

• 论著 •

中药协同治疗小儿肺炎合并全身炎症反应综合征的机制研究

余 峰, 崔敏娴, 黄金城, 熊江波, 姚冬莉, 林飞进

(杭州市中医院儿科, 浙江 杭州 310006)

【摘要】 目的:探讨中药协同治疗小儿肺炎合并全身炎症反应综合征(SIRS)的机制。方法:64例肺炎患儿被随机分为3组,51例合并SIRS,26例在常规治疗基础上加中药辨证施治(治疗组),25例未加中药治疗(对照Ⅰ组);另13例未合并SIRS者作为对照Ⅱ组,予常规治疗。监测各组治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和IL-8的动态变化;同步测定血中C-反应蛋白(CRP)和白细胞(WBC)总数。对肺炎合并SIRS患儿于治疗5d后进行临床症状、体征评分。结果:治疗组和对照Ⅰ组患儿治疗前血清TNF- α 、IL-6和IL-8均明显高于对照Ⅱ组(P 均 <0.01),而治疗组与对照Ⅰ组间各指标差异均无显著性。治疗后各组血清TNF- α 水平比较差异均无显著性;而治疗组IL-6则显著低于对照Ⅰ组,IL-8显著低于对照Ⅰ组和对照Ⅱ组。治疗前治疗组与对照Ⅰ组血CRP水平均高于对照Ⅱ组,治疗后治疗组则低于对照Ⅰ组和对照Ⅱ组(P <0.05 或 P <0.01)。WBC总数在各组间差异均无显著性。两组患儿发热和咳嗽咯痰情况差异有显著性(P 均 <0.05)。结论:在小儿肺炎合并SIRS中,中药协同治疗可下调机体炎症细胞因子水平,阻断疾病的进一步发展,促进临床症状的恢复。

【关键词】 肺炎;全身炎症反应综合征;炎症细胞因子;中医药疗法

中图分类号:R242;R256.1 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)05-0276-03

Study of traditional Chinese medicine combined with regular therapy in the treatment of pneumonia with systemic inflammatory response syndrome in children YU Feng, CUI Min-xian, HUANG Jin-cheng, XIONG Jiang-bo, YAO Dong-li, LIN Fei-jin. Department of Pediatrics, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective:** To explore the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) combined with regular therapy in the treatment of pneumonia with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in children. **Methods:** Sixty-four children with pneumonia including 51 cases with SIRS complication were randomly divided into three groups: treatment group (regular therapy + TCM, $n = 26$), control group 1 (regular therapy only, $n = 25$) and the control groups II (13 pneumonia children without SIRS receiving routine treatment). The dynamic changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and IL-8 were measured before and after treatment in all children. Serum C-reactive protein (CRP) and total white blood cell (WBC) count were measured simultaneously. Clinical symptom and sign scores were performed 5 days after treatment in children with pneumonia and SIRS complication. **Results:** Before treatment, serum TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP concentrations were significantly higher in treatment group and control group 1 than control group II (all $P < 0.01$). But all the indexes were of no significant differences in treatment group and control group 1 before treatment and the concentration of TNF- α were of no significant difference in all groups after treatment. The concentration of IL-6 was significantly lower in treatment group than control group 1. The concentration of IL-8 was significantly lower in treatment group than control group 1 and control group II. The serum CRP was higher in treatment group and control group 1 than control group II before treatment, but it was lower in treatment group than control group 1 and control group II after treatment with significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Total WBC was of no significant difference among three groups, but there were of significant difference in fever, cough and stethocatharsis between two groups (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Traditional Chinese medicine combined with regular therapy in the treatment of patients with pneumonia complicated with SIRS may down-regulate the level of inflammatory cytokines, prevent the development of the disease and help recover the clinical symptoms.

【Key words】 pneumonia; systemic inflammatory response syndrome; inflammatory cytokin; traditional Chinese medicine

肺炎多因温热之邪袭肺所致, 传变规律及辨证治疗多循温病的卫、气、营、血理论, 在肺炎气分阶段表现为壮热、咳嗽、气急, 与现代全身炎症反应综合征(SIRS)极为相似。本研究拟通过检测肺炎合并 SIRS 患儿给中药治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 及 C-反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)总数的动态变化, 探讨中医药对于调节细胞因子的失控性释放, 保持机体致炎与抗炎的平衡, 继而防止病情进一步发展, 促进疾病恢复的作用。

1 对象与方法

1.1 对象: 选择 2002 年 12 月—2003 年 12 月入住我院儿科的 64 例肺炎患儿, 其中 51 例合并 SIRS。肺炎诊断依据卫生部颁布的《小儿四病防治方案, 小儿肺炎防治方案》; 小儿 SIRS 诊断根据 Hayden^[1] 提出的标准。按随机单双数将 51 例肺炎合并 SIRS 患儿分设两组: 治疗组 26 例中男 15 例, 女 11 例; 平均年龄(2.88±1.77)岁。对照 I 组 25 例中男 16 例, 女 9 例; 平均年龄(3.28±1.84)岁。另 13 例肺炎未合并 SIRS 患儿作为对照 II 组, 其中男 7 例, 女 6 例; 平均年龄(3.15±2.11)岁。

