

温肺散寒法对毛细支气管炎患儿血中肿瘤坏死因子- α 及嗜酸细胞阳离子蛋白的影响

孙亚锋, 何增洪, 张建婷

(浙江中医药大学附属嘉兴中医院儿科, 浙江 嘉兴 314001)

【摘要】 目的 探讨温肺散寒法对毛细支气管炎患儿血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)的影响并观察其疗效。方法 将 2005 年 12 月至 2009 年 6 月本院儿科住院的 162 例 2~18 个月毛细支气管炎患儿按随机原则分为温肺散寒治疗组和西医常规治疗组, 每组 81 例。常规治疗组给予止咳、化痰、氧气驱动雾化吸入、镇静、吸氧、退热等西医常规综合治疗; 温肺散寒组在西医常规治疗基础上, 给予温肺定喘方(药物组成: 炙麻黄 3~6 g, 桂枝 5 g, 炒白芍 6 g, 细辛 3 g, 姜半夏 6 g, 五味子 6 g, 车前子 5 g, 莱菔子 8 g, 地龙 6 g, 生甘草 3 g), 每日 1 剂, 连用 7 d。选择同期 20 例门诊健康体检儿童作为健康对照组。于治疗前和治疗 7 d 后取血, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 TNF- α 及 ECP 水平, 并观察两组患儿症状、体征恢复时间。结果 治疗前温肺散寒组和常规治疗组 TNF- α 及 ECP 水平明显高于健康对照组(均 $P < 0.01$)。治疗后两组血 TNF- α 及 ECP 水平均较治疗前显著下降, 且以温肺散寒组下降更为显著[TNF- α (ng/L): 39.44 \pm 11.83 比 46.43 \pm 12.90, ECP(μ g/L): 2.73 \pm 1.18 比 3.39 \pm 1.71, $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$]; 温肺散寒组患儿临床症状和体征恢复时间均较常规治疗组明显缩短(均 $P < 0.05$)。结论 温肺散寒法能降低毛细支气管炎患儿 TNF- α 及 ECP 水平, 在毛细支气管炎的抗炎机制中起重要作用, 可缩短病程, 对疾病康复有明显促进作用。

【关键词】 毛细支气管炎; 温肺散寒法; 肿瘤坏死因子- α ; 嗜酸细胞阳离子蛋白; 婴幼儿

中图分类号: R285.6; R256.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.008

Effect of therapy of warming lung to eliminate cold (温肺散寒法) on serum tumor necrosis factor- α and eosinophil cationic protein in infants with bronchiolitis SUN Ya-feng, HE Zeng-hong, ZHANG Jian-ting. Department of Pediatrics, Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Jiaying 314001, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of the therapy of warming lung to eliminate cold (温肺散寒法) on the serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and eosinophil cationic protein (ECP) in infants with bronchiolitis and its therapeutic effects. Methods One hundred and sixty-two infants with bronchiolitis aged 2-18 months and hospitalized from December 2005 to June 2009 in Pediatrics Department of Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Traditional Chinese Medical University were randomly divided into two groups: warming lung to eliminate cold treatment group (81 cases) and routine western treatment group (81 caese). The patients in both groups were treated with conventional therapies, such as relief of cough, reduction of phlegm, atomizing inhalation, sedation, oxygen, abatement of fever, etc.; additionally, the patients in warming lung to eliminate cold treatment group received the prescription of warming the lung and eliminating cold, taking 1 dose of decoction daily which was divided into two equal parts, one taken in the morning and the other, in the evening, and a treatment course being 7 days [drugs: Sunburn ephedra (炙麻黄) 3-6 g, Cinnamon twig (桂枝) 5 g, Fried white peony (炒白芍) 6 g, Asarum (细辛) 3 g, Penicillium tuber (姜半夏) 6 g, Schisandra (五味子) 6 g, Plantagenis (车前子) 5 g, Radish seed (莱菔子) 8 g, Earthworm (地龙) 6 g, Raw licorice (生甘草) 3 g]. Twenty cases of healthy children over the same period were chosen to be the healthy control group. Before treatment and 7 days after treatment, the blood was collected to detect TNF- α and ECP levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and recovery time of clinical symptoms and signs in the two groups were observed. Results Before treatment, the levels of TNF- α and ECP of the patients in the two groups were significantly higher than those in healthy control group (all $P < 0.01$). After treatment, the serum levels of TNF- α and ECP in them were markedly decreased compared with those before treatment, and in the warming lung to eliminate cold treatment group, they were decreased more obviously [TNF- α (ng/L): 39.44 \pm 11.83 vs. 46.43 \pm 12.90, ECP(μ g/L): 2.73 \pm 1.18 vs. 3.39 \pm 1.71, $P < 0.01$ and $P < 0.05$], and the recovery time of clinical symptoms and signs in this group was manifestly shorter than that in the routine western treatment group (all $P < 0.05$). Conclusion Warming lung to eliminate cold therapy can lower the levels of TNF- α and ECP in infant patients with bronchiolitis, which plays an important role for antagonizing airway inflammation of bronchiolitis, meanwhile it can reduce the course of the illness and obviously promote the disease recovery.

