

黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究

李静¹, 张静¹, 陈小松², 许静云¹

1. 开封市儿童医院 中医科, 河南 开封 475000

2. 河南中医药大学第一附属医院 中医儿科 儿内二区, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 9 月—2021 年 3 月在开封市儿童医院治疗的 94 例咳嗽变异性哮喘患儿, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组口服吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂, 100 μ g/次, 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服黄龙止咳颗粒, 4~7 岁患儿 6 g/次, 8~14 岁患儿 10 g/次, 3 次/d。两组均经 8 周治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, 肺功能指标用力呼气 25%肺活量时的瞬间流量 (PEF25%)、PEF50%、PEF75%和第 1 秒用力呼气量 (FEV1), 炎症介质超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-23 (IL-23)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和白细胞介素-5 (IL-5) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (97.87% vs 82.98%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组在咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 PEF25%、PEF50%、PEF75%、FEV1 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组肺功能水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 hs-CRP、IL-5、IL-13、IL-23、MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘, 不仅可改善患儿肺功能和临床症状, 还降低机体促炎因子的水平, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 黄龙止咳颗粒; 丙酸氟替卡松吸入气雾剂; 咳嗽变异性哮喘; 肺功能; 第 1 秒用力呼气量; 超敏 C 反应蛋白; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)01-0109-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.018

Clinical study on Huanglong Zhike Granules combined with fluticasone propionate in treatment of children with cough variant asthma

LI Jing¹, ZHANG Jing¹, CHEN Xiao-song², XU Jing-yun¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, China

2. Department of Pediatrics, Children's Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Huanglong Zhike Granules combined with fluticasone propionate in treatment of children with cough variant asthma. **Methods** Children (94 cases) with cough variant asthma in Kaifeng Children's Hospital from September 2020 to March 2021 were divided into control and treatment group based on different treatments, and each group had 47 cases. Children in the control group were oral inhalation administered with Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol, 100 μ g/time, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Huanglong Zhike Granules on the basis of the control group, 6 g/time for 4—7 years old, 10 g/time for 8—14 years old, three times daily. Children in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the lung function indexes PEF25%, PEF50%, PEF75% and FEV1, and the levels of inflammatory mediators hs-CRP, IL-5, IL-13, IL-23 and MMP-9 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.87% vs 82.98%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time and disappearance time of cough in the treatment group were earlier than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PEF25%, PEF50%, PEF75% and FEV1 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the level of pulmonary function in the treatment group was significantly better

收稿日期: 2021-06-28

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2166)

作者简介: 李静, 女, 副主任医师, 研究方向为儿童呼吸系统疾病。E-mail: lij202106@163.com

than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of hs-CRP, IL-5, IL-13, IL-23 and MMP-9 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Huanglong Zhike Granules combined with fluticasone propionate in treatment of children with cough variant asthma can not only promote the improvement of lung function and clinical symptoms, but also reduce the level of pro-inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Huanglong Zhike Granules; Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol; cough variant asthma; lung function; FEV1; hs-CRP; MMP-9

咳嗽变异性哮喘是一种以慢性、反复性、刺激性干咳为主要特征的隐匿性哮喘，其咳嗽多见于凌晨和夜间，常无明显的喘息和气促等典型哮喘症状，但是伴有气道炎症和气道高反应性，为我国儿童慢性咳嗽的常见病因，约占 41.95%，若治疗不得当，可进展为典型哮喘^[1]。因此，寻找积极有效治疗措施非常重要。丙酸氟替卡松吸入气雾剂对肥大细胞、溶酶体膜的稳定性有着增强的作用，可减少白三烯、前列腺素等合成，进而减轻炎症反应^[2]。黄龙止咳颗粒具有益气补肾、清肺止咳的功效^[3]。所以，本研究对咳嗽变异性哮喘患儿给予黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂进行治疗，旨在探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2020 年 9 月—2021 年 3 月在开封市儿童医院治疗的 94 例咳嗽变异性哮喘患儿，均符合咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[4]。其中男 55 例，女 39 例，年龄 4~14 岁，平均年龄 (6.38 ± 0.53) 岁，病程 1~9 个月，平均病程 (4.32 ± 0.37) 个月。

