

祛风蠲饮汤对发作期小儿支气管哮喘风痰阻肺证 临床疗效的影响

刘蕊¹, 万思琪¹, 余瑶¹, 王静^{2*}

(1. 武汉市中西医结合医院 武汉市第一医院, 武汉 430022;

2. 湖北省中医院, 武汉 430061)

[摘要] **目的:**观察祛风蠲饮汤治疗发作期小儿支气管哮喘(风痰阻肺证)的临床疗效及对辅助性T淋巴细胞17(Th17), 调节性T细胞(Treg)和相关因子的调节作用。**方法:**采用随机按数字表法将130例患儿分为观察组和对照组各65例。对照组脱落、失访1例, 违背方案剔除3例, 完成61例, 观察组脱落、失访2例, 最终完成63例。两组患者基础治疗, 布地奈德混悬液, 1 mg/次, 2次/d, 经雾化器给药; 重度患儿加用硫酸特布他林气雾剂, 1~2喷/次, 早晚各1次。对照组口服苏黄止咳胶囊, 2粒/次, 3次/d。观察组采用祛风蠲饮汤辨证内服, 1剂/d。两组疗程均为7 d。记录哮喘起效和缓解时间; 进行治疗前后肺功能评价, 记录呼气流量峰值(PEF)日变异率、第一秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值的百分比(FEV₁%)和第一秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC); 进行治疗前后风痰阻肺证评分和呼出一氧化氮(FeNO)测量; 治疗后1周进行儿童哮喘控制测试(C-ACT); 检测治疗前后Th17, Treg, 白细胞介素-17(IL-17), IL-6, IL-10, IL-22和IL-35水平; 进行安全性评价。**结果:**观察组哮喘起效时间和缓解时间均短于对照组($P<0.01$); 观察组PEF日变异率低于对照组($P<0.01$), FEV₁%, FEV₁/FVC均高于对照组($P<0.01$); 观察组哮喘控制情况好于对照组($Z=2.106, P<0.05$); 观察组FeNO和风痰阻肺证评分均低于对照组($P<0.01$); 观察组Th17细胞和Th17/Treg均低于对照组($P<0.01$), Treg细胞比例高于对照组($P<0.01$); 观察组IL-17, IL-6, IL-22水平均低于对照组($P<0.01$), IL-10, IL-35水平均高于对照组($P<0.01$); 观察组疾病疗效总有效率为96.83%(61/63), 优于对照组的85.25%(52/61)($\chi^2=5.141, P<0.05$); 观察组中医证疗效总有效率为98.41%(62/63), 优于对照组的86.89%(53/61)($\chi^2=4.525, P<0.05$)。未发现与使用祛风蠲饮汤相关不良反应。**结论:**采用祛风蠲饮汤辨证治疗支气管哮喘发作期风痰阻肺证中重度患儿, 可缩短病程, 改善肺功能, 并可调节Th17, Treg及相关因子的表达, 促进Th17/Treg免疫平衡, 减轻了气道炎症和气道高反应性, 能有效控制哮喘的发作情况, 有着较好的临床疗效且使用安全。

[关键词] 支气管哮喘; 儿童; 发作期; 风痰阻肺证; 祛风蠲饮汤; 气道炎症; 辅助性T细胞17; 调节性T细胞

[中图分类号] R289; R725; R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0088-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201134

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200907.1511.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-9 9:07

Clinical Efficacy of Qufeng Juanyin Decoction on Infantile Bronchial Asthma with Wind Phlegm Obstructing Lung Syndrome

LIU Rui¹, WAN Si-qi¹, YU Yao¹, WANG Jing^{2*}

(1. Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China; 2. Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Qufeng Juanyin Decoction on bronchial asthma in children (syndrome of wind phlegm blocking lung) during the stage of attack, and the regulatory effect on T helper cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) and related factors. **Method:** One hundred and thirty

[收稿日期] 20200826(008)

[基金项目] 湖北省卫生计生委科研项目(WJ2017MB315)

