

止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松治疗儿童哮喘的临床研究

王栋梅, 田富香*, 耿在富, 王秀萍

延安市人民医院 儿科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松治疗儿童哮喘的临床疗效。**方法** 选择2018年2月—2019年2月在延安市人民医院治疗的哮喘患儿86例,根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂,125 μg/次,2次/d;治疗组在对照组基础上口服止喘灵口服液,10 mL/次,3次/d。两组均治疗1周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者症状积分,LCQ、PAQLQ、C-ACT和MARS-A评分,最大呼气流量(PEF)、用力肺活量(FVC)和一秒用力呼气容积(FEV1)值,及血清金属蛋白酶抑制因子1(TIMP1)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、半胱氨酰白三烯(CysLTs)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.40%,显著低于治疗组的97.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者喘息、咳嗽、咳痰及肺部啰音等症状积分均明显下降($P < 0.05$),且治疗组症状积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组LCQ、PAQLQ、C-ACT和MARS-A评分均明显升高($P < 0.05$),且治疗组这些评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组FEV1、FVC、PEF均明显升高($P < 0.05$),且治疗组FEV1、FVC、PEF明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF-α水平均显著下降($P < 0.05$),且治疗组血清TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF-α水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童哮喘可有效改善患儿临床症状,促进肺功能改善,提高生活质量,改善机体细胞因子水平,提高免疫。

关键词: 止喘灵口服液; 丙酸氟替卡松吸入气雾剂; 哮喘; 最大呼气流量; 金属蛋白酶抑制因子1; 半胱氨酰白三烯

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3301-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.023

Clinical study on Zhichuanling Oral Liquid combined with fluticasone propionate in treatment of childhood asthma

WANG Dong-mei, TIAN Fu-xiang, GENG Zai-fu, WANG Xiu-ping

Department of Pediatrics, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Zhichuanling Oral Liquid combined with fluticasone propionate in treatment of childhood asthma. **Methods** Children (86 cases) with asthma in Yan'an People's Hospital from February 2018 to February 2019 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Children in the control group were inhalation administered with Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol, 125 μg/time, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Zhichuanling Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, twice daily. Children in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom scores, LCQ scores, PAQLQ scores, C-ACT scores, MARS-A scores, PEF, FVC, FEV1, serum levels of TIMP1, ICAM-1, CysLTs, PCT, IL-6, and TNF-α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.40%, which was significantly lower than 97.67% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores of wheezing, coughing, expectoration and lung rales in two groups were significantly 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 LCQ, PAQLQ, C-ACT, and MARS-A scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PEF, FVC, and FEV1 in two groups were

收稿日期: 2019-04-17

基金项目: 延安市科技计划资助项目(2018KS-20)

作者简介: 王栋梅, 研究方向为儿科呼吸系统。E-mail: 420936575@qq.com

*通信作者 田富香, 工作于延安市人民医院。

significantly increased ($P < 0.05$), and the pulmonary function in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TIMP1, ICAM-1, CysLTs, PCT, IL-6, and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhichuanling Oral Liquid combined with fluticasone propionate in treatment of childhood asthma can effectively improve the clinical symptoms, promote the improvement of pulmonary function, improve the quality of life, the level of cytokines and the immune function.

Key words: Zhichuanling Oral Liquid; Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol; asthma; PEF; TIMP1; CysLTs

哮喘是呼吸内科常见的一种气道慢性炎症性疾病,临床以咳嗽、喘息、胸闷等为主要表现,常在清晨和夜间加重,对患儿生活质量有着严重影响^[1]。丙酸氟替卡松吸入气雾剂具有很强的抗炎作用,可有效控制哮喘症状,促进肺功能改善^[2]。止喘灵口服液具有平喘、止咳、祛痰的功效^[3]。因此,本研究对哮喘患儿采用止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年2月—2019年2月在延安市人民医院进行治疗的86例哮喘患儿为研究对象,均符合哮喘诊断标准^[4]。其中男52例,女34例;年龄4~14岁,平均年龄(7.53±0.38)岁;病程1~5年,平均病程(3.03±0.24)年。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能异常者;(2)对药物成分过敏者;(3)伴有肺肿瘤、气道异物及肺结核等疾病者;(4)正在使用儿茶酚胺制剂治疗者;(5)伴有全身严重感染者;(6)伴有精神疾病者;(7)伴有肺炎、肺气肿、肺大泡的疾病者;(8)正在接受其他方案治疗者;(9)病情加重需更改治疗方案者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

