

- [22] GE Y L, ZHANG H F, ZHANG Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in adult community-acquired pneumonia patients correlates with unfavorable clinical outcomes [J]. Clin Lab, 2019(65): 839-844.
- [23] CHAMORRO A, DIRNAGL U, URRAS X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 869-881.
- [24] 任红梅, 单锡峰. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测重症肺炎患者预后的价值[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2): 275-279.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-09-17 修回日期:2019-12-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.02.003

· 论著 ·

人参五味子汤对支气管哮喘患儿外周血白细胞介素-8、白细胞介素-17、瘦素水平和肺功能的影响

周立, 陈琦琦, 李慧 (山东第一医科大学第二附属医院, 山东泰安 271000)

[摘要]目的:探讨人参五味子汤治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及其对肺功能、外周血白细胞介素(IL)-8、IL-17、瘦素水平的影响。方法:选取2017年12月至2018年12月山东第一医科大学第二附属医院儿科收治的5~14岁支气管哮喘患儿46例,采用随机数字表法分为对照组22例和治疗组24例,两组患儿均给予吸入性激素雾化,喘息加重时联合支气管扩张剂雾化,有细菌感染时加用抗菌药物,治疗组在此基础上加用人参五味子汤,连续服药3个月。观察两组患儿临床疗效,检测肺通气功能,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测外周血IL-8、IL-17、瘦素水平。结果:治疗后,治疗组控制率95.8%,对照组控制率为72.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患儿第1秒用力呼气末容积(FEV1)、用力呼气流量(PEF)、外周血IL-8、IL-17、瘦素水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组患儿FEV1、PEF水平较对照组升高($P < 0.05$),治疗组患儿IL-8、IL-17、瘦素水平较对照组降低($P < 0.05$)。结论:人参五味子汤可明显改善支气管哮喘患儿症状与体征,提高肺通气功能,同时可以降低IL-8、IL-17、瘦素水平。

[关键词]哮喘;儿童;人参五味子汤;肺功能;白细胞介素;瘦素

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)02-0009-03

Effects of Ginseng Schisandrae Decoction on Levels of Interleukin-8, Interleukin-17, Leptin in Peripheral Blood and Lung Function in Children with Bronchial Asthma

Zhou Li, Chen Qiqi, Li Hui (*The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Tai'an 271000, China*)

[Abstract] Objective: To probe into the clinical efficacy of ginseng schisandrae decoction in the treatment of children with bronchial asthma and its effects on lung function, interleukin (IL)-8, IL-17 and leptin. **Methods:** A total of 46 children (from 5 to 14 years old) with bronchial asthma admitted into the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University from Dec. 2017 to Dec. 2018 were extracted to be divided into the control group ($n=22$) and the treatment group ($n=24$) via the random number table. Both groups were given inhalation of hormone, atomization inhalation of bronchodilators during asthma exacerbation and antibiotics if infection existed. In the treatment group, ginseng schisandrae decoction was given on this basis for 3 months. Clinical efficacy of both groups was observed, lung ventilation function was detected, and the levels of IL-8, IL-17 and leptin in peripheral blood were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** After treatment, the control rate was 95.8% in the treatment group and 72.7% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the first second forced end-expiratory volume (FEV1), peak expiratory flow (PEF), IL-8, IL-17 and leptin in peripheral blood between two groups ($P > 0.05$). After treatment, FEV1 and PEF in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of IL-8, IL-17 and leptin in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ginseng schisandrae decoction can significantly improve the symptoms and signs in children with bronchial asthma, improve the lung function, and reduce the levels of IL-17, IL-8 and leptin.

