

固本咳喘胶囊联合特布他林治疗儿童支气管哮喘的临床研究

贺 辉¹, 闫永彬², 梁丽娜³

1. 信阳市第一人民医院 儿科, 河南 信阳 464000

2. 河南中医药大学第一附属医院 儿科五病区, 河南 郑州 450000

3. 信阳市中医院 儿科, 河南 信阳 464000

摘要:目的 探讨固本咳喘胶囊联合硫酸特布他林雾化液治疗儿童支气管哮喘的临床疗效。方法 选取2019年7月—2020年7月在信阳市第一人民医院治疗的136例支气管哮喘患儿,根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各68例。对照组吸入硫酸特布他林雾化液,患儿体质量 ≥ 20 kg用药5 mg,3次/d;患儿体质量 ≤ 20 kg用药2.5 mg,4次/d。治疗组在对照组的基础上口服固本咳喘胶囊,3粒/次,3次/d。两组患儿连续用药7 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患儿临床症状好转时间,肺功能第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、1秒率(FEV1/FVC)和最大呼气峰流速(PEF)指标,血清白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素17(IL-17)、干扰素- γ (IFN- γ)和转化生长因子 $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$)水平及不良反应情况。**结果** 治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组症状好转时间均明显早于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿肺功能FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF指标均高于治疗前($P < 0.05$),且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿血清炎症因子IL-17、IL-4、IFN- γ 、TGF- $\beta 2$ 水平均低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,治疗组不良反应总发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 固本咳喘胶囊联合硫酸特布他林雾化液治疗支气管哮喘患儿,临床效果明显,能有效恢复肺功能,降低炎症反应,用药安全。

关键词: 固本咳喘胶囊; 硫酸特布他林雾化液; 支气管哮喘; 第1秒用力呼气量; 最大呼气峰流速; 转化生长因子 $\beta 2$

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1401-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.012

Clinical study on Guben Kechuan Capsules combined with terbutaline in treatment of bronchial asthma in children

HE Hui¹, YAN Yong-bin², LIANG Li-na³

1. Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Xinyang, Xinyang 464000, China

2. NO. 5 Ward of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China

3. Department of Pediatrics, TCM Hospital of Xinyang, Xinyang 464000, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of Guben Kechuan Capsules combined with terbutaline in treatment of bronchial asthma in children. **Methods** Children (136 cases) with bronchial asthma in the First People's Hospital of Xinyang from July 2019 to July 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 68 cases. Children in the control group were inhaled administered with Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization, 5 mg for the weight more than 20 kg, three times daily, 2.5 mg for the weight less than 20 kg, four times daily. Children in the treatment group were *po* administered with Guben Kechuan Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Children in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement time of clinical symptoms, the lung function of FEV1, FVC, FEV1/FVC and PEF, the serum levels of IL-17, IL-4, IFN- γ and TGF- $\beta 2$, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** The total clinical effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary function indexes of FEV1, FVC, FEV1/FVC, and PEF in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-02-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81574020)

作者简介: 贺 辉,女,副主任中医师,本科,主要从事医院儿科工作。E-mail: hehui012021@163.com

After treatment, the levels of serum inflammatory factors IL-17, IL-4, IFN- γ and TGF- β 2 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the total incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guben Kechuan Capsules combined with terbutaline in treatment of bronchial asthma in children has obvious clinical effect, which can effectively restore the pulmonary function, reduce the inflammatory reaction, and the medication is safe.

Key words: Guben Kechuan Capsules; Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization; bronchial asthma; FEV1; PEF; TGF- β 2