丙酸氟替卡松吸入气雾剂由 Glaxo Wellcome S.A.生产,规格125 μg/揆,产品批号180106;止喘灵口服液由江苏苏中药业集团股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号180107。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例),其中对照组男25例,女18例;年龄4~13岁,平均年龄(7.42±0.25)岁;病程1~5年,平均病程(3.01±0.12)年。治疗组男27例,女16例;年龄4~14岁,平均年龄(7.67±0.45)岁;病程1~5年,平均病程(3.09±0.28)年。两组一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂,125 μg/次,2次/d;治疗组在对照组基础上口服止喘灵口服液,10 mL/次,3次/d。两组患者均治疗1周后进行疗效比较。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶有轻度发作不需用药即可缓解。一秒用力呼气容积(FEV1)(或最大呼气流量 PEF)增加量>35%,或治疗后 FEV1(PEF)≥80%预计值。PEF 昼夜波动率<20%。显效:哮喘发作较治疗前明显减轻,FEV1(或 PEF)增加量范围25%~35%,或治疗后 FEV1(PEF)达到预计值的60%~79%,PEF 昼夜波动率<20%,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂。好转:哮喘症状有所减轻,FEV1(或 PEF)增加量15%~24%,仍需用糖皮质激素和(或)支气管扩张剂。无效:临床症状和 FEV1(或 PEF)测定值无改善或反而加重。

总有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症候积分 比较两组喘息、咳嗽、咳痰及肺部啰音等症候积分^[6]。

1.5.2 比较两组 LCQ 评分^[7]、C-ACT 评分^[8]、MARS-A 评分^[9]、PAQLQ 评分^[10] LCQ 评分:包括生理状况、心理健康、社会功能3个领域19个条目,积分越高表示生活质量越高;C-ACT 评分:共包括7个问题,总分0~27分,患儿哮喘控制状况越佳则 C-ACT 评分越高;MARS-A 评分:该量表共包含10个条目,每个条目区分1~5分。平均分为条目总分/10,如平均分≥4.5分则代表依从性良好,<4.5分则代表依从性较差;PAQLQ 评分:包括症状(10项)、活动(5项)和情感(8项)3个维度,共23项,以1~7分进行评分,分值越高生活质量越高。

1.5.3 血清学指标 抽取空腹肘静脉血5 mL,素抗凝,3 000 r/min 离心15 min,取上层血清样本,置

于-80℃冰箱中保存待测,采用ELISA法测定金属蛋白酶抑制因子1(TIMP1,上海将来实业股份有限公司)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1,上海将来实业股份有限公司)、半胱氨酰白三烯(CysLTs,上海晶抗生物工程有限公司)、降钙素原(PCT,上海恒远生物科技有限公司)、白细胞介素-6(IL-6,上海依科赛生物制品有限公司)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,上海语纯生物科技有限公司)水平。

1.5.4 肺功能 使用肺通气量测量仪检测 PEF、FVC(用力肺活量)、FEV₁。

1.6 不良反应

对药物相关的口干、皮肤潮红、心率加快、睡眠紊乱等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。两组临床症候积分,LCQ评分、PAQLQ评分、C-ACT评分、MARS-A评分,血清TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF- α 水平,肺功能对比采用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制13例,显效19例,好转3例,无效8例,总有效率为81.40%;治疗组临床控制18例,显效22例,好转2例,无效1例,总有效率为97.67%,两组临床有效率比较差异有统