[第一作者] 刘蕊, 主治医师, 从事中西医结合儿科临床诊疗工作, E-mail: liuxingtongpiaoxu@163.com

[通信作者] * 王静, 博士, 副主任医师, 从事中医儿科临床诊疗工作, E-mail: wangg2009@126.com

patients were randomly divided into observation group (65 cases) and control group (65 cases) by random number table. In control group, 61 cases completed the treatment, including 1 fell off or lost visit, 3 was eliminated because of breach of protocol. And in observation group, 63 patients completed the treatment, including 2 cases fell off or lost visit. Both of the groups got Budesonide suspension by atomizer, 1 mg/time, 2 times/day, and severe children were added with Terbutaline Sulfate Aerosol every morning and evening, 2 sprays/time. Patients in control group got Suhuang Zhike capsules, 2 grains/time, 3 times/day. Patients in observation group got Qufeng Juanyin Decoction, 1 dose/day. The course of treatment lasted for 7 days. Onset and mitigation times of asthma were recorded. And before and after treatment, pulmonary function was evaluated, and daily variation rate of peak expiratory flow (PEF), first second expiratory flow as a percentage of expected ($FEV_1\%$) and ratio of first second forced expiratory volume (FEV_1) and forced vital capacity (FVC) were recorded, and scores of syndrome of wind phlegm blocking lung and exhaled nitric oxide were detected. At the first week after the treatment, asthma control test in children (C-ACT) was made. Levels of Th17 cells, Treg cells, interleukin-17 (IL-17), IL-6, IL-10, IL-22 and IL-35 were also detected. And the safety was evaluated. **Result:** Onset and mitigation times of asthma in observation group were shorter those in control group ($P<0.01$). The daily variation rate of PEF in observation group was lower than that in control group ($P<0.01$), while levels of $FEV_1\%$ and FEV_1/FVC were higher than those in control group ($P<0.01$). Asthma control in observation group was better than that in control group ($Z=2.106, P<0.05$). FeNO and score of syndrome of wind phlegm blocking lung were lower than those in control group ($P<0.01$). Levels of Th17, Th17/Treg, IL-17, IL-6 and IL-22 were lower than those in control group ($P<0.01$), whereas levels of proportion of Treg cells, IL-10 and IL-35 were higher than those in control group ($P<0.01$). The total effective rate in observation group was 96.83% (61/63), which was better than 85.25% (52/61) in control group ($\chi^2=5.141, P<0.05$). And the total effective rate of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome was 98.41% (62/63), which was better than 86.89% (53/61) in control group ($\chi^2=4.525, P<0.05$). And there was no adverse reaction caused by Qufeng Juanyin Decoction. **Conclusion:** Qufeng Juanyin Decoction can shorten the course of disease, improve the lung function, regulate the expressions of Th17/Treg cells and related factors, promote the immune balance of Th17/Treg, reduce airway inflammation and airway hyperresponsiveness, and effectively control the attack of asthma, with a good clinical efficacy and safety on bronchial asthma in children (syndrome of wind phlegm blocking lung) during the stage of attack.

[Key words] bronchial asthma; children; attack stage; syndrome of wind phlegm blocking lung; Qufeng Juanyin Decoction; airway inflammation; T helper 17 cell; regulatory T cell

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童时期的最常见的慢性气道疾病,患病率0.42%~5.73%,近年来患病率上升尤其明显,以可逆性的慢性气道炎症和气道高反应性(AHR)为特征,反复发作,难以根治,严重影响儿童的身心健康,给家庭和社会沉重的精神和经济负担^[1-2]。我国儿童哮喘的控制水平日益提高,但也存在着治疗不足和治疗过度并存的现象,特别后者成为药物使用规范 and 安全性重点监测对象,且药物长期、持续使用,安全问题也困扰临床^[2];哮喘受诸多因素影响、个体差异明显,实际上合理性的个性化治疗方案难以实现,因此临床儿童哮喘控制效果并不十分理想。

本病属于中医学“哮喘”范畴,多因先天禀赋异

常,“宿痰”伏于肺,外感、饮食、情志、劳倦等因素引发“宿痰”,痰阻气道,肺失肃降,痰气搏击,气道挛急而发^[3]。著名的中医呼吸内科专家国医大师晁恩祥教授认为风盛痰阻,气道挛急是支气管哮喘发作的主要病机,并创祛风解痉法治疗哮喘发作,具有较好的临床疗效^[4]。国医大师洪广祥教授指出“痰瘀伏肺,气阳不通”是哮喘的重要病理基础,以温通温化之法论治,收效显著^[5]。万力生教授在长期诊疗实践中概括出肺风伏痰是小儿发作期哮喘的核心病机,并贯穿于小儿哮喘病程之始终。三拗汤和小青龙汤均载于张仲景《伤寒论》,三拗汤能宣肺解表,小青龙汤能解表蠲饮、止咳平喘,万教授以二方化裁为祛风蠲饮汤治疗小儿哮喘发作期患者,收到

