

雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究

高丽萍¹, 刘颜岗²

1. 天津市宁河区医院 儿科, 天津 301500

2. 秦皇岛市第三医院 呼吸科, 河北 秦皇岛 066000

摘要: **目的** 探讨雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取2018年6月—2019年11月在天津市宁河区医院治疗的110例咳嗽变异性哮喘患儿作为研究对象,按照随机数字表法将全部患儿分为对照组和治疗组,每组各55例。对照组雾化吸入布地奈德福莫特罗吸入剂,1吸/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服雪梨止咳糖浆,5 mL/次,3次/d。两组患儿连续治疗4周。观察两组的控制率,比较两组的咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮鸣音消失时间、日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分、肺功能和诱导痰白细胞介素-6(IL-6)、组织中P物质(SP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平。**结果** 治疗后,治疗组的控制率(92.73%)明显高于对照组(78.18%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮鸣音消失时间比对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分明显低于治疗前($P < 0.05$);且治疗组的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分比对照组低($P < 0.05$)。治疗后,两组患者第一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)明显升高($P < 0.05$),且治疗组FEV1、FEV1/FVC较对照组升高的更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者诱导痰的IL-6、SP、ECP明显降低($P < 0.05$),且治疗组IL-6、SP、ECP较对照组降低的更明显($P < 0.05$)。**结论** 雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗吸入剂可提高小儿咳嗽变异性哮喘的疗效,减轻患儿的咳嗽症状,改善肺功能,减轻炎症反应,具有一定的临床研究价值。

关键词: 雪梨止咳糖浆; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂; 儿童咳嗽变异性哮喘; 临床症状; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-0868-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.009

Clinical study on Xueli Zhike Syrup combined with budesonide in treatment of cough variant asthma in children

GAO Li-ping¹, LIU Yan-gang²

1. Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

2. Department of Respiration, Qinhuangdao Third Hospital, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Xueli Zhike Syrup combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation in treatment of cough variant asthma in children. **Methods** Children (110 cases) with cough variant asthma in Tianjin Ninghe District Hospital from June 2018 to November 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Children in the control group were atomization inhalation administered with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation, 1 suction/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Xueli Zhike Syrup on the basis of the control group, 5 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the control rates were evaluated, and the disappearance time of cough, asthma and wheezing, the daytime cough score, the nighttime cough score, the pulmonary function, and the levels of IL-6, SP and ECP in two groups were compared. **Results** After treatment, the control rate in the treatment group (92.73%) was significantly higher than that in the control group (78.18%) ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of cough, asthma and wheezing in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the daytime cough score and nocturnal cough score in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the daytime cough score and night cough score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1 and FEV1/FVC in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the FEV1

收稿日期: 2020-03-08

基金项目: 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201602A183)

作者简介: 高丽萍(1985—)女,辽宁沈阳人,主治医师,本科,研究方向为儿科及新生儿。E-mail: 165114020@qq.com

and FEV1/FVC in the treatment group were higher than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, SP, and ECP in induced sputum in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, SP, and ECP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueli Zhike Syrup combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation can improve the curative effect of cough variant asthma in children, reduce cough symptoms, improve lung function and reduce inflammatory reaction, which has certain clinical research value.

Key words: Xueli Zhike Syrup; Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation; cough variant asthma in children; clinical symptom; pulmonary function; inflammatory factor

咳嗽变异性哮喘是以慢性咳嗽为主要或唯一临床特征的特殊哮喘病变,其主要病理改变为持续气道高反应性和炎症反应,好发于儿童,若不及时有效地救治,可发展为支气管哮喘,给患儿的身心健康造成严重影响^[1]。布地奈德福莫特罗是糖皮质激素和 β_2 受体激动剂的复方制剂,既能发挥抗炎作用,还能促进支气管扩张,常用于咳嗽变异性哮喘的治疗^[2]。雪梨止咳糖浆由桔梗、紫菀、前胡、苦杏仁、批把叶、梨浸膏等组成,具有止咳、祛痰、润肺等功效,常用于治疗咳嗽、咳痰、支气管炎^[3]。本研究对在天津市宁河区医院治疗的110例咳嗽变异性哮喘患儿作为研究对象,采用雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗,探讨其临床使用价值。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2019年11月在天津市宁河区医院治疗的110例咳嗽变异性哮喘患儿作为研究对象。其中男49例,女61例;年龄6~14岁,平均年龄(9.20±1.61)岁;病程3~12个月,平均病程(7.72±1.28)个月;病情程度为轻度46例,中度64例。

纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》中的咳嗽变异性哮喘诊断标准^[4];(2)患者肝肾功能无明显异常;(3)患者依从性良好,可配合进行规范治疗;(4)患者的监护人同意加入本研究,均知情同意。

