

麻黄定喘汤辅助治疗对过敏性哮喘患儿气道炎症、重塑及Th1/Th2失衡的调节作用

马永胜, 周峰然, 史曼曼
(临沂市中医医院, 山东临沂 276000)

摘要:【目的】探讨麻黄定喘汤辅助治疗对过敏性哮喘患儿气道炎症、重塑及辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)失衡的调节作用。【方法】将126例痰热壅肺型急性发作期过敏性哮喘患儿随机分为观察组与对照组, 每组各63例。对照组给予常规西医治疗, 观察组在对照组的基础上加用麻黄定喘汤治疗, 总疗程为14 d。观察2组患儿治疗前后肺功能指标[第一秒用力呼气量(FEV1)和峰值呼气流速(PEF)]、气道炎症指标[痰液中的中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞数、单核细胞百分比和白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、气道重塑指标[气道管壁面积(WA)、气道管腔面积(LA)、气道总面积(TA)]以及Th1/Th2细胞因子[干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素4(IL-4)]水平的变化情况, 并评价2组患儿的临床疗效和安全性。【结果】(1)疗效方面, 治疗14 d后, 观察组的总有效率为93.65%(59/63), 对照组为80.95%(51/63), 组间比较(χ^2 检验), 观察组的疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。 (2)肺功能指标方面, 治疗后, 2组患儿的肺功能指标FEV1和PEF值均较治疗前显著升高($P < 0.01$), 且观察组的升高幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。 (3)气道炎症指标方面, 治疗后, 2组患儿痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比和IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 淋巴细胞百分比均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组对痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比和IL-6、TNF- α 水平的降低幅度及对淋巴细胞百分比的升高幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。 (4)气道重塑指标方面, 治疗后, 2组患儿的WA值均较治疗前降低($P < 0.05$), LA、TA值均较治疗前升高($P < 0.05$), 且观察组对WA值的降低幅度及LA、TA值升高幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。 (5)Th1/Th2细胞因子方面, 治疗后, 2组患者的血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 血清IL-4水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值的升高幅度及对血清IL-4水平的降低幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。 (6)安全性方面, 2组患儿治疗期间均未见严重不良反应, 心电图、血常规、肝功能检查及心率、血压等安全性指标均未见明显异常。【结论】麻黄定喘汤有助于缓解过敏性哮喘患儿气道炎症、重塑, 调节Th1/Th2失衡, 改善患儿肺功能, 疗效肯定, 安全性好。

关键词: 麻黄定喘汤; 痰热壅肺型; 过敏性哮喘; 气道炎症; 气道重塑; Th1/Th2失衡

中图分类号: R259.755

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)06-1479-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.06.016

Regulatory Effect of *Mahuang Dingchuan* Decoction Adjuvant Therapy on Airway Inflammation, Airway Remodeling and Th1/Th2 Imbalance in Children with Allergic Asthma

MA Yong-Sheng, ZHOU Feng-Ran, SHI Man-Man

(Linyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Linyi 276000 Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the regulatory effect of *Mahuang Dingchuan* Decoction on airway inflammation, airway remodeling and imbalance of helper T cell 1(Th1)/ helper T cell 2 (Th2) in children with allergic asthma.

Methods A total of 126 children with allergic asthma of phlegm-heat obstructing the lung type at acute attack stage were randomly divided into observation group and control group, with 63 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was treated with *Mahuang Dingchuan* Decoction on the basis of treatment for the control group. The total course of treatment for the two groups covered

收稿日期: 2023-09-19

作者简介: 马永胜(1988-), 男, 硕士, 主治中医师; E-mail: me5857928@163.com

通信作者: 周峰然(1973-), 男, 硕士, 主任中医师; E-mail: zfr17532882653@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81970865)