了显著的临床疗效^[6]。基于对发作期小儿哮喘病机的认识和前期的研究,本研究笔者以随机对照法评价了祛风蠲饮汤对小儿支气管哮喘发作期的控制效果,及对气道炎症和辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)及相关细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经武汉市第一医院医学伦理委员会审查批准[伦(审)A2018011501]。筛选符合研究条件的患儿共130例,均来源于2018年3月至2019年12月本院儿科。采用随机按数字表法以1:1分为对照组和观察组各65例。对照组男童34例,女童31例,年龄6~14岁,平均(10.42±1.25)岁;本次病程12~48 h,平均(21.64±3.71)h;病情程度^[1],中度45例,重度20例;有过敏史41例,合并其他过敏性疾病33例。观察组男童32例,女童33例,年龄6~14岁,平均(10.54±1.18)岁;本次病程10~48 h,平均(20.79±3.63)h;病情程度,中度44例,重度21例;有过敏史47例,合并其他过敏性疾病35例。两组患儿基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①西医诊断标准,参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[1]进行诊断,发作期是指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重,双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。②风痰阻肺证辨证标准,参照《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》^[7]制定。主证见喘促,气急,胸闷,气短;遇异味则喘或喉中痰鸣;咳嗽,鼻痒,流清涕,咽痒。次证见喷嚏,咽干,干咳,痰少,痰白,咯痰不爽,喉中痰鸣,舌苔白、舌苔黄,脉滑,脉弦。具备主证2项+次证2项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 参照《小儿支气管哮喘中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[8],①符合支气管哮喘诊断标准,且处于急性发作期的中、重度患儿;②年龄6~14岁,性别不限;③本次发作病程在2 d内;④符合中医风痰阻肺证辨证患儿;⑤记录呼气峰流量(PEF)占预计值的50%~80%,吸入短效 β_2 受体激动剂后可改善12%~15%;⑥由患儿法定监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 参照文献[8],①慢性持续期、缓解期患儿;②合并可造成气喘或呼吸困难的其他疾病者;③与哮喘相似临床表现和肺功能损害的疾病;④危重度急性发作患儿;⑤合并全身糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;⑥依从性差,不能正确掌握吸入方法治疗者;⑦合并严重的心、肝、肾功能不全者,

合并严重消化道疾病者;⑧对本研究已知药物过敏或使用禁忌者。

1.5 治疗方法 基础治疗,布地奈德混悬液(2 mL:1 mg,正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20203063),1 mg/次,2次/d,经雾化器给药;重度患儿加用硫酸特布他林气雾剂(规格,5 mL:50 mg,阿斯利康制药有限公司,国药准字H10930058),1~2喷/次,3~4次/d,早晚各1吸。对照组口服苏黄止咳胶囊(北京康而福药业有限责任公司,国药准字Z20080014),2粒/次,3次/d。②观察组内服祛风蠲饮汤辨证治疗,炙麻黄3~5 g,葶苈子3~5 g,紫苏子5~10 g,莱菔子5~10 g,僵蚕5~10 g,地龙5~10 g,五味子3~5 g,苦杏仁3~5 g,甘草片3~5 g,法半夏3~5 g;偏于风寒加桂枝5~10 g,细辛0.5~1 g,干姜3~5 g;偏于风热者加石膏10~15 g,黄芩片5~10 g,胆南星5~10 g。1剂/d,饮片武汉市第一医院中药房提供,王玲主管中药师鉴定为正品,经常规水煎煮2次,合并药液至150~300 mL,分早晚2次服用。两组疗程均为7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①哮喘起效和缓解时间,喘息或哮鸣发作时的分级标准^[7]的中医证候评分,从治疗当天开始对喘息或哮鸣症状每天评价3次;起效时间为喘息或哮鸣程度减轻一个等级,缓解时间为喘息或哮鸣评分为0的时间。②肺功能评价,呼气流量峰值(PEF)日变异率^[8]以微型呼气峰速仪在6:00,12:00,18:00,24:00时测量PEF,PEF日变异率=[(PEF最大值-PEF最小值)/(PEF最大值+PEF最小值)]×0.5×100%。比较两组治疗前后的PEF日变异率。采用肺功能检测仪记录第一秒用力呼气容积(FEV₁),用力肺活量(FVC),计算第一秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%),于治疗前后各测量3次,记录最佳测量结果为该时点的FEV₁%。

