

疏风解痉方辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘 45 例

符彬, 钟军华*, 陈华伟
(海南医学院附属医院, 海口 570102)

[摘要] **目的:** 观察疏风解痉方辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及对血清总 IgE 和嗜酸性粒细胞(EOS)及哮喘细胞因子的影响。**方法:** 90 例 CVA 患儿随机按数字表法分为对照组和中药组各 45 例,并设健康对照组 15 例。对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片,4~5 岁者 4 mg,6~12 岁者 5 mg,每晚睡前使用。中药组在对照组治疗的基础上加用疏风解痉方,1 剂/d。两组疗程均为 4 周。记录治疗前后咳嗽频率、咳嗽程度、咳嗽性质、气急及咽痒等主要症状评分,检测治疗前后血清总 IgE、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)和干扰素- γ (IFN- γ)等水平。**结果:** 中药组疾病疗效总有效率为 93.33%,优于对照组的 77.78% ($P < 0.05$);治疗后中药组咳嗽频率、咳嗽程度、咳嗽性质、气急及咽痒等主要症状评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后中药组血清总 IgE、TNF- α 、IL-4 和 EOS 水平低于对照组 ($P < 0.01$),中药组 IL-10 和 IFN- γ 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** 疏风解痉方辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘可改善症状,提高疗效,并能调节细胞因子水平,减轻气道的高反应性。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 风咳; 疏风解痉方; 血清总 IgE; 外周血嗜酸性粒细胞; 哮喘细胞因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0200-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150200

Shufeng Jiejing Decoctions Treatment on Cough Variant Asthma with 45 Children Cases

FU Bin, ZHONG Jun-hua*, CHEN Hua-wei
(Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

[Abstract] **Objective:** To observe clinical efficacy of Shufeng Jiejing decoctions and influence to serum total immunoglobulin E (IgE), eosinophils (EOS), and asthmatics cellular factors in treating childhood cough variant asthma (CVA). **Method:** Ninety patients were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by digital method, and establish healthy control group (15 cases). Patients in the control group took montelukast sodium chewable tablets with 4-5 years old for 4 mg and 6-12 years old for 5 mg, took before sleep. Patients in the observation group added Shufeng Jiejing decoctions based on the treatment of the control group, 1 does/day. Course of treatment in two groups were both four weeks. Main symptom scores of cough frequency, cough degree, cough nature, et al before and after treatment were recorded. , levels of serum total IgE, peripheral blood EOS, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) and interferon- γ (IFN- γ) before and after treatment were detected. **Result:** Total effective rate of curative efficacy in the observation group was 93.33% superior to 77.78% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, grades of main symptoms of cough frequency, cough degree, cough nature, tchypne and pharyngeal itching in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$), levels of serous total IgE, TNF- α , IL-4 and EOS in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$), but levels

[收稿日期] 20140409(141)

[基金项目] 海南省卫生厅医学基金项目(20110425)

[第一作者] 符彬, 研究生, 主治医师, 从事中医临床工作, Tel:13976736068, E-mail:36729897@qq.com

[通讯作者] * 钟军华, 研究生, 副主任医师, 从事中西医结合临床工作, Tel:13687590686, E-mail:87113531@qq.com

of IL-10 and IFN- γ were higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Differentiation treatment of Shufeng Jiejing decoctions could ameliorate symptoms and improve curative efficacy in treating childhood cough variant asthma, and it could regulate levels of cytokines and reduce airway hyperresponsiveness.