排除标准:(1)1个月内免疫抑制剂、激素等相关治疗;(2)其他呼吸系统病变;(3)其他急慢性感染病变;(4)原发性心、脑、肾等严重病变;(5)其他因素引起的咳嗽者;(6)易过敏体质;(7)不符合其他纳入标准者。

1.2 分组方法

按照随机数字表法将全部患儿分为对照组和治疗组,每组各55例。对照组中男23例,女32例;

年龄6~13岁,平均年龄(9.14±1.62)岁;病程3~12个月,平均(7.62±1.30)个月;病情程度为轻度25例,中度30例。治疗组中男26例,女29例;年龄6~14岁,平均年龄(9.26±1.57)岁;病程3~11个月,平均(7.81±1.25)个月;病情程度为轻度21例,中度34例。两组患儿性别、年龄、病程、病情等比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组患儿雾化吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典阿斯利康制药有限公司生产,规格80 μg :4.5 μg ,产品批号20180516),1吸/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服雪梨止咳糖浆(葵花药业集团湖北武当有限公司生产,规格100 mL,产品批号20180521),5 mL/次,3次/d。两组患儿连续治疗4周。

1.4 临床疗效评价标准

根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》中哮喘控制水平评估标准进行^[4],评估项目包括:(1)日间症状高于2次/周;(2)缓解药物应急使用高于2次/周;(3)哮喘导致活动受限;(4)夜间由于哮喘憋醒。良好控制:上述评估项目均无;部分控制:上述评估项目存在1~2项;未控制:上述评估项目存在3~4项。

$$\text{控制率} = (\text{良好控制} + \text{部分控制}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 记录两组患儿临床症状改善时间,包括咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮喘音消失时间。

1.5.2 咳嗽症状 使用咳嗽症状积分表评估两组患儿治疗前后咳嗽症状变化^[5],包括日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分,分值为0~3分,分值越大则咳嗽越严重。

1.5.3 肺功能 使用肺功能检测仪测定患者的肺功能指标,包括第一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)。

1.5.4 诱导痰炎症因子水平 对患儿治疗前后进行诱导痰操作, 收集治疗前后痰液 2 mL 放于无菌器皿中, 经离心分离后取上层清液, 采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(IL-6)、组织中 P 物质(SP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平。

1.6 不良反应观察

记录两组患儿在治疗过程中药物不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

全部数据录入 SPSS 24.0 处理, 组间的计数资料比较行 χ^2 检验, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组内

计量资料以配对 t 检验比较, 组间的计量资料以独立 t 检验比较。

2 结果

2.1 两组控制率比较

治疗后, 治疗组的控制率(92.73%)明显高于对照组(78.18%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善情况比较

治疗后, 治疗组的咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮鸣音消失时间比对照组短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组控制率比较

Table 1 Comparison on control rates between two groups

组别	n/例	良好控制/例	部分控制/例	未控制/例	控制率/%
对照	55	20	23	12	78.18
治疗	55	30	21	4	92.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮鸣音消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the disappearance time of cough, asthma and wheezing between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽消失时间/d	气喘消失时间/d	哮鸣音消失时间/d
对照	55	9.45 ± 3.18	4.89 ± 1.26	6.07 ± 1.68
治疗	55	7.61 ± 2.09*	3.75 ± 1.04*	4.80 ± 1.32*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组咳嗽症状比较

治疗后, 两组的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison on daytime cough score and nighttime cough score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	日间咳嗽评分	夜间咳嗽评分
对照	治疗前	2.61 ± 0.53	2.92 ± 0.64
	治疗后	1.20 ± 0.34*	1.43 ± 0.38*
治疗	治疗前	2.67 ± 0.51	2.97 ± 0.62
	治疗后	0.95 ± 0.26*▲	1.09 ± 0.35*▲

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

2.4 两组肺功能比较

治疗后, 两组患儿 FEV1、FEV1/FVC 明显升

高 ($P < 0.05$), 且治疗组 FEV1、FEV1/FVC 较对照组升高的更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	FEV1/L	FEV1/FVC/%
对照	治疗前	1.52 ± 0.39	51.71 ± 5.31
	治疗后	2.06 ± 0.42*	68.42 ± 7.26*
治疗	治疗前	1.49 ± 0.38	51.13 ± 5.20
	治疗后	2.97 ± 0.55*▲	76.68 ± 8.14*▲

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 两组诱导痰炎症因子比较

治疗后, 两组患儿诱导痰的 IL-6、SP、ECP 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、SP、ECP 较对照组降低的更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

表5 两组诱导痰 IL-6、SP、ECP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on levels of IL-6, SP, and ECP in induced sputum between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	SP/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	ECP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	55	治疗前	75.08 ± 12.99	1.11 ± 0.21	34.61 ± 4.20
		治疗后	61.56 ± 11.56*	0.82 ± 0.16*	24.89 ± 3.36*
治疗	55	治疗前	75.19 ± 13.08	1.13 ± 0.20	35.83 ± 4.16
		治疗后	53.87 ± 9.24*▲	0.67 ± 0.14*▲	22.09 ± 2.75*▲

