doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.040

泛福舒胶囊辅助治疗小儿支气管哮喘的临床研究 *

杨 欣[1] 鲁利群[1] 黄 莉[1] 汪 燕[1] 王 旭[1] 邓国清[1] 赵泽宇[2]

(1 成都医学院第一附属医院儿科 四川 成都 610500;2 四川省八一康复中心麻醉科 四川 成都 611135)

摘要 目的:研究泛福舒胶囊辅助治疗小儿支气管哮喘(BA)的临床疗效及安全性。**方法:**选择 2014 年 10 月～2015 年 9 月于成都医学院第一附属医院儿科接受治疗的急性发作期 BA 患儿 88 例,依照随机数字表法 1:1 分为泛福舒组(n=44)与对照组(n=44)。对照组在常规治疗的基础上给予布地奈德气雾剂治疗,泛福舒组在对照组的基础上给予泛福舒胶囊治疗。观察和比较两组治疗前后肺功能指标 PEF(呼气峰流速)、FEV1,$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞水平,血清 IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ 水平以及治疗期间不良反应的发生情况和临床疗效;**结果:**治疗后,两组 PEF、FEV1、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IL-12、IFN-γ 水平均高于治疗前,$CD8^+$、IL-4、IL-5 水平均低于治疗前, 且泛福舒组 PEF、FEV1、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、IL-12、IFN-γ 水平均高于对照组,$CD8^+$、IL-4、IL-5 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($p<0.05$)。泛福舒组总有效率(93.18%)显著高于对照组(75.00%),组间比较有统计学差异($p<0.05$)。泛福舒组不良反应发生率(4.55%)与对照组不良反应发生率(0%)无统计学差异。**结论:**泛福舒胶囊辅助治疗可更有效提高 BA 患儿的临床疗效,改善其肺功能,增强其免疫防御能力,且安全性较高,值得应用于临床。

关键词:泛福舒胶囊;小儿;支气管哮喘;免疫功能;临床疗效

中图分类号:R725.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)10-1949-04

A Clinical Study on Broncho-vaxom Capsules in Adjuvant Therapy of Children with Bronchial Asthma*

YANG Xin[1], LU Li-qun[1], HUANG Li[1], WANG Yan[1], WANG Xu[1], DENG Guo-qing[1], ZHAO Ze-yu[2]

(1 Department of pediatrics, Chengdu medical school first affiliated hospital, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2Anesthesiology eight one rehabilitation center of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan, 611135, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical effects and safety of Broncho-vaxom capsules in the adjuvant therapy of bronchial asthma (BA) in children. **Methods:** 88 cases of children with BA in acute-outbreak period who were treated in the department of Pediatrics from October, 2014 to September, 2015 in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College were selected. Based on the random number table method, they were divided into the Broncho-vaxom group (n = 44) and control group (n = 44) in a 1:1 ratio. There was no statistical difference in the baseline data between the two groups ($p<0.05$). Besides conventional treatment, Budesonide Aerosol treatment was applied in the control group. The Broncho-vaxom group was treated with Broncho-vaxom capsules on the basis of treatment of control group. Lung function index PEF (peak expiratory flow), FEV1, levels of T lymphocytes including $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8$, levels of IL-4, IL-5, IL-12 and IFN-γ in serum, occurrence of adverse reactions during treatment and clinical effects of the two groups were observed and compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of PEF, FEV1, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8$, IL-12 and IFN-γin both groups were higher than those before treatment, and the levels of PEF, FEV1, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8$, IL-12 and IFN-γ of Broncho-vaxom group were higher than those of the control group. The levels of $CD8^+$, IL-4 and IL-5 were lower than those of the control group ($p<0.05$). The total effective rate of Broncho-vaxom group (93.18%) was significantly higher than that of the control group (75%)($p<0.05$). No statistical difference was found in the incidence of adverse reactions between the Broncho-vaxom group (4.55%) and control group (0%). **Conclusion:** Broncho-vaxom adjuvant therapy could more significantly enhance the clinical effects of BA in children, improve their lung function, strengthen their immune defence and had high safety, so it was worthy of clinical application.

