

清热化湿透表法联合常规疗法治疗登革热早期48例临床研究

钟小兰 沈 菲 谭丽娟 张成芳 廖小明

(南方医科大学附属花都医院中西医结合科, 广东广州 510800)

摘 要 目的:观察在常规疗法基础上加用清热化湿透表法对登革热早期患者外周血指标及CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T细胞的影响。方法:88例早期登革热患者,按随机数字法分为治疗组48例和对照组40例。对照组给予常规西药对症治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用以清热化湿透表法立论的中药汤剂,疗程均为5d。2组患者治疗前后取外周血检测白细胞、血小板含量,采用流式细胞仪检测CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞亚群。结果:治疗组体温恢复正常时间、疼痛消失时间均明显短于对照组 ($P<0.01$)。2组患者治疗后外周血白细胞、血小板含量均明显高于治疗前 ($P<0.05$),治疗组明显高于对照组 ($P<0.05$)。2组患者在治疗前CD3⁺CD4⁺ T淋巴细胞百分比低于正常,CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞百分比高于正常;治疗后2组患者上述T淋巴细胞百分比均较治疗前明显改善 ($P<0.05$),治疗组CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞明显低于对照组 ($P<0.01$)。结论:CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞亚群在登革热感染后有明显异常激活,在常规疗法基础上加用清热化湿透表法可缩短早期登革热患者退热、疼痛消失时间,提高外周血白细胞、血小板含量,促进CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞恢复。

关键词 清热化湿透表 登革热 T淋巴细胞亚群 新加香薷饮 柴葛解肌汤 中西医结合疗法

中图分类号 R512.805 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)05-0033-03

基金项目 广东省科学技术厅—广东省中医药科学院联合科研项目(2014A020221083)

登革热是通过伊蚊传播登革热病毒感染引起的急性传染病,每年都在热带及亚热带地区引起局部暴发。自2014年广东省发生了地方性登革热暴

发后,近几年每年在广东各地均有较多病例报道。2014年《登革热诊疗指南(2014年第2版)》^[1](以下简称《指南》)的西医治疗部分(非重症)仅予以

- [3] 李土明,钟萍,吴滢.补阳还五汤加减对急性脑梗死hs-CRP、IL-6及PCT影响的临床研究——附30例临床资料[J].江苏中医药,2015,47(6):34.
- [4] 李土明,吴滢,徐丽英,等.补阳还五汤对急性脑梗死患者血清白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、白细胞介素-18表达的影响[J].河北中医,2016,38(9):1353.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [6] ADAMS H P, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1):35.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:250.
- [8] 中医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):67.
- [9] 招远祺,彭玲玲,谢雁鸣,等.阿司匹林联合灯盏细辛注射

液对缺血性脑卒中患者血小板聚集率的影响[J].广东医学,2015,36(6):935.

- [10] 李晨,吴丹红,徐恒仕,等.血栓弹力图监测下的阿司匹林抵抗对急性脑梗死患者神经功能恢复的影响[J].临床内科杂志,2013,30(9):596.
- [11] KRASOPOULOS G, BRISTER S J, BEATTIE W S, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2008, 336(7637):195.
- [12] 林锦培,傅晓东.阿司匹林抵抗及中药增效和替代治疗研究[J].上海医药,2011,32(8):383.

第一作者:李土明(1981—),男,医学本科,主治医师,研究方向为中西医结合脑血管病。

通讯作者:王长德,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。wangch_de@163.com

收稿日期:2017-12-27

编辑:强雨叶

对症处理,使患者自行渡过病毒血症。我科自2014年以来在西医常规对症治疗的基础上加用中药治疗登革热数百例,获得了较好的疗效。本研究采用清热化湿透表法联合常规疗法治疗早期登革热患者,观察联合治疗对患者退热时间、外周血细胞及T淋巴细胞亚群的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年9月至2016年3月我院收治的登革热患者88例,按随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组48例:男19例,女29例,男女比例为1:1.53;年龄24~52岁,平均年龄(42.35 ± 9.27)岁;发热病程2h~3d,平均病程(42.74 ± 15.64)h;发热48例,全身酸痛46例,腹部不适(包括腹泻)32例,皮疹40例,淋巴结肿大7例,各种出血3例。对照组40例:男19例,女21例,男女比例为1:1.11;年龄18~52岁,平均年龄(41.57 ± 8.96)岁;发热病程6h~2.5d,平均病程(39.26 ± 19.28)h;发热40例,全身酸痛30例,腹部不适(包括腹泻)29例,皮疹33例,淋巴结肿大8例,各种出血4例。2组患者年龄、性别及病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 本研究所有患者均满足《指南》^[1]关于登革热的诊断标准:(1)有流行病学史(发病前15d内到过登革热流行区,或居住地有登革热病例发生);(2)急性起病,首发症状为发热,可伴畏寒,24h内体温可达40℃,发热时可伴头痛,全身肌肉、骨骼和关节疼痛,明显乏力,并可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道症状;(3)有白细胞和(或)血小板减少者;(4)单份血清登革病毒特异性IgM抗体阳性或血清检测出NS1抗原或病毒核酸。

