130例反复呼吸道感染患儿中医体质类型及其相关免疫研究[※]

● 高树彬^{1*} 王志如²

摘要 本文主要通过对反复呼吸道感染的患儿进行体质类型分析和相关免疫学研究,为临床上对复感儿的辨体质,治未病打下基础。

关键词 反复呼吸道感染 儿童 中医体质 免疫功能变化

反复呼吸道感染(RRTI)是指在单位时间内上、下呼吸道感染反复发作超过规定次数而言的一种临床综合征^[1]。其具有反复发作、病程较长、缠绵难愈等特点,是儿童时期的常见病、多发病。现代医学一般认为反复呼吸道感染与多种因素有关或多种因素综合作用的结果。致病病原体是复感儿发病的外在因素,以病毒为主,细菌、支原体也较多见。免疫功能低下或紊乱可能是复感儿反复发病的主要内在原因。目前大量的研究表明复感儿细胞与体液免疫低下或紊乱。

中医学将反复呼吸道感染归属于虚人外感、久咳等范畴。一般认为与肺、脾、肾不足有关。正气不足是复感儿发病的关键。中医认为“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,内因在复感儿发病中起关键性作用,这和中医体质学说观点是一致的。

体质学说是中医理论的重要组成部分,有调查研究^[9]证实疾病与体质具有相关性,体质在生化指标、能量代谢方面的差异性为体质疾病的易感性及疾病发展过程中的倾向性提供了证据。因此研究疾病体质特点并对疾病儿进行体质调理可达到“未病先防”的目的。

鉴于此,本研究以中医体质理论为指导,以中医儿科学研究生教材小儿体质分型标准为依据,对复感儿进行中医体质分型,并进行T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测,探讨复感儿的体质类型分布特点及不同体

※基金项目 厦门市卫生局重点科研资助课题(No:2002-201)

*作者简介 高树彬,男,主任医师,硕士研究生导师,教授。主要从事中医儿科临床与科研工作。

●作者单位 1.福建中医学院附属厦门中医院(361009);2.河南中医院第一附属医院儿科(450003)

质类型的T淋巴细胞亚群与免疫球蛋白特点,以期为复感儿的体质差异提供免疫学指标,为临床判断复感儿病情及辨质论治、体质调理提供客观依据。

1 研究方法

1.1 诊断、纳入及排除标准

1.1.1 西医诊断标准 参照1987年全国小儿呼吸道疾病学术会议制定的RRTI诊断标准。

年龄	上呼吸道感染次数/年	下呼吸道感染次数/年
0~2	7	3
3~5	6	2
6~12	5	2

注:①上呼吸道感染第二次距第一次至少7天以上。②若上呼吸道感染次数不够,可加上下呼吸道感染次数,反之则不成,需观察1年。

1.1.2 中医诊断标准 按照“九五”国家级重点研究生教材汪受传主编的《中医儿科学》体质分型标准。

1.1.3 纳入标准 1)年龄0-12岁者。2)符合儿童反复呼吸道感染诊断标准者。3)符合中医体质分型标准者。

1.1.4 排除标准 1)近3个月口服或静滴影响免疫功能的药物者(如泛福舒、万适宁、胸腺肽、乌体林斯、核酪、肾上腺皮质激素等);2)急性呼吸道感染及哮喘发作期患儿;3)患有明确遗传性免疫缺陷性疾病及具有药物、食物过敏史者;4)患先天性心脏病、消化道畸形、急慢性肝炎、急性肾小球肾炎、肾病综合征及白血病、再生障碍性贫血等心肝肾血液系统疾病者。5)不能配合者。