14 days. Before and after treatment, the two groups were observed in the changes of lung function indicators of forced expiratory volume in one second (FEV1) and peak expiratory flow (PEF), airway inflammation indicators of neutrophil count, lymphocyte count, eosinophil count, monocyte percentage and levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the sputum, airway remodeling indicators of airway wall area (WA), airway lumen area (LA) and airway total area (TA), and levels of Th1/Th2 cytokines of gamma-interferon (IFN- γ) and interleukin 4 (IL-4). After treatment, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After 14 days of treatment, the total effective rate of the observation group was 93.65% (59/63), and that of the control group was 80.95% (51/63). The intergroup comparison (tested by chi-square test) showed that the efficacy of the observation group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.05$). (2) After treatment, the values of pulmonary function indicators of FEV1 and PEF in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$), and the increase in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (3) The analysis of airway inflammation indicators showed that the percentages of neutrophils, eosinophils and monocytes and the levels of IL-6 and TNF- α in the sputum of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the percentage of lymphocytes was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). The decrease of the percentages of neutrophils, eosinophils and monocytes and the levels of IL-6 and TNF- α in the sputum as well as the increase of the percentage of lymphocytes in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (4) After treatment, the value of airway remodeling indicator of WA in the two groups was lower ($P < 0.05$) and the values of LA and TA were higher than those before treatment ($P < 0.05$). The decrease of WA value and the increase of LA and TA values in the observation group were significantly superior to those in the control group ($P < 0.05$). (5) The observation of Th1 / Th2 cytokines showed that the serum IFN- γ level and IFN- γ / IL-4 ratio in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum IL-4 level was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). The increase of serum IFN- γ level and IFN- γ /IL-4 ratio and the decrease of serum IL-4 level in the observation group were significantly superior to those in the control group ($P < 0.05$). (6) No serious adverse reactions were found in the two groups during the treatment, or no obvious abnormalities were found in the safety indicators such as electrocardiogram, blood routine test, liver function examination, heart rate and blood pressure. **Conclusion** *Mahuang Dingchuan* Decoction is beneficial to alleviating airway inflammation and airway remodeling in children with allergic asthma, regulating Th1/Th2 imbalance, and improving lung function in children, with definite effective and high safe.

Keywords: *Mahuang Dingchuan* Decoction; phlegm-heat obstructing the lung type; allergic asthma; airway inflammation; airway remodeling; Th1/Th2 imbalance

哮喘是一种以慢性气道炎症为病理特点的异质性疾病, 临床表现为反复发作的气促、喘息、咳嗽、胸闷等^[1]。目前全球约有3.34亿哮喘患者, 且其发病率以每10年大约20%~25%的速率增长, 预计到2025年全球哮喘患者数将增至4亿^[2]。过敏性哮喘 (allergic asthma, AS) 为最常见的哮喘表型, 占哮喘的60%~80%^[3]。过敏性哮喘的临床治疗以控制症状为主, 经支气管舒张剂、糖皮质激素、白三烯拮抗剂、抗炎抗过敏药物等规范化治疗后,

约80%的患者可达临床控制, 但仍有部分患者疗效欠佳^[4]。近几十年来, 国内医学工作者对过敏性哮喘的中医研究取得了较大进展。

根据过敏性哮喘的临床表现, 可将其归属于中医学的“哮病”“喘证”等范畴。清代名医李用粹在《证治汇补》中指出, 哮喘多因内伏痰饮、感邪引触而发, 故其发病常见于外感寒邪、内有痰饮阻肺, 外邪布散于肌表而阻滞阳气、郁久化热, 从而形成痰热壅肺证, 因此该证型于临床中

较为多见^[5]。本研究选用的麻黄定喘汤出自《张氏医通》卷十三,其组方包括麻黄、杏仁、款冬花、桑白皮、紫苏子、甘草、黄芩、半夏等,具清热化痰、宣肺平喘之效^[6]。已有基础和临床研究^[7-8]表明,麻黄定喘汤对于哮喘有一定改善作用,但既往研究多为小样本的初步探索阶段,结论可靠度略显不足,仍有待高质量的研究来探索其疗效及药效机制。已知过敏性哮喘与慢性炎症有关,反复慢性炎症所致的气道重塑是过敏性哮喘病情进展的重要病理因素,过敏性哮喘患者气道重塑过程中常伴随着气道炎症^[9]。此外,多项研究^[10-11]已证实辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)失衡后Th2活化亢进在过敏性哮喘发病中发挥重要作用。因此,本研究拟观察麻黄定喘汤辅助治疗对痰热壅肺型过敏性哮喘患儿气道炎症、重塑及Th1/Th2失衡的影响,以期为过敏性哮喘的临床治疗提供参考依据,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 经医院医学伦理委员会审核批准后,收集2020年8月~2022年8月临沂市中医医院收治的126例痰热壅肺型急性发作期过敏性哮喘患儿为研究对象,根据就诊先后顺序,采用随机数字表法将患儿随机分为观察组和对照组,每组各63例。

