

槐杞黄颗粒联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究

刘雅娟¹, 曹译丹¹, 赵 强², 刘 鑫^{1*}

1. 吉林大学第一医院 药学部, 吉林 长春 130021

2. 吉林大学第一医院 儿科, 吉林 长春 130021

摘要: **目的** 探讨槐杞黄颗粒联合布地奈德气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年1月吉林大学第一医院儿科收治的咳嗽变异性哮喘患儿106例进行回顾性分析,根据治疗方法的不同将患儿分为对照组和治疗组,每组各53例。对照组吸入布地奈德气雾剂, <2岁: 100 µg/次, ≥2岁: 200 µg/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服槐杞黄颗粒, 2~3岁: 5 g/次, 3~12岁: 10 g/次, 2次/d。两组患儿均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的肺功能指标、免疫功能指标、血清免疫球蛋白 E (IgE) 和细胞因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为83.0%、90.6%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组肺活量 (FVC)、第一秒呼出气体容积 (FEV1)、FEV1/FVC 均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些肺功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 水平均显著下降, CD^{8+} 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平显著升高, IgE、白细胞介素-4 (IL-4) 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 槐杞黄颗粒联合布地奈德气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效,可改善患儿肺功能,调节免疫功能,降低复发率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 槐杞黄颗粒; 布地奈德气雾剂; 儿童咳嗽变异性哮喘; 肺功能; 免疫功能; 细胞因子

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0832-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.025

Clinical study on Huaiqihuang Granules combined with budesonide in treatment of cough variant asthma in children

LIU Ya-juan¹, CAO Yi-dan¹, ZHAO Qiang², LIU Xin¹

1 Department of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

2 Department of Pediatrics, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Huaiqihuang Granules combined with Budesonide Aerosol in treatment of cough variant asthma in children. **Methods** Children (106 cases) with cough variant asthma in the First Hospital of Jilin University from January 2016 to January 2017 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 53 cases. Children in the control group were inhalation administered with Budesonide Aerosol, ages < 2 years: 100 µg/time, ages ≥ 2 years: 200 µg/time, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Huaiqihuang Granules on the basis of the control group, 2 years ≤ ages < 3 years: 5 g/time, 3 years ≤ ages < 12 years: 10 g/time, twice daily. Children in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function indexes, immune function indexes, serum IgE, and cytokine levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.0% and 90.6%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FVC, FEV1, and FEV1/FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2017-08-23

作者简介: 刘雅娟 (1983—), 女, 吉林省长春市人, 药师, 硕士, 研究方向: 临床合理用药。Tel: 13944858877 E-mail: ffk551@126.com

*通信作者 刘 鑫, 女, 主管药师, 研究方向: 临床合理用药研究。E-mail: 244321747@qq.com

levels of CD^{4+} and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups were significantly decreased, but the levels of CD^{8+} in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ in two groups were significantly increased, but the levels of IgE and IL-4 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Huaqihuang Granules combined with Budesonide Aerosol has clinical curative effect in treatment of cough variant asthma in children, can improve pulmonary function, regulate immune function, and decrease recurrence rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Huaqihuang Granules; Budesonide Aerosol; cough variant asthma; pulmonary function; immune function; cytokine level

咳嗽变异性哮喘是一种常见的呼吸道疾病,多发生于儿童,主要是炎性介质使呼吸道发生慢性炎症,引起气道广泛狭窄,促使呼吸阻力增加,导致慢性干咳^[1]。其临床症状主要为反复、持续的咳嗽,严重时还会进展为哮喘。小儿的机体尚未发育完善,若未得到及时治疗,对患儿的睡眠、生活、生长发育带来不利影响。研究表明,布地奈德可显著改善小儿咳嗽变异性哮喘的咳嗽情况^[2]。槐杞黄颗粒可有效防治儿童支气管哮喘,显著提高免疫球蛋白 G (IgG) 水平和各免疫细胞水平,改善免疫功能^[3]。为了探讨布地奈德联合槐杞黄颗粒治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果观察及对免疫功能的影响,本研究选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月吉林大学第一医院儿科收治的 106 例咳嗽变异性哮喘患儿进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月吉林大学第一医院儿科收治的咳嗽变异性哮喘患儿 106 例进行回顾性分析。其中男 63 例,女 43 例;年龄 3~12 岁,平均 (5.83 ± 2.14) 岁;病程 2~9 个月,平均 (5.88 ± 2.25) 个月;严重程度:轻度间歇性 33 例,轻度持续性 52 例,重度持续性 21 例。所有患儿经过影像学检查均符合儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)中的相关诊断标准^[4]。本研究经医院伦理委员会批准,且患儿家属签订知情同意书。

排除标准:近 1 个月内使用过糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂;急性呼吸道感染;其他原因引起的慢性咳嗽;严重心血管疾病;严重肝肾功能不全;对研究药物过敏。

