实差异, 代入公式计算可得样本量为 34。根据 1:1 分配, 共入组病例至少 68 例。纳入 86 例患儿按随机数字表法分为研究组 (43 例) 和对照组 (43 例), 两组性别、年龄、病程、病情程度比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经佛山市禅城区中心医院伦理委员会审批通过 (No. 2017031)。

4 治疗方法 对照组采取西医治疗, 孟鲁司钠片 (10 mg/片, 四川大冢制药有限公司, 批号: L042512), 2~5 岁患儿, 每晚睡前服 4 mg, >5 岁患儿, 每晚睡前服 5 mg; 地氯雷他定混悬剂 (海南普利制药有限公司, 批号: 2017164), 服法: 2~5 岁患儿, 每日 1 次, 每次 1.25 mg; >5 岁患儿, 每日 1 次, 每次 2.5 mg。研究组采取小儿健脾补肺膏, 药物组成: 扁豆 10 g 山药 20 g 生甘草 6 g 僵蚕 10 g 地龙 10 g 党参 10 g 茯苓 10 g 防风 5 g 白术 10 g 黄芪 30 g, 经本院的中医加工室煎制加工制为药膏 (膏方加工技术获国家专利), 每剂药膏量为 50 mL, 2~5 岁患儿, 每日 2 次, 每次 2.5 mL; >5 岁患儿, 每日 2 次, 每次 5 mL; 两组均治疗 3 个月。

5 观察指标及检测方法

5.1 临床疗效 治疗 3 个月后统计两组临床疗效, 咳嗽消失, 或偶发咳嗽但可自行缓解为显效; 咳嗽明显减少, 需采取支气管扩张剂才可缓解咳嗽为有效; 未至上述标准为无效; 总有效率 (%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%^[9]。

基金项目: 佛山市科技创新项目 (No. 2017AG100211)

作者单位: 佛山市禅城区中心医院中医妇科 (广东 528000)

通讯作者: 莫 珊, Tel: 0757-82162270, E-mail: 1549505114@qq.com

qq.com

DOI: 10.7661/j.cjm.20211014.216

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 [例 (%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	病情程度 [例 (%)]		
		男	女			轻度	中度	重度
研究	43	24 (55.81)	19 (44.19)	5.78 ± 1.96	7.32 ± 2.18	10 (23.26)	24 (55.81)	9 (20.93)
对照	43	27 (62.79)	16 (37.21)	5.89 ± 2.03	7.19 ± 2.25	13 (30.23)	22 (51.16)	8 (18.60)
$t/\chi^2/U$ 值		0.434		0.256	0.272	0.586		
P 值		0.510		0.799	0.786	0.558		

5.2 ACT 评分 统计治疗前及治疗 1、3 个月后两组 ACT 评分, 评分越高证明治疗效果越好^[9]。

5.3 T 淋巴细胞指标 治疗前及治疗 1、3 个月后抽取两组空腹静脉血 5 mL, 离心 (3 000 r/min, 10 min) 取上清液, 置于 -20 °C 环境中储存待检; 采取美国 Backman Coulter 公司流式细胞仪经荧光分子标记法测定 T 淋巴细胞指标 (CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺) 水平并统计比较。

5.4 体液免疫指标 体液免疫指标中 IgG、IgA 水平采用免疫比浊法测定, IgE 水平采用酶联免疫吸附法测定, 统计两组治疗前及治疗 1、3 个月后体液免疫指标 (IgG、IgA、IgE) 水平。

5.5 安全性评价 记录两组患儿用药后的不良反应发生情况, 包括皮肤瘙痒、局部红疹、心悸等。

6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采取独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程 (图 1) 受试者 275 例, 两组共纳入 86 例患儿, 均经 3 个月随访后无脱落病例, 最终纳入分析每组 43 例。