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》^[12]中急性发作期过敏性哮喘诊断标准。(2)中医辨证标准:参照《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》^[13],中医辨证为痰热壅肺型:①喘促、气急,或胸闷、气短,或咳嗽;②痰黏稠或黄;③口渴喜冷饮或发热;④大便干;⑤舌质红,苔黄或黄腻,脉数或滑数。具备①+②,加③④⑤中的任意两项,即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述急性发作期过敏性哮喘诊断标准;②中医证型为痰热壅肺型;③病情处于轻中度;④年龄为4~12岁;⑤无其他呼吸系统疾病;⑥病历资料完整;⑦监护人知情并签署了相关知情同意书的患儿。

1.4 排除标准 ①合并严重肝、肾、心、脑功能障碍以及凝血功能障碍、恶性肿瘤、免疫系统疾病的患儿;②精神异常患儿;③对受试药物过敏的患儿;④入组前72 h内使用抗胆碱能药物、支

气管扩张剂等的患儿。

1.5 脱落、剔除标准 ①依从性差,不能坚持治疗的患儿;②治疗过程中发生严重不良反应,研究者认为不适宜继续接受试验的患儿;③试验期间自行退出研究的患儿。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 给予常规西医治疗。①博利康尼(阿斯利康制药有限公司生产,批准文号:国药准字H32022694;规格:5 mg:2 mL),压缩雾化吸入,患儿体质量 ≤ 20 kg时,每次2.5 mg,每天2次;患儿体质量 > 20 kg时,每次5 mg,每天2次。②普米克令舒(鲁南贝特制药有限公司生产,批准文号:国药准字H20083330;规格:1 mg:2 mL),压缩雾化吸入,每次1 mg,每天2次。③孟鲁司特钠咀嚼片(石药集团欧意药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20203048;规格:5 mg/片),每晚睡前嚼服1片。总疗程为14 d。

1.6.2 观察组 在对照组的基础上给予麻黄定喘汤治疗。方药组成:麻黄6 g、杏仁10 g、厚朴6 g、款冬花10 g、桑白皮10 g、紫苏子10 g、甘草6 g、黄芩10 g、半夏10 g、银杏10枚。每天1剂,常规煎取药汁300 mL,分早中晚3次温服。总疗程为14 d。

1.7 观察指标及疗效评价标准

1.7.1 肺功能指标检测 采用Master Screen Difusion型肺功能检测仪(上海聚慕医疗器械有限公司)测定患儿的第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)以及患儿的峰值呼气流速(peak expiratory flow, PEF)。分别于治疗前后各检测1次。

1.7.2 临床疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]制定疗效评价标准。①临床控制:患儿的哮喘症状缓解或者偶有轻度发作无需使用药物即可缓解,双肺听诊哮鸣音消失,FEV1(或PEF)增加量 $> 35\%$;②显效:患儿的哮喘症状明显减轻,双肺听诊哮鸣音消失或者偶及,FEV1(或PEF)增加量在 $25\% \sim 35\%$;③好转:患儿的哮喘症状有所减轻,双肺听诊哮鸣音较治疗前减少,FEV1(或PEF)增加量在 $15\% \sim 24\%$;④无效:患儿的FEV1(或PEF)、临床症状较治疗前无改善或加重。总有效率($\%$)=(临床控制例数+显效例数+好转例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.7.3 气道炎症指标检测 将4%高渗盐水进行超声雾化吸入,每个吸入间隔测定PEF值,如患儿PEF值降低 $\geq 20\%$ 则立即停止雾化,每5 min嘱其清洁口咽部(总诱导时间为20~30 min),指导患儿将痰咳入指定容器内,痰标本于60 min内处理。将收集到的痰液以2 000 r/min离心处理10 min(离心半径为10 cm),取上清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测痰上清液中的白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平,试剂盒分别购自南京莱富赛生物科技有限公司、武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。沉渣即刻涂片,进行HE染色,通过奥林巴斯超高倍显微镜BX53(上海普赫光电科技有限公司)观察并计数中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比。分别于治疗前后各检测1次。