[Keywords] asthma; children; ginseng schisandrae decoction; pulmonary function; interleukin; leptin

基金项目:山东省2017-2018年度中医药科技发展计划项目,编号2017-262。

作者简介:周立(1983.04-),女,硕士,主治医师,讲师,主要从事儿童呼吸、消化系统疾病研究,E-mail:sz521sz@126.com。

通讯作者:李慧(1968.07-),女,大学本科,主任医师,教授,主要从事儿童神经、消化系统疾病研究,E-mail:lh070168@163.com。

支气管哮喘是儿童常见的慢性呼吸道疾病,是由众多细胞因子和炎症介质参与的变态反应性疾病。近年来支气管哮喘患病率在世界范围内呈上升趋势,我国 14 岁以下儿童支气管哮喘的累积患病率已达 3.02%^[1]。支气管哮喘急性发作时的治疗多依据《全球哮喘防治倡议》,采用吸入激素和/或吸入支气管扩张剂等方法治疗^[2,3]。但哮喘缓解期患儿多处于气道高反应性状态,其体内外伴随有多种可以诱发哮喘发作的因素,长期吸入激素对儿童的生长发育有一定影响,部分家长对长期雾化吸入治疗的依从性差。中医观点认为支气管哮喘的发生具有明显的遗传因素,其中肺、脾、肾三脏不足,痰饮久伏是发病的内因。气候骤变,寒温失调,内伤饮食,环境潮湿,接触花粉、绒毛、异味,疲劳等均为支气管哮喘发病的诱因^[4]。人参五味子汤对支气管哮喘脾肺气虚疗效较好,本研究观察使用人参五味子汤治疗支气管哮喘患儿的治疗效果,检测肺功能,测定外周血白细胞介素(interleukin, IL)-8、IL-17、瘦素水平,探讨人参五味子汤对支气管哮喘临床症状改善、肺功能与相关细胞因子水平的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月山东省第一医科大学第二附属医院儿科就诊的 5~14 岁支气管哮喘患儿 46 例,诊断标准符合 2016 年修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》,排除心脏疾病、神经系统疾病、内分泌疾病及自身免疫疾病,排除就诊 4 周前使用过糖皮质激素、支气管扩张剂和孟鲁司特的患儿。本研究已得到患儿家长知情同意,并通过我院医学伦理委员会批准。治疗过程中,患儿若出现明显不适或家长不愿继续配合研究,均剔除。46 例患儿按随机数字表法分为对照组 22 例和治疗组 24 例,两组患儿性别、年龄、哮喘病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	病程/月
对照组	22	13/9	10.4±4.5	23.7±12.5
治疗组	24	15/9	11.2±5.4	24.5±11.8
χ^2		0.18	0.46	0.62
P		>0.05	>0.05	>0.05

1.2 外周血收集和处理方法

两组患儿均留取空腹静脉血 3 mL 置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管中,室温下静置 1 h,血液凝固后在 4 000 r/min 的离心机中进行离心 10 min 留取上清液,保存于-20℃冰箱备检。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予吸入性糖皮质激素(ICS)雾化,喘息加重时加以支气管扩张剂雾化吸入、辅以西咳化痰治疗,有细菌感染时加用抗菌药物;治疗组在此基础上加用人参五味子汤加减,药物组成:人参 4~8 g、白术 3~6 g、茯苓 5~10 g、甘草 3 g、麦冬 5~10 g、五味子 3 g、半夏 3~6 g、

陈皮 3~6 g。水煎服,1 剂/天,汤汁约 100 mL,分早、晚 2 次温服,连续服药 3 个月。

1.4 临床疗效评价

依照哮喘控制问卷(ACQ)标准^[5],0~6 分法记录哮喘评分:<0.75 分表示哮喘控制,0.75~1.50 分表示哮喘部分控制, ≥ 1.50 分表示哮喘未得到控制。控制=良好控制+部分控制

1.5 肺通气功能测定

采用德国耶格儿童肺功能仪进行测定,由肺功能技师专人操作,测定的指标为第 1 秒用力呼气末容积(FEV1)、用力呼气流量(PEF),以上数据均因患儿年龄增长而明显增加,计算出该数据占预计值的百分率进行比较。

1.6 外周血 IL-8、IL-17 及瘦素水平检测

酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测外周血 IL-8、IL-17、瘦素水平。首先根据 IL-8、IL-17 及瘦素标准品的 OD 值,计算公式,测量标本的 OD 值,在公式中计算出标本的实际浓度并记录。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