支气管哮喘是儿科比较常见的慢性呼吸道疾病,其病因与发病机制十分复杂,多因呼吸道发生阻塞或气流受限,而引起的一系列病症,表现为喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,常发生在凌晨及夜间较重,严重影响患儿身心健康及日常生活^[1]。祖国传统中医学认为支气管哮喘属于“哮证”“喘证”等范畴,在古代医书《医学正传》中提出“哮以声响言,喘以气息言”,其病位在肺,因感受外邪,宿痰伏肺,导致气机阻滞,造成升降不畅,以致痰瘀互结而引发疾病^[2]。中药在治疗哮喘方面疗效明显,其中固本咳喘胶囊具有益气固表、健脾补肾的功效,并可缓解患儿脾肾气虚状况^[3]。现代医学认为哮喘与气道炎症及机体免疫等有关,由某种因素诱发呼吸道发生炎症反应,致使气道痉挛,造成气道直径减小而发病^[4]。硫酸特布他林雾化液属于肾上腺素 β 2受体激动剂,能增强气管内黏液纤毛清洁功能,并能兴奋 β 2受体,使支气管扩张,减轻哮喘症状^[5]。既往未见到上述2种中西药物联合治疗,为此本研究的目的探讨固本咳喘胶囊联合硫酸特布他林雾化液治疗儿童支气管哮喘的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2019年7月—2020年7月在信阳市第一人民医院儿科住院治疗的136例支气管哮喘患者为研究对象,其中男性71例,女性65例;年龄5~12岁,平均年龄(7.64 \pm 1.17)岁;病程3.5~11个月,平均病程(7.21 \pm 2.15)个月。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》诊断标准^[6];(2)选取年龄 <10 岁;(3)本治疗项目均经过患儿家属同意,并签订知情同意书。排除标准:(1)患儿本身患有心肺肝肾等脏器严重性疾病者;(2)患有血液性疾病及免疫性疾病者;(3)患儿过敏体质;(4)患儿智力障碍者。

1.2 药物

硫酸特布他林雾化液由AstraZeneca AB生产,规格2 mL:5 mg,产品批号201811006、201906001。

固本咳喘胶囊由湖北盛通药业有限公司生产,规格0.35 g/粒,产品批号201803005、201911012。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法,将136例支气管哮喘患儿分为对照组和治疗组,每组各68例。对照组男性39例,女性29例;年龄5~10岁,平均年龄(7.37 \pm 1.06)岁;病程3.5~9个月,平均病程(6.78 \pm 1.64)个月。治疗组男性32例,女性36例;年龄6~12岁,平均年龄为(7.58 \pm 1.24)岁;病程5~11个月,平均病程(7.06 \pm 1.43)个月。两组患儿临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者吸入硫酸特布他林雾化液,患儿体质量 ≥ 20 kg以生理盐水稀释药液5 mg后,通过持续加压雾化法经口鼻面罩吸入给药,3次/d;患儿体质量 ≤ 20 kg以生理盐水稀释药液2.5 mg,4次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服固本咳喘胶囊,3粒/次,3次/d。两组患儿连续用药7 d。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:临床症状咳嗽、喘息、气促、胸闷基本消失,肺功能指标恢复正常;有效:临床症状咳嗽、喘息、气促、胸闷有所好转,肺功能指标临近正常值;无效:临床症状与肺功能未见好转,甚者有加重趋势。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状好转情况观察 经过7 d治疗后,评定在治疗期内患儿的咳嗽、喘息、气促、胸闷等症状好转情况。

1.5.2 肺功能测定 在治疗前后,所有患儿采用MSA肺功能检测仪检测肺功能,包括用力肺活量(FVC)、1秒率(FEV1/FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)、最大呼气峰流速(PEF)检测,所有测试均由一名医师进行,并记录每名患儿的测定结果。

1.5.3 血清炎性因子测定 所有患儿均在清晨空腹抽取上肢静脉血5 mL,置入内含肝素钠抗凝剂的试管中,保存在-40℃冰箱中待检。使用离心机(半

径 10 cm, 3 000 r/min) 进行 10 min, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 进行白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 17 (IL-17)、干扰素- γ (IFN- γ)、转化生长因子 (TGF- β 2) 水平测定, 严格按照试剂盒标准进行操作。

1.6 不良反应观察

观察在治疗期间, 服用药物所反映出的恶心、头痛、肌肉痉挛、皮疹等不良反应, 并进行记录。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据统计处理, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 定量资料依据资料特点选用独立样本 t 检验, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 24 例, 有效 32 例, 无效 12 例, 总有效率为 82.35%; 治疗组显效 55 例有效 11 例, 无效 2 例, 总有效率为 97.05%, 治疗组临床总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状好转时间比较

通过观察患儿临床症状好转时间发现, 治疗组治疗后咳嗽、喘息、气促、胸闷等症状好转时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患儿肺功能比较

治疗后, 两组患儿肺功能 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF 均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患儿血清炎症因子比较

治疗后, 两组患儿血清 IL-17、IL-4、IFN- γ 、TGF- β 2 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患儿不良反应比较

