



· 临床 ·

双补九味汤对小儿反复呼吸道感染的临床疗效及免疫调节的研究

王有成¹, 张立娟², 胡国华^{3*}, 王蒙荷¹, 汤小园¹, 郭辉¹,
施忆玫¹, 陈淑芳¹, 施长春¹

(1. 浙江省金华市人民医院, 浙江 金华 321000; 2. 满州里市第一医院 南区医院, 内蒙古 满州里 021400;
3. 金华职业技术学院 医学院, 浙江 金华 321017)

[摘要] 目的:探讨双补九味汤对小儿反复呼吸道感染的临床疗效及免疫调节的影响。方法:将77例反复呼吸道感染(RRTI)患儿随机分为观察组和对照组。观察组给予中药自拟双补九味汤每日1剂,水煎分2次口服。对照组给转移因子口服液,每次10 mL,每天2次口服。2组疗程均为2个月。2组治疗前后检测血IgA, IgG, IgM, IL-12, TNF- α , INF- γ 水平,评价2组临床疗效及免疫因子的变化,同时设健康组。结果:2组血清IgA, IgG, IgM, IgE, IL-12, TNF- α , INF- γ 水平治疗前与健康组比差异有显著性($P < 0.01$)。治疗后2组IgA, IgG, IgM, IL-12, TNF- α , INF- γ 水平比差异有显著性($P < 0.01$);2组患儿复发次数与临床疗效比较,观察组明显优于对照组,差异有显著性($P < 0.01$)。结论:双补九味汤对小儿反复呼吸道感染的临床疗效及免疫调节均有显著影响。

[关键词] 反复呼吸道感染(RRTI);小儿;双补九味汤;中药;免疫球蛋白;细胞因子

反复呼吸道感染(RRTI)是儿科常见病、多发病。占小儿呼吸道感染的30%,严重者每月1次,更甚1周1次,影响患儿的生长发育、身心健康和学习,给家庭、社会造成负担。现代医学认为本病与小儿免疫功能发育不完善^[1]有关。尽管近年来有关中药治疗小儿RRTI的文献^[2]相继报道,但中药对小儿RRTI的生物学、免疫学、细胞因子变化等影响如何目前还不十分清楚。作者探讨中药对小儿RRTI血免疫球蛋白及IL-12, TNF- α , TNF- γ 在治疗前、后变化及临床双补九味汤的疗效机制,为开发治疗小儿RRTI的中成药应用建立基础。

1 对象

选择2009年1月—2010年6月我院门诊和住院的RRTI患儿77例,均符合反复呼吸道感染的诊断标准^[3],见表1。随机分为观察组41例和对照组36例,观察组为男24例,女17例;年龄1.5~8岁;平均(6.8 \pm 2.4)岁;每次复发病程12~21 d,平均

(16.8 \pm 8.2) d;每年发生8~13次,均为反复发热、咳嗽、咳痰,流脓涕、鼻塞。体格检查:营养发育落后18例,肺部痰鸣音8例,细湿啰音6例,27例无啰音。血象:白细胞计数4.98 \times 10⁹~11.98 \times 10⁹个/L,中性粒细胞0.79%~0.81%。X线胸片:片状阴影10例,肺纹理增粗31例。对照组为男21例,女15例;年龄1.6~10岁;平均(7.0 \pm 2.9)岁;每次复发病程13~20 d,平均(15.8 \pm 7.1) d;每年发生9~12次,均为反复发热、咳嗽、咳痰,流脓涕、鼻塞。体格检查:营养发育落后14例,肺部痰鸣音9例,细湿啰音4例,23例无啰音。血象:白细胞计数5.08 \times 10⁹~12.49 \times 10⁹个/L,中性粒细胞0.78~0.88。X线胸片:有片状阴影6例,肺纹理增粗30例。同时设健康组30例,为健康体检儿童,男18例,女12例;年龄1.8~10.5岁;平均(6.6 \pm 3.0)岁;观察组与对照组的临床资料比较无明显差异,具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方式 2组患儿除感染急性期常规给予抗生素、抗病毒药物和对症治疗外,观察组给予中药自拟双补九味汤:黄芪10~15 g,当归6~10 g,太子参10~15 g,白术10~15 g,防风6~9 g,桂枝3~6

[稿件编号] 20110927017

[基金项目] 浙江省金华市科技局立项课题(2010-3-042)