46 例患儿均完成研究。治疗后,治疗组控制率 95.8%,对照组控制率为 72.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较

组别	例数	未控制/例	部分控制/例	良好控制/例	控制率/%
对照组	22	6	4	12	72.7
治疗组	24	1	3	20	95.8

2.2 治疗前后肺功能、IL-17、IL-8 及瘦素水平比较

治疗前,两组患儿 FEV1、PEF、IL-8、IL-17、瘦素水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组患儿 FEV1、PEF 较对照组升高,IL-8、IL-17、瘦素水平较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后肺功能、IL-17、IL-8 及瘦素水平比较

组别	时间	FEV1/%	PEF/%	IL-8/(pg/L)	IL-17/(pg/L)	瘦素/(ng/L)
对照组	治疗前	61.0±22.3	41.9±18.9	120.5±14.2	7.2±3.1	26.4±4.7
	治疗后	85.0±10.5	78.3±12.1	84.6±15.7	2.4±0.5	12.9±2.6
治疗组	治疗前	58.0±23.8	40.1±19.4	123.2±11.7	7.2±2.7	25.3±5.1
	治疗后	93.0±13.6	85.8±17.8	66.8±16.2	1.8±0.3	9.4±1.8
t		2.218	2.062	3.788	4.984	5.346
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

支气管哮喘发病机制复杂,研究主流是 Th1/Th2 失衡学说,多种细胞因子及细胞组分参与其中^[6]。嗜酸粒细胞是主要的炎性细胞已被广泛认可,糖皮质激素可以

有效降低嗜酸粒细胞的生成以及外周血嗜酸粒细胞向肺内的募集和在肺内的迁移,临床上给予吸入性糖皮质激素治疗支气管哮喘有助于缓解哮喘患儿症状,但是仍有部分患者虽经过长期规范化糖皮质激素和支气管扩张剂治疗,仍然难以缓解或者出现不同程度的气道不可逆性损伤^[7]。儿童支气管哮喘与成人不同,尤其是发作性喘息类型,除变应原影响外,常与呼吸道感染相关。目前有研究提示中性粒细胞在支气管哮喘慢性炎症及气道重塑过程中同样起重要作用。IL-8 是机体重要的多源性炎性细胞因子,可在 TNF- α 以及 IL-1 的诱导下合成与释放,主要由单核巨噬细胞产生^[8]。IL-17 是一种由 Th17 细胞产生的前炎症细胞因子,与炎症发展、免疫应答、免疫排斥等多种生物学活性有关,可以通过招募中性粒细胞,介导嗜碱粒细胞和气道上皮细胞的相互作用,参与儿童哮喘的发生过程^[9]。瘦素作为一种促炎因子,可通过与特异性受体结合影响多种免疫细胞的增殖、T 细胞向 Th1 细胞的分化、细胞因子释放,亦可参与激素抵抗型哮喘的发生过程,通过 MAPK 途径诱导糖皮质激素受体磷酸化,抑制机体对激素类药物的反应性^[10]。大量研究表明,瘦素水平可作为评价哮喘严重程度的指标^[11]。支气管哮喘患儿在多种细胞因子的共同作用下,表现出高气道反应性及气道炎症。

儿童支气管哮喘常反复发作,根据五行生克,肺久病伤脾,脾为后天之本、生痰之源。小儿医家对该病的治疗,有的从肺入治,有的从肺脾入治,健脾运湿化痰,杜绝痰饮内生,可达治疗目的。人参五味子汤来自《幼幼集成》,为补肺健脾之方。方中人参、麦冬、五味子可组成生脉饮,有益气养阴、补肺清心之效;白术、茯苓补中健脾渗湿;半夏、陈皮理气健脾、燥湿化痰;甘草甘温益气、调和诸药。组方固肺气,卫外有力,旺脾气,湿无所聚,以达到治病求本、未病预防的目的。

