

清肺解毒汤对儿童大叶性肺炎免疫凝血状态的影响

管志伟¹, 宋桂华¹, 张岩¹, 吕伟刚¹, 于素平¹, 张炜², 王雪峰³

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000
2. 南阳市中医院, 河南 南阳 473000
3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

[摘要] 目的: 观察清肺解毒汤对儿童大叶性肺炎免疫、凝血状态的影响, 为其临床推广应用提供一定的研究基础。方法: 将90例确诊为大叶性肺炎的患儿随机分为治疗组60例, 对照组30例。对照组给予常规基础治疗, 治疗组予基础治疗联合清肺解毒汤治疗。治疗2个疗程后观察2组治疗前后免疫、凝血指标变化, 比较2种治疗方法的安全性。结果: 与治疗前比较, 2组CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/}CD8⁺、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)均显著升高; 治疗组血小板计数(BPC)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)含量显著下降, 凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)含量显著升高; 对照组CD8⁺显著升高, 凝血酶原时间(PT)含量显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/}CD8⁺、IgA、PT、TT含量显著升高, Fib、D-D含量显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为1.7%, 显著低于对照组23.3%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 清肺解毒汤能明显改善患儿免疫、凝血状态, 对预防并发症、改善预后有积极意义, 同时安全可靠, 值得临床推广和使用。

[关键词] 大叶性肺炎; 清肺解毒汤; 免疫状态; 凝血状态; 儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0127-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.036

Qingfei Jiedu Tang Has Effect on Immune and Coagulation State in Children with Lobar Pneumonia

GUAN Zhiwei, SONG Guihua, ZHANG Yan, LYU Weigang,
YU Suping, ZHANG Wei, WANG Xuefeng

Abstract: Objective: To observe the effect of Qingfei Jiedu tang on immune and coagulation state in children with lobar pneumonia, and provide research basis for its promotion and application in clinical practice. Methods: Divided 90 cases of children with lobar pneumonia into the treatment group and the control group, 60 cases and 30 cases in each group respectively. The control group received routine basic treatment, while the treatment group received basic treatment combined with Qingfei Jiedu tang. After treatment of two courses, observed the changes of indexes of immunity and coagulation before and after treatment in the two groups, and compared the safety of the two treatments. Results: Contents of CD3⁺, CD4⁺, CD4^{+/}CD8⁺, immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG) in the two groups were significantly increased when compared with those before treatment. Blood platelet count (BPC), fibrinogen (Fib) and D-dimer (D-D) in the treatment group were significantly decreased when compared with those before treatment, while contents of thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly increased. Content of CD8⁺ in the control group was significantly increased when compared with that before treatment, while the content of prothrombin time (PT) was significantly decreased, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, contents of CD3⁺, CD4⁺, CD4^{+/}CD8⁺, IgA, PT and TT were significantly increased when compared with those in the control group, while the contents of Fib and D-D were significantly decreased, differences being significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 1.7% in the treatment group and was 23.3% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). Conclusion: The therapy of Qingfei Jiedu tang can obviously improve immune and coagulation state of children, and has a positive significance in improving prognosis with high safety, which is worthy of promotion and application in clinical practice.

[收稿日期] 2017-11-13

[基金项目] 国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012105)

[作者简介] 管志伟(1980-), 男, 主治医师, 主要从事中医药防治儿童呼吸系统疾病及疑难疾病研究。

[通信作者] 宋桂华, E-mail: songgh123@126.com。

Keywords: Lobar pneumonia; Qingfei Jiedu tang; Immune state; Coagulation state; Children