计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组症候积分比较

治疗后,两组患者喘息、咳嗽、咳痰及肺部啰音等症候积分均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组症候积分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组LCQ、PAQLQ、C-ACT、MARS-A评分比较

治疗后,两组LCQ、PAQLQ、C-ACT和MARS-A评分均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组肺功能比较

治疗后,两组FEV₁、FVC、PEF均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组FEV₁、FVC、PEF明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF- α 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	13	19	3	8	81.40
治疗	43	18	22	2	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组症候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	咳嗽积分	咳痰积分	肺部啰音积分	喘息积分
对照	43	治疗前	4.49 $\pm$ 0.18	4.58 $\pm$ 0.16	4.87 $\pm$ 0.36	4.84 $\pm$ 0.25
		治疗后	1.88 $\pm$ 0.14*	1.12 $\pm$ 0.07*	1.49 $\pm$ 0.15*	1.62 $\pm$ 0.07*
治疗	43	治疗前	4.47 $\pm$ 0.16	4.57 $\pm$ 0.13	4.89 $\pm$ 0.32	4.88 $\pm$ 0.23
		治疗后	0.31 $\pm$ 0.12* Δ	0.25 $\pm$ 0.04* Δ	0.34 $\pm$ 0.12* Δ	0.16 $\pm$ 0.05* 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

表3 两组 LCQ、PAQLQ、C-ACT、MARS-A 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparisons on LCQ, PAQLQ, C-ACT, and MARS-A scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LCQ 评分	C-ACT 评分	MARS-A 评分	PAQLQ 评分
对照	43	治疗前	11.27 ± 1.23	18.72 ± 1.46	2.14 ± 0.34	3.25 ± 0.55
		治疗后	16.37 ± 1.64*	23.41 ± 2.27*	4.07 ± 0.46*	4.43 ± 0.64*
治疗	43	治疗前	11.24 ± 1.26	18.75 ± 1.42	2.12 ± 0.32	3.23 ± 0.52
		治疗后	19.85 ± 1.72* [▲]	26.58 ± 2.36* [▲]	5.73 ± 0.57* [▲]	6.58 ± 0.74* [▲]

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

表4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FVC/L	PEF/(L·min ⁻¹)
对照	43	治疗前	1.54 ± 0.25	2.13 ± 0.24	58.76 ± 5.85
		治疗后	1.86 ± 0.23*	2.54 ± 0.34*	75.58 ± 6.68*
治疗	43	治疗前	1.51 ± 0.23	2.11 ± 0.22	58.72 ± 5.83
		治疗后	2.97 ± 0.31* [▲]	2.98 ± 0.37* [▲]	84.14 ± 6.72* [▲]

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

表5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	TIMP-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	CysLTs/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ICAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PCT/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	237.86 ± 16.51	252.79 ± 15.48	132.75 ± 16.34	52.45 ± 6.35	272.58 ± 35.52	1.99 ± 0.34
	治疗后	114.38 ± 8.35*	82.63 ± 9.35*	116.85 ± 11.52*	38.57 ± 4.24*	136.37 ± 10.69*	0.69 ± 0.06*
治疗	治疗前	237.82 ± 16.47	252.74 ± 15.46	132.79 ± 16.37	52.43 ± 6.32	272.53 ± 35.47	1.98 ± 0.33
	治疗后	92.26 ± 8.24* [▲]	54.46 ± 9.25* [▲]	92.54 ± 11.46* [▲]	30.22 ± 4.13* [▲]	98.64 ± 10.56* [▲]	0.15 ± 0.04* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

哮喘是一种常见的疾病,其在儿童的发病率较高,是一种气道局部炎症高反应性导致的支气管可逆性收缩而引起的疾病,机体内的炎症反应同该病的程度有着密切关联^[11]。丙酸氟替卡松吸入气雾剂为糖皮质激素的一种,具有很强的抗炎作用,可有效控制哮喘症状,促进肺功能改善^[2]。止喘灵口服液是由连翘、麻黄、洋金花及苦杏仁(燀)等制成的中药制剂,具有平喘、止咳、祛痰的功效^[3]。