1.2.2 中医辨证标准 按《指南》^[1]辨证为卫气同病:就诊时症状为恶寒发热,或不恶寒,头痛身骨疼痛,咽部不适,脸部潮红,疲乏,口微渴。

1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准,且病情未达重症;(2)符合中医卫气同病证型标准;(3)能够接受口服中药制剂。

1.4 排除标准 有自身免疫性疾病、肿瘤及糖尿病等病史者;有精神疾病及不合作者。

2 治疗方法

2.1 对照组 按照《指南》^[1]中的一般治疗:(1)卧床休息,清淡饮食;(2)防蚊隔离至退热及症状缓解;(3)监测神志、生命体征、尿量、血小板、红细胞

比积(HCT)等。对症处理:(1)退热,以物理降温为主;(2)补液,口服或静脉补液;(3)呕吐腹泻予胃复安等对症处理;(4)出血予静脉使用止血敏,口服安络血。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上基于清热化湿透表法,予中药新加香薷饮合柴葛解肌汤加减,药物组成:葛根10g、金银花15g、连翘10g、柴胡10g、黄芩10g、淡竹叶15g、香薷10g、白扁豆15g、甘草6g。每日1剂,早晚分服。

2组疗程均为5d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)观察2组患者体温恢复正常时间和疼痛消失时间(自入组治疗开始至体温恢复正常、疼痛消失的时间);(2)检测2组患者治疗前后外周血白细胞、血小板含量;(3)使用流式细胞仪检测2组患者治疗前后外周血CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞百分比。

3.2 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理分析,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数表示,组间采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者体温恢复正常、疼痛消失时间比较 见表1。

表1 治疗组与对照组体温恢复正常、疼痛消失时间比较

组别	例数	体温恢复正常时间(h)	疼痛消失时间(h)
治疗组	48	$76.82 \pm 10.33^{**}$	$113.73 \pm 15.63^{**}$
对照组	40	136.73 ± 13.72	174.86 ± 21.67

注:**与对照组比较, $P<0.01$ 。

3.3.2 2组患者治疗前后外周血白细胞及血小板含量比较 见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后外周血白细胞及血小板含量比较

组别	例数	时间	白细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^{12}/L$)
治疗组	48	治疗前	$3.18 \pm 1.53^{\Delta}$	$63.70 \pm 32.63^{\Delta}$
		治疗后	$6.80 \pm 3.15^{**}$	$140.50 \pm 41.06^{**}$
对照组	40	治疗前	2.96 ± 1.61	65.21 ± 26.35
		治疗后	$5.64 \pm 2.35^{\#}$	$121.48 \pm 51.24^{\#}$

注:与本组治疗前比较, $\#P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P>0.05$, $^{*}P<0.05$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后血清T淋巴细胞亚群比较 2组患者治疗前血清CD3⁺CD4⁺ T淋巴细胞百分比低于正常,CD3⁺CD8⁺ T淋巴细胞百分比高于正常,治疗前后组间及组内比较见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血清T淋巴细胞亚群比较

组别	例数	时间	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	48	治疗前	23.57±4.47 [▲]	34.72±5.12 [▲]	0.71±0.22 [▲]
		治疗后	35.07±4.72 [▲]	19.43±3.12 ^{***}	1.89±0.52 ^{**}
对照组	40	治疗前	23.35±5.52	35.43±3.91	0.66±0.25
		治疗后	36.14±5.23 [#]	21.07±2.86 [#]	1.72±0.47 [#]

注:与本组治疗前比较, # $P<0.05$;与对照组同时期比较, ▲ $P>0.05$, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