[通信作者] * 胡国华, Tel: (0579) 32309218, E-mail: gh53021@163.com



g, 仙灵脾 6~9 g, 黄精 6~9 g, 砂仁 3 g。每日 1 剂, 水煎分 2 次口服。对照组服用转移因子口服液(大连百利天华制药, 国药准字 H20054276), 1 次 10 mL, 每天 2 次口服。2 组疗程均为 2 个月。

表 1 小儿反复呼吸道感染诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of repeated respiratory tract infection in children

年龄/岁	感染部位/次/年	
	上呼吸道	下呼吸道
0~2	7	3
3~6	6	2
7~14	5	1

注: 2 次感染间隔 7 d 以上; 上呼吸道感染次数不够可加下呼吸道感染次数。

2.2 试验操作 3 组治疗前及 2 组治疗后各抽取外周血 4 mL, 用速率散射比浊法检测血 IgA, IgG, IgM 含量, 检测仪为德灵公司生产的 BN-100 特种蛋白仪。IL-12, TNF- α , INF- γ 试剂盒由深圳晶美公司

表 2 血清 IgA, IgG, IgM 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Contrast of IgA, IgG, IgM level in serum($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	41	0.45 \pm 0.03 ¹⁾	0.84 \pm 0.07 ^{2,3)}	4.65 \pm 0.27 ¹⁾	8.41 \pm 0.35 ^{2,3)}	0.68 \pm 0.07 ¹⁾	1.17 \pm 0.07 ^{2,3)}
对照	36	0.49 \pm 0.08	0.53 \pm 0.10	4.58 \pm 0.19	4.59 \pm 0.51	0.70 \pm 0.10	0.74 \pm 0.18
健康	30	0.95 \pm 0.52	0.95 \pm 0.52	9.33 \pm 2.11	9.33 \pm 2.11	1.50 \pm 0.98	1.50 \pm 0.98

注: 与健康组比¹⁾ $P < 0.01$; 与治疗前比²⁾ $P < 0.01$; 与对照组比³⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 治疗前后血清 IL-12, TNF- α , INF- γ 水平比较

治疗前观察组 IL-12, INF- γ 比健康组低, TNF- α 比健康组高。治疗后观察组血清 IL-12,

提供, 仪器为澳大利亚产 MumkanEX 酶标仪, 用特异性双抗体夹心 ELISA 法检测, 严格按照说明书操作, 同时绘制标准曲线, 于疗程结束后评价 2 组免疫球蛋白与细胞因子的变化。

2.3 疗效判定^[4] 于疗程结束后观察 1 年, 临床治愈: 观察期未发病或偶有上感, 或不治自愈。显效: 观察期发作次数减少, 每年呼吸道感染次数减少 6 次及以上。有效: 发作较前减少, 每年减少 3 次及以上。无效: 发作无减少, 病情无改变。

2.4 统计学处理方法 试验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用方差分析或 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。应用 SPSS 16.0 统计软件。

3 结果

3.1 治疗前后血清免疫球蛋白含量比较 2 组治疗前 IgA, IgG, IgM 均较健康组低, 治疗后观察组比对照组明显提高, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 3 血清 IL-12, TNF- α , INF- γ 水平含量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Contrast of IL-12, TNF- α , INF- γ level in serum($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-12		TNF- α		INF- γ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	41	19.18 \pm 9.67 ¹⁾	48.16 \pm 6.22 ^{2,3)}	79.36 \pm 8.07 ¹⁾	40.06 \pm 2.61 ^{2,3)}	38.15 \pm 8.23 ¹⁾	56.27 \pm 9.12 ^{2,3)}
对照	36	20.01 \pm 10.11	23.19 \pm 6.08	75.55 \pm 5.80	72.21 \pm 9.12	37.55 \pm 9.20	40.45 \pm 6.78
健康	30	50.12 \pm 13.73	50.12 \pm 13.73	35.58 \pm 3.62	35.58 \pm 3.62	60.27 \pm 10.85	60.27 \pm 10.85

3.3 临床症状改善情况比较 所有病例均进行了 1 年的随访, 结果观察组年发病次数明显少于对照组, 2 组比较差异有显著性 ($P < 0.01$), 见表 4。

INF- γ 水平明显高于对照组, 又 TNF- α 观察组明显低于对照组, 2 组比较差异有显著性 ($P < 0.01$), 见表 3。

3.4 临床疗效比较 治疗组临床治愈率及总有效率与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.01$), 见表 5。

3.5 不良反应 2 组患儿均未见不良反应。



表4 治疗后呼吸道感染年复发次数

Table 4 Yearly recurrence times of respiratory tract infection after treatment

组别	治疗前		治疗后	
	次数	n	次数	n
观察	≥14	20	≤5	20
	10~13	14	2~4	12
	7~9	7	≤1	8
对照	≥14	18	≤5	11
	10~13	12	2~4	5
	7~9	6	≤1	1