通过观察药物不良反应发现, 对照组患儿总发生率 14.71%, 其中恶心 3 例, 头痛 2 例, 肌肉痉挛 2 例, 皮疹 3 例; 治疗组患儿总发生率 4.41%, 其中恶心 1 例, 头痛 1 例, 肌肉痉挛 0 例, 皮疹 1 例, 治疗组不良反应总发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 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 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 68 | 24 | 32 | 12 | 82.35 |
| 治疗 | 68 | 55 | 11 | 2 | 97.05* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | 咳嗽好转时间/d | 喘息好转时间/d | 气促好转时间/d | 胸闷好转时间/d |
|----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照 | 68 | 4.41 \pm 0.74 | 2.26 \pm 0.33 | 2.84 \pm 0.27 | 2.79 \pm 0.76 |
| 治疗 | 68 | 3.45 \pm 0.63* | 1.15 \pm 0.21* | 1.69 \pm 0.11* | 1.34 \pm 0.41* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | FEV1/L | FVC/L | FEV1/FVC/% | PEF/(L·s ⁻¹) |
|----|-----|------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 68 | 治疗前 | 1.34 \pm 0.55 | 1.62 \pm 0.62 | 61.13 \pm 1.66 | 1.89 \pm 0.41 |
| | | 治疗后 | 2.22 \pm 0.31* | 2.56 \pm 0.53* | 75.16 \pm 1.76* | 2.84 \pm 0.77* |
| 治疗 | 68 | 治疗前 | 1.51 \pm 0.42 | 1.68 \pm 0.77 | 61.22 \pm 1.49 | 1.81 \pm 0.34 |
| | | 治疗后 | 2.61 \pm 0.24* [▲] | 2.92 \pm 6.39* [▲] | 86.64 \pm 1.18* [▲] | 3.12 \pm 0.59* [▲] |

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 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | IL-17/(pg·mL ⁻¹) | IL-4/(pg·mL ⁻¹) | IFN-γ/(pg·mL ⁻¹) | TGF-β/(pg·mL ⁻¹) |
|----|-----|------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 68 | 治疗前 | 66.41 ± 3.36 | 26.55 ± 4.74 | 43.63 ± 4.28 | 94.38 ± 7.42 |
| | | 治疗后 | 57.34 ± 2.68* | 20.44 ± 5.36* | 28.72 ± 3.19* | 70.29 ± 5.37* |
| 治疗 | 68 | 治疗前 | 66.52 ± 3.14 | 26.49 ± 4.81 | 43.71 ± 4.13 | 94.44 ± 7.12 |
| | | 治疗后 | 39.48 ± 2.55*▲ | 12.54 ± 5.66*▲ | 16.49 ± 2.66*▲ | 41.56 ± 4.33*▲ |

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心/例 | 头痛/例 | 肌肉痉挛/例 | 皮疹/例 | 总发生率/% |
|----|-----|------|------|--------|------|--------|
| 对照 | 68 | 3 | 2 | 2 | 3 | 14.71 |
| 治疗 | 68 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4.41* |