[**Key words**] cough variant asthma; cough by wind; Shufeng Jiejing decoctions; serous total IgE; peripheral acidophilic granulocyte; asthmatics cellular factors

咳嗽变异性哮喘(CVA)又称隐匿型哮喘,其临床表现为刺激性干咳,通常咳嗽比较剧烈,咳嗽呈持续性,经长时间抗生素治疗无效,用支气管扩张剂或激素治疗,咳嗽可缓解,但常因感冒、冷空气、灰尘、油烟等诱发或加重咳嗽^[1]。若不对CVA进行适当的早期干预,约1/3的患者会出现喘息症状,并且可以发展为典型哮喘。CVA是导致儿童慢性咳嗽的最常见原因之一,占儿童慢性孤立性咳嗽的17.0%~40.1%^[2]。多数学者认为CVA的发生与哮喘相似,受遗传和环境因素的影响,以气道慢性炎症与气道高反应性为特点,但确切的发病机制仍然不清^[3]。

CVA的阵发性、反复性干咳/呛咳及咽痒的临床表现与中医“风”的特点极其相似,“风之善行数变”、“风性挛急”、“无风不作痒”。有学者将多种慢性咳嗽(如CVA、变应性咳嗽、感染后咳嗽、鼻后滴流综合征等)归为“风咳”进行论治^[4]。笔者将儿童CVA以风咳进行论治,并创疏风解痉方辨证治疗,本研究探讨了疏风解痉方治疗CVA的临床疗效及对血清总IgE和嗜酸性粒细胞(EOS)及哮喘细胞因子的影响,旨在为临床使用提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择海南医学院附属医院2012年4月-2013年10月儿科门诊90例患儿作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和中药组各45例。对照组男24例,女21例;年龄4~11岁,平均(6.5±1.3)岁;病程5~27周,平均(15.4±5.8)周。中药组男26例,女19例;年龄4~12岁,平均(6.6±1.7)岁;病程4~31周,平均(16.7±6.4)周。两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。另外选择15例健康儿童作为健康对照组,男9例,女6例,年龄4~12岁,平均(7.2±2.2)岁。

1.2 诊断标准 CVA诊断参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[3]制定。①咳嗽持续>4周,常在夜间和(或)清晨发作或加重,以干咳为主;②临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;③抗哮喘药物诊断性治疗有效;④排除其他原因引起的慢性咳嗽;⑤支气管激发试验阳性,或呼气峰流速日

间变异率>20%,或支气管舒张试验阳性;⑥个人或一、二级亲属中有特应性疾病史,或变应原检测阳性。其中①~④为必备条件。

1.3 纳入和排除标准 ①符合CVA的诊断标准者;②年龄4~12岁;③取得患儿及家长知情同意。排除标准:①其他原因如鼻后滴漏综合征、慢性咽部感染、胃食管反流性咳嗽、嗜酸细胞性支气管炎、病毒感染后咳嗽等导致的慢性咳嗽;②先天性呼吸道、消化道畸形,先天性心脏病及先天纤毛不动综合征等。③异物吸入所致咳嗽;④合并佝偻病,贫血,营养不良,结核病等慢性疾病;⑤对多种药物过敏者,或不接受中药治疗的患儿。

1.4 治疗方法 对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司,批号2012415),4~5岁者4mg,6~12岁者5mg,每晚睡前服用。中药组在对照组治疗的基础上加用疏风解痉方,基本药物组成:僵蚕6~10g,蝉蜕6~10g,紫苏叶6~10g,紫苑6~10g,防风6~10g,钩藤6~10g,沙参10g,百部6~10g,乌梅3g,炙甘草3g,炙枇杷叶6~10g。随证加减:风寒伏肺者加炙麻黄3g,细辛1g;哮喘者加桑白皮、地龙各6~10g;痰盛者加陈皮、法半夏各6~10g;热盛痰多者加鱼腥草6~10g,黄芩3~6g;久病兼瘀者加丹参3~6g;肺脾气虚者加太子参15g,白术10g,茯苓10g。1剂/d,常规水煎煮2次,混合后取药液400mL,分2~4次服用。两组疗程均为4周。两组治疗期间均不得使用激素类及其他平喘药。

