

百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征的临床研究

王海燕, 张腾腾, 段晨初, 甄立娜, 张中平*

河北省儿童医院 呼吸科, 河北 石家庄 050000

摘要:目的 探讨百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征的疗效及其对潮气呼吸肺功能的影响。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月河北省儿童医院收治的 98 例百日咳综合征患儿, 采用随机数字表法将 98 例百日咳综合征患儿分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组给予吸入用布地奈德混悬液, 1 mL 吸入用布地奈德混悬液与 2 mL 生理盐水混合, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服百咳宁颗粒, 患儿年龄 ≤ 1 岁, 1 袋/次; 1 岁 $<$ 年龄 ≤ 3 岁, 1.5 袋/次; 年龄 > 3 岁, 2 袋/次, 3 次/d。两组患儿均连续治疗 10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后潮气呼吸肺功能及血清白细胞介素 17 (IL-17)、白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 的变化情况。结果 治疗后, 治疗组总有效率是 95.92%, 显著高于对照组的 81.63% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比均较同组治疗前明显上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患儿公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比显著大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清 IL-17、IL-6、CRP 水平均较同组治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患儿血清 IL-17、IL-6、CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 对照组和治疗组患者不良反应发生率分别是 4.08%、8.16%, 两组比较差异无统计学意义。结论 百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征安全有效, 可明显改善患儿的潮气呼吸肺功能及呼吸道炎症反应, 该方案可作为临床治疗小儿百日咳综合征的选择之一。

关键词: 百咳宁颗粒; 吸入用布地奈德混悬液; 百日咳综合征; 公斤体质量潮气量; 达峰容积比; 达峰时间比; 白细胞介素 17; C 反应蛋白

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0382-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.018

Clinical study of Baikening Granules combined with budesonide in treatment of pertussis syndrome in children

WANG Haiyan, ZHANG Tengting, DUAN Chenchu, ZHEN Lina, ZHANG Zhongping

Department of Respiratory, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of Baikening Granules combined with budesonide in treatment of pertussis syndrome in children and its impact on tidal breathing lung function. **Methods** A total of 98 children with pertussis syndrome admitted to Hebei Children's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected and divided into control group and treatment group by random number table method, with 49 cases in each group. Patients in the control group were given Budesonide Suspension for Inhalation, 1 mL of Budesonide Suspension for Inhalation mixed with 2 mL of normal saline, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Baikening Granules on the basis of the control group, children ≤ 1 year old, 1 bag/time; 1 year old $<$ children ≤ 3 years old, 1.5 bags/time; children > 3 years old, 2 bags/time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 10 d. The clinical effects of two groups were observed, and the changes of tidal respiratory lung function and serum interleukin 17 (IL-17), interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.92%, which was significantly higher than that of control group (81.63%, $P < 0.05$). After treatment, tidal volume per kilogram of body mass, peak-to-volume ratio and peak-to-time ratio in 2 groups were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the tidal volume per kg of body mass, peak-to-volume ratio and peak-to-time ratio in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2023-10-15

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20190799)

作者简介: 王海燕, 主治医师, 研究方向是儿内科呼吸疾病的诊疗。E-mail: wanghaiyan4549@126.com

*通信作者: 张中平, 主任医师, 研究方向是儿内科呼吸疾病的诊疗。E-mail: lingbohebei@sina.com

serum levels of IL-17, IL-6 and CRP in 2 groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17, IL-6 and CRP in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). In the course of treatment, the incidence of adverse reactions in control group and treatment group was 4.08% and 8.16%, respectively, and there was no statistical significance between the two groups. **Conclusion** Baikening Granules combined with budesonide is safe and effective in treatment of pertussis syndrome in children, and can obviously improve the moisture respiratory lung function and respiratory inflammatory response of children, which can be used as one of the options for clinical treatment of children with pertussis syndrome.