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

支气管哮喘是一种以呼吸道发生慢性炎症,导致气道反应性增加为特征的异质性疾病,常出现多变广泛的气道内气流受限的肺部疾病,其发病机制十分复杂^[8],是由多种细胞参与所导致的气道平滑肌收缩和水肿状态,可造成气道内皮下基底膜增厚,以致呼吸道内多种炎症细胞增多,致使支气管哮喘进一步加重^[9]。有研究证实,呼吸道炎症反应多由嗜酸性粒细胞等细胞浸润所致,并伴有气道上皮细胞损伤及结构重塑,从而释放趋化因子、细胞因子等不同炎性物质,刺激气道发生痉挛引发疾病^[10]。祖国传统中医学对支气管哮喘治疗历史悠久,其认为哮喘属于“咳嗽”“痰饮”等范畴,本病的发生与肺脾肾三脏有密切关系,其中肺内部的津液不能不散,脾脏虚弱运输精微不足,肾脏不能蒸发水液,致使津液聚集,最终生痰,伏藏于肺^[11]。基本病机是伏痰(宿痰)内停,蓄于肺窍,外邪引动伏痰,痰气交阻于气道,痰随气升,气因痰阻,相互搏击,气机升降不利所致^[12]。固本咳喘胶囊的主要组分是党参、白术、茯苓、麦冬、五味子、炙甘草、补骨脂等,具有益气固表、健脾补肾,诸药合用能同治肺脾肾三脏,能够达到益肺通畅呼吸,支气管扩张和平喘的功效,保证肺呼吸功能,脾运精微达到肾气固本^[13]。硫酸特布他林雾化液的作用机制是使β2受体激动剂表达增强,而且还能将糖皮质激素激活升高,缓解支气管痉挛状态^[14]。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组;治疗组治疗后咳嗽、喘息、气促、胸闷等症状好转时间均低于对照组。表明固本咳喘胶囊与硫酸特布他林雾化液联合治疗效果显著,临床症状恢复较快。结果显示,治疗组患儿治疗后的肺功能FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF指标均高于对照组。表明中西药物联合使用,对患儿的肺部功能有较好的提升。结果显示,治疗组患儿治疗后的血清炎症因子IL-17、IL-4、IFN-γ、TGF-β2水平均低于对照组。表明固本咳喘胶囊与硫酸特布他林雾化液联合治疗,患儿呼吸道炎症症状减轻,身体机能恢复明显^[15]。其中IL-17水平升高能诱发气道内的中性粒细胞性炎症,并释放多种炎症介质,从而使呼吸道慢性炎症加重;IL-4水平升高能够诱导嗜酸性粒细胞的分化,并发生聚集,造成呼吸道反应性增强^[16];IFN-γ是Th1型细胞因子,其水平升高能够促进炎性细胞的分泌,同时抑制支气管内细胞的活性,使其疾病加重;TGF-β2属于多效性细胞因子,其水平升高在呼吸道上皮损伤过程中发挥作用,并能调节气道内上皮细胞增殖和分化,导致气道重塑^[17]。

综上所述,固本咳喘胶囊联合硫酸特布他林雾化液对支气管哮喘患儿,临床效果明显,有效恢复肺功能,降低炎症反应,且药物使用安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘超,符州,罗征秀,等. 儿童支气管哮喘急性发

- 作的病原分布特点 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 11(2): 133-135.
- [2] 张洋, 王长华, 杨晓双. 中西医结合治疗小儿支气管哮喘的临床体会 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(19): 68-69.
- [3] 王艳秋, 孙铭楠, 徐蕾. 固本咳喘胶囊治疗支气管哮喘的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 11(9): 141-142.
- [4] 李昌崇, 张维溪. 儿童支气管哮喘诊断治疗进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 21(16): 15-17.
- [5] 刁秀伟, 谢艳. 硫酸镁与硫酸特布他林雾化液联合雾化吸入治疗小儿哮喘的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(3): 319-321.
- [6] 中华医学会儿科学会呼吸学组, 《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 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [7] 陈育智. 儿童支气管哮喘的诊断及治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 34-38.
- [8] 赵德育. 儿童支气管哮喘的诊治 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(4): 313-316.
- [9] 陈强, 代佳佳. 儿童支气管哮喘诊断和治疗的热点问题 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 601-603.
- [10] 陈壮桂, 陈虹. 儿童支气管哮喘的治疗近况 [J]. 新医学, 2009, 40(6): 76-77.
- [11] 亓四广, 吴美玲. 中西医结合治疗小儿支气管哮喘 58 例 [J]. 陕西中医, 2001, 22(5): 261-262.
- [12] 张丽玲, 梁卫, 方泰惠. 中医扶正固本法防治儿童哮喘的研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2001, 12(5): 261-262.
- [13] 尹英杰, 张洪春, 晁恩祥. 固本止咳胶囊治疗慢性支气管炎迁延期的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 11(2): 61-64.
- [14] 杜继宇, 李艳, 刘蓉, 等. 硫酸特布他林雾化液在儿童肺功能支气管舒张试验中的运用研究 [J]. 四川医学, 2016, 37(9): 993-996.
- [15] 唐佩文. 儿童支气管哮喘的中西药治疗 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 11(7): 5-7.
- [16] 刘春红, 完艳勋. 血清 IL-4, hs-CRP, IL-17, IL-33 及 Ang-2 浓度变化在儿童支气管哮喘中的意义 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1035-1037.
- [17] 尹德锋, 熊瑛. IL-4、IFN- γ 和 TGF- β 1 在支气管哮喘发病过程中的作用 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 21(17): 161-163.

[责任编辑 金玉洁]