【Key words】 Bronchiolitis; Warming lung to eliminate cold; Tumor necrosis factor- α ; Eosinophil cationic protein; Infant

基金项目: 浙江省嘉兴市科技计划项目(2007AY2044)

作者简介: 孙亚锋(1982-), 男(汉族), 浙江省人, 医师。

毛细支气管炎是婴幼儿时期常见的严重急性下
呼吸道感染性疾病, 常见的病原体是病毒, 如呼吸道

合胞病毒、鼻病毒、偏肺病毒,其中以呼吸道合胞病毒最常见,其临床表现及转归与一般感染性炎症反应不同,约有 1/3 转变为哮喘。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是由单核/巨噬细胞产生的一种多肽,用于调节免疫应答,同时它还是一种内皮活化因子,调节内皮细胞与嗜酸粒细胞(EOS)黏附,是哮喘重要的启动因子;而嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)是 EOS 胞质颗粒中的主要蛋白之一。本研究中用温肺散寒法治疗的 81 例毛细支气管炎患儿进行了血 TNF- α 及 ECP 水平的检测,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择及分组:选择 2005 年 12 月至 2009 年 6 月在本院住院的 162 例毛细支气管炎患儿。按随机原则分为温肺散寒治疗组和西医常规治疗组。温肺散寒组 81 例中男 56 例,女 25 例;年龄 <3 个月 9 例,3~6 个月 58 例,6~18 个月 14 例;伴发热 20 例。常规治疗组 81 例中男 49 例,女 32 例;年龄 <3 个月 11 例,3~6 个月 57 例,6~18 个月 13 例;伴发热 23 例。选择同期门诊体检健康儿童 20 例作为健康对照组,其中男 11 例,女 9 例;年龄 42 d~18 个月;近 1 周内无上呼吸道感染,排除个人疾病史和(或)家族疾病特征史。两组患儿性别、年龄及发病情况比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

1.2 诊断标准:毛细支气管炎西医诊断符合文献^[1]标准;中医辨证分型为外寒内饮:咳嗽气喘,喉间痰鸣,痰多白沫,形寒无汗,鼻塞流清涕,面色晦滞,舌淡红,苔白腻,脉浮滑。

1.3 治疗方法

1.3.1 常规治疗组:给予常规止咳化痰,氧气驱动雾化吸入布地奈德、硫酸沙丁胺醇、病毒唑、M 胆碱受体拮抗剂,镇静,吸氧,退热等综合治疗,合并细菌感染用青霉素类或大环内酯类抗菌药物抗感染。

1.3.2 温肺散寒组:在西医常规治疗基础上加用温肺定喘方温肺散寒,药物组成:炙麻黄 3~6 g,桂枝 5 g,炒白芍 6 g,细辛 3 g,姜半夏 6 g,五味子 6 g,车前子 5 g,莱菔子 8 g,地龙 6 g,生甘草 3 g。痰黄兼发热者加生石膏、黄芩、鱼腥草、海浮石、浙贝母等清热化痰;内寒饮甚者加大蜜炙麻黄用量;体虚纳少便溏者加黄芪、山药、茯苓、神曲;胸闷喘甚者加枳壳;鼻塞、流涕者加辛夷、苍耳子、防风。每日 1 剂,水煎 2 次,早晚分服,连用 7 d。

1.4 疗效观察

1.4.1 检测指标及方法:两组患儿于治疗前及治疗

后 7 d 取血,用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TNF- α 及 ECP 水平,试剂盒分别为深圳晶美生物制品公司及瑞士 Phar-macia 公司产品。