1.7.4 气道重塑指标检测 采用SOMATOM Definition AS 64层螺旋CT机(日本西门子公司)检测患儿的气道管壁面积(wall area, WA)、气道管腔面积(lumen area, LA)、气道总面积(total area, TA)。分别于治疗前后各检测1次。

1.7.5 Th1/Th2细胞因子水平测定 收集患儿的空腹外周静脉血2 mL,3 000 r/min离心处理15 min(离心半径为10 cm),取上层血清,采用ELISA法检测血清中的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)水平,计算

IFN- γ /IL-4比值,试剂盒分别购自上海酶研生物科技有限公司、武汉华美生物工程有限公司。分别于治疗前后各检测1次。

1.7.6 安全性评估 观察2组患儿治疗过程中的不良反应发生情况,评价2组治疗方案的安全性。

1.8 统计方法 应用SPSS 24.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料(均符合正态分布和方差齐性要求)以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对设计 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿基线资料比较 对照组63例患儿中,男性40例,女性23例;平均年龄为(7.50 ± 1.42)岁;平均病程为(2.81 ± 0.64)d。观察组63例患儿中,男性38例,女性25例;平均年龄为(7.13 ± 1.38)岁;平均病程为(2.64 ± 0.59)d。2组患儿的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患儿临床疗效比较 表1结果显示:治疗14 d后,观察组的总有效率为93.65%(59/63),对照组为80.95%(51/63),组间比较(χ^2 检验),观察组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组过敏性哮喘患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of children with allergic asthma [例(%)]

组别	例数/例	临床控制	显效	好转	无效	总有效
对照组	63	7(11.11)	37(58.73)	7(11.11)	12(19.05)	51(80.95)
观察组	63	24(38.09)	30(47.62)	5(7.94)	4(6.35)	59(93.65) ^①
χ^2 值						4.581
P 值						0.032

注:① $P < 0.05$,与对照组比较

2.3 2组患儿治疗前后肺功能指标比较 表2结果显示:治疗前,2组患儿肺功能指标FEV1和PEF值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患儿的肺功能指标FEV1和PEF值均较治疗前显著升高($P < 0.01$),且观察组的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2组患儿治疗前后气道炎症指标比较 表3结

果显示:治疗前,2组患儿痰液中的中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比及IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患儿痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比和IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),淋巴细胞百分比均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且观

表2 2组过敏性哮喘患儿治疗前后肺功能指标比较
Table 2 Comparison of lung function indicators between the two groups of children with allergic asthma before and after treatment [$\bar{x} \pm s$, ($L \cdot s^{-1}$)]

组别	时间	例数/例	FEV1	PEF
对照组	治疗前	63	1.21 ± 0.26	2.42 ± 0.59
	治疗后	63	1.35 ± 0.32 ^①	3.03 ± 0.75 ^①
	<i>t</i> 值		2.695	5.073
	<i>P</i> 值		0.008	<0.001
观察组	治疗前	63	1.23 ± 0.25	2.38 ± 0.57
	治疗后	63	1.56 ± 0.38 ^{①②}	3.47 ± 0.86 ^{①②}
	<i>t</i> 值		5.758	8.385
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: FEV1: 第一秒用力呼气量; PET: 峰值呼气流速。
① $P < 0.01$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