1.5 观察指标 ①治疗前后主要症状评分 咳嗽频率 0分:无咳嗽;2分:咳嗽间歇、短暂发作;4分:经常咳嗽,呈阵发性;6分:频繁阵发性咳嗽。咳嗽程度 0分:无咳嗽;2分:偶尔咳嗽,多在夜晚或清晨发作,不影响睡眠;4分:咳嗽常作,多在夜晚或清晨发作,轻微影响睡眠;6分:持续性、痉挛性阵咳,昼夜均有发作,影响睡眠和工作。咳嗽性质 0分:无咳嗽;2分:干咳;4分:呛咳;6分:痉挛性咳嗽。气急 0分:无;2分:咳嗽时偶有气急的表现;4分:咳嗽时经常有气急的表现;6分:咳嗽时气急憋胸,影响休息和生活。咽痒 0分:无;2分:偶有咽

痒;4分:时有咽痒咳嗽;6分:持续咽痒欲咳嗽。②血清总 IgE、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)和干扰素- γ (IFN- γ)测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,治疗前后各检测1次。

1.6 疗效标准 以咳嗽程度为疗效判定指标,参照文献制定^[5]。临床治愈:咳嗽症状完全缓解,主症分值为零;显效:主症分值同时下降两个等级;有效:主症分值同时下降1个等级,或1个主症下降两个等级,1个下降1个等级;无效:咳嗽减轻不明显或咳嗽加重。

1.7 统计学处理 数据软件采用 SPSS 18.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 中药组总有效率为 93.33%,对照组为 77.78%,中药组优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后主要症状评分比较 两组

表 1 两组临床疗效比较($n = 45$)

组别	临床治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	16	10	9	10	77.78
中药	20	14	8	3	93.33 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

治疗后咳嗽频率、咳嗽程度、咳嗽性质、气急及咽痒等主要症状评分均较治疗前显著下降($P < 0.01$),治疗后中药组上述症状评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清总 IgE, TNF- α , IL-4, IL-10, IFN- γ , EOS 水平比较 与健康对照组比较,两组患者治疗前 IgE, TNF- α , IL-4 和 EOS 水平均显著升高($P < 0.01$),IL-10 和 IFN- γ 水平下降($P < 0.01$)。治疗后两组血清总 IgE, TNF- α , IL-4, EOS 水平均较治疗前降低($P < 0.01$),治疗后中药组血清总 IgE, TNF- α , IL-4, EOS 水平低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组 IL-10 和 IFN- γ 水平比治疗前升高($P < 0.01$),治疗后中药组 IL-10 和 IFN- γ 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后主要症状评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	咳嗽频率	咳嗽程度	咳嗽性质	气急	咽痒
对照	治疗前	4.66 \pm 0.84	4.77 \pm 0.95	4.15 \pm 0.76	4.86 \pm 0.85	4.43 \pm 0.79
	治疗后	1.96 \pm 0.67 ¹⁾	1.88 \pm 0.63 ¹⁾	1.75 \pm 0.58 ¹⁾	2.05 \pm 0.74 ¹⁾	1.74 \pm 0.65 ¹⁾
中药	治疗前	4.73 \pm 0.79	4.82 \pm 0.90	4.27 \pm 0.84	4.79 \pm 0.81	4.54 \pm 0.81
	治疗后	0.88 \pm 0.41 ^{1,2)}	0.85 \pm 0.38 ^{1,2)}	0.72 \pm 0.44 ^{1,2)}	0.83 \pm 0.46 ^{1,2)}	0.58 \pm 0.34 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后血清总 IgE, 炎症因子和 EOS 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血清总 IgE /U·mL ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹	IL-10 / μ g·L ⁻¹	IL-4 /ng·L ⁻¹	IFN- γ /ng·L ⁻¹	EOS / $\times 10^9$ /L
健康对照	15	-	114.5 \pm 43.7	0.89 \pm 0.42	7.59 \pm 1.94	42.6 \pm 11.7	104.5 \pm 19.5	0.37 \pm 0.06
对照	45	治疗前	363.2 \pm 84.5 ¹⁾	2.76 \pm 0.75 ¹⁾	1.87 \pm 1.42 ¹⁾	94.5 \pm 20.6 ¹⁾	63.2 \pm 10.7 ¹⁾	1.08 \pm 0.26 ¹⁾
		治疗后	175.7 \pm 62.4 ^{1,2)}	1.59 \pm 0.63 ^{1,2)}	3.46 \pm 1.86 ^{1,2)}	82.6 \pm 16.4 ^{1,2)}	70.8 \pm 12.3 ^{1,2)}	0.82 \pm 0.20 ^{1,2)}
中药	45	治疗前	372.4 \pm 81.6 ¹⁾	2.84 \pm 0.79 ¹⁾	1.91 \pm 1.36 ¹⁾	98.3 \pm 21.2 ¹⁾	64.9 \pm 11.2 ¹⁾	1.05 \pm 0.29 ¹⁾
		治疗后	102.6 \pm 67.3 ^{2,3)}	1.02 \pm 0.53 ^{2,3)}	6.47 \pm 2.17 ^{1,2,3)}	51.6 \pm 15.3 ^{1,2,3)}	90.5 \pm 14.6 ^{1,2,3)}	0.58 \pm 0.24 ^{1,2,3)}