儿童大叶性肺炎的发病率近年来明显增加，占儿童社区获得性肺炎的11.3%~15.2%，以0~6岁多见，临床多表现稽留高热、寒战、咳嗽、胸痛等症状，病变广泛可伴有呼吸困难、胸腔积液、肺坏死等严重并发症，这可能与炎症因子启动免疫、凝血机制有关，异常的免疫、凝血状态严重影响了预后^[1~3]。清肺解毒汤根据《备急千金要方》中的苇茎汤加减化裁而来，研究显示其能显著改善机体免疫紊乱、高凝状态，对缓解症状、预防并发症、改善预后有积极意义^[4]。本研究观察清肺解毒汤对儿童大叶性肺炎免疫、凝血状态的影响，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2013年1月—2013年12月河南中医药大学一附院、南阳市中医院住院患儿，将符合纳入标准的90例患儿采用双中心、随机、对照方法分为治疗组60例，对照组30例。治疗组，男32例，女28例；最小年龄2岁，最大年龄10岁，平均(6.38±2.72)岁；病程最短3天，最长10天，平均(7.08±2.84)天。对照组，男18例，女12例；最小年龄3.5岁，最大年龄12.8岁，平均(6.23±2.74)岁；最短病程2.5天，最长病程8天，平均(7.23±3.81)天。2组在性别(Z=1.000, P=0.529)、年龄(t=0.246, P=0.806)、病程(t=0.222, P=0.841)方面比较，差异均无统计学意义(P>0.05)，具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准：参照《诸福棠实用儿科学》^[5]第7版，结合前期研究成果，拟定标准如下：(1)症状：起病急骤、寒战、高热、胸痛、咳嗽、咳铁锈色痰；病变广泛者可伴气促和紫绀；部分病例有恶心、呕吐、腹胀、腹泻；重症者可有神经精神症状；(2)体征：早期轻度叩诊浊音或呼吸音减弱；肺实变2~3天后有典型叩诊浊音、语颤增强及管性呼吸音等；消散期可闻及湿啰音或始终未闻及湿啰音；(3)影像检查：呈肺叶或节段性大片状密度增浓影或肺实质炎症浸润性病变。中医诊断标准：参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]中内科风温肺热病及儿科肺炎喘嗽的诊断标准：起病急、传变快、病程短，冬春多见；初起发热重恶寒轻、咳嗽、咳痰不爽、头痛、舌边尖红、苔薄黄或黄白相兼、脉浮数，或高热烦渴、咳喘胸痛、咯痰色黄或带血丝、舌红苔黄或腻、脉滑数。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准者；(2)2岁≤年龄≤14岁者；(3)病程≤2周者；(4)无大量胸腔积液、肺坏死者。

1.4 排除标准 (1)不符合中西医诊断标准者；(2)年龄<2岁或>14岁者；病程>2周者；(3)大量胸腔积液、肺坏死，合并结核等特殊感染者；(4)合并心肝肾等严重原发疾病；(5)有先天性或医源性免疫功能减退者；(6)对研究药物过敏者。

2 治疗方法

所有患儿均给予对症治疗，高热的患儿在治疗过程中配合采用物理降温的方式进行退热。

2.1 对照组 基础治疗：选用头孢曲松钠注射液(上海罗氏制

药有限公司生产，批号HL0983036)和或阿奇霉素注射液(Pfizer Ireland Pharmaceuticals生产，批号H20110262)，每天给药1次，并予支持对症治疗。7天为1个疗程，共2个疗程，期中阿奇霉素第1疗程结束后间隔4天再次给药3天。

2.2 治疗组 治疗组予基础治疗联合清肺解毒汤进行治疗。清肺解毒汤处方：大青叶、鱼腥草、苇茎各15g，桃仁、金荞麦、入地金牛根各10g，甘草6g。兼血瘀者加红花、川芎各6g；兼湿热者加黄芩10g、车前子15g；兼悬饮者加葶苈子10g、车前子15g；兼痰湿者加陈皮、姜半夏各6g。清肺解毒汤按剂量比例配置，采用配方颗粒(江阴天江药业有限公司生产，批号1705680)。2岁~6岁：每天1包，分3次；6岁~14岁：每天2包，每天3次，水冲服。7天为1个疗程，共2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 主要观察2组患儿治疗前后免疫、凝血指标变化，比较2种方法治疗的安全性。(1)于治疗前和治疗2周末清晨空腹采取肘部或腹股沟处静脉血进行血常规(1mL)、凝血功能(2mL)、免疫球蛋白(3mL)、T细胞亚群(3mL)的检测。血常规检测：法国ABX公司生产试剂盒(EOSIOFIX、LYSEBIO、BASOLYESII)，美国雅培CD-DYN3700五分类血球仪检测；凝血功能检测：人可溶性P选择素ELISA定量试剂盒(上海森雄科技实业有限公司)，法国STAGO Compact全自动凝血分析仪进行检测；免疫球蛋白检测：美国BECKMAN COULTER INC试剂盒，德国西门子公司BN Prospec型全自动蛋白分析仪；T淋巴细胞亚群检测：美国BD公司三色单克隆抗体试剂盒，Coulter Dickinson FACS Calibur型流式细胞仪全自动分析软件。所有样本的检测均由同一检验师严格按照试剂盒说明书进行操作。(2)安全性评价标准：I级：安全，无任何不良反应；II级：比较安全，如有不良反应，不需做任何处理；III级：有安全性问题，有中等程度的不良反应，做处理后可继续给药；IV级：因不良反应中止试验。不良反应发生率(%)=(III级和IV级发生不良反应样本量/总样本量)×100%。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，符合参数检验采用t检验，不符合采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验；等级资料分析应用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后免疫指标比较 见表1。与治疗前比较，2组CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/}CD8⁺、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)均显著升高，对照组CD8⁺显著升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较，治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/}CD8⁺、IgA显著升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.2 2组治疗前后凝血指标比较 见表2。与治疗前比较，治