察组对痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比和IL-6、TNF- α 水平的降低幅度及对淋巴细胞百分比的升高幅度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2组患儿治疗前后气道重塑CT影像学指标比较 表4结果显示: 治疗前, 2组患儿气道重塑CT影像学指标WA、LA、TA值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患儿的WA值均较治疗前降低($P < 0.05$), LA、TA值均较治疗前升高($P < 0.05$), 且观察组对WA值的降低幅度及LA、TA值升高幅度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 2组患儿治疗前后Th1/Th2细胞因子水平比较 表5结果显示: 治疗前, 2组患儿血清IL-4、IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患者的血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 血清IL-4水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值的升高幅度及对血清IL-4水平的降低幅度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组过敏性哮喘患儿治疗前后气道炎症指标比较
Table 3 Comparison of airway inflammation indicators between the two groups of children with allergic asthma before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	中性粒细胞/%	嗜酸性粒细胞/%	单核细胞/%	淋巴细胞/%	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照组	治疗前	63	61.49 ± 7.43	18.29 ± 3.32	6.55 ± 1.52	4.64 ± 1.12	208.17 ± 29.21	65.30 ± 9.34
	治疗后	63	43.71 ± 5.72 ^①	8.73 ± 2.01 ^①	4.49 ± 0.97 ^①	31.27 ± 4.63 ^①	87.51 ± 11.62 ^①	44.62 ± 7.33 ^①
观察组	治疗前	63	60.45 ± 7.37	17.40 ± 3.48	6.53 ± 1.60	4.70 ± 1.09	207.33 ± 28.40	64.23 ± 9.56
	治疗后	63	41.0 ± 4.29 ^{①②}	6.04 ± 1.32 ^{①②}	3.37 ± 0.63 ^{①②}	34.49 ± 5.56 ^{①②}	82.40 ± 9.63 ^{①②}	41.06 ± 5.29 ^{①②}

注: IL-6: 白细胞介素6; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α 。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

表4 2组过敏性哮喘患儿治疗前后气道重塑CT影像学指标比较

Table 4 Comparison of CT imaging parameters of airway remodeling between the two groups of children with allergic asthma before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mm²)

组别	时间	例数/例	LA	TA	WA
对照组	治疗前	63	11.25 ± 1.30	27.90 ± 2.61	17.66 ± 2.15
	治疗后	63	13.47 ± 2.28 ^①	32.11 ± 3.80 ^①	17.01 ± 3.63 ^①
观察组	治疗前	63	12.34 ± 1.19	26.64 ± 2.27	18.05 ± 2.26
	治疗后	63	15.63 ± 3.02 ^{①②}	34.47 ± 4.65 ^{①②}	14.62 ± 2.51 ^{①②}

注: WA: 气道管壁面积; LA: 气道管腔面积; TA: 气道总面积。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.7 安全性分析 2组患儿治疗期间均未见严重不良反应, 心电图、血常规、肝功能检查及心率、血压等安全性指标均未见明显异常。

3 讨论

过敏性哮喘为呼吸系统常见疾病之一, 多在接触螨虫、花粉、柳絮、动物毛发等过敏原后发作。儿童是过敏性哮喘患者中的重要群体, 过敏性哮喘的反复发作会对患儿生长发育造成一定影响, 若不积极治疗将增大其成年后哮喘发病风险, 因此, 从儿童时期开始积极防治过敏性哮喘有重要意义^[15]。目前, 大多数过敏性哮喘经规范化治疗后得到了较好控制, 但吸入性糖皮质激素、抗

表5 2组过敏性哮喘患儿治疗前后Th1/Th2细胞因子水平比较

Table 5 Comparison of Th1/Th2 cytokine levels between the two groups of children with allergic asthma before and after treatment

组别	例数/例	IL-4/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IFN- γ /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IFN- γ /IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	1.91 $\pm$ 0.45	1.23 $\pm$ 0.27 ^①	8.12 $\pm$ 2.03	10.26 $\pm$ 2.12 ^①	4.25 $\pm$ 1.02	8.34 $\pm$ 2.03 ^①
观察组	63	1.92 $\pm$ 0.42	0.82 $\pm$ 0.19 ^{①②}	8.15 $\pm$ 1.98	14.80 $\pm$ 3.37 ^{①②}	4.24 $\pm$ 0.97	18.05 $\pm$ 3.50 ^{①②}
<i>t</i> 值		0.128	9.856	0.084	9.050	0.056	19.048
<i>P</i> 值		0.897	<0.001	0.933	<0.001	0.955	<0.001

注: IFN- γ : 干扰素 γ ; IL-4: 白细胞介素4。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