注:与健康对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

中医传统典籍中没有与 CVA 完全相对应的病名,根据其临床表现多将其归为风咳、哮咳、喘证、肺痹等不同范畴。《诸病源候论》有十咳之称,除五脏咳外尚有风咳、久咳、寒咳等,且将“风咳”列为十咳之首,并曰:“一曰风咳,欲语因咳,言不得竟是也。”

说明了风咳的程度较重^[6]。《幼科发挥·喘嗽》:“或有喘疾,遇寒冷而发,发则连绵不已,发过如常,有时复发,此为宿疾,不可除也”。说明了风咳的难治。现代学者结合临床实践,认为风咳即具有风邪特点的咳嗽,以咳嗽为主,干咳无痰或少痰,可突然发作,多为阵发性,咽痒咽干,油烟、灰尘、冷空气、讲话等

容易诱发,有时表现为难以抑制的刺激性咳嗽,白天或夜间咳嗽,病程较长^[4]。

风为百病之长,为六淫之首,不论由于风寒、风热均以风为先导。而肺居上焦为华盖,易为风邪所袭,风邪犯肺,肺失宣肃,肺气上逆而咳。风盛津伤,气道失于正常濡润则干咳无痰或少痰。《景岳全书》亦云:“肺苦于燥,肺燥则痒,痒则咳不能已也”。正所谓“无风不作痒”。风咳本为外感,但若失治或误治导致邪郁于肺络,肺气失宣,肺管不利,气道挛急^[6-7]。而“风邪”又分“内风”与“外风”,机体在初次感受风邪后可因其体质、基础疾病所致肺气虚损、祛邪不尽等因素而致风邪羁留体内“内伏于肺”成“内风”,如遇外感、冷热空气、异味等外邪再次犯肺,触动“内风”而咳嗽反复,迁延不愈,这又构成“外风”致病的特点^[4]。因此笔者临床施以疏风宣肺、解痉止咳之法。

疏风解痉方中僵蚕祛风定惊、化痰通络,蝉蜕散风除热、利咽,紫苏叶宣肺散风寒、化痰止咳,防风祛风解表、解痉、止痒;制百部、紫苑润肺下气、化痰止咳,沙参养阴清肺、祛痰止咳,枇杷叶清肺止咳,乌梅味酸敛肺生津止咳,钩藤平肝清热、熄风止痉,炙甘草清热解毒、调和诸药。全方共奏疏风宣肺、润肺止咳、解痉缓急之功。现代药理研究显示,蝉蜕具有镇咳、祛痰、平喘、免疫抑制等作用^[8],防风中有多种活性成分还具有解热、镇痛抗炎免疫作用,制百部含生物碱具有显著镇咳祛痰作用,还可松弛平滑肌平喘,同时也能降低动物吸中枢的兴奋性,抑制咳嗽反射^[9]。

