

小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠治疗小儿急性支气管炎的临床研究

薄 慧, 刘娜娜, 薛 辉, 李庆伟, 杨晶晶, 任 伟

天津市静海区医院 儿科, 天津 301600

摘要:目的 探讨小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠治疗小儿急性支气管炎的临床效果。方法 选取2019年1月—2020年12月天津市静海区医院收治的154例急性支气管炎患儿为研究对象,采取随机数字表法将其随机分成治疗组($n=77$)与对照组($n=77$)。对照组静脉滴注注射用头孢曲松钠,每次将50 mg/kg(最大剂量为2 g)加入5%葡萄糖注射液50 mL中均匀混合后给药,0.5~1 h滴完,1次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿清热利肺口服液,1~2岁给予5 mL/次、3~5岁给予10 mL/次、6~12岁给予15 mL/次,3次/d。所有患儿均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效,比较两组呼吸道症状改善情况及退热效果,并比较治疗前后血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-17和C反应蛋白(CRP)水平。结果 治疗后,治疗组总有效率为96.1%,较对照组83.1%显著提高($P<0.05$)。治疗组咳嗽、咳痰消失率分别为64.9%、57.1%,均显著高于对照组48.1%、40.3%($P<0.05$)。治疗后,两组日间、夜间咳嗽症状积分及其总分均显著降低($P<0.05$);且治疗后,治疗组咳嗽症状积分低于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组患儿退热起效时间和体温复常时间较对照组均显著缩短($P<0.05$)。治疗后,两组血清TNF- α 、IL-17及CRP水平均较治疗前显著下降($P<0.05$);且治疗后,治疗组血清学指标低于对照组($P<0.05$)。结论 小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠对急性支气管炎患儿具有确切的临床疗效,可安全有效地减轻患儿症状,且退热效果显著,并能显著抑制患儿体内炎症反应,值得临床推广应用。

关键词: 小儿清热利肺口服液;注射用头孢曲松钠;急性支气管炎;咳嗽症状积分;肿瘤坏死因子 α ;C反应蛋白

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)09-1843-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.013

Clinical study on Xiaoer Qingre Lifei Oral Liquid combined with ceftriaxone sodium in treatment of acute bronchitis in children

BO Hui, LIU Na-na, XUE Hui, LI Qing-wei, YANG Jing-jing, REN Wei

Department of Pediatrics, Tianjin Jinghai Hospital, Tianjin 301600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaoer Qingre Lifei Oral Liquid combined with ceftriaxone sodium in treatment of acute bronchitis in children. **Methods** A total of 154 children with acute bronchitis admitted to Jinghai Hospital of Tianjin from January 2019 to December 2020 were selected as the study subjects, and they were randomly divided into treatment group ($n=77$) and control group ($n=77$) by random number table method. Children in the control group were iv administered with Ceftriaxone Sodium for injection, 50 mg/kg (maximum dosage 2 g) was added into 5% glucose injection 50 mL each time, and then evenly mixed. The infusion was finished 0.5 — 1 h, once daily. Children in the treatment group were *po* administered with Xiaoer Qingre Lifei Oral Liquid on the basis of the control group, 5 mL/time for 1 — 2 years old, 10 mL/time for 3 — 5 years old, 15 mL/time for 6 — 12 years old, three times daily. All patients were treated for 7 d. The clinical efficacy of the two groups were observed, the improvement of respiratory symptoms and antipyretic effect of the two groups were compared, and the levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-17 and C-reactive protein (CRP) before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 96.1%, significantly higher than that of the control group (83.1%) ($P < 0.05$). The disappearance rates of cough and sputum in the treatment group were 64.9% and 57.1%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (48.1% vs. 40.3%, $P < 0.05$). After treatment, daytime and night cough symptom scores and their total scores were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$). After treatment, cough symptom score in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the onset time of antipyretic and temperature recovery time in the treatment group

收稿日期: 2021-04-12

基金项目: 天津市卫计委科研项目(2017KZ044)

作者简介: 薄 慧。E-mail: yz4005@126.com

were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-17 and CRP in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum index of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoe Qingre Lifei Oral Liquid combined with ceftriaxone sodium has satisfactory overall curative effect in treatment of acute bronchitis in children, can safely and effectively reduce the symptoms of children with a significant antipyretic effect, and can significantly inhibit the inflammatory response in children, which is worthy of clinical application.

