

中医药联合标准化特异性免疫治疗儿童 支气管哮喘 50 例临床观察

黄 腾 叶敏如 许允佳

支气管哮喘和过敏性鼻炎是儿童常见的反复发作的慢性变态反应性疾病,近年来发病率呈上升趋势,严重影响患儿的生长发育及身心健康。标准化变应原特异性免疫治疗作为过敏性鼻炎唯一有效的对因治疗,其疗效已经得到临床验证,然而全身性不良反应的发生和起效缓慢成为了限制其发展的两大因素。我科自 2008 年引入丹麦 ALK 标准化特异性免疫治疗小儿支气管哮喘,至今已开展治疗 200 余例,而且在治疗过程中加用中医药治疗,收到理想疗效。笔者对 50 例接受标准化特异性免疫治疗的哮喘患儿开展了随机对照研究,现将结果报告如下。

资料与方法

1 西医诊断标准 参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[1]。

2 中医辨证标准 参照《小儿哮喘中医诊疗指南》^[2]中关于虚证(肺脾气虚证、脾肾阳虚证)的辨证标准。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)年龄 5~14 岁;(2)符合支气管哮喘的诊断标准,中医辨证属于虚证(肺脾气虚证或脾肾阳虚证);(3)处于稳定期的轻、中度支气管哮喘[参考全球哮喘防治倡议(the global initiative for asthma,GINA)^[3]];(4)皮肤点刺试验屋尘螨过敏强阳性(3+~4+);(5)使用抗组胺药物或中等量以上的吸入表面激素仍未能控制症状;(6)家长知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)同时患有严重的免疫系统疾病、心血管系统疾患、癌症以及慢性感染性疾病;(2)1 个月内有哮喘急性发作,或 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV₁)<70%;(2)患者必须服用β受体阻滞剂(包括表面吸收剂型);(3)缺乏依从性及严重心理障碍,不愿接受调查;(4)对红参过敏。

4 一般资料 50 例患儿均为 2009 年 3 月—2011 年 5 月我院儿童哮喘专科门诊的就诊患者。其中单纯过敏性哮喘 12 例,哮喘合并过敏性鼻炎 25 例,哮喘合并过敏性鼻炎、眼结合膜炎 8 例,哮喘合并过敏性鼻炎、眼结合膜炎、异位性皮炎 5 例。全部病例治疗前均以丹麦 ALK 公司提供的标准化变应原皮肤点刺液进行皮肤点刺试验,证明对屋尘螨过敏呈强阳性;其中 32 例有变应原血清特异性 IgE 检测结果支持。将符合要求的 50 例患者按随机数字表法分为治疗组(25 例)与对照组(25 例)。治疗组男 19 例,女 6 例,平均年龄(7.93±2.71)岁,病程 2~5 年,平均(2.35±1.34)年。对照组男 19 例,女 6 例,年龄(7.73±2.25)岁,病程范围 2~5.5 年,平均(2.46±1.66)年。两组患者年龄、病程一般资料比较,差异无统计学意义。

5 研究方法 两组患者均接受皮下注射同一种标准化的氢氧化铝吸附的 Derp 疫苗安脱达 SQ Derp(丹麦 ALK 公司)。治疗起始剂量为 20 SQ-U,按标准化皮下免疫治疗指南^[3]的规定每周增加剂量直至达到 100 000SQ-U 的剂量。根据欧洲变态反应和临床免疫学会(European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI)颁布的指南^[4]对急性(30 min 内)和迟发反应进行分级,并对剂量作相应调整。合并用药规定:两组在治疗过程均按 GINA 方案给予基础治疗。若在治疗过程中出现呼吸系统、消化系统等感染性疾病以及哮喘急性发作等,呼气流量峰值(peak expiratory flow,PEF)值下降 20%,暂停中药治疗,标准化特异性免疫治疗按 EAACI 颁布的皮下免疫起始阶段的剂量指南进行调整。

对照组:按 EAACI 颁布的指南进行标准化特异性免疫治疗。治疗组:在进行标准化特异性免疫治疗基础上,加用中药治疗,每次皮下注射前 30 min 开始含服红参片(康美药业有限公司,生产批号:20100300991),每次 0.5 g;接受标准化特异性免疫治疗开始后的 21 周内,服用升阳益肾方(肉豆蔻 10 g 补骨脂 10 g 杜仲 10 g 五味子 5 g 白术 10 g 白芷 5 g 苍耳子 5 g 石菖蒲 5 g 苏子 8 g 桃仁 6 g 升麻 5 g 桔梗 6 g),上述药物每剂加水

基金项目:广东省中医院中医特色与优势临床项目(No. 2011KT378)