1.4.2 临床观察:观察两组患儿治疗后临床症状、体征缓解或消失时间。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 11.5 软件进行统计处理,数据以均数士标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,多组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 TNF- α 水平变化比较(表 1):治疗前温肺散寒组、常规治疗组血 TNF- α 水平均明显高于健康对照组(均 $P<0.01$),但两治疗组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后温肺散寒组血 TNF- α 水平均较治疗前及常规治疗组显著下降(均 $P<0.01$),与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);而常规治疗组血 TNF- α 水平仍显著高于健康对照组($P<0.05$)。

表 1 健康对照组与两组患儿治疗前后血清 TNF- α 、ECP 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | TNF- α (ng/L) | ECP(μ g/L) |
|-------|-----|----|---------------------------------|-------------------------------|
| 健康对照组 | | 20 | 39.98 \pm 12.74 | 2.59 \pm 1.33 |
| 温肺散寒组 | 治疗前 | 81 | 60.08 \pm 15.06 ^b | 3.93 \pm 2.15 ^b |
| | 治疗后 | 81 | 39.44 \pm 11.83 ^{ce} | 2.73 \pm 1.18 ^{cd} |
| 常规治疗组 | 治疗前 | 81 | 59.96 \pm 15.18 ^b | 3.96 \pm 2.10 ^b |
| | 治疗后 | 81 | 46.43 \pm 12.90 ^a | 3.39 \pm 1.71 ^e |

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组治疗前比较,^c $P<0.01$;与常规治疗组同期比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$

2.2 两组治疗前后血 ECP 水平变化比较(表 1):治疗前温肺散寒组、常规治疗组 ECP 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$),但两治疗组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两治疗组 ECP 水平均较治疗前显著下降,以温肺散寒组下降更为明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 两组主要临床症状、体征缓解或消失时间比较(表 2):温肺散寒组咳嗽消失、喘憋缓解、哮鸣音消失、肺部湿啰音消失时间均较常规治疗组明显缩短(均 $P<0.05$)。

表 2 两组患儿主要症状、体征缓解或消失时间比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 咳嗽消失时间(d) | 喘憋缓解时间(d) |
|-------|----|------------------------------|------------------------------|
| 温肺散寒组 | 81 | 6.07 \pm 0.95 ^d | 2.53 \pm 1.10 ^d |
| 常规治疗组 | 81 | 7.96 \pm 1.02 | 3.27 \pm 1.22 |
| 组别 | 例数 | 哮鸣音消失时间(d) | 肺部湿啰音消失时间(d) |
| 温肺散寒组 | 81 | 4.07 \pm 0.95 ^d | 5.07 \pm 1.01 ^d |
| 常规治疗组 | 81 | 5.02 \pm 0.89 | 6.35 \pm 0.80 |

注:与常规治疗组比较,^d $P<0.05$

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿常见的严重下呼吸道感染性疾病,大量的研究表明,各种炎症细胞因子参与了毛细支气管炎的发生发展机制,而且某些发生发展机制与哮喘相似,因此,提早干预引起毛细支气管炎的各种炎症细胞因子,对改善毛细支气管炎的临床症状及控制毛细支气管炎发展为哮喘起到了至关重要的作用。

TNF 主要由单核/巨噬细胞产生,具有广泛的生物活性,可作为炎症介质参与机体免疫和炎症反应。在哮喘患儿中,TNF- α 广泛分布于大小气道,参与气道慢性炎症过程^[2]。炎症反应主要通过血管内皮细胞增加某些黏附分子[如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)]的表达,诱发血小板活化因子(PAF)及白细胞介素-1(IL-1)的释放,促进炎性细胞黏附、游走、浸润及中性粒细胞脱颗粒。同时也通过自分泌方式作用于单核/巨噬细胞本身而释放炎症介质(白细胞三烯、前列腺素等)加剧炎症反应,导致组织损伤。本研究显示,毛细支气管炎患儿血中 TNF- α 水平较正常儿童明显升高,而经过温肺散寒法治疗后血中 TNF- α 明显下降,提示 TNF- α 参与了毛细支气管炎的发病过程。

EOS 增多和免疫功能异常[尤其是免疫球蛋白 E(IgE)过多]是哮喘的特征。研究证实 EOS 的聚集和活化在哮喘气道炎症中起关键作用。中药清肺饮可降低呼吸道合胞病毒感染大鼠血清 EOS 及 IgE 含量,减轻过敏性炎症,从而降低哮喘的发病率^[3]。EOS 活化最主要的表现为脱颗粒,释放包括 ECP 在内的颗粒蛋白^[4]。ECP 是 EOS 激活后释放的一种毒性蛋白,是 EOS 活化的标志及造成哮喘气道炎症的主要介质,可直接损伤气道上皮和肺组织,直接与哮喘气道高反应性有关,被认为是 EOS 的特异性标志^[5]。本研究显示,毛细支气管炎患儿血中 ECP 明显高于健康对照组,提示毛细支气管炎患儿同样存在 EOS 的活化及 ECP 的异常释放,从而引起气道炎症和气道高反应性,导致喘息发作。