2 两组临床疗效比较 (表 2) 研究组总有效率 (93.02%) 高于对照组 (76.74%, $\chi^2=4.441$, $P=0.035$)。

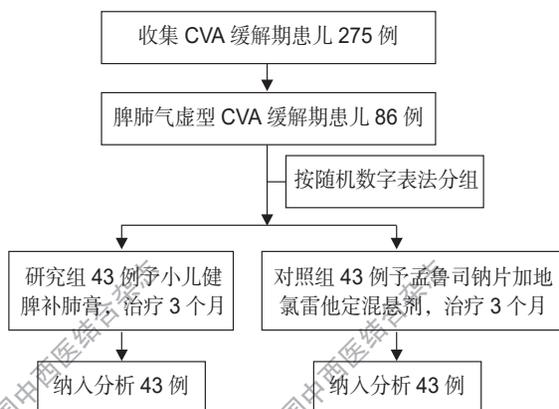


图 1 受试者流程图

表 2 两组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究	43	23 (53.49)	17 (39.53)	3 (6.98)	40 (93.02)*
对照	43	15 (34.88)	18 (41.86)	10 (23.26)	33 (76.74)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

3 两组治疗前后 ACT 评分比较 (表 3) 两组治疗前 ACT 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与本组治疗前比较, 治疗 1、3 个月后两组 ACT 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗 3 个月后 ACT 评分明显较治疗 1 个月前明显升高 ($P < 0.05$); 与对照组同期比较, 研究组治疗 1、3 个月后 ACT 评分升高 ($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 ACT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ACT
研究	43	治疗前	12.53 ± 1.79
		治疗 1 个月后	15.76 ± 1.55* [▲]
		治疗 3 个月后	18.51 ± 1.80* ^{▲▲}
对照	43	治疗前	12.80 ± 1.92
		治疗 1 个月后	14.05 ± 1.43*
		治疗 3 个月后	16.22 ± 1.73* [▲]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗 1 个月后比较, [▲] $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^{▲▲} $P < 0.05$

4 两组治疗前后 T 淋巴细胞指标比较 (表 4) 两组治疗前 T 淋巴细胞指标水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗 1、3 个月后两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平提高, CD8⁺ 水平降低 ($P < 0.05$), 研究组治疗 1、3 个月后 CD3⁺ 水平升高 ($P < 0.05$); 与本组治疗 1 个月后比较, 两组治疗 3 个月后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺ 水平明显改善 ($P < 0.05$), 研究组治疗 3 个月后 CD3⁺ 水平升高 ($P < 0.05$); 与对照组同期比较, 治疗后研究组各指标优于对照组 ($P < 0.05$)。

5 两组治疗前后体液免疫指标比较 (表 5) 治疗前两组 IgG、IgA、IgE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与本组治疗前比较, 治疗 1、3 个月后两组 IgG、IgA 水平升高, IgE 水平降低 ($P < 0.05$); 与治疗 1 个月后比较, 治疗 3 个月后两组 IgG、IgA 水平升高, IgE 水平降低 ($P < 0.05$); 与对照组同期比

表 4 两组治疗前后 T 淋巴细胞指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究	43	治疗前	64.38 ± 6.60	34.69 ± 3.25	29.69 ± 3.13	1.17 ± 0.26
		治疗 1 个月后	67.24 ± 5.19*	42.13 ± 5.08* [▲]	25.11 ± 2.81* [▲]	1.68 ± 0.32* [▲]
		治疗 3 个月后	69.95 ± 6.35* ^{△▲}	47.34 ± 4.11* ^{△▲}	22.61 ± 2.50* ^{△▲}	2.09 ± 0.41* ^{△▲}
对照	43	治疗前	65.03 ± 5.98	35.02 ± 3.68	30.01 ± 2.98	1.16 ± 0.25
		治疗 1 个月后	66.61 ± 6.03	38.41 ± 4.29*	28.20 ± 2.56*	1.44 ± 0.35*
		治疗 3 个月后	66.74 ± 5.82	41.59 ± 3.80* [△]	25.15 ± 2.34* [△]	1.53 ± 0.39* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗本组 1 个月后比较,[△] $P<0.05$;与对照组同期比较,[▲] $P<0.05$

