

金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床研究

白涛敏¹, 严晓华¹, 张瑜^{2*}

1. 陕西省人民医院 儿童病院, 陕西 西安 710068

2. 西安市儿童医院, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 探讨金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床效果。**方法** 选取陕西省人民医院儿童病院2016年3月—2017年3月收治的小儿病毒性肺炎患者80例, 随机分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组患儿静脉滴注热毒宁注射液, 2~5岁患儿, 5 mL加入生理盐水100 mL, 滴速30~40滴/min, 1次/d; 6~10岁患儿, 10 mL加入生理盐水200 mL, 滴速30~60滴/min, 1次/d。治疗组患儿在对照组的基础上口服金叶败毒颗粒, 10 g/次, 3次/d。两组患儿均治疗7 d。评价两组患儿临床疗效, 同时比较治疗前后两组患儿临床症状、体征改善情况和临床症状、体征评分以及血清血清白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平。**结果** 治疗后, 对照组患儿总有效率为72.50%, 显著低于治疗组的92.50%, 两组比较差异具有统计学意义。治疗后, 治疗组退热时间、肺部湿啰音消失时间、咳嗽消失时间和咽痛消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿咳嗽评分、气促评分、体温评分、肺部啰音评分、总评分均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组上述评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-6、IL-8、TNF- α 炎症指标水平均显著低于治疗前($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组上述指标降低更明显($P < 0.05$)。**结论** 金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎能有效缓解患者的临床症状、体征, 减少炎症反应发生, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 金叶败毒颗粒; 热毒宁注射液; 病毒性肺炎; 临床疗效; 肺部湿啰音; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1687-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.020

Clinical study on JinYe Baidu Granules combined with Reduning Injection in treatment of children with viral pneumonia

BAI Tao-min¹, YAN Xiao-hua¹, ZHANG Yu²

1. Children's Hospital, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

2. Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of JinYe Baidu Granules combined with Reduning Injection in treatment of children with viral pneumonia. **Methods** Children (80 cases) with viral pneumonia in Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Children in the control group were iv administered with Reduning Injection, 5 mL added into 100 mL normal saline for 2 — 5 years old children, the dropping speed was 30 — 40 drops/min, and 10 mL added into 200 mL normal saline for 6 — 10 years old children, the dropping speed was 30 — 60 drops/min, once daily. Children in the treatment group were *po* administered with JinYe Baidu Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of clinical symptoms and signs, symptoms and signs scores, serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.50%, which was significantly lower than 92.50% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pyretolysis time, and the disappearance time of lung wet rales, cough and sore throat in treatment group was significantly shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of cough, shortness of breath, body temperature and pulmonary rales in two groups was significantly

收稿日期: 2017-04-28

作者简介: 白涛敏(1981—), 硕士, 主治医师, 研究方向为儿科学。Tel: 15332404070 E-mail: baitaominkl@163.com

*通信作者 张瑜, 副主任医师, 研究方向为儿童感染性疾病、出疹性疾病、小儿肝病和腹泻病等方面。

decreased ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6, IL-8 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Jinye Baidu Granules combined with Reduning Injection can effectively alleviate clinical symptoms and signs of children with viral pneumonia, and reduce the occurrence of inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinye Baidu Granules; Reduning Injection; viral pneumonia, clinical efficacy; lung wet rales; TNF

病毒性肺炎在小儿肺炎中占比最高,约占 50%。小儿病毒性肺炎是指儿童因病毒感染而引发的肺部炎症,临床以气喘、咳嗽、发热和咯痰症状为主^[1]。该病起病较急,若未及时治疗,症状易呈持续性进展,甚至会出现发绀、咳血等症状,严重影响患儿身体健康^[2]。当前针对病毒性肺炎尚无特效治疗药,多以抗生素、激素等药物为主。近年来,大量临床研究实践显示^[3],中医药对于病毒性肺炎疗效显著,且毒副作用小。研究发现^[4],热毒宁注射液具有抗微生物作用,对于由病毒、细菌感染所致的疾病均具有较好的治疗效果。金叶败毒颗粒由大青叶、金银花、鱼腥草和蒲公英组成,具有清热解毒的功效,对于多种致病原均具有一定的抑制作用^[5]。故本研究对金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床效果进行了探讨,为小儿病毒性肺炎的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取陕西省人民医院儿童病院儿科于 2016 年 3 月—2017 年 3 月收治的 80 例病毒性肺炎患儿为研究对象,均符合《实用儿科学》^[6]中有关病毒性肺炎的诊断标准,且经临床症状、肺部听诊、急性期胸部 X 线片检查、病原体培养实验确诊。其中男 45 例,女 35 例;年龄 2~10 岁,平均年龄 (4.2 ± 1.9) 岁;病程 0.5~4 d,平均病程 (2.4 ± 0.8) d。

