玉屏风颗粒对反复呼吸道感染患儿血清模式识别受体表达的影响

王爱珍，陈妍，方晓丹，王有成

金华市人民医院儿科，浙江 金华 321000

［摘要］**目的：**观察玉屏风颗粒对反复呼吸道感染肺脾气虚证患儿血清模式识别受体表达的影响。**方法：**选取100例反复呼吸道感染肺脾气虚证患儿，按随机数字表法分为常规治疗组和玉屏风治疗组各50例，并选取同期体检的50例健康儿童作为正常对照组。常规治疗组给予细菌溶解产物胶囊治疗，玉屏风治疗组给予玉屏风颗粒治疗，2组均治疗3个月，正常对照组不进行治疗。比较常规治疗组和玉屏风治疗组的临床疗效，以及3组治疗前后血清模式识别受体的表达水平。**结果：**随访3个月，常规治疗组临床疗效总有效率88.0%，与玉屏风治疗组84.0%比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗前，常规治疗组与玉屏风治疗组血清Toll样受体1（TLR1）、核苷酸结合寡聚化结构域2（NOD2）、白细胞分化抗原14（CD14）、视黄酸诱导基因蛋白1（RIG1）、C型凝集素受体1（Dectin1）、黑素瘤分化相关基因5（MDA5）蛋白浓度均低于正常对照组（$P<0.05$）。治疗后，常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度均较治疗前升高，且均低于正常对照组（$P<0.05$）；常规治疗组血清NOD2蛋白浓度较治疗前升高，且低于正常对照组（$P<0.05$）；玉屏风治疗组治疗前后血清NOD2蛋白浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**玉屏风颗粒可有效治疗反复呼吸道感染肺脾气虚证患儿，其疗效与细菌溶解产物胶囊相当，可能通过降低血清模式识别受体的表达水平发挥作用。

［关键词］反复呼吸道感染；儿童；肺脾气虚证；玉屏风颗粒；细菌溶解产物胶囊；血清模式识别受体
［中图分类号］R725.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）12-0100-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.021

Effect of Yupingfeng Granules on Serum Pattern Recognition Receptor Expression of Children with Recurrent Respiratory Tract Infection

WANG Aizhen, CHEN Yan, FANG Xiaodan, WANG Youcheng

Abstract: Objective: To observe the effect of Yupingfeng Granules on serum pattern recognition receptor expression of children with recurrent respiratory tract infection with lung-spleen qi deficiency syndrome. **Methods:** A total of 100 children with recurrent respiratory tract infection with lung-spleen qi deficiency syndrome were selected and divided into the routine treatment group and the Yupingfeng treatment group, with 50 cases in each group, and another 50 cases of healthy children who took health examination at the same period were selected as the normal control group. The routine treatment group was given Bacterial Lysates Capsules for treatment, the Yupingfeng treatment group was treated with Yupingfeng Granules, and the two groups were treated for 3 months. The normal control group was not given any treatments. The clinical effects between the routine treatment group and the Yupingfeng treatment group as well as the expression levels of serum pattern recognition receptor were compared

［收稿日期］2022-06-30
［修回日期］2023-02-10
［基金项目］金华市科学技术研究计划项目（2019-4-043）
［作者简介］王爱珍（1969-），女，主任医师，E-mail：waz577jh@163.com。
［通信作者］陈妍（1987-），女，主治医师，E-mail：1366343441@qq.com。

before and after treatment between the 3 groups. **Results**: After 3 months of follow-up, the total clinical effective rate was 88.0% in the routine treatment group and 84.0% in the Yupingfeng treatment group, there being no significant difference ($P>0.05$). Before treatment, the protein concentration of serum Toll-like receptor 1 (TLR1), nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2), cluster of differentiation 14 (CD14), retinoic acid inducible gene 1(RIG1), C-type lectins-1 (Dectin 1) and melanoma differentiation related gene 5 (MDA5) in the routine treatment group and the Yupingfeng treatment group were lower than those in the normal control group ($P<0.05$). After treatment, the protein concentration of serum TLR1, CD14, RIG1, Dectin 1 and MDA5 in the routine treatment group and the Yupingfeng treatment group were increased when compared with those before treatment and lower than those in the normal control group ($P<0.05$); the serum NOD2 protein concentration in the routine treatment group was increased when compared with that before treatment and was lower than that in the normal control group ($P<0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of serum NOD2 protein concentration before and after treatment in the Yupingfeng treatment group ($P>0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of protein concentration of serum TLR1, NOD2, CD14, RIG1, Dectin 1 and MDA5 between the routine treatment group and the Yupingfeng treatment group($P>0.05$). **Conclusion**: Yupingfeng Granules can effectively treat children with recurrent respiratory tract infection with syndrome of lung-spleen qi deficiency, whose curative effect is comparable to Bacterial Lysates Capsules and it may act by reducing the expression level of serum pattern recognition receptor.