1.2 治疗方法: 治疗组根据患儿症、舌、脉(指纹), 中医辨证为热在肺卫和痰热雍肺。3 组患儿均予抗感染及对症治疗。治疗组在此基础上予中药麻杏石甘汤为主方, 佐止咳化痰之剂治疗; 属风热闭肺者, 加银翘散; 属痰热壅肺者, 加葶苈大枣汤; 有营血分见证者, 佐凉血活血之品。两个对照组一般治疗同治疗组, 但不加服中药。

1.3 临床观察指标: 观察各组患儿体温、发热时间、呼吸、心率、血压、精神状态及咳嗽咯痰和肺部体征。临床观测指标参照中华人民共和国卫生部药政局 1987 年《中药治疗风湿肺热病的临床研究指导原则》评定。

1.4 实验室指标: 收集所有患儿入院当日和开始治疗后 5 d 的血标本, 分别测定血常规、血 CRP 以及血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8, 并拍摄 X 线胸片。血清样本低温-80℃冰箱保存, 同批检测。血 CRP 测定采用速率散射法; 血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)。免疫化学分析系统由美国 Beckman 公司生产; ELISA 试剂购自深圳晶美公司。

基金项目: 浙江省杭州市科技计划项目(99A20)

作者简介: 余 峰(1958-), 女(汉族), 浙江临海人, 医学硕士, 副主任医师, 主要研究方向为小儿呼吸免疫, 已发表论文 10 篇。

1.5 统计学处理: 测定结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 各组间比较采用 *t* 检验和方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状、体征评分的比较(表 1): 治疗 5 d 后, 治疗组发热、咳嗽咯痰等全身一般情况指标的评分显著低于对照 I 组(P 均 <0.05); 两组肺部体征评分比较差异无显著性($P>0.05$)。

表 1 两组治疗后临床症状、体征评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	发热	咳嗽咯痰	肺部体征
治疗组	26	1.08±0.53*	1.77±0.59*	1.69±0.47
对照 I 组	25	1.50±0.58	2.20±0.65	1.76±0.44

注: 与对照 I 组比较: * $P<0.05$

2.2 各组治疗前后血清细胞因子的比较(表 2): 治疗组和对照 I 组治疗前血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均显著高于对照 II 组, 差异有显著性(P 均 <0.01); 而治疗组与对照 I 组治疗前血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平差异均无显著性(P 均 >0.05)。治疗后除对照 II 组 IL-8 水平降低不明显外, 其余各组患儿血清各项细胞因子均明显下降, 与本组治疗前比较差异均有显著性(P 均 <0.01); 但治疗后 3 组间比较, 血清 TNF- α 差异无显著性($P>0.05$); 治疗组治疗后血清 IL-6 显著低于对照 I 组, 血清 IL-8 水平显著低于两个对照组, 差异均有显著性(P 均 <0.01)。

表 2 各组治疗前后血清细胞因子的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of cytokines in serum before and after treatment in each group($\bar{x}\pm s$) ng/L

组别	例数(例)	TNF- α	IL-6	IL-8	
治疗组	治疗前	26	51.12±27.66	155.27±63.16	38.18±14.59
	治疗后	26	16.90±7.23**	9.83±4.00**	3.91±1.55**
对照 I 组	治疗前	25	60.76±27.66	147.92±74.33	40.00±19.34
	治疗后	25	19.25±8.00**	14.06±6.22**	7.71±3.72**
对照 II 组	治疗前	13	13.96±8.01 $\Delta\Delta$	33.76±17.16 $\Delta\Delta$	7.74±3.38 $\Delta\Delta$
	治疗后	13	8.49±4.72**	8.30±3.31**	6.74±2.51 $\Delta\Delta$

注: 与本组治疗前比较: ** $P<0.01$; 与治疗组同时间比较:

$\Delta\Delta P<0.01$

2.3 各组治疗前后血 CRP 和 WBC 总数的比较(表 3): 治疗组与对照 I 组治疗前血 WBC 总数虽高于对照 II 组, 但差异无显著性($P>0.05$); 而治疗组与对照 I 组血 CRP 高于对照 II 组, 差异均有显著性(P 均 <0.01)。治疗后各组血 WBC 总数和 CRP 均有所下降, 但血 WBC 总数在各组差异无显著性, 而

对照 I 组血 CRP 高于治疗组和对照 II 组, 治疗组血 CRP 高于对照 II 组, 差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 各组治疗前后血 CRP 和 WBC 总数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CRP and total WBC in serum before and after treatment in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	CRP(mg/L)	WBC 总数($\times 10^9/L$)
治疗组	治疗前	26	38.15 \pm 17.15
	治疗后	26	7.14 \pm 4.28 ^{##}
对照 I 组	治疗前	25	42.22 \pm 20.50
	治疗后	25	11.18 \pm 5.16 ^{##$\Delta\Delta$}
对照 II 组	治疗前	13	8.21 \pm 5.21 ^{$\Delta\Delta$}
	治疗后	13	4.20 \pm 1.96 ^{##Δ}