表1 2组治疗前后免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=60)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺	1 108.18±278.19	1 375.28±264.22 ^{①②}	1 056.73±243.22	1 157.93±212.37 ^①
CD4 ⁺	521.08±155.31	763.57±154.88 ^{①②}	517.87±140.52	579.77±112.61 ^①
CD8 ⁺	593.72±156.97	606.6±116.68	547.60±137.70	586.73±115.44 ^①
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.89±0.24	1.27±0.22 ^{①②}	0.88±0.25	1.00±0.16 ^①
IgA(g/L)	1.73±0.77	2.50±0.82 ^{①②}	1.64±0.85	1.83±0.83 ^①
IgG(g/L)	8.19±2.39	11.80±9.27 ^①	8.16±1.85	11.02±2.16 ^①
IgM(g/L)	1.22±0.58	1.27±0.65	1.11±0.35	1.18±0.35

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

疗组血小板计数(BPC)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)含量显著下降, 治疗组凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)含量显著升高; 对照组凝血酶原时间(PT)含量显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组PT、TT含量显著升高, Fib、D-D含量显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=60)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BPC($\times 10^9/L$)	258.05±75.52	214.65±64.22 ^①	248.27±80.75	236.47±65.33
PT(s)	11.55±1.03	11.63±1.15 ^②	11.31±0.78	10.87±1.45 ^①
TT(s)	14.65±2.82	15.58±2.49 ^{①②}	13.72±2.59	13.66±2.17
APTT(s)	29.51±4.71	31.73±5.56 ^①	27.78±4.69	28.02±4.84
Fib(g/L)	3.28±0.95	2.37±0.46 ^{①②}	3.14±0.79	3.11±0.88
D-D(mg/L)	0.22±0.12	0.14±0.05 ^{①②}	0.25±0.14	0.21±0.08

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.3 2组治疗后安全性比较 见表3。2组治疗后比较, 治疗组中无一例严重不良反应, III级中有1例肝酶增高。对照组中不良反应相对较多, III级中有2例严重胃肠反应, 2例肝酶增高; IV级中3例均为肝酶增高3倍以上。治疗组不良反应发生率为1.7%, 显著低于对照组23.3%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗后安全性比较

组别	n	安全分级				不良反应发生率(%)
		I级	II级	III级	IV级	
治疗组	60	53(88.3)	6(10.0)	1(1.7)	0	1.7 ^①
对照组	30	17(56.7)	6(20.0)	4(13.3)	3(10.0)	23.3

与对照组比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

大叶性肺炎属风温肺热病范畴。风温热毒犯肺, 表邪不解, 化火灼津为痰, 痰热交阻、邪热壅肺而出现壮热、咳嗽、喘促、鼻煽、胸痛; 邪壅于肺, 肺热熏蒸、炼液灼津、痰热阻