1.2 一般资料 所有入选病例均来自本院2004-2005年门诊及住院病人,符合纳入标准。观察对象共130例,均来自中医儿科门诊,其中男106例,女24例,年龄0.9-12岁,病程0.5-4年,中医体质分型肺气不足质45例,其中男性37例,女性8例,中位年龄3.5岁,中位病程1.5年;脾气不足质30例,其中男性23例,女性7例,中位年龄3.6岁,中位病程1.50年;脾弱湿滞质28例,男性22例,女性6例,中位年龄4.0岁,中位病程1.75年;痰湿内蕴质11例,其中男性10例,女性1例,中位年龄3.7岁,中位病程1.5年;脾弱肝旺质6例,阴亏内热质5例,心血不足质3例,肾气不足质2例,肝阴不足质0例。同时选取保健门诊健康儿童属中医体质正常质者30例作对照组,其中男性20例,女性10例,中位年龄4.20岁。因痰湿内蕴质、脾弱肝旺质、阴亏内热质、心血不足质、肾气不足质及肝阴不足质病例收集不足,故免疫指标未作相关统计分析。对肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质及对照组之间年龄、性别、病程比较均无显著差异(年龄、病程采用 Non-parametric - k Independent Samples 检验,性别采用 Chi-square test 检验, P 均 >0.05)。

1.3 体质分型方法 中医体质分型根据中医儿科研究生教材《中医儿科学》小儿体质分型标准进行判断。

1.4 标本采集

1.4.1 T细胞亚群检测方法 (1)外周血单核细胞(PBMC)的分离:新鲜分离的抗凝外周全血2ml,用PBS等倍稀释,混合均匀后轻轻加在淋巴细胞分离液面上,血液与淋巴细胞分离液的体积比为2:3,2500r/min离心25min,轻轻吸界面细胞到一干净离心管中,加PBS(含2%胎牛血清和0.5ml MEDTA)悬浮细胞,以1500r/min、1000r/min离心洗涤细胞2次,洗尽血小板。(2)流式细胞仪检测 T淋巴细胞亚群:100ul 抗凝血液标本经溶血素处理后,用CD3 PE、CD4 FITC、CD8 PE 单克隆抗体(上述试剂购自苏州基因工程公司)直接标记,流式细胞仪上用 SimulSet 软件分析得到淋巴细胞群,然后记数 CD3、CD4、CD8 细胞的百分数。

1.4.2 免疫球蛋白检测方法 采空腹静脉血3ml,以3000r/min离心,分离出血清,取100ul血清放入反应杯,同时在反应杯中加入IgA、IgG或IgM试剂(美国贝克曼库尔特有限公司生产),然后放入贝克曼库尔特特异蛋白分析仪(Array360system)进行自动分析。

1.4.3 主要仪器设备 美国生产的COULTER EP-ICS XL型号的流式细胞仪一台。

美国生产的BECKMAN ARRAY 360 SYSTEM型号免疫球蛋白分析仪一台。T淋巴细胞亚群试剂盒由苏州基因工程公司生产。免疫球蛋白IgG、IgA、IgM试剂由美国贝克曼库尔特有限公司生产。

1.4.4 观察指标 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgA, IgG, IgM。

1.5 统计方法 所有数据均用SPSS 11.0 for windows 统计软件包进行处理。计量资料,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析前先进行正态性分布及方差齐性检验,若呈正态分布,方差齐,则行 t 检验,否则行 t' 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

表1 130例复感儿中医体质类型的分布及年龄、病程情况

体质类型	例数 (n)	所占百分比 (%)	中位年龄 (岁)	中位病程 (年)
肺气不足质	45	34.6	3.5	1.5
脾气不足质	30	23.1	3.6	1.5
脾弱湿滞质	28	21.5	4.0	1.75
痰湿内蕴质	11	8.46	3.7	1.5
脾弱肝旺质	6	4.61	-	-
阴亏内热质	5	3.85	-	-
心血不足质	3	2.31	-	-
肾气不足质	2	1.54	-	-
肝阴不足质	0	0	-	-
总计	130	100		

注:由表1可知,复感儿的体质类型均为偏颇质,分布不均,以肺气不足质(34.6%)、脾气不足质(23.1%),脾弱湿滞质(21.5%)为多;肝阴不足质、肾气不足质较为少见。