Key words: Xiaoe Qingre Lifei Oral Liquid; Ceftriaxone Sodium for injection; acute bronchitis; cough symptom score; TNF- α ; CRP

急性支气管炎是儿科常见呼吸道疾病,是支气管黏膜发生急性炎症所致。患儿临床表现以咳嗽、咳痰为主。全身症状一般较轻,可有持续3~5d的轻到中度发热,高热少见^[1]。该呼吸系统感染性疾病的治疗策略在于最大程度地减轻症状,在治疗上以止咳化痰、退热、抗感染等对症处理为主^[2]。当提示细菌感染时(即白细胞总数和中性粒细胞增多),需加用抗菌药物治疗。头孢曲松钠是第3代头孢菌素类抗菌药物,对革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等)有中度的抗菌活性,对革兰阴性菌(包括流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌等)的作用强,其抗菌谱能有效覆盖急性支气管炎的常见致病菌,是当前小儿急性支气管炎抗感染治疗的常用抗生素^[3]。急性支气管炎属于中医学“咳嗽”等范畴。小儿清热利肺口服液为中药制剂,有清热宣肺、止咳平喘之效,适用于风热犯肺型小儿咳嗽^[4]。因此,本研究对小儿急性支气管炎采取小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年12月天津市静海区医院收治的154例急性支气管炎患儿,其中男86例,女68例;年龄1~2岁53例,3~5岁56例,6~12岁45例;发病至就诊时间6~48h,平均时间(30.7 $\pm$ 8.3)h;体质量9.5~43.9kg,平均体质量(19.3 $\pm$ 4.5)kg。

纳入标准:(1)均符合急性支气管炎的诊断标准^[5];(2)发病至就诊时间 $\leq$ 48h,期间无止咳化痰、抗感染等对症治疗史;(3)年龄1~12岁;(4)入组前患儿白细胞总数 $>1.2 \times 10^{10}/L$,或中性粒细胞百分比 $>75\%$;(5)患儿监护人自愿签订知情同意书;(6)对本研究涉及药物中任何成分既往无过敏史。

排除标准:(1)体温 $>38.5^\circ C$ 者;(2)合并严重营养不良或佝偻病者;(3)确诊为肺炎、流行性感冒等其他呼吸道感染性疾病者;(4)服药依从性较差者;(5)伴有重要脏器(如心、肺、肝、肾等)

功能不全者;(6)近期有外伤史者。

1.2 药物

小儿清热利肺口服液由广州白云山潘高寿药业股份有限公司生产,规格10mL/支,产品批号181204、200105;注射用头孢曲松钠由山东润泽制药有限公司生产,规格0.25g/支,产品批号20181104、20191203。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将154例患儿随机分成对照组($n=77$)和治疗组($n=77$)。其中对照组男45例,女32例;年龄1~2岁25例,3~5岁27例,6~12岁25例;发病至就诊时间6~45h,平均时间(30.2 $\pm$ 7.9)h;体质量9.9~43.9kg,平均体质量(19.7 $\pm$ 4.6)kg。治疗组男41例,女36例;年龄1~2岁28例,3~5岁29例,6~12岁20例;发病至就诊时间9~48h,平均时间(31.4 $\pm$ 8.6)h;体质量9.5~42.6kg,平均体质量(18.8 $\pm$ 4.3)kg。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均给予相同的对症处理,包括镇咳、祛痰。对照组静脉滴注注射用头孢曲松钠,每次将50mg/kg(最大剂量为2g)加入5%葡萄糖注射液50mL中均匀混合后给药,0.5~1h滴完,1次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿清热利肺口服液,1~2岁5mL/次、3~5岁10mL/次、6~12岁15mL/次,3次/d。所有患儿均连续治疗7d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:肺部无异常体征,体温复常,咳嗽、咳痰及全身症状消失。好转:体温复常,呼吸道症状(咳嗽、咳痰)减轻。无效:不满足以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失情况 统计两组患儿典型呼吸道症状(即咳嗽、咳痰)的消失情况。

1.5.2 咳嗽症状积分 将日间咳嗽症状按其频繁程度及对日常活动的影响由轻到重划分为4个等级,依次计0~3分;同时将夜间咳嗽症状按其频繁程

度及对夜间睡眠的影响亦由轻到重划分为 4 个等级, 分别计 0~3 分。日间与夜间咳嗽症状积分之和为咳嗽症状总积分, 分值越高则被调查者咳嗽症状越严重^[7]。

1.5.3 退热情况 统计两组退热起效时间(以体温下降 0.5 ℃ 为准)和体温复常时间(以体温降至 37.2 ℃ 及以下且不再反弹为准)。

1.5.4 血清学指标 治疗前后各抽取患儿 5 mL 外周静脉血, 离心分离血清后冻存于 -40 ℃ 冰箱中备用。使用北京六一仪器厂产的 WD-2102B 型酶标仪及酶联免疫法(试剂盒均购自上海晶抗生物)检测血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-17 水平, 选用美国贝克曼库尔特公司产的 AU5800 型生化分析仪及免疫比浊法(试剂盒均购自湖南永和阳光生物)测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平, 操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