4 讨论

登革热的发病机制至今仍未完全清楚,有病毒毒力学说、抗体依赖性增强感染作用、交叉反应性T细胞及细胞因子风暴等假说^[2],而针对本病的抗病毒药物及疫苗研制仍处于实验阶段。《登革热诊疗指南(2014年版)》中重点阐述了中医中药治疗。登革热属于中医“湿热”范畴^[3],常见于夏、秋季。广东地处岭南,气候湿气重,导致湿热体质的人增多,外邪入侵,与内湿热相合,诱发病邪,应是“外感温病”一类,而非《内经》之“伏邪”温病,此当辨识。清代温病学家薛雪在《温热经纬》中指出,“湿热之证,阳明必兼太阴者,太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”。现代医家也多强调脾胃是湿热证的中心。登革热早期中医辨证以卫气同病为主要证型,本研究采用清热化湿透表法治疗早期登革热患者,方选新加香薷饮合柴葛解肌汤加减。新加香薷饮见于清·吴瑭《温病条辨》,是祛暑解表、清热化湿的代表方,其药性偏凉,主治暑湿兼湿,虽亦恶寒无汗,但有口渴面赤的热象。方中香薷发汗解表,祛暑化湿除满;白扁豆、银花、连翘辛凉透达,涤暑清热。全方辛温与辛凉相合,用之于暑夹湿邪之症。加入黄芩清热燥湿、泻火解毒;葛根解肌清热生津;柴胡疏导流畅气机,有助郁热外泄;淡竹叶淡渗利水,使湿热之邪从小便解;甘草缓急止痛,调和诸药。

我们知道单核细胞是外周血中快速激活的免疫细胞,是针对外来病原体炎症反应的效应细胞,单核细胞激活可释放各类炎症因子及激活T淋巴细胞,T淋巴细胞是检测机体细胞免疫功能的重要指标,它除了反应机体的细胞免疫能力,同时也参与B细胞的体液免疫反应。本研究结果表明,登革热患者确实出现了T细胞免疫的失衡状态,这种免疫失衡与其发病机理的交叉反应性T细胞及细胞因子风暴是吻合的,因为单纯用细胞免疫功能并不能解释登革热患者会出现血细胞减少、肝功能及心肌酶等损伤等现象^[4]。CD3⁺CD4⁺代表T辅助细胞,具有协助体液免疫和细胞免疫的功能,CD3⁺CD8⁺代表T细胞毒性细胞,具有杀伤靶细胞的功能。本研究显示:治疗后治疗组与对照组CD3⁺CD4⁺ T细胞比较无统计学意义,而

对照组CD3⁺CD8⁺细胞仍明显高于治疗组,可能与其失衡的杀伤靶细胞功能有关,造成其在白细胞、血小板的恢复上不如治疗组明显。程涛等^[5]、石亚玲等^[6]、Fialho LG等^[7]的研究也认为登革热可引起异常的免疫反应,这种异常的免疫激活不仅不能有效清除病毒,反而导致各种致炎因子的过量释放加重了全身的炎症反应,引起全身各系统功能受到攻击,从而出现心、肝、肾等功能紊乱及骨髓抑制,控制这种异常的免疫是病情好转的重要方向。Fialho LG同时研究了Norantea brasiliensis Choisy这种植物药对恢复免疫的作用,而本研究的结果也显示,在登革热早期及时使用中医中药对于缩短患者发热时间、疼痛消失时间以及白细胞、血小板的恢复方面较单纯对症治疗是有优势的,这可能与其改善了患者的异常免疫有关,说明了《指南》所载的中药方剂对于登革热早期治疗、预防及减少发展成危重患者有积极防治意义,是临床值得推广的好方法。登革热无优选的西医治疗方案,积极推进中医治疗是我们急需进行的任务。本课题虽然发现了登革热出现了异常免疫反应,但其机制仍不清楚,而我们知道细胞的功能是从基因的表达开始的,下一步我们拟使用高通量转录技术,以期获得与该疾病相关的基因及其差异表达基因所对应的蛋白成员之间的相互作用网络,深入研究登革热相关基因的调控机制,了解登革热发病的分子机制。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.登革热诊疗指南(2014年第2版)[J].传染病信息,2014,27(5):262.
- [2] 黄俊琪.登革热发病机制的研究进展[J].实用医学杂志,2011,27(19):3464.
- [3] 杨进.新编温病学[M].北京:学苑出版社,2003:625.
- [4] 郭世俊,蔡海荣,黄永莲,等.2014年广州大学城登革热的临床特征分析[J].广州中医药大学学报,2015,32(5):796.
- [5] 程涛,李灼亮,伍伟玲,等.登革热患者外周血CD4⁺、CD8⁺ T细胞及IL-10的检测分析[J].实用医学杂志,2006,22(19):2240.
- [6] 石亚玲,赵蓉,陈伟烈.流式细胞术检测登革热患者T淋巴细胞研究[J].国际检验医学杂志,2015,36(24):3541.
- [7] FIALHO L G, DA SILVA V P, REIS S R, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of norantea brasiliensis choisy on dengue virus-2[J]. Intervirology, 2016, 59(4):217.

第一作者:钟小兰(1978—),女,土家族,医学博士,博士后,副主任医师,研究方向为中西医结合疫病、肝病、肺病的基因测序。

通讯作者:廖小明,医学硕士,副主任医师。
tiger9000@163.com

收稿日期:2017-12-28

编辑:吴宁