表2 三种体质类型T淋巴细胞亚群检测结果($\bar{x} \pm s$)

体质类型	N	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
肺气不足质	45	64.20 ± 4.30	32.98 ± 2.91*	27.80 ± 3.99*	1.20 ± 0.18*
脾气不足质	30	62.70 ± 4.33	32.62 ± 4.19*	27.92 ± 3.85*	1.20 ± 0.27*
脾弱湿滞质	28	62.58 ± 3.36	31.09 ± 2.34** ^Δ	28.06 ± 4.09*	1.13 ± 0.19*
正常组	30	63.49 ± 3.25	34.42 ± 2.50	24.88 ± 4.83	1.43 ± 0.27

注:经SPSS 11.0 for windows One - Way ANOVA LSD 检验,与正常组比较 * $P < 0.05$,与正常组比较^Δ $P < 0.01$,与肺气不足质比较^Δ $P < 0.05$,以下同。

由表 2 可知,三个研究组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较正常组降低,按肺气不足质-脾气不足质-脾弱湿滞质顺序,呈逐渐降低趋势,CD8⁺ 均升高,差异均有显著或极显著统计学意义($P < 0.05 - 0.01$),脾弱湿滞质组较肺气不足质组 CD4⁺ 降低,差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。

由表 3 可知,三个研究组 IgA、IgG 均较正常组降低,按肺气不足质-脾气不足质-脾弱湿滞质顺序呈现逐渐降低趋势,差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.05)。

表 3 三种体质类型复感儿免疫球蛋白的检测结果($\bar{x} \pm s$)

	N	IgA	IgG	IgM
肺气不足质	45	1.16 ± 0.45*	6.86 ± 1.55*	1.79 ± 0.69
脾气不足质	30	1.14 ± 0.59*	6.79 ± 1.55*	1.86 ± 0.53
脾弱湿滞质	28	1.12 ± 0.51*	6.50 ± 1.47*	1.81 ± 0.49
正常组	30	1.47 ± 0.63	7.66 ± 1.78	1.58 ± 0.63

注:与正常组比较,* $P < 0.05$ 。

3 分析与讨论

3.1 体质与疾病的相关性研究 体质与疾病的相关性研究涉及临床各科。在儿科方面:赵霞^[10]对 100 例哮喘患儿体质调查及分型研究,表明哮喘患儿均为不均质,其中以脾肾质为多,占哮喘患儿的 80%。而反复呼吸道感染与体质的相关性研究报道较少。本研究表 1 显示复感儿均为偏颇质,以肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质较为多见,肾气不足质、肝阴不足质少见。中医认为“阴平阳秘,精神乃治”。阴阳平衡协调,正气充沛,不易受外邪侵袭。复感儿均为偏颇质提示复感儿均存在一定程度的阴阳失衡,故常发病。复感儿肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质较为多见与小儿“肺常不足,脾常虚”的生理特点一致。肺脾不足,腠理不固,从而易感受外邪而致病。脾虚湿从内生,复外感湿邪,内外合因,易为湿邪所困,津液代谢失常,外泄而为汗,腠理疏松而易感受外邪。小儿“肾常虚”,但本研究提示复感儿肾气不足质较少见,可能与现代优生优育政策、妇幼保健工作完善有关。小儿精神神经发育不完善,虽“肝常有余”、情绪多变,但持续的情志影响小,故复感儿肝阴不足质亦少见。