Keywords: Recurrent respiratory tract infection; Children; Lung-spleen qi deficiency syndrome; Yupingfeng Granules; Bacterial Lysates Capsules; Serum pattern recognition receptor

反复呼吸道感染是指1年内频繁发生上、下呼吸道感染，是儿童常见的呼吸道感染性疾病，发病次数远超出正常范围。本病发病机制十分复杂，与机体免疫、特异性体质、营养、肥胖等诸多因素及Toll-白细胞介素受体结构域有关[1-2]。反复呼吸道感染归属于中医学虚人感冒、咳嗽、伤风等范畴，中医学认为，小儿形气未充，肺脏娇嫩，脾常不足，反复呼吸道感染以虚证为主，多见肺脾气虚证。模式识别受体是机体重要的天然免疫系统，可起到清除外来病原体的第一道屏障作用，在感染性疾病的恢复中具有决定性作用[3]。但模式识别受体在反复呼吸道感染患儿机体中的表达水平，以及玉屏风颗粒对其调节效果的相关报道甚少。细菌溶解产物具有免疫调节作用，治疗反复呼吸道感染有较好的临床疗效[4]。玉屏风颗粒具有健脾益气功效。本研究观察玉屏风颗粒治疗小儿反复呼吸道感染肺脾气虚证的临床疗效，以及对血清模式识别受体表达的影响，并将其与细菌溶解产物的治疗效果进行比较，探讨玉屏风颗粒可能的作用机制，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》[5]制定。1年内，5岁以上儿童发生上呼吸道感染次数≥5次(3~5岁儿童感染次数≥6次)，或发生下呼吸道感染次数≥2次(不分年龄段)。若上呼吸道感染次数不足5次，可累加下呼吸道感染次数。

1.2 辨证标准 参照《小儿反复呼吸道感染中医诊疗指南》[6]辨为肺脾气虚证。症见反复外感，面黄少华，形体消瘦，肌肉松软，少气懒言，食少纳呆，口淡不渴，多汗、动则易出，或大便溏薄，舌质淡、苔薄白，脉无力，指纹淡。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄3~10岁；参与研究前1个月内无糖皮质激素或免疫抑制剂治疗史；患儿监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴有免疫缺陷症；伴有呼吸道畸形；合并其他系统感染；伴有严重心、肝、肾疾

病；伴有恶性肿瘤。

1.5 剔除标准 无法完成治疗和随访；临床资料不完整；失访者。

1.6 一般资料 选取2019年1月—2020年12月在金华市人民医院治疗的100例反复呼吸道感染肺脾气虚证患儿，按随机数字表法分成常规治疗组和玉屏风治疗组，每组50例，并选取同期在金华市人民医院体检的50例健康儿童作为正常对照组。常规治疗组男29例，女21例；年龄3～9岁，平均(4.62±1.56)岁；平均病程(18.20±3.68)个月。玉屏风治疗组男29例，女21例；年龄3～10岁，平均(4.60±2.07)岁；平均病程(17.28±4.32)个月。正常对照组男24例，女26例；年龄3～9岁，平均(4.58±1.58)岁。3组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经金华市人民医院医学伦理委员会审查批准(IBR-2018001-R)。

2 治疗方法

2.1 正常对照组 不予治疗。

2.2 常规治疗组 给予细菌溶解产物胶囊(OM Pharma SA，国药准字SJ20150041，规格：3.5 mg/粒)口服治疗。每次3.5 mg，每天1次，服用10 d后停服20 d。