作者单位:广东省中医院儿科(广州 510120)

通讯作者:黄腾, Tel: 13538971638, E-mail: dapengnanfei@

163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 09. 1284

400 mL,文火煎取 200 mL,每日 1 剂,连服 4 周后改为每 3 日 1 剂。

6 观察周期及指标 观察周期为 21 周;第 1 ~ 15 周每周复诊 1 次,第 17、21 周各复诊 1 次,以哮喘日记表方式记录不同时点(周)的症状评分,PEF 变异率及不良反应发生率。

7 疗效判定标准 哮喘的疗效标准参照 2008 年中华儿科学会呼吸学组制订的儿童支气管哮喘诊断与防治指南^[1]。

8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。症状评分、PEF 用不配对数据的 *Student t* 检验。不良反应发生率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

结 果

1 两组不同时间点症状评分及 PEF 变异率比较(表 1) 两组患儿治疗前症状评分、PEF 变异率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗 12 周时比较,治疗组症状评分及 PEF 变异率在第 17 周出现显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与本组治疗 17 周时比较,对照组的症状评分及 PEF 变异率在第 21 周出现显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组不同时间点症状评分及 PEF 变异率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	症状评分(分)	PEF 变异率(%)
治疗	25	治疗前	4.53 ± 2.97	14.19 ± 1.01
		治疗 4 周	4.33 ± 2.44	14.03 ± 0.86
		治疗 8 周	4.07 ± 1.94	13.89 ± 0.83
		治疗 12 周	3.67 ± 1.50	13.76 ± 0.66
		治疗 17 周	2.13 ± 0.52 *	12.80 ± 0.37 *
		治疗 21 周	1.33 ± 0.98	7.84 ± 0.46
对照	25	治疗前	5.07 ± 3.28	14.05 ± 0.95
		治疗 4 周	4.93 ± 2.91	13.62 ± 0.87
		治疗 8 周	4.40 ± 2.03	13.38 ± 0.65
		治疗 12 周	3.87 ± 1.41	13.17 ± 0.57
		治疗 17 周	3.47 ± 0.92	12.93 ± 0.67
		治疗 21 周	1.87 ± 0.52 *	8.54 ± 0.87 *

注:与本组上一时段比较,* $P < 0.01$

2 不良反应发生率比较 治疗组 25 例患儿共接受了 462 例次的免疫治疗注射,共发生不良反应 10 例次,不良反应发生率为 2.16%,其中速发型局部反应有 6 例次(局部风团或硬结),迟发型局部不良反应 3 例次(局部风团或硬结),速发型轻度全身不良反应(胸闷、喘息及皮肤风团)1 例次,未发生迟发型全身不良反应。对照组 25 例患儿共接受了 487 例次的免疫治疗注射,共发生不良反应 20 例次,不良反应发生率为 4.11%,其中速发型局部反应有 9 例次(局部风团

或硬结),速发型全身不良反应 6 例次(轻度哮喘发作、轻度荨麻疹),迟发型局部不良反应 5 例次(局部风团或硬结),未发生迟发型全身不良反应。两组不良反应发生率比较,治疗组小于对照组(2.16% vs 4.11%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组共计 12 例次因发生局部速发型反应需要重复上次注射剂量,7 例次出现轻度全身反应(眼痒、鼻塞流涕、胸闷喘息、皮肤风团等),从未出现中度以上的不良反应,未使用过肾上腺素。两组在治疗过程中均无病例脱落。

讨 论

支气管哮喘、变应性鼻炎、异位性皮炎均属严重影响儿童生活质量的变态反应性疾病,“同一气道,同一疾病”的理念已被广为接受,标准化特异性免疫治疗是这类疾病目前唯一有效的对因治疗。在我院接受标准化特异性免疫治疗的哮喘患儿,其家长往往要求同时进行中医辨证论治。因此,有必要开展中医药联合标准化特异性免疫治疗的安全性及有效性的临床研究。