排除标准：(1) 伴癫痫病者；(2) 合并糖尿病者；(3) 伴气道阻塞者；(4) 哮喘者；(5) 过敏者；(6) 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 50 μg /揆，产品批号 200613。黄龙止咳颗粒由陕西东科制药有限责任公司生产，规格 0.3 g/粒，产品批号 2007104。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分为对照组和治疗组，每组各 47 例。其中对照组男 26 例，女 21 例，年龄 4~13 岁，平均年龄 (6.17 ± 0.36) 岁，病程 1~9 个月，平均病程 (4.14 ± 0.21) 个月。治疗组男 29 例，女 18 例，年龄 4~14 岁，平均年龄 (6.57 ± 0.68) 岁，病程 1~9 个月，平均病程 (4.59 ± 0.61) 个月。两组基本资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患儿口腔吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂，100 μg /次，2 次/d；治疗组在对照组基础上口服黄龙止咳颗粒，4~7 岁患儿 6 g/次，8~14 岁患儿 10 g/次，3 次/d。两组均经 8 周治疗对比疗效。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈：咳嗽等症状完全消失，停药后 1 个月内无复发；显效：咳嗽等症状明显好转，停药后 1 个月内有复发；有效：咳嗽次数减少，咳嗽程度减轻；无效：未达到上述标准。

有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间。

1.5.2 肺功能指标 采用肺功能仪测定两组患儿用力呼出 25% 肺活量时的瞬间流量 (PEF25%)、用力呼出 50% 肺活量时的瞬间流量 (PEF50%)、用力呼出 75% 肺活量时的瞬间流量 (PEF75%)、第 1 秒用力呼气量 (FEV1) 肺功能指标。

1.5.3 炎症介质水平 采用 ELISA 法测定两组血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-23 (IL-23)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-5 (IL-5) 水平，试剂盒购于上海钰博生物科技有限公司。

1.6 不良反应

对比过敏、口干及声音嘶哑等药物不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。两组症状改善时间，PEF25%、PEF50%、PEF75%、FEV1，血清 hs-CRP、IL-5、IL-13、IL-23、MMP-9 水平的对比行 t 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗，对照组和治疗组患者临床有效率分别为 82.98%、97.87%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	31	4	4	8	82.98
治疗	47	36	7	3	1	97.87*

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

2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗,在症状改善时间上治疗组显著短于对照组 ($P < 0.05$),见表2。

表2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽缓解时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	47	25.36 ± 1.53	34.82 ± 1.75
治疗	47	16.42 ± 1.37*	26.35 ± 1.46*

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

2.3 两组肺功能指标比较

经治疗,两组 PEF25%、PEF50%、PEF75%、FEV1 均显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组肺功能水平明显好于对照组 ($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组炎症介质水平比较

经治疗,两组血清 hs-CRP、IL-5、IL-13、IL-23、MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均没有药物相关不良反应发生。

表3 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PEF25%/(L·s ⁻¹)	PEF50%/(L·s ⁻¹)	PEF75%/(L·s ⁻¹)	FEV1/%
对照	47	治疗前	63.27 ± 6.19	45.49 ± 4.17	66.28 ± 3.49	87.57 ± 5.67
		治疗后	71.53 ± 7.18*	73.83 ± 5.48*	74.54 ± 4.12*	90.27 ± 5.72*
治疗	47	治疗前	63.24 ± 6.15	65.46 ± 4.12	66.25 ± 3.45	87.53 ± 5.62
		治疗后	76.81 ± 7.24*▲	83.52 ± 5.51*▲	85.36 ± 4.36*▲	94.38 ± 5.84*▲

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 两组炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-5/(ng·L ⁻¹)	IL-13/(ng·L ⁻¹)	IL-23/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(g·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	19.51 ± 1.57	42.69 ± 2.41	33.47 ± 2.59	34.76 ± 3.57	31.86 ± 2.46
		治疗后	8.94 ± 0.52*	20.37 ± 1.32*	17.53 ± 1.36*	28.53 ± 1.69*	18.92 ± 1.63*
治疗	47	治疗前	19.48 ± 1.53	42.65 ± 2.37	33.42 ± 2.56	34.72 ± 3.53	31.83 ± 2.42
		治疗后	5.73 ± 0.34*▲	17.53 ± 1.25*▲	13.14 ± 1.28*▲	21.45 ± 1.63*▲	12.72 ± 1.58*▲