现代医学研究表明,人参五味子汤中多味中药均有益气健脾的功效,可以调节免疫,促进疾病转归。曹宏等^[12]应用人参五味子汤治疗小儿脾肺气虚导致的反复呼吸道感染,通过健脾益气、培土生金改善患儿机体免疫力,达到减少反复呼吸道感染的目的。徐荣谦^[13]用人参五味子汤加减治疗小儿哮喘缓解期脾肺气虚证,取得良好的效果,但未研究其作用机制。曲政海等^[14]应用人参五味子汤治疗哮喘气道重塑模型小鼠,可以抑制气道炎症细胞的浸润,下调哮喘模型小鼠气道组织中 NF- κ B 和血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 1 表达,调节 MMP-9/TIMP-1 平衡,达到抑制哮喘气道慢性炎症及重塑的作用。IL-8 及 IL-17 为重要的炎性细胞因子,与其他细胞及细胞因子一起,构成炎症网络,参与气道慢性炎症^[15]。本研究发现,治疗后治疗组控制率 95.8%,对照组为 72.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患儿 FEV1、PEF 水平较对照组升高,IL-8、IL-17、瘦素水平较对照组降低($P < 0.05$)。即在常规治疗基础上加用人参五味子汤,可有效降低支气管哮喘患儿外周血中 IL-8、IL-17、瘦素水平,并改善肺通气功能,提示了人参五味子

汤可以抑制炎性细胞因子,减轻气道炎症,缓解临床症状,改善肺功能。

综上所述,人参五味子汤对儿童支气管哮喘疗效肯定,在缓解临床症状的同时,外周血中 IL-8、IL-17、瘦素水平降低及肺通气功能提高,提示人参五味子汤的疗效可能与抑制 IL-8、IL-17、瘦素等细胞因子有关,但本研究仍存在样本量少、综合性治疗主观性强的问题,下一步需增加研究样本量,对具体作用机制进一步研究。

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] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 [EB/OL]. [2016-01-03]. <http://www.Ginasthma.org/documents/4>.
- [3] XIANG L, ZHAO J, ZHENG Y, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: a cross-sectional observational study [J]. J Asthma, 2016, 53(7): 699-706.
- [4] 刘霞,王亚明,陈玲,等. 玉屏风口服液合人参五味子汤加减治疗小儿支气管哮喘缓解期脾肺气虚证的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3595-3597.
- [5] 吴庆莉,林荣军,路玲. 哮喘控制问卷在支气管哮喘患儿中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(4): 277-279.
- [6] 谢华健,周小敏,林奇栋,等. 哮喘患者血清 Th1/Th2 类细胞因子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(31): 59-60.
- [7] OLIVIERI D, CHETTA A. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chem Immunol Allergy, 2014(99): 216-225
- [8] JIANG X G, YANG X D, LV Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma [J]. J Asthma, 2018, 55(2): 111-118.
- [9] GUERRA E S, LEE C K, SPECHT C A, et al. Central role of IL-23 and IL-17 producing eosinophils as immunomodulatory effector cells in acute pulmonary aspergillosis and allergic asthma [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006175.
- [10] SCOTECE M, CONDE J, LÓPEZ V, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(1): 97-102.
- [11] 谢伟国,刘澄英,唐良法,等. 哮喘患者肺功能与瘦素水平相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2312-2314.
- [12] 曹宏,张桂菊. 辨证治疗小儿反复呼吸道感染[J]. 河南中医, 2004, 24(8): 60-61.
- [13] 徐荣谦. 小儿哮喘的分期论治[J]. 中医儿科杂志, 2006, 2(6): 15-17.
- [14] 曲政海,刘小梅,谢宁,等. 人参五味子汤预防小鼠哮喘作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 201-204.
- [15] MILEWSKI L, DZIUNYCZ P, BARCZ E J, et al. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2J and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils T cells and IL-8 [J]. J Reprod Lnmntmol, 2011, 91(1): 64-70.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-11-15 修回日期:2020-01-15)