1.6.2 次要疗效指标 ①风痰阻肺证分级与评分标准,主要症状(气喘、胸闷、咳嗽、喉间哮鸣)按无(0分),轻(2分),中(4分),重(6分)评分,次要症状(咯痰清稀、喷嚏、鼻痒、流清涕、咽痒、夜卧不安和烦躁不宁)按无(0分),轻(1分),中(2分),重(3分)评分,治疗前后各评价1次。②儿童哮喘控制测试(C-ACT),参见文献[8],于治疗后1周评价。包括控制良好、控制不佳、控制较差。③气道炎症情况,进行治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO)测量,评价气道炎症程度。④测定Th17/Treg,空腹抽取外周静脉

血 4 mL,采用流式细胞仪测量在 CD4⁺T 细胞中 Th17 和 Treg 细胞的百分比,并计算 Th17/Treg,试剂盒(美国 Sigma 公司,注册批号 CNY047,MDH604),于治疗前后各评价 1 次。⑤Th17/Treg 相关细胞因子检测,治疗前后空腹抽取外周静脉血 2 mL,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-17(IL-17),IL-6,IL-10,IL-22 和 IL-35,试剂盒(上海晶抗生物科技有限公司,批号分别为 201902705,201902461,201902628,20190673,201906379)。

1.6.3 安全性评价 记录治疗期间的不良反应,进行肝、肾、心电图和尿常规等安全性指标检测,并与药物相关性进行分析。

1.7 疗效标准 ①疾病疗效标准,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]。根据症状,FEV₁,PEF 昼夜波动率进行评价,分为临床控制、显效、有效和无效。②中医证候疗效标准^[8],临床控制为证候积分减少率≥90%;显效为 60%≤证候积分减少率<90%;有效为 30%≤证候积分减少率<60%;无效为证候积分减少率<30%。

$$\text{证候积分减少率} = (\text{治疗前证候积分} - \text{治疗后证候积分}) / \text{治疗前证候积分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据管理进行 SPSS 22.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布组间比较采用 *t* 检验,否则采用非参数检验,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例完成情况 研究期间对照组脱落、失访 1 例、违背方案剔除 3 例,完成 61 例,观察组脱落、失访 2 例,违背方案剔除 0 例,最终完成 63 例。

2.2 两组患儿疾病疗效比较 观察组临床控制 29 例,显效 25 例,有效 7 例和无效 2 例,疾病疗效总有效率为 96.83%(61/63),对照组分别为 20 例,22 例,10 例和 9 例,总有效率为 85.25%(52/61),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=5.141, P < 0.05$)。

2.3 两组患儿中医证疗效比较 观察组临床控制 33 例,显效 21 例,有效 8 例和无效 1 例,中医证疗效总有效率为 98.41%(62/63),对照组分别为 21 例,21 例,12 例和 8 例,总有效率为 86.89%(53/61),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.525, P < 0.05$)。

2.4 两组患儿治疗后哮喘起效时间和缓解时间比较 治疗后,观察组哮喘起效时间和缓解时间均短于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.5 两组患儿治疗前后 PEF 日变异率,FEV₁% 和

表 1 两组患儿治疗后哮喘起效和缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of onset and mitigation time of asthma between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	起效时间/h	缓解时间/d
对照	61	18.73±2.69	5.68±0.72
观察	63	15.15±2.04 ¹⁾	4.95±0.56 ¹⁾