纳入标准:白细胞计数增高 $< 12 \times 10^9/L$, C 反应蛋白增高 $< 12 \text{ mg/L}$;患者依从性良好,临床资料齐全;患儿家属自愿参加本研究,并签署知情同意书。

排除标准:支原体肺炎或细菌性肺炎等其他类型肺炎者;合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫型疾病、精神障碍、造血系统等原发疾病者;合并肺炎外其他呼吸系统疾病者;患者本身为过敏体质或对所用药物过敏者。

1.2 药物

热毒宁注射液由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 2016012;金叶败毒

颗粒由国药集团中联药业有限公司生产,规格 10 g/袋,产品批号 2016021。

1.3 分组及治疗方法

将 80 例患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组患者男 22 例,女 18 例,平均年龄 (4.2 ± 1.9) 岁,平均病程 (2.5 ± 0.8) d;治疗组男 23 例,女 17 例;平均年龄 (4.3 ± 2.0) 岁;平均病程 (2.4 ± 0.9) d。本研究经陕西省人民医院儿童病院医学伦理委员会审核通过,且两组患儿一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予纠正电解质和酸碱平衡以及化痰、退热、止咳等常规综合性治疗措施,同时对于明显发绀和呼吸困难患者给予氧疗。对照组患儿静脉滴注热毒宁注射液,2~5 岁患儿,5 mL 加入生理盐水 100 mL,滴速 30~40 滴/min,1 次/d;6~10 岁患儿,10 mL 加入生理盐水 200 mL,滴速 30~60 滴/min,1 次/d。治疗组患儿在对照组的基础上口服金叶败毒颗粒,10 g/次,3 次/d。两组患儿均治疗 7 d。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

临床痊愈:体温恢复至正常,咯痰、咳嗽及肺部体征消失,积分减少率 $\geq 95\%$;显效:体温恢复至正常,咯痰、咳嗽及肺部体征明显好转, $70\% \leq$ 积分减少率 $< 95\%$;有效:咯痰、咳嗽和肺部体征有所好转, $30\% \leq$ 积分减少率 $< 70\%$;无效:以上症状体征未见改善甚至加重,积分减少率 $< 30\%$ 。

积分减少率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状和体征改善情况 详细记录每位患者退热时间、肺部湿啰音消失时间、咳嗽消失时间和咽痛消失时间,症状、体征评分标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]。症状、体征积分包括:(1)咳嗽:日夜均咳且频率高的重度咳嗽计 3 分,日夜均咳但频率不高的中度咳嗽计 2 分,仅白天咳嗽的轻度咳嗽计 1 分,无咳嗽计为 0 分;(2)气促:呼

吸频率 60 次/min 的重度气促计 3 分;呼吸频率 50 次/min 的中度气促计 2 分,呼吸频率 40 次/min 的轻度气促计 1 分,无气促计 0 分;(3)体温:发热 39 °C 以上计 3 分,发热 38.1~39.0 °C 计 2 分,发热 37.5~38 °C 计 1 分,体温正常计 0 分;(4)肺部啰音:密集啰音计 3 分,散在啰音计 2 分,少许啰音计 1 分,无啰音计 0 分。累计各项分数之和即为症状、体征总积分。

1.5.2 血清炎性因子水平测定 所有患者均在治疗前和治疗 7 d 后空腹采集肘静脉血 4 mL,分离血清,并存于-80 °C 冰箱中待检;白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均采用酶联免疫法 (R&D 公司) 测定。

1.6 不良反应

记录治疗期间患者因药物引起的不良反应。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 19.0 分析处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 t 检验,计数资料以百分率

表示,应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗后,对照组患儿临床痊愈 10 例,显效 10 例,有效 9 例,总有效率为 72.50%;治疗组患儿临床痊愈 12 例,显效 14 例,有效 11 例,总有效率为 92.50%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患儿临床症状、体征改善情况比较

治疗后,治疗组退热时间、肺部湿啰音消失时间、咳嗽消失时间和咽痛消失时间均显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿临床症状、体征评分比较

