

槐杞黄辅治哮喘疗效及对 ILC2s 上下游因子的影响

豆赛赛 武 怡 刘 琳 孟令建 吴 铭

摘 要 **目的** 探讨槐杞黄颗粒联合吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 对轻度持续哮喘患儿的临床疗效及其机制。**方法** 选取 2020 年 3 月 ~ 2021 年 2 月在徐州医科大学附属医院门诊就诊的轻度持续哮喘患儿 90 例, 将其按随机数字表法分为两组, 即 A 组 (ICS + 槐杞黄) 45 例和 B 组 (ICS) 45 例, 监测治疗前及治疗 3 个月后血清白细胞介素 (IL) - 25、IL - 33、IL - 5、IL - 13 水平及肺功能情况, 随访 6 个月记录喘息发作情况, 分析比较各项监测指标变化。**结果** 90 例患儿中失访 8 例, 实际收集有效病例 82 例, 其中 A 组 38 例, B 组 44 例。治疗后, A、B 组 IL - 25、IL - 33、IL - 5、IL - 13 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); A 组 IL - 25、IL - 33、IL - 5、IL - 13 降低较 B 组显著 ($P < 0.05$); 治疗后, A、B 组的第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁% pred)、呼气峰流速占预计值百分比 (PEF% pred)、最大呼气中期流量占预计值百分比 (MMEF_{75/25}% pred) 较治疗前升高 ($P < 0.05$), A 组 FEV₁% pred、PEF% pred、MMEF_{75/25}% pred 升高较 B 组显著 ($P < 0.05$); A 组治疗后 3、6 个月的喘息次数较治疗前减少 ($P < 0.05$)。**结论** 槐杞黄颗粒联合 ICS 治疗哮喘的疗效显著, 可能是通过降低 IL - 25、IL - 33、IL - 5、IL - 13 及抑制 II 型固有淋巴细胞活化实现的。

关键词 轻度持续哮喘 槐杞黄颗粒 吸入糖皮质激素 白细胞介素 II 型固有淋巴细胞

中图分类号 R725.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.027

Clinical Efficacy of Huaqihuang Particles on Asthma and its Effects on Upstream and Downstream Factors of ILC2s. DOU Saisai, WU Yi, LIU Lin, et al. Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective To investigate the clinical efficacy of Huaqihuang particles combined with inhaled corticosteroids (ICS) in children with mild persistent asthma. **Methods** A total of 90 children with mild persistent asthma treated in the outpatient clinic of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2020 to February 2021 were selected. And they were divided into 2 groups according to the random number table method: group A of 45 cases (ICS + Huaqihuang), group B of 45 cases (ICS). Serum IL - 25, IL - 33, IL - 5, IL - 13 levels, lung function before and after 3 months of treatment were monitored, and wheezing episodes were recorded at 6 months of follow - up, and changes in various monitoring indicators were analyzed and compared. **Results** Among 90 cases, 8 cases dropped out on their own. A total of 82 cases were included in the study, including 38 cases in group A, 44 cases in group B. After treatment, IL - 25, IL - 33, IL - 5, IL - 13 levels decreased in the A, B group compared with pre - treatment ($P < 0.05$). The level of factors in group A decreased significantly compared with group B ($P < 0.05$). After treatment, FEV₁% pred, PEF% pred, and MMEF_{75/25}% pred increased in the A, B group compared with pre - treatment ($P < 0.05$), and the increased in FEV₁% pred, PEF% pred, MMEF_{75/25}% pred were more significant in group A ($P < 0.05$). The number of respite decreased at 3 and 6 months after treatment in the A group compared with before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The remarkable efficacy of Huaqihuang particles combined with inhaled corticosteroids for asthma treatment may be achieved by reducing the levels of IL - 25, IL - 33, IL - 5, IL - 13 and depressing type - 2 innate lymphoid cells.

Key words Mild persistent asthma; Huaqihuang Granules; Inhaled corticosteroids; Interleukin; Type - 2 innate lymphoid cells

支气管哮喘的主要临床特征是可逆性气道阻塞及气道高反应性, 是儿童最常见的慢性炎症性疾病之一^[1,2]。该疾病发病机制尚不明确, 传统免疫学认

为哮喘是由 Th2 细胞介导的炎症反应, 但近年来研究发现 II 型固有淋巴细胞 (type - 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 作为一种先天性免疫细胞, 同样参与哮喘始动环节^[3]。当气道受到多种炎症因素刺激时, 上皮源性细胞因子 IL - 25、IL - 33 大量分泌, 并刺激 ILC2s 表达 Th2 细胞因子 IL - 5、IL - 13, 引起 Th2 型免疫^[4]。Th2 型免疫反应加重气道炎症, 促使哮喘发生。