注:与治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

FEV₁/FVC 变化比较 治疗后两组患儿 PEF 日变异率均降低($P < 0.01$),FEV₁%,FEV₁/FVC 均有升高($P < 0.01$);治疗后观察组 PEF 日变异率低于对照组($P < 0.01$),FEV₁%,FEV₁/FVC 均高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后 PEF 日变异率,FEV₁%,FEV₁/FVC 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes of daily variation rate of PEF, FEV₁% and FEV₁/FVC between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PEF 日变异率/%	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC
对照	治疗前	61	21.43±2.17	56.79±6.38	57.69±5.92
	治疗后		13.82±1.57 ¹⁾	72.16±7.02 ¹⁾	74.13±7.29 ¹⁾
观察	治疗前	63	21.52±2.34	54.85±6.23	57.36±6.08
	治疗后		10.94±1.25 ^{1,2)}	79.08±8.65 ^{1,2)}	80.91±8.46 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较 ²⁾ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

2.6 两组患儿治疗后哮喘控制情况比较 治疗后,观察组哮喘控制情况好于对照组($Z=2.106, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿哮喘控制情况比较

Table 3 Comparison of control situation of asthma between two groups

组别	例数	控制良好	控制不佳	控制较差
对照	61	23	31	7
观察	63	35	27	1

2.7 两组患儿治疗前后 FeNO 和风痰阻肺证评分比较 治疗后两组患儿 FeNO 和风痰阻肺证评分均显著降低($P < 0.01$);治疗后观察组 FeNO 和风痰阻肺证评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.8 两组患儿治疗前后 Th17, Treg 和 Th17/Treg 变化比较 治疗后两组患儿 Th17 下降($P < 0.01$),Treg 升高($P < 0.01$),Th17/Treg 降低($P < 0.01$);治疗后观察组 Th17 和 Th17/Treg 均低于对照组($P < 0.01$),Treg 高于对照组($P < 0.01$)。见表 5。

表4 两组患儿治疗前后FeNO和风痰阻肺证评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of FeNO and scores of syndrome of wind phlegm blocking lung between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FeNO/ppb	风痰阻肺证/分
对照	治疗前	61	50.68±5.72	30.09±3.78
	治疗后		32.47±4.08 ¹⁾	10.26±1.42 ¹⁾
观察	治疗前	63	49.73±5.51	30.78±3.60
	治疗后		27.82±3.36 ^{1,2)}	7.18±1.04 ^{1,2)}

2.9 两组患儿治疗前后IL-17, IL-6, IL-10, IL-22和IL-35水平比较 治疗后, 两组患儿IL-17, IL-6, IL-22水平均有下降($P<0.01$), IL-10, IL-35水平均有升

表6 两组患儿治疗前后IL-17, IL-6, IL-10, IL-22和IL-35水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of IL-17, IL-6, IL-10, IL-22 and IL-35 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	例数	IL-17	IL-6	IL-22	IL-10	IL-35
对照	治疗前	61	189.65±20.49	72.52±8.92	201.39±24.87	12.53±1.44	10.16±1.21
	治疗后		84.26±9.41 ¹⁾	34.68±4.27 ¹⁾	123.57±14.60 ¹⁾	21.29±2.85 ¹⁾	24.15±2.78 ¹⁾
观察	治疗前	63	192.37±21.14	72.19±8.65	204.72±26.49	12.42±1.37	20.37±1.18
	治疗后		71.48±8.83 ^{1,2)}	25.73±3.39 ^{1,2)}	105.66±11.82 ^{1,2)}	28.03±3.31 ^{1,2)}	33.62±4.14 ^{1,2)}

2.10 两组患儿安全性评价 研究期间均无严重不良事件发生, 均未发现与中药相关的不良反应。

3 讨论

哮喘急性发作时需在第一时间内予以及时恰当的治疗, 以迅速缓解气道阻塞症状, 临床主要采用支气管舒张剂和(或)糖皮质激素局部吸入治疗。我国患儿家长对副作用存在顾虑, 使得吸入治疗的依从性差, 病情容易反复发作, 治疗过程中容易出现部分控制及未控制情况, 需升级治疗, 从而延长了激素使用时间, 增加了药物不良反应^[10]。

中医对于哮喘的记载颇为丰富, 如《金匱要略》有载:“膈上病痰, 满喘咳吐, 发则寒热……其人振振身瞤剧, 必有伏饮”, 指出了哮喘发作时的症状及病理因素(痰浊、伏饮)。《证治汇补》有云:“内有壅塞之气, 外有非时之感, 膈有胶固之痰, 三者相合, 闭拒气道, 搏击有声, 发为哮喘”, 全面总结出了本病因外因诱发、引动伏痰、使气机壅塞而发。可见痰为宿因, 宿痰伏肺是重要病理因素, 在小儿是以无形之痰为主, 顽痰伏于肺络, 肺络不通、气道不畅、胸阳不振, 病情难愈^[6]。临床治以祛风解痉、蠲饮平喘之法治疗发作期哮喘, 祛风蠲饮汤正是基于上述病机创设, 用于小儿发作期哮喘风痰阻肺证的治疗。