对所有患儿用药期间可能出现的不良反应(包

括头晕、胃肠道不适等)进行详细记录。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 以百分比表示计数资料, 行 χ^2 检验; 用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内相比行配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 96.1%, 较对照组 83.1% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组典型呼吸道症状消失情况比较

治疗组咳嗽、咳痰消失率分别为 64.9%、57.1%, 均显著高于对照组 48.1%、40.3% ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组咳嗽症状积分比较

治疗后, 两组日间、夜间咳嗽症状积分及其总分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组咳嗽症状积分低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	77	31	33	13	83.1
治疗	77	43	31	3	96.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组典型呼吸道症状消失率比较

Table 2 Comparison on the disappearance rate of typical respiratory symptoms between two groups

组别	n/例	咳嗽消失		咳痰消失	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	77	37	48.1	31	40.3
治疗	77	50	64.9*	44	57.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组咳嗽症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cough symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	日间咳嗽症状积分	夜间咳嗽症状积分	总积分
对照	77	治疗前	1.75 $\pm$ 0.52	2.18 $\pm$ 0.53	3.97 $\pm$ 1.08
		治疗后	0.74 $\pm$ 0.15*	0.87 $\pm$ 0.22*	1.65 $\pm$ 0.33*
治疗	77	治疗前	1.82 $\pm$ 0.47	2.29 $\pm$ 0.60	4.18 $\pm$ 1.15
		治疗后	0.53 $\pm$ 0.11* [▲]	0.66 $\pm$ 0.13* [▲]	1.10 $\pm$ 0.21* [▲]

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 两组退热效果比较

治疗后, 治疗组退热起效时间和体温复常时间较对照组均显著缩短, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-17 及 CRP 水平均较本组治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组退热效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on antipyretic effects between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热起效时间/h	体温复常时间/h
对照	77	39.47 $\pm$ 10.28	66.96 $\pm$ 19.14
治疗	77	28.63 $\pm$ 8.71*	57.84 $\pm$ 16.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	77	治疗前	142.77 $\pm$ 23.41	65.28 $\pm$ 17.41	12.58 $\pm$ 3.39
		治疗后	95.89 $\pm$ 17.16*	57.47 $\pm$ 14.22*	3.17 $\pm$ 0.90*
治疗	77	治疗前	138.85 $\pm$ 21.39	67.49 $\pm$ 18.85	13.26 $\pm$ 3.82
		治疗后	82.68 $\pm$ 14.22* [▲]	51.90 $\pm$ 12.66* [▲]	2.28 $\pm$ 0.61* [▲]

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

对照组有腹泻、恶心各 1 例, 不良反应发生率是 2.6%; 治疗组出现腹痛、腹泻、恶心、头晕各 1 例, 不良反应发生率是 5.2%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性支气管炎是一种常见小儿急性下呼吸道感染性疾病, 常发生于气温突然变冷或寒冷季节。该病的病因主要包括感染(如病毒、细菌等)、物理及化学刺激(如冷空气、刺激性气体等)和过敏反应(如有机粉尘、花粉等)。当机体气管-支气管防御功能在淋雨、过度疲劳、受凉等诱因作用下减弱时, 极易发生细菌感染, 在治疗时应加用抗生素抗感染治疗。头孢曲松钠作为临床常用抗感染药物, 主要是通过抑制病原体细胞壁的合成而产生广谱强效的抗菌活性。研究发现小儿急性下呼吸道感染的细菌是以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌等革兰阴性菌为主, 38% 主要是以肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌等为代表的革兰阳性菌^[8]。近年来, 由于抗生素的广泛使用, 多数小儿急性下呼吸道感染的病原菌对各类抗菌药物的耐药率逐渐升高, 给临床抗感染治疗带来很大困难。而产生 β -内酰胺酶是

革兰阳性菌与革兰阴性菌最重要的耐药机制。头孢曲松钠能够降解革兰阳性菌及革兰阴性菌的大多数 β -内酰胺酶, 因此本品对产生 β -内酰胺酶的耐药菌仍具有良好的抗菌活性, 其广谱抗菌活性能有效覆盖小儿急性下呼吸道感染的常见致病菌, 且保持着较高的敏感性^[9]。因此小儿急性支气管炎选择头孢曲松钠实施经验性抗感染治疗较为合理。