基金项目: 湖北陈孝平科技发展基金会基金资助项目 (CX-PJJH121002 - 202133)

作者单位: 221002 徐州医科大学附属医院儿科

通信作者: 武怡, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: Wuyi0885@ sina.com

槐杞黄作为一种免疫调节剂,可激发机体免疫系统,提高机体非特异性抗感染能力^[5,6]。研究结果显示,槐杞黄可以调节机体 Th1/Th2 平衡,纠正 Th1/Th2 向 Th2 偏移,进而减少哮喘的发作^[7]。但槐杞黄是否亦可通过调节其他通路控制哮喘报道较少,因此,笔者对轻度持续哮喘儿童展开了一项前瞻性的随机对照研究,观察槐杞黄联合吸入糖皮质激素对轻度持续哮喘患儿的治疗效果及对 IL-25、IL-33、IL-5、IL-13 的影响,从而寻求治疗哮喘的更佳方法。

对象与方法

1. 研究对象与分组:选取 2020 年 3 月~2021 年 2 月在徐州医科大学附属医院门诊就诊的 4~14 岁轻度持续哮喘患儿 90 例,符合《儿科支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》诊断标准^[8]。排除标准:①合并重度鼻炎使用孟鲁司特钠咀嚼片患儿和(或)使用脱敏治疗患儿;②合并心脏、肝脏、肾脏或其他器官、系统慢性病者;③合并癫痫或其他中枢神经系统疾病者;④合并自身免疫性疾病者;⑤不能配合肺功能检查者;⑥入组前 3 个月内应用免疫调节剂。所有入组患儿家长均签署知情同意书,并经笔者医院医学伦理学委员会同意后留取标本。将入选患儿按随机数字表法分为 A 组($n=45$)和 B 组($n=45$),但 90 例中有 8 例失访退出,实际收集病例 82 例,A 组($n=38$)、B 组($n=44$),其中 A 组男患儿 15 例,女患儿 23 例,患儿平均年龄为 7.50 ± 2.22 岁。B 组男患儿 20 例,女患儿 24 例,患儿平均年龄为 7.50 ± 2.22 岁。两组患儿在性别、年龄、体重等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:A 组给予槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,规格:10 克/袋,1 袋/次,2 次/天;批准文号:国药准字 B20020074)口服及吸入用布地奈德(AstraZeneca Pty Ltd,规格:1 毫克/支,100 微克/次,2 次/天;批准文号:进口药品注册证号 H20140475)雾化。B 组予吸入用布地奈德(AstraZeneca Pty Ltd,规格:1 毫克/支,100 微克/次,2 次/天;批准文号:进口药品注册证号 H20140475)雾化。槐杞黄疗程为 3 个月,用药开始后的 1、3、6 个月门诊随访,记录喘息的发作次数,并监测用药前及用药第 3 个月时血清 IL-25、IL-33、IL-5、IL-13 水平及肺功能情况。

3. 观察指标:(1)治疗前及治疗后 3 个月,采集空腹肘静脉血,离心留取上层血清,ELISA 法检测血清 IL-25、IL-33、IL-5、IL-13 水平,同时监测肺功能。(2)随访 6 个月,分别记录治疗前 1 个月、开始治疗后 1、3、6 个月喘息发作次数。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,治疗前后采用配对样本 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. IL-25、IL-33 比较:治疗前,A、B 组患儿 IL-25、IL-33 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,A、B 组患儿 IL-25、IL-33 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组患儿 IL-25、IL-33 水平较 B 组下降明显,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组 IL-25、IL-33 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-25		IL-33	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
A 组	38	78.45 $\pm$ 10.22	53.04 $\pm$ 10.82 *	68.03 $\pm$ 9.78	44.03 $\pm$ 8.72 *
B 组	44	78.86 $\pm$ 10.19	59.05 $\pm$ 10.62 *	72.48 $\pm$ 12.60	49.18 $\pm$ 6.75 *
t		-0.18	-2.53	-1.80	-3.01
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前比较,* $P<0.05$

2. IL-5、IL-13 比较:治疗前,A、B 组患儿 IL-5、IL-13 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,A、B 组患儿 IL-5、IL-13 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组患儿 IL-5、IL-13 水平较 B 组下降明显,差异有统计学意义

($P<0.05$),详见表 2。

3. 肺功能比较:治疗前,A、B 组患儿 FEV₁% pred、PEF% pred、MMEF_{75/25}% pred 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,A、B 组患儿 FEV₁% pred、PEF% pred、MMEF_{75/25}% pred 较治疗前升高,差异有统