祛风蠲饮汤中炙麻黄宣肺平喘以消肺风, 葶苈子泻肺平喘, 紫苏子降气化痰, 止咳平喘, 莱菔子降气涤痰, 僵蚕、地龙解痉祛风化痰以除风痰之胶固,

表5 两组患儿治疗前后Th17, Treg和Th17/Treg变化比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of changes of Th17, Treg and Th17/Treg between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照	治疗前	61	3.51±0.36	2.62±0.27	1.48±0.16
	治疗后		2.49±0.28 ¹⁾	3.91±0.43 ¹⁾	0.65±0.11 ¹⁾
观察	治疗前	63	3.56±0.35	2.59±0.26	1.50±0.17
	治疗后		2.03±0.21 ^{1,2)}	4.67±0.51 ^{1,2)}	0.47±0.08 ^{1,2)}

高($P<0.01$); 治疗后观察组IL-17, IL-6, IL-22水平均显著低于对照组($P<0.01$), IL-10, IL-35水平均显著高于对照组($P<0.01$)。见表6。

苦杏仁降气止咳平喘, 法半夏燥湿化痰, 五味子酸收以敛肺气, 与炙麻黄相伍, 酸辛相合, 敛散相济, 共收敛肺平喘之功; 甘草片调和诸药, 全方共奏祛风蠲饮, 化痰平喘之功。临床根据风热或风寒进行辨证加减, 方可收到更好效果^[6]。苏黄止咳胶囊能疏风宣肺, 止咳利咽, 是指南^[1,7]推荐用于风痰阻肺型哮喘的成药, 本研究选择其作为阳性对照药物。

本组资料显示观察组疾病疗效和中医证候疗效均优于对照组, 哮喘控制情况好于对照组, 风痰阻肺证评分低于对照组; 观察组哮喘起效时间和缓解时间均短于对照组, PEF日变异率低于对照组, FEV₁%, FEV₁/FVC均高于对照组, 提示了祛风蠲饮汤的使用缩短了哮喘急性发作的病程, 减轻了中医证候, 改善了PEF日变异率低, 提高了肺功能, 有着较好的疾病疗效和中医证候疗效。

FeNO与炎症反应相关, 也与过敏状态密切相关, 近来用于评估气道炎症的水平, 还反映了气道反应性增高的程度, 可作为评估哮喘的控制水平和指导优化哮喘治疗方案, 检测FeNO还具有无创、容易操作的优点^[1,11]。本组资料显示治疗后观察组FeNO低于对照组, 提示了祛风蠲饮汤的使用减轻了气道的炎症程度, 有效控制了哮喘的发作。

近年来的研究表明Th17, Treg的失衡在哮喘发病起着重要作用, 募集及活化中性粒细胞至肺组织, 是引起气道炎症反应的重要机制^[12]。Th17是一

种独特效应 CD4⁺ 效应 T 细胞亚群,可分泌 IL-17, IL-6, IL-22 等多种促炎因子,其中 IL-17 的效应最强,是诱导哮喘炎症反应的发作的启动因子,IL-17 还可通过多种信号通道诱导 IL-6, IL-8, 肿瘤坏死因子等诸多炎症介质的释放,引起炎症因子级联反应,加重气道炎症反应^[13]。IL-6 可诱导 IgE 生成,启动 Th0 细胞向 Th2 细胞分化,在哮喘炎症反应中起重要作用^[13]。IL-22 可与呼吸道上的受体结合,并引起气道高反应,IL-22 在过敏性气道炎症还可增加 IL-17 的促炎效应,IL-22 与 FEV₁ 呈负相关关系,可能加剧肺功能恶化^[14-15]。Treg 细胞是维护机体免疫平衡重要 CD4⁺ T 细胞亚群,发挥免疫抑制调节效果,可分泌 IL-10, IL-35 等多种细胞因子,其中 IL-10 是最主要活性因子,能抑制 Th17 细胞反应,降低 IL-17 因子的表达,从而减轻气道炎症,降低了气道 AHR^[16]。IL-35 为免疫抑制因子,能够促进 Treg 细胞扩增,抑制 Th17 细胞生成,将其阻滞在 G₁ 期,并可促进 Th1 分化,从而发挥减轻炎症细胞浸润,降低 AHR 的作用^[17]。本组资料显示治疗后观察组 Th17 细胞, Th17/Treg, IL-17, IL-6 和 IL-22 水平均低于对照组, Treg 细胞, IL-10 和 IL-35 水平均高于对照组,结果表明祛风蠲饮汤可降低 Th17 细胞,抑制其 IL-17 等相关因子表达,升高 Treg 细胞水平,促进 IL-10 等相关因子,促进了 Th17/Treg 的平衡,从而起到了减轻气道炎症反应,降低气道 AHR 的效果。