表 5 两组治疗前后体液免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgE (IU/mL)
研究	43	治疗前	7.95 ± 2.10	0.90 ± 0.31	301.51 ± 126.16
		治疗 1 个月后	10.83 ± 2.21* [▲]	1.39 ± 0.52* [▲]	141.23 ± 46.51* [▲]
		治疗 3 个月后	13.11 ± 2.40* ^{△▲}	1.56 ± 0.49* ^{△▲}	122.15 ± 35.10* ^{△▲}
对照	43	治疗前	8.04 ± 1.99	0.92 ± 0.28	298.68 ± 130.55
		治疗 1 个月后	9.06 ± 1.06*	1.12 ± 0.43*	182.66 ± 53.35*
		治疗 3 个月后	10.73 ± 2.11* [△]	1.34 ± 0.39* [△]	159.55 ± 40.14* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与本组治疗 1 个月后比较,[△] $P<0.05$;与对照组同期比较,[▲] $P<0.05$

较,治疗后研究组 IgG、IgA 水平升高、IgE 水平降低 ($P<0.05$)。

6 不良反应 两组患儿经不同方案治疗后均未出现明显不良反应。

讨 论

孟鲁司特钠为临床治疗 CVA 的常用药物,可竞争性结合于白三烯受体,进而选择性抑制气道平滑肌中白三烯活性,减轻气道炎性反应;氯雷他定是第二代抗组胺药,且抗组胺作用起效快,疗效持久,且无明显中枢、心脏毒害作用,有较好的抗过敏作用,概要不仅有特异性拮抗外周 H1 受体的作用,还有稳定肥大细胞膜,减少炎性递质的释放,一直黏附分子表达作用^[10]。

CVA 在临床上往往表现为顽固的咳嗽,症状时轻时重常有反复,可持续数月或数年,30% CVA 患儿最终会发展为典型哮喘^[11]。因此,儿童 CVA 的缓解期是“既病防变”和“瘥后防复”的关键时期,把握儿童 CVA 疾病缓解期治疗时机,就把握了“治未病”的中医精要。

中医学认为 CVA 发病与肾、脾、肺功能不足,致使痰饮内留,伏于肺窍,为哮喘夙根,加之感受外邪,出现咳嗽等症状,且肺失宣降,难以布散津液,哮喘日久以致脾、肺虚加剧,故疾病治疗应注重益气、补肺、健脾^[12]。周优丽等^[13] 研究表明,采取补肺健脾益气方对缓解期肺脾两虚型哮喘患儿实施治疗后发现,其总有效率可达 88.89%,且临床症状得到

缓解。研究证实,肺脾两虚型慢性咳嗽患儿经健脾补肺膏后,其中医证候积分明显降低,疾病总有效率可提升至 87.50%。

本研究运用小儿健脾补肺膏由“参苓白术散”加减,使用本院已自主研发并获“国家实用新型专利”的“中药膏方提取浓缩制备系统”加工制作。方中党参、白术、茯苓为君药,可益气健脾,补五脏之虚;臣药选用山药,能助君益气健脾,扁豆有渗湿健脾功效;僵蚕、防风、黄芪、山地龙等有醒脾和胃,行气化滞之功,是为佐药;生甘草健脾和中,调和诸药,为使药。综观全方,补中气,渗湿浊,行气滞,使脾气健运,诸药联用共奏益气固表、补肺健脾,符合中医学“培土生金”的治则,体现了“治未病”的中医学内涵。本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组,有效提高疾病整体治疗疗效。

当前临床关于 CVA 具体发病机制尚未明确,但多认为与体液免疫及细胞免疫失衡等因素具有密切关联性,研究发现,CVA 患儿 IgE 血清含量异常增高^[14],且存在不同程度气道慢性炎性反应及气道高反应性炎症,致使气管出现可逆性阻塞^[15]。同时,T 淋巴细胞也在 CVA 发病及进展中具有重要免疫调节作用,且 T 淋巴细胞和 IgG、IgA 等免疫球蛋白指标水平间存在显著关联性,IgG、IgA 水平异常和 T 淋巴细胞指标功能与调节关系密切^[16]。另有研究指出,哮喘患儿 IgE 血清含量高于正常儿童,且哮喘患儿外周血中 T 细胞亚群呈现为 CD8⁺ 含量降低,CD3⁺、CD4⁺ 水平增高,且 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 IgE 含量