CVA 以气道高反应和持续的气道炎症为主要病理生理改变,血清 IgE 是介导 I 型变态反应的主要免疫球蛋白,其增高是特应性反应的主要标志。增多活化的嗜酸粒细胞(EOS)是造成气道炎症、高反应性的重要物质^[10]。CVA 的发作与 Th1/Th2 失衡有关。CVA 患者受到抗原刺激后 Th1 受到抑制, Th2 分化增加。Th1 分泌 IFN- γ 水平降低,巨噬细胞活性降低,而 Th 分泌 TNF- α , IL-4 等因子水平增加,淋巴 B 细胞被激活导致 IgE 水平升高,从而导致气道炎症反应。IL-4 主要由活化的 Th2 细胞产生, IL-4 和 IL-4 受体 α 链的表达是抗原激发导致嗜酸性粒细胞聚集、黏液过度分泌及气道高反应性等哮喘特征性气道炎症的基础;IL-4 能调节 IgE 的合成,使机体呈现致敏状态^[11]。IFN- γ 是一种抗哮喘因子,可抑制变态反应,是 IL-4 的 IL-4 合成的生物拮抗剂。TNF- α 能诱导血管内皮细胞表达黏附因子,促进炎

症细胞的浸润和活化,从而导致气道高反应性。IL-10 具有很强的炎症抑制作用,并能诱导 T 细胞对抗原的免疫耐受,是哮喘发病中的一种抗炎因子^[12]。

本研究结果显示,疏风解痉方治疗后患者咳嗽频率、咳嗽程度、咳嗽性质、气急及咽痒等主要症状评分低于对照组,临床总有效率达 93.33%,优于对照组的 77.78%,提示了疏风解痉方联合孟鲁司特钠在改善症状、提高临床疗效方面优于单纯的西药治疗。中药组治疗后血清总 IgE、外周血 EOS, TNF- α , IL-4 低于对照组,而 IL-10 和 IFN- γ 水平高对照组,提示了疏风解痉能调节 Th1/Th2 失衡状态,减轻炎症反应,降低气道的高反应性,改善了疾病病情。

[参考文献]

- [1] 赵一菊,肖正伦.咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].医学综述,2012,18(13):2067.
- [2] Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis[J]. J Asthma, 2006, 43(2):131.
- [3] 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.儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J].中华儿科杂志,2008,46(2):105.
- [4] 史利卿,马建岭.风咳的证因浅探[J].环球中医药,2009,2(3):199.
- [5] 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(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(11):6.
- [6] 王辛秋,张洪春,陈燕.晁恩祥辨治“风咳”经验介绍[J].北京中医药,2010,29(9):9.
- [7] 罗社文,李友林,吴继全,等.疏风宣肺法治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效研究[J].中华中医药杂志,2007,22(9):609.
- [8] 杨璐,李国玉,王金辉.蝉蜕化学成分和药理作用的研究现状[J].农垦医学,2011,33(2):184.
- [9] 朱建育,燕惠芬.百部生物碱的研究进展及其药理作用[J].上海应用技术学院学报:自然科学版,2010,10(1):26.
- [10] 徐巍,鲁继荣,高曼. IgE, EOS 及肺功能的检测在咳嗽变异性哮喘患儿中的临床意义[J].中国妇幼保健,2009,24(2):261.
- [11] 刘春涛,王增礼.气道炎症性疾病[M].北京:人民卫生出版社,2004:4.
- [12] 邵莉,郭胤仕,朱丽君,等.气管哮喘患者血清 IL-10, IL-5 和 ECP 的变化及其意义[J].免疫学杂志,2008,24(1):76.

[责任编辑 何希荣]