治疗后,两组患儿咳嗽评分、气促评分、体温评分、肺部啰音评分、总评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	10	10	9	11	72.50
治疗	40	12	14	11	3	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状、体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	肺部湿啰音消失时间/d	咳嗽消失时间/d	咽痛消失时间/d
对照	40	4.16 $\pm$ 0.84	8.92 $\pm$ 1.23	6.85 $\pm$ 1.31	4.24 $\pm$ 1.15
治疗	40	2.34 $\pm$ 0.46*	6.51 $\pm$ 1.03*	4.25 $\pm$ 1.09*	2.41 $\pm$ 0.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组症状、体征积分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on symptoms and sign scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	咳嗽评分/分	气促评分/分	体温评分/分	肺部啰音评分/分	总评分/分
对照	治疗前	2.39 $\pm$ 0.44	2.43 $\pm$ 0.50	2.28 $\pm$ 0.38	2.08 $\pm$ 0.46	9.35 $\pm$ 1.25
	治疗后	1.57 $\pm$ 0.32*	1.72 $\pm$ 0.32*	1.68 $\pm$ 0.30*	1.48 $\pm$ 0.22*	6.26 $\pm$ 0.72*
治疗	治疗前	2.36 $\pm$ 0.43	2.41 $\pm$ 0.52	2.25 $\pm$ 0.35	2.06 $\pm$ 0.44	9.32 $\pm$ 1.22
	治疗后	0.94 $\pm$ 0.22* Δ	1.02 $\pm$ 0.19* Δ	0.85 $\pm$ 0.15* Δ	0.75 $\pm$ 0.14* Δ	3.85 $\pm$ 0.45* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患儿血清 IL-6、IL-8、TNF- α 比较

治疗后, 两组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 炎性指标水平均显著低于治疗前, 同组比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组上述指标降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of IL-6, IL-8, and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	44.6 $\pm$ 5.3	16.9 $\pm$ 2.5	40.4 $\pm$ 7.6
		治疗后	31.9 $\pm$ 4.5*	13.5 $\pm$ 2.1*	32.5 $\pm$ 5.8*
治疗	40	治疗前	44.3 $\pm$ 5.2	16.8 $\pm$ 2.4	40.3 $\pm$ 7.4
		治疗后	21.5 $\pm$ 3.2* [▲]	10.1 $\pm$ 1.8* [▲]	26.5 $\pm$ 4.6* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间对照组出现皮疹 2 例, 恶心呕吐 1 例, 腹泻 2 例; 治疗组出现皮疹 1 例, 恶心呕吐 2 例, 腹泻 1 例。以上症状均较轻微, 经对症处理后便好转, 未见严重事件。

3 讨论

病毒性肺炎是由上呼吸道感染向下蔓延所致, 引发的病原体有呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒等。该病发病急、起病迅速、病情变化快、并发症多, 加之小儿机体尚未完全发育成熟, 机体抵抗能力较差, 若治疗不及时或不当则可严重影响患者的生命健康安全^[9]。近年来, 该病发病率不断上升且发病年龄高峰有前移趋势, 对广大患儿的生命健康和发育均构成极大的威胁。当前, 针对该病尚缺乏理想的治疗方法, 多以阿昔洛韦、干扰素、利巴韦林等药物治疗为主, 这些抗病毒药物虽能在一定程度上改善患者临床症状, 但长期疗效并不理想且具有一定副作用^[10]。

传统医学根据病毒性肺炎临床特征和发病特点, 将其归属于“肺炎哮喘”的范畴。现代中医认为病毒性肺炎主要是外感风温邪毒, 邪毒初犯于肺, 患儿病机特点表现为肺气宣肃失司、风热束肺等, 继而肺气郁闭、痰热壅结, 引发咳、痰、热、喘等一系列病理演变^[11]。本病病位在肺, 主要病机为“肺气郁闭”, 主症为咳、痰、热、喘等, 故治疗应以“化咳止痰、宣肺平喘”为主要原则^[12]。此外, 小儿属纯阳之体, 脏腑较娇嫩, 在祛除邪时, 还应固护正气, 勿伤其正。热毒宁注射液中主要组分有栀子、金银花、青蒿, 具有显著的抗病毒作用。三药合用具有抗病毒、清热解毒之效^[13]。临床研究显示, 热

毒宁注射液的镇痛、抗病毒、退热效果明显, 对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等均具有显著抑制作用, 可增强机体免疫力^[14]。金叶败毒颗粒的主要组分有蒲公英、大青叶、金银花、鱼腥草, 其具有抗炎、抗菌、抗病毒、提高机体免疫力的功效, 同时还有凉散透达、清热解毒之效, 正好切合病毒性肺炎病机^[15]。药理学研究发现, 金银花中抗病毒成分为绿原酸, 其抗病毒作用显著高于更昔洛韦, 但其毒性远低于更昔洛韦, 体现其在抗病毒作用上的显著优越性^[16]。