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

两组患儿治疗过程中均无明显的药物相关不良反应的发生。

3 讨论

小儿咳嗽变异性哮喘具有迁延、难愈、反复发作等特点,近年来,随着空气污染的加大和临床治疗的重视,其发病率和确诊率有呈上升趋势^[6]。咳嗽变异性哮喘的发病机制尚未完全明了,临床治疗仍以对症治疗为主。

布地奈德福莫特罗是咳嗽变异性哮喘临床推荐的使用药物,通过吸入方式直接作用于气道,抑制部分炎症因子分泌,减轻气道痉挛,还能抑制肥大细胞分泌大量炎症介质,减轻过敏原引起的迟发反应和速发反应^[7]。布地奈德福莫特罗虽有助于减轻临床症状,但无法逆转病程进展,临床整体疗效不理想。中医学认为,咳嗽变异性哮喘属于咳嗽、干咳、久咳的范畴,其主要病机为小儿脏器稚嫩,行气不足,外邪入侵,肺失宣降,积液成痰,郁闭上焦,津液无以蒸化,痰浊阻络,气机逆乱,发为咳嗽^[8]。雪梨止咳糖浆的主要组分包括桔梗、紫菀、前胡、苦杏仁、枇杷叶、梨浸膏,具有健脾化湿、止咳祛痰、润肺下气、清热疏风的功效,适用于气逆咳嗽、肺虚久咳等症状^[9]。本研究结果显示,治疗后治疗组的控制率比对照组高 ($P < 0.05$),咳嗽消失时间、气喘消失时间、哮鸣音消失时间均比对照组短 ($P < 0.05$),且治疗后的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。结果表明,雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗可有效提高咳嗽变异性哮喘的疗效,减轻患儿的咳嗽症状,提高临床治疗效率。

咳嗽变异性哮喘的主要病理特征为炎症反应,大量炎症介质引起气道发生非特异性炎症反应,导致气道高反应性,造成气道狭窄、痉挛,表现为反

复、持续性咳嗽症状^[10]。IL-6 是参与气道炎症反应的主要细胞因子,其水平与病情的严重程度呈正相关^[11]。ECP 是由嗜酸性粒细胞 (EOS) 产生的特异性标志物,具有上皮细胞毒性作用,能造成气道上皮组织损伤和鼻黏膜损伤,造成平滑肌痉挛、组织水肿^[12]。SP 具有强效的神经肽调控作用,其高表达可提高气道高反应性,还能促使平滑肌收缩^[13]。本研究中,治疗后治疗组诱导痰的 IL-6、SP、ECP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的肺功能指标改善程度比对照组高 ($P < 0.05$)。结果表明,雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗可降低咳嗽变异性哮喘的炎症反应,有助于降低气道黏膜的炎性损伤,减轻气道高反应性,从而有效提高患者的肺功能。

综上所述,雪梨止咳糖浆联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂可提高小儿咳嗽变异性哮喘的疗效,减轻患儿的咳嗽症状,改善肺功能,减轻炎症反应,具有一定的临床研究价值。

参考文献

- [1] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘与儿童慢性咳嗽 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(6): 431-434.
- [2] 赵乌云. 布地奈德福莫特罗吸入治疗咳嗽变异性哮喘及患者 EOS、IL-8、IL-10 的表达 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 265-267.
- [3] 叶武成, 叶鹏, 贺波. 雪梨止咳糖浆对咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效及 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22(15): 99-101.
- [4] 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. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 (2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [6] 田雪, 周新. 咳嗽变异性哮喘诊治新进展 [J]. 华西医学, 2018, 33(1): 99-103.

- [7] 郝伟迤. 布地奈德/福莫特罗治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果及对血清 IL-4、TNF- α 的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 79-82.
- [8] 罗社文, 李友林, 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘的中医证候学研究 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(3): 11-14.
- [9] 丁黎, 宋朝阳. 雪梨止咳糖浆联合孟鲁司特钠对小儿咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 533-536.
- [10] 鲍一笑, 陈嫒. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(3): 173-175.
- [11] 杨璐瑜. 哮喘患者血清 IL-6, TNF- α , IL-10 表达变化与气道炎症的关系探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1389-1391.
- [12] 孟燕妮, 陈艳萍. IgE、ECP 联合诱导痰分析在咳嗽变异性哮喘患儿诊断中的意义 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(1): 93.
- [13] 叶飒, 严建平, 王宏. 咳嗽变异性哮喘患者诱导痰 P 物质与气道反应性的关系研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2605-2607.