Key words: Broncho-vaxom Capsules; Children; Bronchial Asthma; Immunologic Function; Clinical Effects

Chinese Library Classification(CLC): R725.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1949-04

前言

支气管哮喘(bronchial asthma,BA)是小儿多发疾病,临床症状主要为胸闷、气喘、咳嗽等,严重影响患儿的生存质量,急性重症 BA 甚至会危及小儿的生命[1]。研究发现小儿 BA 的发生与呼吸道感染、呼吸道反应性增强以及遗传等多种因素有

* 基金项目:四川省卫生厅基金项目(130250)

作者简介:杨欣(1981-),硕士研究生,主治医师,讲师,研究方向:儿科,电话:13882232000,E-mail: hello_yangxin@163.com

(收稿日期:2016-08-30 接受日期:2016-09-23)

关,其本质是免疫系统紊乱导致的慢性气道炎性疾病[2]。免疫调节剂可诱导免疫应答,纠正免疫系统紊乱状态,提高免疫保护水平,进而达到治疗疾病的目的[3]。为研究免疫调节剂治疗小儿BA的临床疗效,我院于2014年10月～2015年9月应用泛福舒胶囊治疗小儿BA,取得了显著的疗效,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年10月～2015年9月于成都医学院第一附属医院儿科接受治疗的急性发作期BA患儿88例,其中男51例(57.95%),女37例(42.05%),年龄3～10岁,平均年龄(6.33±1.29)岁。所有患儿均依据《儿童支气管哮喘诊断与预防指南》[4]规定的相关标准确诊。纳入标准:符合上述诊断标准患儿;无合并其他基础性疾病患儿;FEV1(第一秒用力呼气容积)＞75%患儿;存在明显症状、体征,支气管激发试验阳性患儿;监护人知情并签订相关知情文件患儿。排除标准:90 d内接受其他免疫调节剂治疗患儿;重大脏器疾病患儿;合并全身感染患儿;对免疫调节剂、皮质激素过敏或难以耐受患儿;依从性差患儿。将88例BA依照随机数字表法1:1分为泛福舒组(n=44)与对照组(n=44)两组,两组患儿的性别、年龄、哮喘程度等基线资料比较均无统计学差异(p＜0.05),见表1。

表1 两组基线资料的比较

Table 1 Comparison of the baseline data between two groups

Groups	n	Gender(Male/Female)	Age(years old)	Severity of asthma(Continued/Severe continuous status)
Broncho-vaxom group	44	26/18	6.28± 1.31	24/20
Control group	44	25/19	6.35± 1.17	23/21
X^2/t		0.0466	0.2644	0.0457
P		0.8290	0.7921	0.8308

1.2 方法

两组患儿均给予氨苄西林(生产企业:哈药集团制药总厂;国药准字H23020916;规格:0.5 g/支)抗感染治疗,并按照患儿症状给予止咳化痰平喘退热等常规治疗。对照组在常规治疗的基础上给予布地奈德气雾剂(生产企业:鲁南贝特制药有限公司;国药准字:H20030987;规格:0.1 mg× 200揿)治疗,1 mg/次,2次/d,7 d/1疗程。泛福舒组在对照组治疗的基础上给予泛福舒胶囊(生产企业:OM Pharma SA(瑞士);批准文号:S20120051;规格:3.5 mg*10 s)治疗,7 mg/次,1次/d,7 d/1疗程。两组均于3个疗程后观察疗效。

1.3 观察指标

观察两组治疗前及治疗3疗程后PEF(呼气峰流速)、FEV1等肺功能指标;$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$等T淋巴细胞;IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ等血清细胞因子等指标;治疗期间不良反应的发生情况。PEF、FEV1以肺功能检测仪检测,$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$以流式细胞仪检测,IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ等以双抗体夹心ELISA法检测,检测严格按照试剂盒进行。

1.4 疗效评价标准

疗效评价标准依据《儿童支气管哮喘诊断与预防指南》[4]制定。显效:患儿临床症状及体征显著消失,无哮喘发作;有效:患儿临床症状及体征显著改善,哮喘偶尔发作;无效:显效:患儿临床症状及体征未见改善或加重,哮喘反复发作。总有效＝显效＋有效。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件分析,计量资料以$\bar{x}$± s表示,组内比较行配对t检验、组间比较行独立样本t检验;计数资料以例数、百分比表示,组内、组间比较用X^2检验,以p＜0.05表示组间差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后PEF、FEV1水平的比较