表5 临床疗效比较

Table 5 Clinical effects contrast between two groups

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察	41	15(36.59) ¹⁾	17(41.46)	8(19.51)	1(2.44)	97.561 ¹⁾
对照	36	3(8.33)	10(27.78)	4(11.11)	19(52.78)	47.22

为小儿肺脏娇嫩,脾常不足,肾常虚,腠理疏松,故易反复发生呼吸道感染。

结合现代免疫学观点“中医正气的作用与免疫功能相类似,尤其肺、脾、肾与机体免疫功能密切相关”。大量的临床观察认为:本病的发生也与消化系统和免疫功能关系密切,其病位在肺、脾、胃,往往形成感染-脾虚-再感染-脾虚的虚实夹杂,正虚邪恋,本虚标实之证。所以,营卫虚弱及失和也是 RRTI 的主要病理病机。治疗此症,必充其卫气、温其卫阳、敛其营阴,使其卫护其外、营阴内守、营卫调和,才能减少或预防 RRTI 的发生。

双补九味汤方中黄芪、白术益气固表,桂枝温阳化气,防风祛风除邪,白术运脾化湿,太子参益脾气、养胃阴,砂仁降逆和胃,仙灵脾温阳扶正,根据中医学“急则治其标,缓则治其本”的原则,在 RRTI 之缓解期,宜补气血、调和卫营则能扶正固本。

现代药理研究认为黄芪对细胞、核酸代谢,细菌与病毒感染等有明显作用,它广泛作用于内分泌、免疫等系统。黄芪水煎液有增强对小鼠腹腔鸡红细胞吞噬功能,高剂量抑制 IL-2 生成,低、中剂量可促进 IL-2 生成。证明黄芪对 IL-2 有双向调节作用,对免疫功能有正向调节作用^[6-7]。

太子参对兔抗大鼠淋巴细胞血清(ALS)所致的细胞免疫功能低下有明显提高作用,且有明显刺激淋巴细胞增殖作用^[8-9]。

4 讨论

RRTI 为小儿常见的呼吸道疾病,其发病原因与多种因素有关。迄今为止小儿 RRTI 发病机制尚未明确。多数国内外学者认为主要与小儿机体免疫功能异常及营养缺乏等为主的内部因素及感染、环境等外部 2 大因素有关,而作为机体内因条件的免疫功能状态的高低在 RRTI 发病中占重要地位^[5]。

中医学古文献中无 RRTI 病名。根据临床表现,该病属于“体虚感冒”、“久嗽”、“肺炎喘嗽”、“虚证”、“自汗”、“易感”等疾病范畴,多为正气不足,卫外不固,主要责之于肺脾肾三脏功能不足,因

当归有补血活血、调经止痛、润肠通便的功能。李氏等^[10]研究结果显示,当归总内酯能明显促进脾细胞、胸腺细胞增殖,且不同浓度的当归总内酯可增强 IL-2 诱导的 LAK 细胞杀伤活性,明显增强小鼠脾细胞产生 IL-2 的能力,拮抗环磷酰胺引起的小鼠免疫功能抑制作用。

黄精能降低正常小鼠血浆 cAMP, cGMP 含量,尤以降低 cGMP 显著,且黄精能明显增强、激活小鼠网状内皮系统吞噬功能。黄精多糖(PSP)显著提高小鼠巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力,促进小鼠溶血素的生成,说明其可增强小鼠体液免疫功能,而且有促进小鼠非特异性免疫的作用。此外,还有抗病毒、抗炎和抑菌作用^[11-12]。

防风水提液能增加小鼠免疫器官脾脏的质量,显著提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率。防风多糖具有免疫增强活性及抗炎、抗菌作用^[13]。砂仁具有纠正患者 T、B 细胞比例失常,有效抑制异常增高的体液免疫(IgG)而提高功能低下的细胞免疫,纠正比例失调的 CD4/CD8 水平^[14]。另外,砂仁、仙灵脾中含有微量元素锌、铁,且仙灵脾具有雄激素及生长激素样作用^[15]。以上观点从西医学的角度为本方剂治疗 RRTI 的合理性提供了证据。

目前,CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺的水平以及 IL-2 是 RRTI 患儿细胞免疫功能研究最多的内容。本实验研究以此为线索,寻求中医治疗 RRTI