小儿体质受先天因素和后天因素的共同影响。先天因素完全取决于父母,随着妇幼保健工作的完善,小儿体质受先天不利因素的影响在逐渐减小。后

天因素主要是地域环境、饮食、生活习惯及疾病等。其中饮食在小儿体质形成过程中具有重要的地位。匡调元^[11]根据不同体质建立了相应的食谱进行营养,并首先提出了“辨质论食”的新概念。受其启发,对复感儿的体质调理也可建立相应的食谱进行营养。**3.2 复感儿 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白的分析** 现代医学对复感儿的 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白进行了大量的研究,各研究结论不一。本研究如表 2 所示,肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质复感儿 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较正常组降低,CD8⁺ 升高,差异有显著统计学意义,与常洪霞、曾伟斌的研究^[12-13]结论一致。T 淋巴细胞是人体内重要的免疫效应细胞,而且是重要的调节细胞。T 细胞按其表面 CD 分子不同可分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个亚群。正常人体内 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞有一定的比例,以维持体内免疫功能相对平衡。当二者比例失调,这种对立统一的关系破坏,导致机体免疫状态失衡,产生免疫功能低下或紊乱。本研究结果表明肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质复感儿 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值明显下降,而 CD8⁺ 则明显升高,提示 CD4⁺、CD8⁺ 之间的平衡失调。这可能是反复呼吸道感染的重要原因,同时也可能是反复病原体感染机体反应的结果。

卓安山^[14]测定了 16 例复感儿外周血 B 细胞及其体外产生免疫球蛋白的能力,结果表明复感儿外周血 IgG⁺ B 细胞和 IgA⁺ B 细胞数量减少,其 B 细胞体外产生 IgG 和 IgA 能力下降,与正常儿童比较,差异显著($P < 0.05 - 0.01$),IgM⁺ B 细胞数量和体外产生 IgM 能力与正常儿童无明显变化。本研究结果如表 3 所示,复感儿肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质免疫球蛋白 IgA、IgG 较正常组降低,差异有显著统计学意义($P < 0.05$),与卓氏研究结论吻合。人体免疫系统分为细胞免疫和体液免疫,体液免疫是由抗体介导的。抗体的产生不但需要产生 Ig 的 B 细胞,也需要 T 细胞的辅助。CD4⁺ T 细胞从功能上可分为 TH1 和 TH2 细胞。TH1 和 TH2 活化时分泌不同类型的细胞因子。由 TH2 分泌的 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 可有效地刺激 B 细胞增殖和分化。休止 B 细胞接受抗原刺激,进行增殖分化需要二个不同的信号,一个信号由抗原和 B 细胞表面的 Ig 分子相互作用而提供,第二个信号由 Th 细胞和它产生的因子提供。那么两种信号刺激,任一种存在异常便可影响 B 细胞的增殖分化。本研究结果肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质复感儿 IgG、IgA 较正常组降低,提示此三种

体质复感儿免疫球蛋白 IgG、IgA 低下,可能与 T 细胞免疫功能紊乱,刺激 B 细胞增殖分化功能低下有关。

孔庆芳^[14]认为中医学肺系防御外邪的功能与现代医学的细胞免疫类似。推测现代医学的免疫功能低下或紊乱与中医的“正气不足”在一定范围内类似。

现代医学从调节免疫入手进行防治反复呼吸道感染,直接针对内在病因,改善了免疫指标,取得了明显的疗效。但临床发现亦有不少复感儿停药后病情反复,疗效不甚满意。这可能和中医体质类型有关。故了解复感儿不同中医体质类型的免疫功能特点,对复感儿的临床防治具有重大意义。

3.3 复感儿体质类型与 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白的关系 检索近年文献,关于复感儿体质类型与免疫功能关系的研究,可见钟柏松^[11]将小儿体质分为均衡质,肺脾质,脾肾质,并检测了不同体质的体液免疫功能,发现复感儿某些免疫球蛋白低下与中医体质类型有一定联系。本研究由表 2、表 3 可以看出,复感儿不同体质类型,其 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白不完全相同。按肺气不足质-脾气不足质-脾弱湿滞质顺序,CD4⁺、IgA、IgG 均呈现逐渐降低趋势,提示复感儿免疫功能低下或紊乱程度呈现逐渐明显趋势。临床上亦可见肺气不足质复感儿发病次数相对较少,病程较短,治疗效果较好;脾气不足质较肺气不足质发病次数多,病程较长,容易迁延;脾弱湿滞质则病情迁延难愈,常伴有精神倦怠,食欲差,或饮食稍不慎即出现腹泻或大便不调等症状。三种体质发病时的症状亦呈逐渐严重趋势,与其 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白特点是一致的。由此推测复感儿的体质类型可能与 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白具有某种相关性。本研究收集病例数有限,体质类型分析不够全面,具体结论还有待广大同仁的进一步研究与证实。