胆碱能药物、 β_2 受体激动剂等常规用药并不能从根本上缓解气道重塑,且长期使用吸入性糖皮质激素带来的一系列副作用(如局部念珠菌感染、青光眼、骨质疏松、心动过速、高血糖等)也不容忽视^[16]。这些因素均使医学工作者需要积极寻找更加安全有效的药物。中药治疗过敏性哮喘历史悠久,毒副作用小,效果持久稳定,价格低廉,受到了临床的广泛关注。有研究^[17]表明,中药可减轻过敏性哮喘模型小鼠的气道高反应性、气道重塑及气道炎症等,并具备免疫调节功能,说明中药在临床过敏性哮喘防治方面有一定优势。

根据过敏性哮喘的临床表现,可将其归属于中医学“哮喘”“喘证”等范畴,“宿痰伏肺”为其主要病理基础,而且小儿为纯阳之体,受外邪侵袭易从阳化热,或过食肥甘厚味,易热自内生,痰从热化,痰热蕴肺而引发哮喘。故临证治疗常以开宣肺气、止咳平喘、清热化痰为原则。本研究选用麻黄定喘汤治疗痰热壅肺型过敏性哮喘,取得较好疗效,方中的麻黄性温,味辛、微苦,具有宣肺平喘之效,为君药;紫苏子和杏仁降气化痰,黄芩和桑白皮清降肺热,为臣药;款冬花润肺止咳,厚朴和半夏可燥湿化痰、宽中理气,银杏敛肺定喘,为佐药;甘草和中缓急、调和药性,为使药。诸药合用,共奏宣肺平喘、清热化痰之功效。现代药理研究^[18-21]表明,款冬花总倍半萜可通过抑制 p65 NF- κ B 过度激活,减少炎症因子分泌,进一步缓解哮喘炎症;银杏黄酮可抑制哮喘模型大鼠肺组织内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达,抑制支气管壁增厚,减轻气道重塑;厚朴麻黄汤可通过调控瞬时受体电位通道蛋白 V1 (instantaneous

receptor potential channel protein V1, TRPV1)表达以及下调 Th2 相关细胞因子水平,降低哮喘小鼠气道反应性,并改善其气道炎症;麻黄定喘汤可通过调节高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)/Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/核转录因子 kappaB (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路,减轻哮喘豚鼠气道炎症,改善抑制杯状细胞增生以及胶原纤维沉积,下调支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 13 (IL-13) 水平。本研究结果显示,治疗 14 d 后,观察组的总有效率为 93.65% (59/63),对照组为 80.95% (51/63),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且 2 组患儿治疗期间均未见严重不良反应,提示麻黄定喘汤治疗儿童过敏性哮喘具有较高的有效性和安全性。

肺功能是评价过敏性哮喘病情程度以及估计用药剂量的常用指标,在过敏性哮喘诊治中有重要应用价值^[22]。本研究在常规西医治疗基础上加用麻黄定喘汤,观察治疗前后患儿第一秒用力呼气量 (FEV1) 以及峰值呼气流速 (PEF) 的变化情况,发现麻黄定喘汤可有效改善患儿肺功能,相较于单纯西医治疗的效果更好。全球哮喘防治倡议 (The Global Initiative for Asthma, GINA) 指出过敏性哮喘的本质为气道炎症,该过程涉及多种细胞、介质共同参与,其中嗜酸性粒细胞介导的炎症浸润是气道炎症形成的中心环节,此外,中性粒细胞、单核细胞等炎性细胞及白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎性介质也在过敏性哮喘气道炎症形成中起协同作用^[23]。本研究结果显示,治疗后,2 组患儿痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比及 IL-6、TNF- α 水平

均较治疗前明显降低($P < 0.05$),淋巴细胞百分比均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且观察组对痰液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞百分比及IL-6、TNF- α 水平的降低幅度及对淋巴细胞百分比的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。上述结果说明麻黄定喘汤有助于减轻过敏性哮喘患儿的气道炎症。

气道重塑是过敏性哮喘标志性病理变化,常表现气道平滑肌增厚、细胞外基质沉积、杯状细胞增生等气道结构功能改变,而这种改变引起的气道高反应性、气流不可逆性受限、肺功能异常是过敏性哮喘反复发作的关键因素,故有效阻止气道重塑对于减少过敏性哮喘反复发作具有重要意义^[24]。气道管壁面积(WA)、气道管腔面积(LA)、气道总面积(TA)是评估过敏性哮喘气道重塑的CT影像学指标^[25]。本研究结果显示,治疗后,2组患儿的WA值均较治疗前降低($P < 0.05$),LA、TA值均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组对WA值的降低幅度及对LA、TA值的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示麻黄定喘汤在缓解过敏性哮喘患儿气道重塑方面有显著效果。