有力科学依据。结果表明双补九味汤可显著增强细胞免疫功能,平衡 T 淋巴细胞亚群,增强复感儿的免疫功能和发挥正常的抗感染与免疫作用。2 组治疗前 IL-12, IFN- γ 比健康组低, TNF- α 比健康组高。治疗后观察组血清 IL-12, IFN- γ 水平明显高于对照组,又 TNF- α 观察组明显低于对照组,两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。

实验证明双补九味汤能明显提高患儿血清 IgA, IgG, IgM 含量。2 组治疗前较健康组降低,治疗后观察组比对照组明显提高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。机体免疫功能低下是 RRTI 患儿的表现。双补九味汤还能够明显提高免疫球蛋白的水平,减少小儿 RRTI 的次数,提高临床治疗效果。

同时研究表明 RRTI 患儿 T, B 细胞免疫功能均处于失衡状态,双补九味汤能够有效地调节小儿机体的免疫功能,明显减少小儿 RRTI 的发病率。但由于资料有限,还需要更大样本、更系统的深入研究。

[参考文献]

[1] 吴梓梁. 小儿内科学[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2003: 1738.
[2] 穗莉玲, 虞坚尔, 陈沛沛. 小儿反复呼吸道感染的中医药防治

[J]. 中医文献杂志, 2008, 26(1): 45.
[3] 张梓荆, 盛锦云, 胡仪吉, 等. 全国小儿呼吸道疾病学术会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 1988, 26(1): 40.
[4] 胡国华, 王井和, 姚静婵, 等. 中药对小儿反复呼吸道感染免疫干预的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 83.
[5] 常克萍. 反复呼吸道感染研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2001, 19(5): 316.
[6] 袁红霞, 陈艳春. 黄芪的现代药理研究及其临床应用[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(5): 397.
[7] 宋宝辉, 于新慧. 黄芪对小鼠巨噬细胞、IL-2 调节作用的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2005, 26(5): 10.
[8] 刘训红, 陈彬, 王玉玺. 太子参多糖抗应激和免疫增强作用的实验研究[J]. 江苏中医, 2000, 21(10): 51.
[9] 刘训红, 阚毓铭. 太子参研究概述[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(12): 1131.
[10] 李健蕊, 柳钟勋, 左增艳. 当归内酯对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 13.
[11] 胡敏, 王琴, 周晓东. 黄精药理作用研究进展及其临床应用[J]. 广东药学, 2005, 15(5): 68.
[12] 张庭廷, 夏晓凯, 陈传平. 黄精多糖的生物活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7): 42.
[14] 李江. 防风的化学成分和药理研究概况[J]. 北京中医, 1998, 24(5): 47.
[15] 胡玉兰, 张忠义, 林敬明. 中药砂仁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中药材, 2005, 28(1): 72.

Therapeutic effect of double fill nine tastes soup in treating recurrent respiratory infection (RRI) and change of immune function in children

WANG Youcheng¹, ZHANG Lijuan², HU Guohua^{3*}, WANG Menghe¹, TANG Xiaoyuan¹, GUO Hui¹,
SHI Yimei¹, CHEN Shufang¹, SHI Changchun¹

(1. Jinhua People's Hospital of Zhejiang Province, Jinhua 321000, China; 2. South Hospital, The First Hospital of Manchuria, Manchuria 021400, China; 3. Jinhua Polytechnic Medical College, Jinhua 321017, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic effect of double fill nine tastes soup in treating children recurrent respiratory infection (RRTI) and the change of immune function. **Method:** 77 RRTI patients were randomly selected into observation and control groups. The observation group was treated with Chinese medicine- double fill nine tastes soup, water frying points 2 times oral. The control was treated with transfer factor oral liquid, every 10 mL, 2 times daily oral. Treatment periods were both two months. IgA, IgG, IgM and IL-12, TNF- α , IFN- γ were detected before and after treatment to assess the clinical effects and the changes of immune factors, meanwhile, a health group was established. **Result:** Before treatment, compared with the health group, the serum IgA, IgG, IgM, IgE, IL-12, TNF- α , IFN- γ in both groups were significantly different ($P < 0.01$). After treatment, the ratio of IgA, IgG, IgM, IL-12, TNF- α , IFN- γ in two groups were significantly different ($P < 0.01$). Compared with the recurrence rate and clinical effects, the observation group was better than control, and the differences were significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Double fill nine tastes soup has significant effects in treating recurrent respiratory infection (RRI) and enhance the immune function in children.

[Key words] recurrent respiratory infection (RRTI); children; double fill nine tastes soup; Chinese medicine; immune globulin; cell factors