脾弱湿滞质较肺气不足质 CD4⁺ 明显降低,差异有显著统计学意义($P < 0.05$),而 CD4⁺ 在脾弱湿滞质与脾气不足质、脾气不足质与肺气不足质之间差异均无统计学意义,而三者之间在临床及 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白上均存在逐渐的趋势,提示脾气不足质可能是脾弱湿滞质与肺气不足质中间的过渡体质。体质是可变的,若临床上复感儿由肺气不足质转化为脾气不足质或者脾弱湿滞质,可能提示正气亏虚程度有所加重。治疗时应注意扶正的力度。若在治疗过程中,体质由脾弱湿滞质向脾气不足质或肺气不足质转化,是正气渐复的表现,体质逐渐改善,向正常质发

展。故了解复感儿体质特点对临床防治反复呼吸道感染具有指导意义。

虽然脾弱湿滞质较肺气不足质 CD4⁺ 降低明显,但无明确界限,故 CD4⁺ 作为体质分型的判断指标依据不足,但可以作为判断两种体质差异的参考指标。本研究与钟柏松的研究结论不甚一致,可能是体质类型的不同导致了结论的不同。

体质反映的是一种非疾病状态下就已存在的个体特异性。证是对疾病过程中所处一定阶段的病位、病因、病性以及病势等所作的病理概括,是对疾病本质的分析。体质是疾病的基础,证随体质类型而变化。研究表明复感儿肺气不足质、脾气不足质、脾弱湿滞质在临床较为多见,且他们在 T 淋巴细胞亚群与免疫球蛋白方面均有一定程度的差异,故治疗时应区别对待。

参考文献

[1]胡仪吉.全国小儿呼吸道疾病学术会议纪要[J].中华儿科杂志,1998,26(1):41.
 [2]张梓荆.小儿反复呼吸道感染近况[J].中国中西医结合杂志,1996,16(8):571-574.
 [3]杨雁群,熊冬根.玉屏风口服液治疗小儿反复呼吸道感染 33 例临床观察[J].江西中医药,2000,31(1):313.
 [4]王力宁.小儿反复呼吸道感染的研究与中医防治现状[J].广西中医药,1994,17(2):39-41.
 [5]常克萍.反复呼吸道感染患儿细胞及体液免疫功能及血清 SIL-2R 水平监测的临床研究[J].临床儿科杂志,2000,18(6):352-354.
 [6]匡调元.人体体质学—理论,应用和发展[M].上海:上海中医学院出版社,1991:78.
 [7]钱彦方,王琦.王琦医学论文集.北京:中国大百科全书出版社,1993:79-82.
 [8]匡调元.人体体质学:中医学个性化诊疗原理[M].上海:上海科学技术出版社,2003:394-399.
 [9]王琦.王琦医学论文集[M].北京:中国大百科全书出版社,1993:86-100.
 [10]赵霞,苏树蓉.100 例哮喘患儿体质调查及分型研究[J].成都中医药大学学报,2001,24(3):16-17.
 [11]常洪霞,倪金平,别新坦,等.108 例反复呼吸道感染患儿 T 淋巴细胞亚群的检测[J].中华儿童保健杂志,1996,4(4):221-222.
 [12]曾伟斌.反复呼吸道感染患儿细胞免疫功能探讨[J].国际医药卫生导报,2005,11(10):14-15.
 [13]卓安山,李凤山,黄强,等.反复呼吸道感染患儿 B 细胞及其体外产生 Ig 能力测定[J].中国实用杂志,1999,14(4):234-235.
 [14]孔庆芳.试谈“复感儿”的正气与免疫[J].江西中医药,1999,30(4):59.