肺、血瘀阻络, 热壅血瘀, 蕴毒熏蒸, 血败化脓, 毒损络脉, 见咳吐腥臭黄痰, 痰中带血。故热、毒、痰、湿、瘀为病机关键。本研究以清泻肺热、化痰止咳、解毒化瘀为则, 拟清肺解毒汤加减进行治疗。清肺解毒汤根据苇茎汤加减化裁而来, 具有清肺化痰、逐瘀排脓的功效, 方中大青叶清热解毒、凉血止血, 其味苦性寒, 为清热解毒之上品(《本草正义》); 鱼腥草辛寒以清泻肺热、消痈排脓, 为治痰热壅肺、发为肺痈吐脓血之要药(《本草经疏》), 两药合用具有抗炎调节免疫作用^[7~9]。苇茎甘寒, 擅清肺解毒、逐瘀排脓; 桃仁又称“破血药”, 善行血滞, 祛瘀力强, 能清热结、利肺气、祛瘀滞, 具有抗凝作用^[10], 配苇茎为臣药以活血利水, 具有抗炎免疫调节作用^[11~12]。金荞麦清热解毒、活血消痈、止咳化痰。入地金牛根祛风通络、消肿止痛, 与金荞麦共为佐药, 以加强清热解毒、化瘀通络之功, 二者配伍可促进啰音吸收、缩短病程^[13~14]。甘草为使以奏清热解毒、调和诸药之效。全方清热不过于苦寒, 利湿而不过于温燥, 共达清泻肺热、化痰止咳、解毒化瘀之功效。

本研究中的T细胞亚群主要有CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺, 分别代表总T淋巴细胞、辅助T淋巴细胞、抑制T淋巴细胞。CD3⁺是细胞免疫的基础, CD4⁺刺激B细胞产生抗体, 分泌多种淋巴细胞因子参与免疫反应, 上调机体免疫功能, CD8⁺抑制B细胞产生抗体, 抑制免疫上调。CD4⁺/CD8⁺直接反应T细胞亚群的紊乱状态, 间接反应细胞免疫功能情况^[15]。肺部感染时, CD4⁺可提高吞噬细胞活性, 加强B细胞反应, 促进CD8⁺扩增, 对保持CD8⁺监控和杀伤功能有重要作用^[16], CD4⁺减少会使机体逐渐丧失对抗原的免疫反应, CD8⁺升高将抑制机体免疫应答或产生细胞毒作用, 使机体免疫低下, 导致病原体对机体的损害加重, 或产生过度的免疫损伤。亚群间不平衡, CD4⁺/CD8⁺降低, 可致免疫麻痹^[17]。本研究显示, 清肺解毒汤干预后, 治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显上调, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而CD8⁺无显著差异($P > 0.05$), 治疗组能显著调节细胞免疫紊乱状态, 与既往研究一致。肺炎形成时, T细胞亚群异常分布, CD4⁺减少或功能低下, 其产生淋巴因子协助B细胞产生抗体的能力也相对减弱, 从而导致免疫球蛋白的合成、分泌和抗体转化延迟, 进而体液中IgA、

IgG、IgM含量相应下降，尤其 IgA、IgG含量减低明显^[18]，机体在抗感染的过程中消耗大量免疫球蛋白，加重体液免疫功能紊乱。本研究显示，治疗组能显著改善 IgA、IgG水平($P < 0.05$)，而对 IgM改善无显著差异($P > 0.05$)，与既往报道不一致，IgA是参与黏膜局部免疫的主要抗体，阻止病原黏附到细胞表面，或通过中和病原产生的毒素的毒性而发挥抗感染作用^[19]。IgM是初次体液免疫应答中最早产生的抗体，在发病初期含量较高，疾病恢复后需要很长一段时间恢复正常，而本研究疗程短，故本研究治疗前后无明显改善。