治疗前,两组PEF、FEV1水平比较均无统计学差异(p＞0.05);治疗后,两组PEF、FEV1水平均高于治疗前,且泛福舒组PEF、FEV1水平均高于对照组,差异均有统计学意义(p＜0.05)。见表2。

2.2 两组治疗前后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平的比较

治疗前,两组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较均无统计学差异(p＞0.05);治疗后,两组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于治疗前,$CD8^+$水平低于治疗前,且泛福舒组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于对照组,$CD8^+$水平低于对照组,

表2 两组治疗前后PEF、FEV1水平的比较($\bar{x}$± s)

Table 2 Comparison of the PEF and FEV1 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}$± s)

Indexes	Broncho-vaxom group(n=44)		Control group(n=44)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PEF(L/s)	2.42± 0.75*	3.46± 0.83&	2.40± 0.64	2.87± 0.74
FEV1(L/s)	1.19± 0.39*	1.61± 0.35&	1.18± 0.41	1.43± 0.33

Note: *Comparison between groups before treatment, p＞0.05; ▾Group comparison, p＜0.05; &Comparison between groups after treatment, p＜0.05.

差异均有统计学意义(p＜0.05)。见表 3。

2.3 两组治疗前后 IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ 水平的比较

治疗前,两组 IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ 水平比较均无统计学差异(p＞0.05);治疗后,两组 IL-4、IL-5 水平低于治疗前,IL-12、IFN-γ 水平均高于治疗前,且泛福舒组 IL-12、IFN-γ 水平均高于对照组,IL-4、IL-5 水平均低于对照组,差异均有统计学意义(p＜0.05)。见表 4。

表 3 两组治疗前后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$and $CD4^+/CD8^+$ levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Indexes	Broncho-vaxom group(n=44)		Control group(n=44)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
$CD3^+$(%)	59.78± 6.04*	77.92± 7.04&	59.83± 6.11	66.76± 6.97
$CD4^+$(%)	29.62± 3.02*	46.93± 4.26&	29.78± 3.19	37.44± 3.51
$CD8^+$(%)	36.17± 3.83*	23.82± 3.04&	36.04± 3.58	31.68± 3.25
$CD4^+/CD8^+$(%)	1.02± 0.03*	1.73± 0.21&	1.03± 0.05	1.32± 0.15

Note: *Comparison between groups before treatment, p＞0.05; ▼Group comparison, p＜0.05; &Comparison between groups after treatment, p＜0.05.

表 4 两组治疗前后 IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the IL-4, IL-5, IL-12 and IFN-γ levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Indexes	Broncho-vaxom group(n=44)		Control group(n=44)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-4(pg/mL)	352.39± 33.83*	199.76± 20.28&	350.74± 33.79	276.98± 26.83
IL-5(pg/mL)	79.95± 7.52*	37.76± 3.69&	79.61± 7.70	64.19± 6.82
IL-12(pg/mL)	1.49± 0.51*	4.47± 0.62&	1.51± 0.47	2.69± 0.64
IFN-γ(pg/mL)	79.72± 8.18*	39.83± 3.77&	79.21± 8.24	64.92± 6.33

Note: *Comparison between groups before treatment, p＞0.05; ▼Group comparison, p＜0.05; &Comparison between groups after treatment, p＜0.05.

2.4 两组临床疗效及不良反应发生情况的比较

泛福舒组总有效率(93.18%)显著高于对照组(75.00%),组间比较有统计学差异(p＜0.05),如表 5。泛福舒组出现腹泻、乏力患儿各 1 例,不良反应发生率为 4.55%,经对症处理后好转,未影响后续治疗,对照组未见显著不良反应,两组不良反应发生率比较无统计学差异(p=0.1526)。

表 5 两组临床疗效的比较[例(%)]

Table 5 Comparison of the clinical curative effect between two groups[n(%)]

Clinical curative effect	Broncho-vaxom group(n=44)	Control group(n=44)	p
Excellence	19(43.18)	11(25.00)	
Effective	22(50.00)	21(47.73)	
Invalid	3(6.82)	12(27.27)	
Total effective	41(93.18)	33(75.00)	0.0197