1.2 分组与治疗方法

根据治疗方法的不同将患儿分为对照组和治疗组,每组各 53 例。对照组男 32 例,女 21 例;年龄

3~11 岁,平均年龄 (5.76 ± 2.04) 岁;病程 2~9 个月,平均病程 (5.85 ± 2.15) 个月;严重程度:轻度间歇性 17 例,轻度持续性 25 例,重度持续性 11 例。治疗组男 31 例,女 22 例;年龄 3~12 岁,平均年龄 (5.81 ± 2.13) 岁;病程 3~9 个月,平均病程 (5.91 ± 2.34) 个月;严重程度:轻度间歇性 16 例,轻度持续性 27 例,重度持续性 10 例。两组患儿性别、年龄、病程等基线资料差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均行基础治疗,包括止咳、抗炎、支气管扩张、抗过敏等。对照组吸入布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司生产,规格 0.1 mg/揿,产品批号 130415), <2 岁:100 μ g/次, ≥ 2 岁:200 μ g/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司生产,规格 10 g/袋,产品批号 20150720),2~3 岁:5 g/次,3~12 岁:10 g/次,2 次/d。两组患儿均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[4]

显效:治疗 1 周内,咳嗽等症状消失,3 个月内无复发;有效:治疗 1 周内,咳嗽等症状有所缓解,1 个月内消失,3 个月内无复发;无效:治疗 1 周内,咳嗽等症状没有任何好转,甚至加重,或在治疗 1 个月后症状仍然存在。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能指标 采用比利时麦迪原装进口 HYP AIR 肺功能检测仪检测用力肺活量(FVC)、第一秒呼出气体容积(FEV1)、FEV1/FVC,患者通过定量吸雾器吸入药物 400 μ g,休息 20 min,重复检测肺功能指标,最后取平均值。

1.4.2 免疫功能指标 采用美国 BD FACSCalibur 流式细胞仪检测 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 水平。

1.4.3 血清免疫球蛋白 E (IgE) 和细胞因子 采用

酶联免疫法检测 IgE、 γ -干扰素 (IFN- γ) 和白细胞介素-4 (IL-4) 水平, 试剂盒均购自武汉明德生物科技股份有限公司。

1.5 不良反应和复发情况观察

治疗过程中, 观察两组患儿发生的不良反应, 包括腹泻、咽喉不适等, 并对两组患儿进行 6 个月的随访, 记录患儿的复发情况。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对结果进行统计学分析, 计量资料用 t 检验方法检验; 计数资料用 χ^2 检验方法检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 24 例, 总有效率为 83.0%; 治疗组显效 25 例, 有效 23 例, 总有效率为 90.6%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FVC、FEV1、FEV1/FVC 均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些肺功能指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 水平均显著下降, CD^{8+} 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些免疫功能指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 IgE 和细胞因子水平比较

治疗后, 两组 IFN- γ 水平显著升高, IgE、IL-4 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	20	24	9	83.0
治疗	53	25	23	5	90.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

Table 2 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

组别	观察时间	FVC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%
对照	治疗前	2.72 ± 0.38	1.58 ± 0.35	48.06 ± 5.57
	治疗后	$3.46 \pm 0.41^*$	$2.88 \pm 0.49^*$	$66.12 \pm 6.64^*$
治疗	治疗前	2.69 ± 0.34	1.56 ± 0.31	47.52 ± 5.13
	治疗后	$4.01 \pm 0.45^{*\Delta}$	$3.29 \pm 0.47^{*\Delta}$	$75.28 \pm 7.35^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

组别	观察时间	$CD^{4+}/\%$	$CD^{8+}/\%$	CD^{4+}/CD^{8+}
对照	治疗前	46.19 ± 4.86	20.14 ± 2.94	2.19 ± 0.38
	治疗后	$45.14 \pm 5.02^*$	$21.05 \pm 2.16^*$	$2.36 \pm 0.26^*$
治疗	治疗前	46.81 ± 5.17	19.85 ± 3.15	2.14 ± 0.36
	治疗后	$40.35 \pm 4.62^{*\Delta}$	$24.36 \pm 2.76^{*\Delta}$	$1.49 \pm 0.15^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 IgE 和细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)
Table 4 Comparison on serum IgE and cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	观察时间	IgE/(IU·mL ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	295.47 $\pm$ 100.48	30.85 $\pm$ 9.82	13.97 $\pm$ 5.03
	治疗后	173.92 $\pm$ 51.36*	54.71 $\pm$ 17.24*	9.77 $\pm$ 1.92*
治疗	治疗前	291.52 $\pm$ 102.35	31.07 $\pm$ 10.36	13.15 $\pm$ 4.97
	治疗后	136.18 $\pm$ 45.28* [▲]	61.28 $\pm$ 15.39* [▲]	8.49 $\pm$ 1.58* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应和复发情况比较