我哮喘专科创用“哮喘虚寒”理论^[5]辨治小儿哮喘、过敏性鼻炎等疾病已有多年的临床观察和经验总结后提炼出来的观点,也是“小儿纯阳”理论及“稚阴稚阳”理论在临床的体现之一。小儿阳气稚嫩,脏腑的功能尚未完善,处于相对不足、不稳定状态,中医概括为阳气稚弱。阳气稚弱则易为寒气或疾病所耗伤,且感邪患病后易从寒化,表现为“阳虚”、“虚寒”,见之于哮喘合并过敏性鼻炎患儿则表现为汗多,易感冒,面白,肢冷,遗尿,形寒畏冷等。在治疗方面,强调首要顾护阳气,尤其脾肾之阳,即应先、后天之本同治,既往温和的健脾益气法稍嫌力道不足,故创升阳益肾方^[6]以治之。本方以《普济本事方》之二神丸(补骨脂、肉豆蔻)为君药,功擅温补脾肾。《古方选注》谓:“补骨脂通发水之真阳;肉豆蔻保戊土之真气,俾戊癸化火以运谷气”。臣以杜仲性温而燥湿,以温肾阳;五味子酸咸入肾,能敛肺补肾、纳气平喘;白术燥湿健脾,补益中气,三味共助君药,使温肾暖脾之功益彰。佐以苍耳子、白芷、石菖蒲、苏子、桃仁,使以升麻、桔梗。全方共奏温肾健脾、升阳降浊之功,能扭转虚寒体质。而本研究在患儿进行皮下注射之前给予含服温补之红参就意在提高本类疾病患儿不足之阳气,全面提高抗病能力^[7]。

通过临床研究笔者发现:(1)起效时点提前。治疗组在第 17 周症状评分和 PEF 变异率开始出现显著性改善,而对照组则在治疗第 21 周开始出现显著改善,两组比较,联合了中医药治疗措施的治疗组在起效

时点上提前了 4 周左右。(2) 不良反应发生率下降。治疗组不良反应发生率为 2.16%, 明显低于对照组 4.11%。且主要是全身不良反应发生减少, 从未出现中度以上的全身不良反应, 不需使用肾上腺素等。

研究所采用的中医药治疗措施是一个有机的整体, 升阳益肾汤剂内服与含服红参片同属益气温阳, 扭转虚寒的治疗大法。汤剂内服能改善生活质量, 改善临床症状, 固然是起效时点提前的重要因素; 然而, 注射前含服红参片使得不良反应减少、减轻, 使因出现不良反应、不能耐受高剂量疫苗而被迫减少剂量、分次注射、无法递增的个案明显减少。疫苗剂量得以顺利递增也是起效时点提前的重要因素之一。

目前标准化特异性免疫治疗的远期疗效是医学界关注的热点, 今后笔者将继续开展研究论证联用中药对远期疗效产生的影响, 以及增加样本例数以期提高证据强度。

参 考 文 献

[1] 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]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.

[2] 赵霞, 汪受传, 韩新民, 等. 小儿哮喘中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(3): 4-6.

[3] 刘传合翻译, 陈育智, 沈淑瑾审校. 儿童哮喘管理和预防的袖珍本指南(2006 年修订)[M]. 北京: 首都儿科研究所哮喘防治与教育中心译, 2007: 6-8.

[4] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy [J]. Allergy, 2006, 61 (Suppl 82): 1-20.

[5] 黄腾, 许尤佳. “哮喘虚寒”理论诊治小儿哮喘合并过敏性鼻炎临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2460-2462.

[6] 黄腾, 许尤佳. 升阳益肾汤治疗小儿哮喘(肾虚型)合并过敏性鼻炎 30 例疗效观察[J]. 新中医, 2007, 39(10): 50-52.

[7] 许尤佳, 黄腾, 杨京华. 中医药配合标准化特异性免疫治疗 50 例过敏性疾病患儿的疗效分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(2): 123-125.

(收稿: 2012-09-13 修回: 2013-03-20)

关于举办“中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”的通知

《Chinese Journal of Integrative Medicine》1995 年创刊, 主编为陈可冀院士, 是我国第一本被 SCI 收录的中医、替代医学及结合医学领域的杂志。2013 年 6 月公布本刊最新影响因子为 1.059, 较以往继续稳步提升, 在补充替代医学杂志领域学科排名也由 2012 年的 16 名上升至 12 名。

为进一步提高我国中医、中西医结合临床医生、科研人员的科研设计及 SCI 论文写作技巧, 促进科研成果转化, 编辑部拟于 2013 年 10 月 19—20 日于北京召开“中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”。会议将设立科研选题思路、课题申报、科研设计、数据分析、论文撰写、发表策略以及实例剖析 7 个板块, 将邀请陈可冀院士、史大卓教授、刘建平教授、徐浩教授等国内外知名教授进行授课。同时, 编辑部将会对作者稿件中常见问题进行分析及解答。此外, 会议设专家点评环节, 对参会代表提交的代表性论文进行点评, 经专家评审后的优秀文章将在《Chinese Journal of Integrative Medicine》发表。会后将给予中国中西医结合学会继续教育学分。

培训时间: 2013 年 10 月 19—20 日, 10 月 18 日报到。

培训地点: 北京市海淀区增光路 45 号(中国劳动关系学院东门)中工大厦

联系人: 邱 禹, Tel: 010-62886827 转 815, E-mail: cjim_en@cjim.cn。