中医认为毛细支气管炎属于“喘嗽”、“顿咳”和“喘证”范围,多发病在隆冬季节,气候偏冷,寒邪主事,稚阳之体阳气内藏以煦脏腑,表卫之阳相对不足,将息失慎,邪气从口鼻皮毛而入侵于肺,故病初有肺卫见证。寒邪闭肺,气道阻塞,水饮内停,则咳嗽频作,且伴喘憋不得卧、面色苍白、唇周青紫等症状;经宣肺降逆等治疗后肺气得宣,气逆得降,但脾不运湿证候突出,表现为咳嗽缓解、喉中痰鸣等恢复期特

征。综观本病的发生发展过程,是以阳气不足、寒邪主事为病机特点,故以温法治疗是本病的一大原则。温肺定喘方中麻黄、桂枝、细辛相配,散寒解表,其中麻黄能宣畅肺气,桂枝还可温肺化饮,细辛与半夏为伍,温肺化饮降逆;莱菔子、车前子止咳化痰;地龙解痉平喘;佐以五味子收敛肺气;芍药和营阴;甘草调和诸药。现代医学研究证明:麻黄的主要成分为麻黄碱,有拟肾上腺素样作用,还能阻止过敏介质的释放,缓解支气管黏膜肿胀^[6];地龙能降低致敏性哮喘豚鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞总数、白蛋白含量及白细胞三烯水平,尤其能抑制 EOS 增多,并阻止细胞活化^[7];聂奇森等^[8]的研究证明桂枝提取物具有很好的透明质酸酶抑制作用及较强的抗过敏作用;由细辛的有效成分细辛脑单体合成的抗炎性祛痰止咳平喘药能对抗组胺、乙酰胆碱,缓解支气管痉挛,起到平喘作用^[9]。动物实验表明:使用芍药甘草汤能对抗由组胺介导的哮喘豚鼠支气管痉挛,抑制肥大细胞脱颗粒,抗过敏,从而缓解哮喘症状^[10]。

本实验结果显示,温肺散寒组治疗后患者的临床症状和体征恢复时间均较常规治疗组缩短,同时 TNF- α 及 ECP 水平较常规治疗组显著下降。说明温肺散寒法能抑制过敏介质的释放,使气道炎症指标 TNF- α 及 ECP 降低,产生抗炎作用,且未发现明显不良反应。

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1199-1200.
- [2] Borish L, Aarons A, Rumbly J, et al. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97(6):1288-1296.
- [3] 邵征洋,许先科,王孙尧,等. 清肺饮对呼吸道合胞病毒感染大鼠血清嗜酸细胞阳离子蛋白和免疫球蛋白 E 的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(6):345-347.
- [4] 辛晓峰,夏锡荣,齐铭,等. 小剂量茶碱对哮喘患者血清嗜酸细胞阳离子蛋白和可溶性白细胞介素 2 受体浓度的影响. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(11):684-685.
- [5] 李秋根,刘江红,郭德华,等. 检测哮喘患者诱导痰嗜酸粒细胞和嗜酸粒细胞阳离子蛋白及其意义. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(3):149.
- [6] 蔡永敏,任玉让,王黎,等. 最新中药药理与临床应用. 北京:华夏出版社,1999:516.
- [7] 林建海,刘宝路. 平喘中药对致敏性哮喘豚鼠气道的作用. *上海医学*, 1996, 19(11):638.
- [8] 聂奇森,滕建文,黄丽,等. 桂枝中抗过敏活性成分的研究. *时珍国医国药*, 2008, 19(7):1594-1596.
- [9] 杨龙峰,张孔. 细辛脑注射液佐治呼吸相关肺炎疗效观察. *实用临床医药杂志*, 2007, 11(3):68-70.
- [10] 蔡宛如,钱华,朱渊红. 芍药甘草汤平喘和抗过敏作用的实验研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2000, 7(6):341-342.

(收稿日期:2010-08-17)

(本文编辑:李银平)