3 讨论

BA 为小儿常见多发疾病，其急性发作如不及时救治可导致患儿死亡[5]。目前,小儿 BA 的发病机制尚不完全明确,可能与遗传机制、变态反应、病毒感染等因素有关[6]。多数学者认为小儿 BA 发病的病理基础主要为辅助性 T 淋巴细胞(Th)反应性增加导致的气道高反应性及气道重塑,其主要表现为 Th1 比例失调，导致 Th1/Th2 的平衡状态被打破 [7-9]。IL-4、IFN-γ 为 Th1、Th2 分泌的细胞因子,研究发现其在小儿 BA 的发生发展过程中起着十分重要的作用,IL-4 水平升高及 IFN-γ 水平降低可诱发小儿 BA[10]。陈阳等[11]研究发现 BA 患儿体液免疫与细胞免疫功能均处于紊乱状态。万春霞[12]研究证实 BA 患儿 $CD3^+$、$CD4^+$ 显著低于正常水平,$CD8^+$ 显著高于正常水平,IgA、IgG 显著低于正常水平,IgG 显著高于正常水平。本研究中,BA 患儿治疗前 $CD3^+$、$CD4^+$、IL-12、IFN-γ 水平均显著低于正常,$CD8^+$、IL-4、IL-5,与上述学者研究较为一致,提示 BA 患儿免疫功能处于紊乱状态。

泛福舒为非病原细菌糖蛋白,可刺激免疫系统生成免疫因子,诱导产生免疫应答,从而改善机体的免疫系统功能[13]。研究发现泛福舒可有效提高特异性 B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞功

能,促使其生成 TNF-α、IL-2 等细胞因子,还可以促进 Th1/Th2 细胞间的再平衡[14]。陈壮桂等[15]发现泛福舒可有效提高机体呼吸道免疫防御能力。Huber[16]将泛福舒应用于哮喘小鼠,结果显示小鼠哮喘症状显著改善,IgA、IgG、IFN-γ 水平显著提高,IL-4 水平显著降低,且 Th1/Th2 失衡状态向 Th1 纠正。张水林等[17]将泛福舒胶囊应用于治疗小儿 BA, 不但显著改善了患儿的肺功能,同时还有效提高了患儿的免疫能力。在本研究中,两组患儿治疗后肺功能、T 淋巴细胞水平及血清细胞因子水平显著优于治疗前,且泛福舒辅助治疗的 BA 患儿改善水平显著优于仅用抗感染、止咳化痰平喘退热及布地奈德气雾剂等常规治疗的 BA 患儿,且泛福其治疗总有效率也显著提高,提示泛福舒胶囊辅助治疗能够更有效纠正 BA 患儿 Th1/Th2 失衡状态,改善肺功能,缓解变态反应及临床症状。在本研究中,泛福舒辅助治疗的 BA 患儿仅出现腹泻、乏力患儿各 1 例,且均未影响治疗,提示其安全性较好。

综上所述,泛福舒胶囊辅助治疗可更有效提高 BA 患儿的临床疗效,改善其肺功能,增强其免疫防御能力,且安全性较高,值得应用于临床。

参 考 文 献(References)

[1] 郑志龙, 陆击修, 郝俐. 胸腺肽辅助治疗小儿支气管哮喘的疗效及其对患儿 T 细胞亚群的影响[J].海南医学, 2013, 24(7): 985-986
Zheng Zhi-long, Lu Ji-xiu, Hao Li. Clinical efficacy of thymic peptide in adjuvant treatment of bronchial asthma in children and the impact on T-lymphocyte subtypes [J]. Hainan Medical Journal, 2013, 24(7): 985-986

[2] 陈阳, 朱峰, 李琪. 泛福舒联合布地奈德对支气管哮喘患儿免疫功能的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 409-411
Chen Yang, Zhu Feng, Li Qi. Clinical study on effect of broncho-vaxom combined with budesonide atomization inhalation on immune function of children with bronchial asthma [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(6): 409-411

[3] Takada E, Furuhata M, Nakae S, et al. Requirement of apoptosis-inducing kinase 1 for the induction of bronchial asthma following stimulation with ovalbumin [J]. InterArehivAllelmm, 2013, 162(2): 104-114

[4] 洪建国. 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
Hong Jian-guo. Guide for diagnosis and treatment of bronchial asthma in children [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2008, 46(10): 745-753