有研究^[26-27]认为,Th1/Th2失衡可导致过敏性哮喘气道炎症及重塑,二者形成后可持续存在于体内,进而引起过敏性哮喘反复发作。Th1、Th2特征性细胞因子分别是干扰素 γ (IFN- γ)和IL-4,二者在过敏性哮喘发病和发展中从正反两方面发挥调控作用^[28]。本研究结果显示,治疗后,2组患者的血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值均较治疗前明显升高($P < 0.05$),血清IL-4水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组对血清IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4比值的升高幅度及对血清IL-4水平的降低幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示麻黄定喘汤可调节过敏性哮喘患儿外周血Th1/Th2失衡,即降低IL-4水平和升高IFN- γ 水平。

综上所述,麻黄定喘汤治疗儿童过敏性哮喘的效果显著,其治疗作用可能是通过缓解气道炎症、气道重塑及调节体内Th1/Th2失衡来实现的。但本次研究病例数较少,且观察时间较短,故确切的结论有待今后进一步深入研究加以证实。

参考文献:

- [1] CAAS J A, POZO V, RODRIGO-MUOZ J M, et al. Role of miR-185-5p as modulator of periostin synthesis and smooth muscle contraction in asthma[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(2): 1498-1508.
- [2] 张新梅,付仲霞,刘玉婷,等.城市空气污染与儿童哮喘发病流行病学调查分析[J].内科,2016,11(4):4-12.
- [3] GENG B, DIXON A E, KO J, et al. Impact of body mass index on omalizumab response in adults with moderate-to-severe allergic asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2022, 7(8): 1123-1125.
- [4] MEAKIN A S, MORRISON J L, BRADSHAW E L, et al. Identification of placental androgen receptor isoforms in a sheep model of maternal allergic asthma[J]. Placenta, 2021, 8(1): 104-106.
- [5] 包春春,陈远彬,吴蕾,等.232例成人过敏性哮喘急性发作期患者中医证候分布及特征研究[J].中医杂志,2022,63(3):56-59.
- [6] 秦钰,郝华,洪天一,等.麻黄定喘汤对咳嗽变异性哮喘模型小鼠Th1/Th2类细胞因子水平的影响[J].延边大学医学学报,2011,34(4):33-36.
- [7] 孟庆玲,姜京植,李良昌,等.麻黄定喘汤通过调控NLRP3炎症小体改善咳嗽变异性哮喘豚鼠气道炎症[J].中国免疫学杂志,2023,39(3):68-70.
- [8] 李红子,廷光海,郑明显.朝医麻黄定喘汤治疗咳嗽变异性哮喘肺功能分析[J].中国民族医药杂志,2012,18(4):24-26.
- [9] 胡蔚,李岚.枇杷叶提取物对卵清蛋白诱导的哮喘小鼠气道炎症和重塑的影响[J].中国现代应用药学,2021,7(19):221-225.
- [10] 胡佳,沈波.止嗽散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症反应及外周血Th1/Th2平衡的影响[J].世界中医药,2021,16(2):54-59.
- [11] 宋玮,李英,宋琼珠.哮喘患者Th1/Th2细胞因子水平变化及其临床意义[J].热带医学杂志,2022,10(7):22-23.
- [12] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《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[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 王雪艳,王梦娟,刘长山.儿童过敏性哮喘[J].中国临床医生杂志,2022,50(12):1402-1405.
- [16] 覃骊兰,钟海森,付晓,等.中医药治疗过敏性哮喘的组方规律分析[J].中华中医药学刊,2019,37(12):4-6.
- [17] 李重,程俊敏,彭红星,等.四逆汤抑制TLR4/NF- κ B信号通路改善过敏性哮喘小鼠气道重塑[J].中国中药杂志,2022,47(22):80-84.