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

3 讨论

儿童咳嗽变异性哮喘的患病率在我国约为0.29%,是慢性咳嗽的常见病因,其发病与环境、遗传和免疫等因素有关,在病理上不仅具有气道炎症、还具有同哮喘相似的气道高反应性及气道重塑等特点^[6]。疾病进展中,部分患儿会出现喘息和呼吸困

难等哮喘症状,特别是病程较长的患儿,因此早期进行有效治疗意义重大。本病在中医上属于“咳嗽”“咳喘”等范畴,认为小儿食积内热、心肝阳有余等,致炼液为痰,而痰热互结于气道,再加外感风邪,引动伏痰,致使肺失宣降,所以,在治疗上多给予清热宣肺、止咳化痰为主^[7]。

丙酸氟替卡松吸入气雾剂的基本结构为孕烷,其本身无活性,当其酯化后则有着很强的抗炎作用,其同机体内糖皮质激素受体有着很强的亲和力,约为布地奈德的 3 倍,地塞米松的 18 倍,其不仅促进肥大细胞的稳定性,还促进溶酸体膜的稳定性,从而不仅对免疫反应进行抑制,还可抑制前列腺素(PG)、白三烯(LT)的合成,最终起到抗炎作用^[2]。黄龙止咳颗粒是由黄芪、麻黄(炙)、淫羊藿、葶苈子等 9 种中药制成的药物,具有益气补肾、清肺止咳的功效^[3]。基于上述药物作用,本研究对儿童咳嗽变异性哮喘采用黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂进行治疗,取得了满意效果。

hs-CRP 是常用的评估机体炎症程度的指标^[8]。IL-5 具有刺激嗜酸性粒细胞增殖、分化及活化的作用,并可促进组胺、白三烯等炎症介质的释放,进而放大炎症效应^[9]。IL-13 作为炎症介质,有着加重气道高反应性的作用,并可促进成纤维细胞活化、增殖,进而参与气道重塑^[10]。IL-23 具有促进、诱导 Th17 细胞相关因子合成和分泌,促进中性粒细胞聚集等作用,进而加重病情^[11]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的一员,具有降解构成肺泡壁和基底膜的蛋白成分等作用^[12]。本研究,经治疗,两组上述血清血指标全部降低,但治疗组最明显($P<0.05$)。说明,采用黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘可有效降低机体炎症反应。此外,经治疗,两组 PEF25%、PEF50%、PEF75%、FEV1 均改善,且治疗组改善更显著($P<0.05$)。在症状改善时间、有效率上治疗组均占优势($P<0.05$)。说明,黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘效果显著。

综上所述,儿童咳嗽变异性哮喘给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂医治的同时再给予服用黄龙止咳颗粒,不仅可促进患儿肺功能和临床症状改善,还降低机体促炎因子的水平,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] 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.
- [2] 张思为. 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合白三烯受体拮抗剂治疗支气管哮喘患儿的疗效及安全性分析[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(3): 99.
- [3] 姜姝婷, 胡思源, 李新民, 等. 黄龙止咳颗粒治疗儿童咳嗽变异性哮喘多中心随机对照临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 104-109.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184-188.
- [5] 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: 77.
- [6] 吴艳玲, 张海邻. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 314-317.
- [7] 苏树蓉. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 48.
- [8] 王红鸾, 付强, 夏莺, 等. 血清 hs-CRO 及 IgE 在咳嗽变异性哮喘中的临床意义[J]. 江西医药, 2020, 55(5): 559-561.
- [9] 王飞, 季涛云, 王亚军, 等. 咳嗽变异性哮喘患儿血清总 IgE、VEGF、IL-4、IL-5、IL-13 及外周血 EOS 表达水平与临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2): 266-270.
- [10] 梁冰红. 咳嗽变异性哮喘患儿血清 CCL11、IL-4、IL-13 表达水平的变化及意义[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(9): 1150-1153.
- [11] 陈勤, 赵金华. 咳嗽变异性哮喘患儿血清 IL-17 与 IL-23 水平测定及意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(6): 686-687.
- [12] 樊映红, 谢诚, 王丽, 等. 血清维生素 D、MMP-9 表达水平对哮喘患儿严重程度的评估及临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2019, 12(5): 568-572.

[责任编辑 金玉洁]