Key words: Baikening Granules; Budesonide Suspension for Inhalation; pertussis syndrome; tidal volume in kilograms; peak volume ratio; peak time ratio; IL-17; CRP

百日咳综合征是非百日咳鲍特杆菌感染所致且与百日咳有相似临床表现的一组临床综合征, 患儿主要表现为阵发痉挛性咳嗽, 可伴有鸡鸣样尾音, 通常在夜间咳嗽更为严重, 咳嗽剧烈时伴面部、耳部潮红, 甚至出现呕吐^[1]。百日咳综合征病程较长, 若未得到及时有效的治疗可并发肺炎, 此时临床治疗难度增加, 且对患儿的健康造成较为严重的影响, 因此对该疾病进行及时有效的治疗意义重大^[2]。布地奈德是临床治疗小儿呼吸系统疾病的常用药物, 可有效减少组胺等过敏活性介质的释放, 并可有效抑制呼吸道的炎症反应, 对痉挛性咳嗽有较好的缓解作用^[3]。百日咳综合征在中医领域属于“顿咳”“疫咳”范畴, 近年来的研究显示, 在西医治疗百日咳综合征的基础上辅以中医治疗可有效提升治疗效果^[4]。百咳宁颗粒是以白果仁、青黛、平贝母等药材为主要组分的中成药, 具有清热化痰、止咳定喘的功效, 可用于感染性呼吸系统疾病的治疗^[5]。本研究旨在探讨百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征的疗效及其对潮气呼吸肺功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月河北省儿童医院收治的 98 例百日咳综合征患儿, 其中男 53 例, 女 45 例; 平均年龄 (3.18 ± 0.85) 岁; 平均病程 (10.27 ± 3.02) d; 平均体质量 (14.35 ± 2.39) kg。本研究已通过医院伦理委员会审核 (审理号 LS20200108)。

纳入标准: (1) 纳入患儿存在百日咳相关的临床症状, 且百日咳鲍特杆菌阴性, 被临床诊断为百日咳综合征^[6]; (2) 患儿家属已知晓本研究内容, 自愿参与。

排除标准: (1) 对百咳宁颗粒、布地奈德过敏者; (2) 合并有肺炎等其他呼吸系统疾病; (3) 存在先天性肺部、心脏发育不全者; (4) 合并有其他感染性疾病; (5) 合并有免疫系统疾病、癫痫等脑

部疾病、血液系统疾病者; (6) 治疗依从性差, 未能按医嘱用药者。

1.2 药物

百咳宁颗粒由广东世信药业有限公司生产, 规格 0.8 g/袋, 产品批号 1912003、2008008、2111005、2205002; 吸入用布地奈德混悬液由 AstraZeneca Pty Ltd. 生产, 规格 2 mL : 1 mg, 产品批号 lot324698、lot325948、lot327050、lot327067。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将 98 例百日咳综合征患儿分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。其中对照组男 27 例, 女 22 例; 平均年龄 (3.14 ± 0.89) 岁; 平均病程 (10.36 ± 3.18) d; 平均体质量 (14.56 ± 2.18) kg。治疗组男 26 例, 女 23 例; 平均年龄 (3.22 ± 0.81) 岁; 平均病程 (10.18 ± 2.42) d; 平均体质量 (14.13 ± 2.51) kg。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患儿均给予常规抗感染治疗。对照组给予吸入用布地奈德混悬液, 1 mL 吸入用布地奈德混悬液与 2 mL 生理盐水混合, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服百咳宁颗粒, 患儿年龄 ≤ 1 岁, 1 袋/次; 1 岁 $<$ 年龄 ≤ 3 岁, 1.5 袋/次; 年龄 > 3 岁, 2 袋/次, 3 次/d。两组患儿均连续治疗 10 d。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治愈: 治疗后, 患儿痉挛性咳嗽等临床症状消失, 血常规恢复正常; 有效: 治疗后, 患儿痉挛性咳嗽等临床症状、血常规明显改善; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (治愈例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 潮气呼吸肺功能 在治疗前后采用德国耶格肺功能仪 (paed+IOS) 检测两组患儿的潮气呼吸肺功能, 主要收集公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比等参数。