2.3 玉屏风治疗组 给予玉屏风颗粒(国药集团广东环球制药有限公司，国药准字Z10930036，规格：5 g/袋)治疗。温水冲服，每次5 g，每天3次。

常规治疗组及玉屏风治疗组均治疗3个月，随访3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血清Toll样受体1(TLR1)、核苷酸结合寡聚化结构域2(NOD2)、白细胞分化抗原14(CD14)、视黄酸诱导基因蛋白1(RIG1)、C型凝集素受体1(Dectin1)、黑素瘤分化相关基因5(MDA5)的蛋白浓度。治疗前及治疗3个月后，采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定，试剂盒均由上海瓦兰生物科技有限公司生产。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内治疗前后比较采用配对样本t检验；多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD-t分析；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 随访3个月，参考文献[7]制定疗效标准。显效：未再发生呼吸道感染；有效：呼吸道感染次数较治疗前减少≥1/2，症状减轻；无效：呼吸道感染次数较治疗前减少＜1/2，出现发热、咳嗽、流涕等急性呼吸道感染症状。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 常规治疗组与玉屏风治疗组临床疗效比较 见表1。随访3个月，常规治疗组临床疗效总有效率88.0%，与玉屏风治疗组84.0%比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.33$，$P=0.56>0.05$)。

表1 常规治疗组与玉屏风治疗组临床疗效比较 例

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规治疗组	50	23	21	6	88.0
玉屏风治疗组	50	25	17	8	84.0

4.3 3组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度比较 见表2。治疗前，常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度均低于正常对照组($P<0.05$)；常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度均较治疗前升高，

表2 3组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度比较($\bar{x}\pm s$) ng/mL

组 别	时 间	例数	TLR1	NOD2	CD14	RIG1	Dectin 1	MDA5
正常对照组	体检时	50	7.04±1.32	74.82±12.92	48.07±8.48	8.16±1.45	45.43±10.58	12.54±2.40
常规治疗组	治疗前	50	4.86±1.30①	44.91±12.20①	31.57±9.61①	6.35±1.26①	31.31±8.02①	10.84±1.85①
	治疗后	50	5.25±1.43①②	48.03±13.35①②	34.62±9.64①②	6.71±1.33①②	35.73±8.49①②	11.49±2.25①②
玉屏风治疗组	治疗前	50	4.69±0.97①	46.20±10.11①	30.81±6.87①	6.19±0.94①	34.33±6.77①	10.69±1.58①
	治疗后	50	5.12±1.21①②	47.17±13.81①	34.42±7.56①②	6.65±1.22①②	38.13±7.29①②	11.57±1.90①②

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与本组治疗前比较，$P<0.05$

且均低于正常对照组（$P<0.05$）；常规治疗组血清NOD2蛋白浓度较治疗前升高（$P<0.05$）；玉屏风治疗组治疗前后血清NOD2蛋白浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；常规治疗组与玉屏风治疗组血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

5 讨论

固有免疫是机体具有的非特异性天然免疫，通过模式识别受体起到防御作用。模式识别受体具有共同的结构特征，如识别病原体相关分子模式（PAMP），通过这些共同的结构识别细菌、病毒等外源性病原微生物，并经细胞信号传导作用起到清除病原微生物的作用。模式识别受体主要包括TLR、NOD2、RIG1、Dectin 1及MDA5等，其中TLR是跨膜受体，NOD2、RIG1、Dectin 1为细胞内受体。模式识别受体被激活后，触发一系列信号通路，增加干扰素、促炎细胞因子等的表达，进一步导致免疫系统大量涌入细胞和非特异性反应系统的激活；并通过热解或自噬作用直接破坏感染细胞，达到清除病原体的目的[8]。有研究表明，固有免疫可能与小儿反复呼吸道感染密切相关，模式识别受体信号通路中，某个部位的缺陷会增加复发性肺炎球菌的易感性[9]。因此，调节模式识别受体的表达水平对治疗感染性疾病具有重要临床意义。临床多以细菌溶解产物治疗本病，其主要成分为卡他奈瑟菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌等8种呼吸道常见细菌的冻干溶解物，具有提高机体免疫球蛋白水平的作用，临床应用广泛[10]。