综上所述,采用祛风蠲饮汤辨治支气管哮喘发作期风痰阻肺证中重度患儿,可缩短病程,改善肺功能,并可调节 Th17/Treg 细胞及相关因子的表达,促进 Th17/Treg 免疫平衡,减轻了气道炎症和 AHR,能有效控制哮喘的发作情况,有着较好的临床疗效且安全。本研究为了提高肺功能检测的依从性,纳入为 >6 岁患儿,因此对于 6 岁以下患儿的效果与安全还有待研究;同时本研究为单中心小样本的观察,仍需多中心、大样本数据结果验证。

[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(2016年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
[2] 洪建国,鲍一笑. 重视儿童支气管哮喘的规范化诊治[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):161-162.
[3] 赵文,王鹏,周金艳,等. 三桔咳喘口服液治疗哮喘-慢阻肺重叠急性发作期临床疗效观察[J]. 亚太传统医药,2019,15(12):143-146.
[4] 杨玉萍,晁恩祥. 国医大师晁恩祥教授从风论治呼吸

疾病理论[J]. 中华中医药杂志,2014,29(12):3702-3704.
[5] 孙朋,叶超,喻强强,等. 国医大师洪广祥全程温法治哮喘经验探析[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4610-4613.
[6] 陈争光,罗卉,李佳曦,等. 万力生教授运用祛风蠲饮法辨治小儿支气管哮喘经验[J]. 中医儿科杂志,2018,14(6):6-8.
[7] 中华中医药学会肺系病专业委员会/中国民族医药学会肺病分会. 支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J]. 中医杂志,2016,57(22):1978-1980.
[8] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿支气管哮喘中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究,2015,38(2):120-127.
[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:60-67.
[10] 宋桂华,彭明浩,张岩,等. 加味小青龙汤对支气管哮喘慢性持续期患儿的临床疗效及对 IL-6, IL-10, SIgA 的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,45(2):133-139.
[11] SCHMAUCK-GOMEZ J S, MENRATH I, KAISER M M, et al. Children and adolescents with asthma differ in lung function parameters and exhaled NO from children and adolescents with obesity [J]. Klin Padiatr,2016,228(4):189-194.
[12] RUAN G, TAO B, WANG D, et al. Chinese herbal medicine formula Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang attenuates airway inflammation by modulating Th17/Treg balance in an ovalbumin-induced murine asthma model [J]. Exp Ther Med, 2016,12(3):1428-1434.
[13] SHAO T Y, ANG W X G, JIANG T T, et al. Commensal candida albicans positively calibrates systemic Th17 immunological responses[J]. Cell Host Microbe,2019,25(3):404-417.
[14] MMNNI M L, ALCORN J F. The enigmatic role of IL-22 in asthma[J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(6):619-623.
[15] 陈丽燕,唐颖,张俐,等. 支气管哮喘患者外周血中白细胞介素 22 水平的检测及其临床意义[J]. 吉林大学学报:医学版,2017,43(2):349-352.
[16] KAWANO H, KAYAMA H, NAKAMA T, et al. IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma [J]. Int Immunol, 2016, 28(10):489-501.
[17] KHOSHKHUI M, ALYASIN S, SARVESTANI E K, et al. Evaluation of serum interleukin- 35 level in children with persistent asthma [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2017,35(2):91-95.

[责任编辑 何希荣]