[5] 杨秀珍. 浅析小儿支气管哮喘的治疗[J].中国继续医学教育, 2015, 7(10): 95-96
Yang Xiu-zhen. To Explore the Treatment of Bronchial Asthma in Children[J].China Continuing Medical Education, 2015, 7(10): 95-96

[6] 郑贵浪. 孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及肺功能和细胞因子变化研究[J].中国全科医学, 2015, 18(12): 1387-1389
Zheng Gui-lang. Clinical Efficacy of Montelukast on Childhood Asthma, Changes of Lung Function and Cytokines [J]. Chinese General Practice, 2015, 18(12): 1387-1389

[7] 陈啸洪, 李华浚, 姚欢银, 等. 外周血 Th17 和 CD4+、CD (25)+ 调节性 T 细胞变化与患儿支气管哮喘活动状态的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(8): 969-971
Chen Xiao-hong, Li Hua-jun, Yao Huan-yin, et al. Correlation between State of Bronchial Asthma Children and Peripheral Blood Th17 and CD4+,CD25+ Regulatory T Cells Changes [J].Chinese General Practice, 2015, 18(8): 969-971

[8] Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Thl7/Tre: imbalances in patients with allergic asthm [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 12 (13): 1951-1956

[9] 屈朔瑶. 支气管哮喘气道炎症与气道高反应性[J].中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 326-328
Qu Shuo-yao. Bronchial asthma airway inflammation and airway hyper responsiveness [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2015, 38(5): 326-328

[10] Carpio-Pedroza JC, Vanghan G, del Rio-Navarro BE, et al. Participation of CD161 (+) and invariant natural killer T cells in pediatric asthma exacerbations[J]. Allergy Asthma Proc, 2013, 34(1): 84-92

[11] 陈阳, 朱峰, 李琪. 泛福舒联合布地奈德对支气管哮喘患儿免疫功能的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 409-411
Chen Yang, Zhu Feng, Li Qi. Clinical study on effect of broncho-vaxom combined with budesonide atomization inhalation on immune function of children with bronchial asthma [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(6): 409-411

[12] 万春霞. 益气固本汤联合穴位贴敷对儿童支气管哮喘疗效和免疫功能的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 180-183
Wan Chun-xia. Influence of Effect and Immune Function in Children with Bronchial Asthma After Therapy of Inhaled Corticosteroid by Therapy for Yiqi Guben Tang Combined with Acupoint Sticking[J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2015, 21(9): 180-183

[13] 廖嘉仪, 张涛. 细菌溶解产物对支气管哮喘合并反复呼吸道感染患儿血清 β 防御素 1 及免疫球蛋白的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 508-512
Li ao Jia-yi, Zhang Tao. Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2014, 16(5): 508-512

[14] 庄帝钱, 赵芳, 李耀武. 泛福舒对反复呼吸道感染儿童黏膜免疫功能的影响[J].中国医药导报, 2012, 9(32): 100-101
Zhuang Di-qian, Zhao Fang, Li Yao-wu. Effect of Broncho-vaxom on the mucosal immune function in children with recurrent respiratory tract infection[J]. China Medical Herald, 2012, 9(32): 100-101

[15] 陈壮桂, 李鸣, 李宝琴, 等. 变应原特异性免疫治疗对变应性哮喘患儿远期预后的影响[J].新医学, 2013, 44(9): 598-602
Chen Zhuang-gui, Li Ming, Li Bao-qin, et al. Influence of the long-term prognosis of specific immunotherapy in allergic asthma[J]. New Chinese Medicine, 2013, 44(9): 598-602

[16] Huber M, Mossmann H, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV [J]. Eur J Med Res, 2005, 10(5): 209-217

[17] 张水林, 谷云先, 胡建云. 细菌溶解产物胶囊对小儿哮喘及血清 IL4、IFN-y、IgE 的影响[J].贵阳医学院学报, 2014, 39(1): 54-56
Zhang Shui-lin, Gu Yun-xian, Hu Jian-yun. Curative Efficacy of Broncho-vaxom in Pediatric Asthma and Its Effect on Serum IL-4, IFN-γ and IgE [J]. Journal of Guiyang Medical College, 2014, 39(1): 54-56