- [18] 段亚辉, 秦雪梅, 李震宇. 款冬花总倍半萜对OVA致敏哮喘大鼠干预作用的代谢组学[J]. 药学学报, 2020, 8(10): 55-59.
- [19] 毛光宇, 巩建华, 关伟, 等. 银杏黄酮对哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 α 表达水平和气道重塑的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(11): 1674-1677, 1684.
- [20] 胡方媛, 范玉浩, 范欣生, 等. 厚朴麻黄汤对哮喘小鼠气道炎症及TRPA1, TRPV1 mRNA与蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 6-11.
- [21] 朴颖, 王重阳, 宋艺兰, 等. 朝医麻黄定喘汤对OVA诱导的过敏性哮喘豚鼠模型 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 6(5): 38-41.
- [22] 郑丽颖, 刘运秋, 耿贺梅, 等. 过敏性哮喘患者上下气道呼出气一氧化氮水平及与肺功能指标的相关性[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(22): 67-73.
- [23] 袁圣福. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入对哮喘急性发作患儿诱导痰液中炎性细胞及炎性介质的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(2): 34-36.
- [24] 张越, 佟训靓, 李艳, 等. 奥马珠单抗对过敏性哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(7): 67-71.
- [25] 张颖, 马瑶. 补肺益肾汤联合孟鲁司特对支气管哮喘缓解期患者SOD, GSH-Px及气道重塑的疗效研究[J]. 四川中医, 2021, 9(10): 39-46.
- [26] 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 热依拉·牙合甫, 韩利梅, 等. 支气管哮喘气道炎症表型与Th1/Th2和IgE的相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 43-50.
- [27] 李颖, 任炳臣, 韩晓庆, 等. 支气管哮喘患者血清MicroRNA-145水平表达与肺功能, 气道重塑及Th1/Th2平衡的关系分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 79(12): 2356-2359.
- [28] 赵红, 王长海, 魏亚强. 射干麻黄汤对哮喘大鼠气道炎症及外周血Th1/Th2平衡的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(3): 466-468.

【责任编辑：陈建宏】

中医综合治疗难治性突聋的临床疗效观察

肖琪^{1,2}, 张丹慧³, 刘蓬^{4,5}, 洪伟哲⁶, 何伟平^{4,5}, 郭华民⁴,
徐慧贤⁴, 刘景^{4,5}, 郭恩钦⁴

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 2. 广东省第二中医院白云院区体检中心, 广东广州 510405;
3. 佛山市高明区中医院耳鼻喉科, 广东佛山 528500; 4. 广州中医药大学第一附属医院耳鼻喉咽喉头颈外科,
广东广州 510405; 5. 广东省中医临床研究院耳鼻喉病研究所, 广东广州 510405;
6. 广州中医药大学附属中山中医院耳鼻喉科, 广东中山 528400)

摘要:【目的】观察中医综合治疗难治性突聋(即病程超过2周的突发性聋)的疗效, 并对可能影响预后的因素进行分析。【方法】回顾性分析2005年至2022年期间在广州中医药大学第一附属医院耳鼻喉科住院部接受治疗的405例难治性突聋患者, 经个体化辨证后进行中药内服、针灸治疗、耳穴贴压等中医综合治疗后的临床疗效, 分析不同病程、耳聋程度、听力曲线类型、既往治疗史、伴随症状及不同证型患者的疗效差异。【结果】405例难治性突聋患者中, 痊愈率为5.7%, 总有效率为28.1%; 其中, 轻度聋、低频下降型、既往未经治疗者疗效最好, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而不同病程、有无伴随症状及不同证型患者的疗效比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】中医综合治疗对难治性突聋具有一定疗效, 经西医常规治疗效果不佳的患者仍可从中医综合治疗中获益。

关键词: 突发性聋; 难治性突聋; 中医综合治疗; 疗效

中图分类号: R276.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)06-1486-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.06.017

收稿日期: 2023-09-13

作者简介: 肖琪(1999-), 女, 硕士研究生, 中医师; E-mail: xiaoqi_eyy@163.com

通信作者: 刘蓬(1964-), 男, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: drlp@163.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 82274590, 81974581); 国家中医药管理局2023年中央财政转移支付地方项目—突发性耳聋(暴聋)的中医药治疗循证能力提升建设项目; 广州市科技计划项目(编号: 202201020308)