肺炎时肺泡及肺泡间隔内存在凝血失衡状态^[20]，失衡的凝血状态又激活放大炎症反应过程，过度炎症反应引起广泛微血管内血栓形成和毛细血管通透性增高。机体凝血系统活化的同时，出现生理性抗凝机制下调以及纤溶系统抑制，释放出多种凝血活性物质，使 BPC 增高，同时直接反映参与内外源性凝血途径的凝血因子水平的 PT、APTT、TT 缩短，Fib 增高。D-D 是交联纤维蛋白特异性降解产物，其水平的增高反映继发性纤溶活性增高，是体内高凝状态和纤维溶解亢进的标志物之一。本研究中，治疗组在延长 TT 时间及 Fib、D-D 水平下降方面有显著差异($P < 0.05$)，与既往研究一致，而 BPC、APTT 在各组内治疗前后比较有所改善，但组间比较无显著差异($P > 0.05$)，可能与试验方法、治疗疗程短有关。PT 代表凝血酶原时间，治疗组干预后时间虽然延长，但无统计学意义($P > 0.05$)，然而对照组中 PT 治疗后差异存在显著差异($P < 0.05$)，提示对照组对延长 PT 时间无效，且缩短其时间，导致与对照组比较，治疗组显示差异具有统计学意义($P < 0.05$)，从某种程度上提示治疗组在改善 PT 方面优于对照组。故总体上，治疗组在改善高凝状态上优于对照组。

综上所述，本研究显示，治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、TT、Fib、D-D 在清肺解毒汤干预后有显著差异($P < 0.05$)，同时在安全性方面优于对照组($P < 0.05$)。故清肺解毒汤治疗本病，能明显改善患儿免疫、凝血状态，对预防并发症、改善预后有积极意义，值得临床推广和使用。

【参考文献】

- [1] 郑茂，杨岚. 4430例儿童大叶性肺炎的临床分析[J]. 西安交通大学学报：医学版，2013，34(3): 383-384.
- [2] 杜春艳，卢强，李玉品，等. 大叶性肺炎患儿血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-10 和高迁移率族蛋白 B1 表达意义[J]. 中华实用儿科临床杂志，2014，29(16): 1224-1226.
- [3] 庄其宏，曾奕明，史永红. 社区获得性肺炎凝血功能异常对预后的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志，2014，37(6): 406-410.
- [4] 胡欣，周明，赵坤. 千金苇茎汤加减治疗小儿大叶性肺炎 35 例[J]. 中医药临床杂志，2010，22(2): 136.
- [5] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京人民出版社，2002: 1204-1205.
- [6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京：中国医药科技出版社，2012: 3-4, 287-288.
- [7] 武彦文，高文远，肖小河. 大青叶的研究进展[J]. 中草药，2006，37(5): 793-796.
- [8] 吴佩颖，徐莲英，陶建生. 鱼腥草的研究进展[J]. 上海中医药杂志，2006，40(3): 62-64.
- [9] 林清义，张俊生，杨晓日. 鱼腥草的现代药理研究及临床应用[J]. 中国中医药咨讯，2011，3(10): 394-395.
- [10] 王再谋，傅荣周，唐章全. 现代中药临床应用[M]. 北京：人民卫生出版社，2005: 76-96.
- [11] 王道芳. 浅述桃仁与杏仁的药理及临床应用[J]. 基层中医药杂志，2002，16(6): 61-62.
- [12] 王雪峰. 从肺毒热论治小儿肺炎本脏重症[J]. 中医杂志，2012，53(3): 200-202.
- [13] 何显忠. 金荞麦的药理作用和临床应用[J]. 时珍国医药，2001，12(4): 316-317.
- [14] 杨琳，汤建桥，胡玉琼，等. 金荞麦辅治小儿支气管肺炎 40 例[J]. 中国中医药信息杂志，2005，12(7): 77, 98.
- [15] 段朝晖，黄嘉凌，罗晓红，等. 严重急性呼吸综合征患者康复期 T 淋巴细胞亚群变化的临床应用分析[J]. 中华传染病杂志，2005，23(4): 253-255.
- [16] Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections[J]. Curr Opin Immunol，2003，15(4): 430-435.
- [17] Zhang W, Brahmakshatriya V, Swain SL. CD4 T cell defects in the aged: causes, consequences and strategies to circumvent[J]. Exp Gerontol, 2014, 54: 67-70.
- [18] Papathanassoglou ED, Moynihan JA, McDermott MP, et al. Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival[J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 709-718.
- [19] 何玲君，郑朝晖，林远龙. 无偿献血者丙肝病毒及梅毒感染状况分析[J]. 中国卫生检验杂志，2007，17(5): 938-939.
- [20] 崇梅，邬贻萍. 多抗甲素对反复呼吸道感染患儿的临床疗效及免疫功能的影响[J]. 临床医学，2000，20(1): 40-41.

(责任编辑：冯天保，郑锋玲)