存在正相关关系, CD8⁺ 则和 IgE 水平具有负相关关系^[17]。Th 细胞具备辅助细胞免疫及体液免疫功能, 哮喘患儿外周血 Th1/Th2 呈紊乱状态, 且相关细胞因子的表达主要以 Th2 占优势。因此, 通过调节血清 T 淋巴细胞及体液免疫细胞指标水平, 对促使 CVA 良好转归具有重要意义。本研究结果显示, 治疗后研究组 T 淋巴细胞指标、体液免疫指标表达情况改善幅度较对照组更加明显, 表明西医联合健脾补肺膏治疗 CVA, 在调节患儿免疫功能方面更具优势, 利于改善疾病治疗效果及预后。本文纳入样本量较少, 且随访时间较短, 今后应加大样本量和延长随访时间。

综上所述, 小儿健脾补肺膏治疗脾肺气虚型 CVA 缓解期, 可有效改善患儿细胞及体液免疫功能, 提高疾病整体治疗效果。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Wang XP, Yang LD, Zhou JF. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma[J]. *Medicine*, 2018, 97 (30): e11557.
- [2] 龙世德, 钟成祥, 黄焕祥. 匹多莫德联合孟鲁司特治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. *黑龙江医药*, 2020, 194 (5): 60–61.
- [3] Bai C, Wang L, Jiang D, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for cough variant asthma: a network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Eur J Integr Med*, 2020, 34 (5): 101028.
- [4] 胡燕, 王孟清, 苟春铮, 等. 王孟清教授从伏痰论治咳嗽变异性哮喘经验 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40 (3): 305–308.
- [5] 吴清清. 加味健脾益气汤联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患儿症状改善及肺功能的影响 [J]. *首都医药*, 2020, 27 (10): 197.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2008 年修订) [J]. *中华医学信息导报*, 2009, 24 (5): 20–21.
- [7] 冯晓纯, 段晓征, 孙丽平, 等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘 (制订) [J]. *中医儿科杂志*, 2016, 12 (5): 1–4.
- [8] 刘国梁, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘的临床特征和诊断标准 [J]. *中华全科医师杂志*, 2009, 8 (9): 600–602.
- [9] 吕中信, 石乐冬, 吕莉丽. 布地奈德雾化联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘对全身炎症反应影响 [J]. *中国医药科学*, 2020, 219 (3): 100–102.
- [10] 郭建光. 孟鲁司特联合布地奈德福莫特罗治疗小儿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.
- [11] 刘莎, 刘芳君, 符州, 等. 气道反应性测定在婴幼儿咳嗽变异性哮喘诊断中的价值 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (21): 1624–1628.
- [12] 刘圣康, 崔红生, 王成鑫, 等. 从风与湿论治咳嗽变异性哮喘 [J]. *环球中医药*, 2020, 13 (4): 663–665.
- [13] 王利朝, 张伟玲, 郭建丽, 等. 推拿结合微波疗法治疗小儿肺炎喘嗽肺脾气虚证疗效及对 TNF- α 、IL-6 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (29): 55–58.
- [14] Zhou J, Zhao X, Zhang X, et al. Values of fractional exhaled nitric oxide for cough-variant asthma in children with chronic cough[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (12): 6616–6623.
- [15] 于宙, 王丽娟. 冬病夏治穴位贴敷治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床效果分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30 (16): 2754–2756.
- [16] Fan RR, Wen ZH, Wang DW, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of cough variant asthma: a study protocol for a double-blind randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20 (1): 3.
- [17] 赵淑萍. 穴位敷贴联合宣肺平嗽汤治疗小儿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.

(收稿: 2020-01-16 在线: 2022-05-09)

责任编辑: 白 霞