反复呼吸道感染归属于中医学虚人感冒、咳嗽、伤风等范畴。中医学认为，小儿形气未充，肺脏娇嫩，脾常不足，易感外邪。反复呼吸道感染导致肺气耗伤太过，肺气虚弱，营卫失和，卫表失固，致肺脾气虚。治以健脾益气、调和营卫为原则，以求培土生金、扶正固表。玉屏风散出自元代危亦林所著的《世医得效方》，具有益气固表功效。方中黄芪甘温，内补脾肺之气，外可固表止汗，为君药；白术健脾益气，助黄芪加强益气固表之功，为臣药；佐以防风走表而散风邪，合黄芪、白术以益气祛邪。黄芪得防风，固表而不致留邪；防风得黄芪，祛邪而不伤正，有补中寓疏、散中寓补之意。研究表明，玉屏风散可显著提升肺气虚证大鼠模型外周血T淋巴细胞中$CD3^+$、$CD4^+$水平及$CD4^+/CD8^+$比值，增强免疫功能[11]。本研究所用的玉屏风颗粒为玉屏风散的颗粒制剂。

本研究结果显示，治疗前，反复呼吸道感染患儿血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度均低于健康儿童。提示反复呼吸道感染患儿固有免疫水平降低，对外源性病原体的抵御能力下降，致使病原体容易反复侵入机体。治疗后，常规治疗组及玉屏风治疗组临床疗效总有效率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。表明玉屏风颗粒与细菌溶解产物治疗小儿反复呼吸道感染肺脾气虚证均有较好的疗效。治疗后，玉屏风治疗组及常规治疗组血清TLR1、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度均较治疗前升高（$P<0.05$）；常规治疗组血清NOD2蛋白浓度较治疗前升高（$P<0.05$），玉屏风治疗组治疗前后血清NOD2蛋白浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。提示玉屏风颗粒与细菌溶解产物治疗小儿反复呼吸道感染都通过提高模式识别受体表达水平达到治疗目的，但两者对模式识别受体的作用不尽相同。常规治疗组与玉屏风治疗组治疗后，血清TLR1、NOD2、CD14、RIG1、Dectin 1、MDA5蛋白浓度仍低于正常对照组。提示3个月的疗程虽能提升上述蛋白浓度，但尚不能使其完全达到健康儿童的正常水平。

综上所述，反复呼吸道感染肺脾气虚证患儿的血清模式识别受体表达水平明显下降，玉屏风颗粒能有效治疗本病，可能通过提高模式识别受体表达水平达到治疗目的。

[参考文献]

[1] SIEBERT J N, HAMANN L, VEROLET C M, et al. Toll-Interleukin 1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein 180L Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With Susceptibility to Recurrent Pneumococcal Lower Respiratory Tract Infections in Children[J]. Front Immunol, 2018(9): 1780.

[2] CUPPARI C, COLAVITA L, DEL GIUDICE M M, et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(S24): 19-21.

[3] STRAVALACI M，PAGANI I，PARABOSCHI E M，et al. Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules[J]. Nat Immunol，2022，23(2)：275-286.

[4] 翟虹，严华杰，曾春云，等. 细菌溶解产物治疗反复下呼吸道感染患儿的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(12)：97-99.

[5] 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. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志，2008，46(2)：108-110.

[6] 中华中医药学会儿科分会. 小儿反复呼吸道感染中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志，2008，4(6)：3-4.

[7] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究，2015，38(3)：238-243.

[8] PAWŁOWSKA K W，WRÓBEL T，RYBKA J. Toll-Like Receptors (TLRs)，NOD-Like Receptors (NLRs)，and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs，NLRs，and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases[J]. Int J Mol Sci，2021，22(24)：13397.

[9] FAMÀ A，MIDIRI A，MANCUSO G，et al. Nucleic Acid-Sensing Toll-Like Receptors Play a Dominant Role in Innate Immune Recognition of Pneumococci[J]. mBio，2020，11(2)：415-420.

[10] 韩博. 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德对反复呼吸道感染患儿症状改善及血清免疫球蛋白水平的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2019，40(10)：1230-1231.

[11] 杨胜，张仲林，袁明勇，等. 玉屏风散对肺气虚证模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中国药房，2016，27(22)：3041-3044.

（责任编辑：刘迪成，蒋维超）