气道的重塑与机体 ECM 降解程度间有着密切关系, TIMP-1 有着抑制及促进 ECM 降解的作用,进而对 ECM 的代谢进行调节,因此检测该因子可判断 ECM 的程度^[12]。ICAM-1 高表达可促进炎细胞

同上皮细胞黏附,是各种肺和气道疾病中炎症及气道高反应等的重要发病机制^[13]。CysLTs 是致炎因子,在哮喘和气道炎症病理过程中有着重要作用^[14]。PCT 是评估感染性疾病的重要指标^[15]。IL-6 为促炎因子的一种,有着加重炎症反应的作用^[16]。TNF- α 是促炎因子的一种,在机体发生炎症反生中发挥启动因子的作用^[17]。本研究中,治疗后治疗组血清 TIMP-1、ICAM-1、CysLTs、PCT、IL-6、TNF- α 水平比对照组明显降低,说明哮喘患儿采用止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗可有效降低机体炎症反应。此外,经治疗,对照组有效率为 81.40%,显著低于治疗组的 97.67%。治疗后,治疗组喘息、咳嗽、咳痰及肺部啰音等症候积分比对照组下降更明显。治疗后,治疗组 LCQ 评分、PAQLQ 评分、C-ACT 评分、MARS-A 评分比对照组明显升

高。治疗后,治疗组 FEV1、FVC、PEF 比对照组明显升高。

综上所述,止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松治疗儿童哮喘可有效改善患儿临床症状,促进肺功能改善,促进患儿生活质量提高,改善机体细胞因子水平,提高机体免疫功能,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 中国支气管哮喘防治指南(基层版)-支气管哮喘的诊断与鉴别诊断 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(25): 3030.
- [2] 李 凌, 张志红, 张惠琴, 等. 丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1899-1903.
- [3] 刘保林, 王小虎, 宣媛媛. 止喘灵口服液治疗支气管哮喘的药效学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(4): 415-418.
- [4] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 [J]. 中华结核与呼吸杂志, 2008, 31(3): 817-822.
- [5] 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-265.
- [6] 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: 54-58.
- [7] Wang S, Cang S, Liu D, et al. Development of asymptomatic health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [J]. *Thorax*, 2003, 58(4): 339-343.
- [8] 吴诗华, 林常青, 李 宁. C-ACT 测试量表与一氧化氮测定在儿童支气管哮喘病情控制程度评价中的作用 [J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(5): 542-543.
- [9] 田庆秀, 余丽君. 中文版支气管哮喘用药依从性量表的信效度检验 [J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5): 621-624.
- [10] 吴谨准, 张健民, 徐琳玲, 等. 应用儿科哮喘生命质量调查问卷评估儿童哮喘吸入疗法 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(4): 301-302.
- [11] 栗丽丽, 师强华, 梁淑芬, 等. 支气管哮喘发病机制的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(36): 27-29.
- [12] 韩沛君, 鲍文华, 孙云晖, 等. 血清 TIMP-1 水平与支气管哮喘的相关性研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(3): 131, 133.
- [13] 张晓鸣, 朱海涛, 常 明. 血管细胞间黏附分子-1 在毛细支气管炎患儿中的表达及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 43-47.
- [14] 李 兰, 王智斌, 李 敏, 等. 毛细支气管炎患儿血清半胱氨酰白三烯测定的临床意义 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(5): 390-391.
- [15] 石玉玲, 廖 扬, 曾 珠, 等. 血清降钙素原在下呼吸道感染疾病中的诊断与应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(1): 44-46.
- [16] 蒋东波, 沈际皋, 杨锡强, 等. 哮喘患儿白细胞介素 2, 6 的检测及其意义 [J]. 中华儿科杂志, 1994, 32(4): 219-221, 254.
- [17] 华 锋. TNF- α 在抗感染中的作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(5): 96-99.