注:与本组治疗前比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与治疗组同时
间比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

小儿重症肺炎并发多器官功能障碍综合征 (MODS) 是患儿死亡的主要原因。中医认为, 在外感温热病中, 邪正斗争有“卫、气、营、血”等不同证候类型和不同的阶段。肺炎喘咳是小儿外感风邪, 侵犯肺卫, 肺气失宣, 清肃之令不行而致; 若温邪化热、热邪炽盛, 则表现为壮热烦渴、喘嗽多痰、气急鼻煽等气分证; 在极期, 热邪深入则可见营血分证, 症见烦躁神昏、谵妄, 斑疹隐隐。这与现代医学认为 MODS 早期阶段主要表现为 SIRS^[1,2]; SIRS 是局部炎症反应向全身播散的结果, 如不能及时阻断, 进一步发展可逐渐进展至 MODS 乃至多器官功能衰竭^[3] 的概念有许多相似之处。

SIRS 是一种机体失控的炎症反应, 炎症介质的“瀑布样”释放是其病理生理基础, TNF- α 、IL-6、IL-8 是其中主要的致炎细胞因子^[1]。TNF- α 能激活巨噬细胞和中性粒细胞, 诱导其他致炎因子的连锁性释放, 是导致 SIRS 的关键媒介因子; IL-6 在体内发起和协调炎症反应, 诱导肝细胞合成急性相蛋白; IL-8 是中性粒细胞的强烈趋化因子, 启动呼吸爆发, 在炎症反应中起更直接的介导作用。本研究中发现, 小儿肺炎合并 SIRS 时, 各致炎细胞因子均明显高于未合并 SIRS 者; 同时作为炎症反应指标的 CRP 和 WBC 总数也明显高于未合并 SIRS 者。提示在小儿肺炎等感染性疾病中, TNF- α 、IL-6、IL-8 的过量释放与肺炎时 SIRS 的发生有关, 如机体对促炎机制的调控不当, 全身炎症反应失控, 病情可进一步发展。

机体内细胞因子网络的调节非常复杂, 细胞因子的生物学效应往往不能以单个细胞因子来定量或

定性复制, 而是多种细胞因子的联合生物学效应。对于 SIRS 的治疗, 目前国际上的重点是拮抗失控的细胞因子和炎性介质, 包括使用各种单克隆抗体、受体拮抗剂、皮质激素等, 但在临床上并未取得预期的效果^[4,5]。中医强调辨证施治, 治分表里, 祛邪为主, 邪正兼顾。在外感热病中, 按卫、气、营、血不同阶段辨证用药, 调节机体的适应性反应, 使患者顺利渡过整个病程。在肺炎治疗中, 中医认为气分证是最常见的证候, 把好气分关是阻断病势发展的关键, 对于缩短病程、提高疗效至关重要^[6]。本研究中对肺炎合并 SIRS 患儿采用在常规治疗的基础上, 加用中药清热解毒、宣肺化痰, 无论在临床症状的改善, 还是致炎因子的下降, 炎性指标的好转方面, 与未加用中药治疗的对照 I 组相比, 均显示出明显的优势; 表明中药的协同治疗可调节细胞因子的失控性释放, 使机体致炎和抗炎平衡的破坏得以纠正, 从而有助于减轻症状, 促进肺炎的早日康复^[7]。

本研究结果显示, 治疗组的血清 IL-6 和 IL-8 水平较对照 I 组下降更为明显; 而血清 TNF- α 的下降程度要低些。而此时, 患者的发热、咳嗽咯痰等症状改善, 血 CRP 下降。提示中药对炎症反应的作用可能不仅仅是抑制增高的炎性介质, 还有更丰富的内涵。中药对炎症介质的作用除了抑制和减少其释放外, 还有阻断和削弱作用。应用中医药抑制炎症介质的失控性释放, 调控机体的全身炎症反应, 诱导机体的内环境平衡, 实现菌毒并治, 不失为 SIRS 和 MODS 防治的新对策^[8]。

参考文献:

- [1] Hayden W R. Sepsis terminology in pediatrics [J]. J Pediatr, 1994, 124: 657-658.
- [2] Watson R S, Carcillo J A, Linde-Zwirble W T, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 695-701.
- [3] 李月彩, 李成福, 李同宪. 中医外感热病学对感染性全身炎症反应综合征的认识 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 63-64.
- [4] van der poll T, van deventer S J. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis [J]. Infect Dis Clin North Am, 1999, 13: 413-426.
- [5] 沈戈, 江观玉. 新世纪国内 SIRS 和 MODS 防治研究的反思与展望 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 520-522.
- [6] 冯维斌, 刘伟胜. 呼吸病专科, 中医临床诊治 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 126-169.
- [7] 董晨明, 赵健雄, 李培杰, 等. 院内 G⁻ 菌感染后全身炎症反应综合征的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 666-668.
- [8] 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 7-9.

(收稿日期: 2006-01-05 修回日期: 2006-04-11)

(本文编辑: 李银平)