表 2 两组 IL-5、IL-13 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-5		IL-13	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
A 组	38	55.38 ± 11.13	35.15 ± 9.78 *	179.11 ± 25.02	128.46 ± 26.63 *
B 组	44	51.38 ± 7.60	39.14 ± 8.18 *	177.46 ± 10.99	146.58 ± 10.64 *
t		1.87	-2.01	0.38	-3.93
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前比较, * P < 0.05

计学意义 (P < 0.05); A 组患儿 FEV₁ % pred、PEF % pred、MMEF_{75/25} % pred 较 B 组升高明显, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 详见表 3。

表 3 两组患儿肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV ₁ % pred		PEF % pred		MMEF _{75/25} % pred	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
A 组	38	80.56 ± 11.35	90.53 ± 8.39 *	76.83 ± 14.35	91.16 ± 7.74 *	60.50 ± 15.10	77.22 ± 12.62 *
B 组	44	80.98 ± 8.76	86.75 ± 7.57 *	76.88 ± 13.11	84.25 ± 10.79 *	60.79 ± 12.74	70.27 ± 12.68 *
t		-0.19	2.15	-0.02	3.28	-0.10	2.48
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与同组治疗前比较, * P < 0.05

4. 两组患儿各期喘息发作次数比较: 两组患儿治疗前及治疗后 1 个月喘息次数比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), A 组患儿治疗后 3 及 6 个月喘息次数较治疗前减少, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 详见表 4。

表 4 两组患儿各期喘息发作次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	t	P
治疗前	2.32 ± 1.19	2.34 ± 1.12	-0.098	0.922
治疗后 1 个月	2.03 ± 1.05	2.02 ± 1.05	0.015	0.988
治疗后 3 个月	0.82 ± 0.77 *	2.00 ± 3.31	-2.153	0.034
治疗后 6 个月	0.61 ± 0.75 *	1.98 ± 0.59	-9.228	0.000

与同组治疗前比较, * P < 0.05

5. 安全性评价: 研究过程中两组患儿治疗期间均未报告严重哮喘进展事件, 且均无严重不良反应事件的发生。

讨 论

近年来, 我国儿童支气管哮喘发生率呈上升趋势^[9,10]。哮喘的反复发作及哮喘相关的死亡事件, 给社会和家庭带来沉重的负担^[11]。治疗哮喘是一个刻不容缓的问题, 目前, 布地奈德等糖皮质激素是临床治疗小儿支气管哮喘的常用药物, 但由于家长对激素不良反应的恐惧, 导致用药依从性较差^[12]。因此在加强哮喘宣传教育的同时, 也有必要寻求其他的辅助治疗手段^[13]。

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞和黄精三味药构成, 广泛应用于免疫反应所造成的过敏性疾病中, 在哮喘治疗方面, 有研究显示, 槐杞黄辅助治疗哮喘可明显减少呼吸道感染、哮喘发作次数, 赵德育等研究显示, 槐杞黄联合 ICS 可以更明显地改善肺功能, 另有研究显示, 槐杞黄可降低 Th2 相关细胞因子水平、提高 Th1 相关细胞因子水平, 从而达到治疗哮喘的目的, 但哮喘发病机制复杂, 哮喘的发生、发展有多种细胞及因子参与, 槐杞黄颗粒的具体机制尚不明确, 因此笔者在轻度持续哮喘患儿常规 ICS 治疗上, 加用槐杞黄颗粒, 探究其疗效及其可能的机制。

ILC2s 是近年来发现的一种与 T 淋巴细胞密切相关的重要固有免疫细胞, 对 T 淋巴细胞具有显著调控作用^[14]。在早期即可参与哮喘气道炎症反应及 Th2 相关的免疫应答, 对气道重塑、修复也起重要作用^[15]。ILC2s 虽然总细胞数量远不如机体内的 CD4⁺ Th2 细胞数量庞大, 但活化后的 ILC2s 可产生大量 IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子参与哮喘的发病机制中, 其具有比 CD4⁺ Th2 细胞更强大的生物学活性^[16]。抑制 ILC2s 活化是治疗哮喘的新的靶点, 通过研究其上下游因子间接反映其活化水平。

IL-25、IL-33 是新近发现的与哮喘炎症反应密切相关的细胞因子, 是活化 ILC2s 的经典分子, IL-5、IL-13 是 ILC2s 的效应细胞因子, IL-5 可以高效调节嗜酸性粒细胞的产生、活化及分布, 促进 IgE 合

成,参与过敏反应的发生,导致气道炎性反应,IL-13 具有多效性,其能在 TNF- α 转化酶诱导下,促进呼吸道杯状细胞增生及黏液分泌增加参与机体多种慢性炎性反应,也可同 IL-5 一样促进 IgE 产生,促使过敏反应的发生,导致气道内反应性增高参与气道的重塑,在哮喘发生过程中两者分泌会增加,经槐杞黄联合 ICS 治疗后 IL-25、IL-33、IL-5、IL-13 水平较单纯 ICS 其他 B 组降低明显,进一步证实槐杞黄颗粒治疗哮喘的可行性,其可以降低 IL-25、IL-33 水平,抑制 ILC2s 活化进而减少 IL-5、IL-13,从而减轻哮喘气道炎性反应。