中医认为风热犯肺是小儿急性支气管炎常见的中医病机之一, 即风热外袭、卫表不和、邪热郁肺、肺失宣降, 发为本病。小儿清热利肺口服液属于复方中成药, 组方是由东汉·张仲景《伤寒论》中“麻杏石甘汤”和清·吴瑭《温病条辨》中“银翘散”化裁而来, 主要是由金银花、麻黄、射干、葶苈子、连翘等 11 味药材经现代制药工艺精制而成, 有疏风清热、宣肺降逆、解毒消肿、止咳平喘等功效, 正切中小儿急性支气管炎风热犯肺证之中医病机要点。有文献显示, 小儿清热利肺口服液具有镇咳、平喘、解热、抗炎、祛痰、抑菌(对甲型与乙型链球菌、变形杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等致病菌有一定抗菌活性)、抗病毒、免疫增强等诸多药理作用^[10]。刘素芳^[11]研究指出小儿清热利肺口服液对治疗小儿急性支气管炎具有服用方便、无毒副

作用、疗效好、价格低廉等优点,是治疗小儿呼吸道感染性疾病比较理想的药物。本研究显示小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠对急性支气管炎患儿呼吸道症状的改善效果及在退热效果上均显著优于头孢曲松钠单药治疗组,且前者的整体疗效更确切。另外所有患儿均未见严重不良反应,提示采取小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠治疗小儿急性支气管炎是安全有效的。

TNF- α 是一种强效的促炎因子,急性支气管炎患儿体内单核-巨噬细胞在由感染引起的免疫应答过程中产生的免疫复合物刺激下会过量释放 TNF- α ,而体内水平异常升高的 TNF- α 会放大气道炎症反应,从而对气道的免疫病理损伤产生促进作用^[12]。IL-17 是一种由辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分泌的促炎因子,可通过刺激巨噬细胞、上皮细胞等靶细胞分泌 IL-8、TNF- α 等致炎介质,促进呼吸道纤维结缔组织形成和平滑肌增生,从而诱发或加重气道炎症及重塑;还能通过趋化中性粒细胞聚集于气道,参与气道炎症反应;亦可通过诱导成纤维细胞分泌 IL-6、IL-11 等促纤维化因子,参与气道重塑;同时 IL-17 在气道高反应中也发挥着重要作用^[13]。CRP 是一种由肝细胞在 IL-6 等相关因子调控下分泌的急性时相蛋白,可与靶细胞(如单核细胞、中性粒细胞等)的 CRP 受体结合,使之聚集、浸润于气道,并大量分泌促炎介质,致使气道炎症损伤加剧^[14]。本研究显示,治疗后治疗组对血清 TNF- α 、IL-17 及 CRP 水平的降低作用比对照组更显著,说明小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠能进一步下调急性支气管炎患儿体内相关炎症介质的水平。

综上所述,小儿清热利肺口服液联合头孢曲松钠对急性支气管炎患儿具有确切的临床疗效,可安全有效地减轻患儿症状,且退热效果显著,并能显著抑制患儿体内炎症反应,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓墨瑶. 37 例急性支气管炎患者的临床分析 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(14): 83-84.
- [2] 鲍玲玲, 田 军. 急性支气管炎的病因及治疗研究进展 [J]. 医学信息, 2012, 25(7): 394-395.
- [3] 王 莉. 第 3 代头孢菌素类药物的临床应用及药理分析 [J]. 中国药物经济学, 2015, (9): 19-20.
- [4] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 41 册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 23-25.
- [5] 龚海红. 实用儿科诊疗规范—儿科: 呼吸系统疾病(一) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2011, 18(3): 11.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 125.
- [7] 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.
- [8] 张 冰, 赵灵芝, 李昌崇. 小儿急性下呼吸道感染细菌病原分布及耐药监测 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(5): 539-542.
- [9] 尤 强, 杨建波, 万 强. 第 3 代头孢菌素类药物的临床应用及药理分析 [J]. 医药前沿, 2016, 6(29): 23-24.
- [10] 潘高寿, 黎 彤. 小儿呼吸系统感染系列中成药新药清热化湿口服液、小儿清热利肺口服液临床研究 [C]. 广东省五届四次中医儿科学术会议论文集. 2005: 264-268.
- [11] 刘素芳. 清热利肺口服液治疗小儿急性支气管炎疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 429.
- [12] 薛 洁, 周 红, 徐卫芹. 急性支气管炎患儿治疗前后血清 SOD、TNF- α 和 T-淋巴细胞亚群检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(5): 401-402.
- [13] Tu Z Q, Xue H Y, Chen W, et al. Changes of Treg and Th17 cells as well as cytokines in children with acute bronchitis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3846-3850.
- [14] 王晓燕. 急性支气管炎患儿治疗前后血清 hs-CRP、IL-8、TNF- α 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(3): 246-247.

[责任编辑 金玉洁]