本研究结果显示, 治疗组在发热、肺部湿啰音、咳嗽及咽痛等症状、体征的消退时间上显著优于对照组, 提示金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎更有利于改善患者症状、体征, 控制病情发展。治疗后, 治疗组咳嗽评分、气促评分、体温评分、肺部啰音评分、总评分均显著低于对照组, 提示该联合疗法更有利于改善小儿病毒性肺炎的症状、体征。治疗后, 治疗组临床疗效总有效率达 92.5%, 显著高于对照组, 提示该联合疗法临床效果更为显著。

动物实验表明, 金叶败毒颗粒可有效提高大鼠免疫功能, 这可能也是治疗组疗效提高的重要作用机制之一^[17]。IL-6 是炎症反应中具有多种生物学活性的细胞因子, 由淋巴细胞、内皮细胞等各种因素刺激下产生, 参与肺部炎症病理过程, 其一方面可诱导 T 细胞分化, 促进炎性细胞因子释放; 另一方面可导致自身抗体产生, 诱发自身免疫性疾病。IL-8 是中性粒细胞趋化因子, 主要源于上皮细胞、T 淋巴细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、滑膜细胞等, 其主要生物学作用是激活和趋化中性粒细胞,

嗜碱粒细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润积聚并释放大量活性物质,造成组织损伤。TNF- α 主要是由单核-巨噬细胞产生的细胞因子,具有调节免疫应答,促进细胞分化生长等多种生理功能。在正常情况下,机体 TNF- α 水平较低,感染病毒性肺炎可诱发巨噬细胞产生 TNF- α , TNF- α 既可加重机体炎症反应,又能刺激淋巴细胞和单核-巨噬细胞产生大量的 IL-6、IL-8 因子。目前研究认为,病毒性肺炎患儿中血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平越高代表其疾病发展得越严重,其水平升高程度与病情发展有关^[18]。本研究结果显示,治疗后治疗组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 各项炎症指标水平均显著低于对照组,说明金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎可有效降低炎症因子表达水平。另外,在本研究中两组不良反应均较低,说明该联合用药方案是安全可靠的。

综上所述,应用金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎更能有效缓解患者的临床症状、体征,降低炎症反应,提高治疗效果。

参考文献

- [1] Ji E K, Kim U J, Kim H K, *et al.* Predictors of viral pneumonia in patients with community-acquired pneumonia [J]. *Plos One*, 2014, 9(12): e114710.
- [2] Berce V, Unuk S, Duh D, *et al.* Viral infections of the lower respiratory tract and the presence of pneumonia in preschool children [J]. *Eur Res J*, 2014, 11(12): 104.
- [3] 李继年, 邹自参, 谭竞新. 中医药治疗病毒性肺炎疗效评价 [J]. 内蒙古中医药, 2015(4): 21-22.
- [4] 康丹瑜, 耿 婷, 丁 岗, 等. 热毒宁注射液临床联用及药物相互作用的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 276-279.
- [5] 丁 丽, 吴子茂. 金叶败毒颗粒治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1965-1966.
- [6] 褚海棠. 实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 807-811.
- [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.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 51-52.
- [9] Zhao M Q, Wang L H, Lian G W, *et al.* The serum value of NO and IL-17 were increased in children with influenza a viral pneumonia [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(10): 1415-1421.
- [10] Sakwinska O, Schmid V B, Berger B, *et al.* Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(5): 1590-1594.
- [11] 秦鹏飞, 刘书娟, 韩 龙, 等. 小儿病毒性肺炎的中医药治疗进展 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 800-803.
- [12] 罗志强. 中医药治疗小儿病毒性肺炎疗效评价分析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(22): 65-67.
- [13] 李海波, 于 洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究(Ⅰ) [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1682-1688.
- [14] 孙 兰, 周 军, 王振中. 热毒宁注射液药理作用与临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2247-2249.
- [15] 张东海, 马翠玲, 杨伟娜, 等. 热毒宁注射液联合阿奇霉素和细辛脑注射液治疗儿童支原体肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 604-607.
- [16] 何显忠, 兰荣德. 金银花的药理作用与临床应用 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(12): 865-867.
- [17] 赵 捷, 闻良珍, 陈素华, 等. 金叶败毒颗粒对孕鼠免疫和生殖功能影响的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(2): 130-132.
- [18] 陈 琼, 姜 函, 徐秀娟, 等. 小儿 EB 病毒性肺炎细胞因子水平变化的研究 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(1): 3-6.