肺功能检查指标是判断气流受限的重要客观指标^[17,18]。它可以反映哮喘患儿肺和气道的病变情况及疾病的严重程度,判断气道的通气状况,治疗后 A 组 FEV₁% pred、PEF% pred、MMEF_{75/25}% pred 均高于 B 组,由此分析槐杞黄联合 ICS 较单纯 ICS 改善气道通气更佳,通过观察临床喘息发作情况得知槐杞黄足疗程应用可降低哮喘患儿喘息发作次数,减轻临床症状。

综上所述,槐杞黄颗粒可以通过下调 IL-25、IL-33 水平而抑制 ILC2s 活化减少 IL-5、IL-13 释放达到治疗哮喘目的,它联合 ICS 治疗哮喘较单纯 ICS 治疗更具有优势,可更明显改善肺通气,降低喘息发作次数,提高生活质量,在临床中具有一定的应用前景。

参考文献

- 1 Youness ER, Shady M, Nassar MS, *et al.* The role of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in childhood bronchial asthma[J]. J Asthma, 2020, 57(4): 347-352
- 2 Gruber KJ, McKee-Huger B, Richard A, *et al.* Removing asthma triggers and improving children's health: the asthma partnership demonstration project[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(5): 408-414
- 3 何煜婷,田曼. 2 型固有淋巴细胞在过敏性疾病发生中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1100-1104
- 4 伍林泽,胡旭红,傅榕冰,等. 清热润燥口服液对哮喘小鼠 ILC2s

- 上下游细胞因子的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 1-9
- 5 鲁娜,白燕,赵晨,等. 槐杞黄对哮喘大鼠模型的作用及其机制研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 171-176
- 6 李红梅,何庆南,李晓燕,等. 槐杞黄对哮喘大鼠 Th1/Th2/Th17 细胞因子及肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 747-750
- 7 安娜,张古英,李瑞宏,等. 槐杞黄颗粒联合西药治疗儿童哮喘疗效的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 122-126, 132
- 8 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. 儿科支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[C]. 第二十次全国儿科中西医结合学术会议论文集, 2016: 47-61
- 9 张奕,曹玲. 支气管哮喘患儿流感疫苗的合理应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(2): 125-128
- 10 王慧敏,刘传合,刘长山,等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童支气管哮喘疗效的真实世界研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 877-881
- 11 殷菊,高琦,刘婷婷,等. 儿童支气管哮喘相关死亡的现状与危险因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 447-452
- 12 张映雪,薛海蓉,潘旭. 脾氨肽联合布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管哮喘的效果及对炎性因子、免疫功能的影响[J]. 临床医学工程, 2021, 28(3): 329-330
- 13 赵德育,刘红霞,田曼,等. 槐杞黄颗粒联合吸入糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘有效性的随机对照多中心临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(5): 355-358
- 14 吴瑶,蒋丽娜,祝筱梅,等. II 型固有淋巴细胞对 T 细胞分化的影响及其在免疫性疾病中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(1): 71-75
- 15 毕俊杰,倪振华,王雄彪. 2 型固有淋巴细胞与哮喘发病机制关系的研究进展[J]. 现代免疫学, 2021, 41(1): 70-73
- 16 刘北星,朱文文,王佳,等. 2 型固有淋巴细胞在哮喘发生中的作用研究进展[J]. 微生物学杂志, 2020, 40(6): 1-6
- 17 邹飞,程志华,张玉影,等. 槐杞黄颗粒辅助治疗非急性发作期哮喘患儿的疗效评价[J]. 吉林大学学报:医学版, 2018, 44(3): 597-603
- 18 沈宁,贺蓓. 肺功能检查在慢性阻塞性肺疾病诊断及治疗中的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1): 73-76

(收稿日期:2021-11-08)

(修回日期:2021-11-23)

(上接第 123 页)

- 18 陈声飞,阙剑锋,黄嘉俊,等. 加速康复外科合并肠内营养技术在老年腔镜胃癌手术的应用及短期疗效评价[J]. 消化肿瘤杂志:电子版,2018,10(1): 29-33
- 19 Liu X, Wang D, Zheng L, *et al.* Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112062

- 20 Wang Q, Yang KL, Guo BY, *et al.* Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (softly-1): a single-center randomized controlled trial[J]. Cancer Managres, 2019, 11: 4839-4846

(收稿日期:2021-10-14)

(修回日期:2021-12-04)