治疗期间,两组患儿均未发生明显的不良反应,仅治疗组有 3 例患儿出现轻微腹泻,经对症处理后缓解。

随访 6 个月,对照组有效随访的 44 例中有 12 例复发,复发率为 27.3%;治疗组有效随访的 48 例有 2 例复发,复发率为 4.2%,两组复发率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是一种免疫变态疾病,其发病机制较为复杂,与哮喘类似,目前认为小儿咳嗽变异性哮喘是由肥大细胞、嗜酸性细胞、淋巴 T 细胞促使呼吸道发生慢性炎症,而气道具有高反应性的特点,严重时可将患儿的气道堵塞,最主要的症状就是反复发作的长期干咳^[5]。因此,临床治疗咳嗽变异性哮喘主要针对气道炎症和高反应性的病理改变。

布地奈德属于一种糖皮质激素药物,具有高效的局部抗炎作用。在临床上布地奈德是治疗支气管哮喘、哮喘性慢性支气管炎的首选药。槐杞黄颗粒主要组方为槐耳菌质、枸杞和黄精,具有滋肝补肾、补精益气、养心润肺功效,对机体的免疫功能具有双向调节作用,其既可增强机体免疫力,又可通过提高辅助性 T 细胞 Th1/Th2 比值,使肥大细胞膜稳定,进而产生抗体封闭的效果,导致减少 IgE 的合成,使肥大细胞脱颗粒减弱,降低呼吸道高反应性,最终产生抗过敏效果^[6]。张红艳等^[7]研究表明,槐杞黄颗粒有效改善咳嗽变异性哮喘患儿体液免疫和细胞免疫,可调节 Th1/Th2 的细胞免疫平衡,有利于促进患儿免疫功能的提高,改善预后。本研究结果显示,治疗组的总有效率 (90.6%) 显著高于对照组 (83.0%) ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者的肺功能指标 (FVC、FEV1、FEV1/FVC) 改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/

CD⁸⁺水平显著低于对照组,而 CD⁸⁺水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。提示布地奈德气雾剂与槐杞黄颗粒联合,分别通过不同的作用机制,产生互补作用,在提高治疗效果的同时,改善患儿的免疫状态,提高预后。

对正常人来说,CD⁴⁺/CD⁸⁺比值的正常范围为 1.4~2,本研究结果中,两组患儿治疗前 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值分别为 (2.14 $\pm$ 0.36)、(2.19 $\pm$ 0.38),均大于 2,提示机体的免疫状态发生紊乱。有研究表明^[8],咳嗽变异性哮喘患儿血清 IgE 水平明显高于健康组,且 IgE 与 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺表现出正相关关系,而与 CD⁸⁺表现出负相关关系。Th1 和 Th2 细胞可特异性分泌 IFN- γ 、IL-4 等细胞因子,它们均参与咳嗽变异性哮喘患儿的气道炎症反应,IL-4 水平的上升可诱发哮喘,因此,通过调节 T 细胞亚群、免疫球蛋白、细胞因子水平有利于促进 Th1/Th2 平衡的恢复,对于咳嗽变异性哮喘的预后有重要意义。郭妍妍^[9]研究表明,加用槐杞黄颗粒的治疗组临床疗效并未明显提高,但是患儿的咳嗽缓解、消失时间以及肺功能改善情况、IgE、T 细胞亚群等均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。汤景平^[10]研究表明,加用槐杞黄颗粒后,治疗组咳嗽消退时间、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgE)、T 细胞亚群、细胞因子 (IFN- γ 、IFN- γ /IL-4) 均显著改善 ($P < 0.05$)。本研究中,治疗组血清 IFN- γ 水平显著高于对照组,而 IgE 和 IL-4 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患儿复发率 (4.2%) 明显低于对照组 (27.3%) ($P < 0.05$)。且两组患者均未发生明显的不良反应。提示经过布地奈德与槐杞黄颗粒联合治疗后,患儿的免疫状态得到有效改善,且无明显的不良反应。

综上所述,槐杞黄颗粒联合布地奈德气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效,可改善患儿肺功能,调节免疫功能,降低复发率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴艳玲, 张海邻. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治进展 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 314-317.
- [2] 鲁 萍, 齐志业, 莫亚雄, 等. 布地奈德雾化吸入治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析 [J]. 昆明医学院学报 2011, 32(8): 66-68.
- [3] 黄 晗, 张向峰, 卢红霞. 槐杞黄颗粒防治儿童支气管哮喘的效果及其对免疫功能的影响 [J]. 中国医药, 2016, 11(9): 1367-1371.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [5] 余思捷, 代继宏. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展 [J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(6): 64.
- [6] 张书琳. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(1): 114-116.
- [7] 张红艳, 赵淑景, 田 菲. 槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘对免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群及细胞因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 404-407.
- [8] 王 鑫, 马春艳, 张亚京, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 Th1/Th2 表达及肺功能变化的临床意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(6): 39-43.
- [9] 郭妍妍. 槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床观察 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(3): 25-28.
- [10] 汤景平. 槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘的疗效及其对机体免疫功能的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(6): 22-25.