1.5.2 血清炎症指标 在治疗前后对所有百日咳综

合征患儿进行静脉采血，获取 5 mL 血液，以 3 000 r/min 离心 15 min，使得血液分层，提取上层血清标本。采用双抗夹心酶联免疫吸附试剂盒检测白细胞介素 17（IL-17）、白细胞介素 6（IL-6）的水平；采用免疫比浊试剂盒检测 C 反应蛋白（CRP）水平。

1.6 不良反应观察

记录两组患儿在治疗过程中出现的不良反应，包括呕吐、腹泻。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析，潮气呼吸肺功能、炎症指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示，采用 t 检验进行比较；计数资料以率的形式表示，采用 χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 95.92%，显著高于对照组的 81.63%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组潮气呼吸肺功能比较

治疗后，两组患儿公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间均较同组治疗前明显上升（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组患儿公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比显著大于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组血清炎症指标比较

治疗后，两组患儿血清 IL-17、IL-6、CRP 水平均较同组治疗前明显降低（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组患儿血清 IL-17、IL-6、CRP 水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组发生呕吐 2 例，不良反应发生率是 4.08%；治疗组发生呕吐 2 例，腹泻 2 例，不良反应发生率是 8.16%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	8	32	9	81.63
治疗	49	10	37	2	95.92*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组潮气呼吸肺功能比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on moisture respiratory lung function between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	公斤体质量潮气量/(mL·kg ⁻¹)		达峰容积比/%		达峰时间比/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	5.63±1.42	6.93±1.54*	22.96±3.89	29.74±4.57*	23.48±4.63	28.15±5.31*
治疗	49	5.72±1.54	7.96±1.48*▲	23.19±4.84	32.62±5.25*▲	23.86±4.43	31.62±5.05*▲

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 3 两组血清炎症指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on serum inflammatory indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	IL-17/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	395.56±31.15	342.14±26.57*	53.48±6.17	42.19±5.71*	12.16±3.12	5.62±1.33*
治疗	49	392.94±25.81	306.61±25.25*▲	53.89±6.43	36.94±5.15*▲	11.65±1.86	3.73±1.08*▲

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

呼吸道合胞病毒、支原体、巨细胞病毒、腺病毒、结核分枝杆菌、皮特不动杆菌等多种病原体感染均可引起百日咳综合征，由于身体尚处于发育阶段的儿童免疫功能较弱，因此是该病的高发群体^[8]。相关研究显示，我国百日咳报告病例数在近年来呈上升态势，而百日咳综合征尚缺乏权威的流行病学报告，由于引发百日咳综合征的病原体种类多样，其诊断标准比百日咳更为宽松，可以推测百日咳综合征的流行状况可能也不容乐观^[9]。目前临床主要是采用药物治疗的方式改善百日咳综合征患儿的临床症状，多应用大环内酯类抗生素进行抗感染治疗及对症治疗，但整体疗效欠佳^[10]。中医治疗百日咳综合征由来已久，百日咳综合征基本病机为患儿素体虚弱，邪毒侵肺致使肺气壅塞不宣，气机不畅，上逆而致痉咳，其临床治疗应以化痰、止咳、平喘为主^[11]。

本研究结果显示，治疗组患者总有效率为 95.92%，高于对照组的 81.63%，提示百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征具有较好的临床疗效。布地奈德雾化吸入对呼吸道炎症有较好的抑制作用，该药物主要是通过抑制白三烯的合成发挥抗炎作用，还可抑制经典炎症信号 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子 κ B 通路的活性，此外还能有效抑制支气管平滑肌收缩，缓解支气管痉挛、咳嗽等症状^[12-13]。百咳宁颗粒中的白果仁敛肺定喘、化痰止咳；青黛清热解毒、泻火定惊；平贝母清热润肺、化痰止咳，3 药合用共奏清热化痰、止咳定喘之功效，切中小儿百日咳综合征的中医病机，因此有较好的治疗效果^[14]。

潮气呼吸肺功能检测是通过面罩上的流速传感器分析气体流速、呼吸容量等情况，公斤体质量潮气量可反映呼气容积的情况，为校正体质量对潮气量的影响，通常以 mL/kg 作为单位，达峰容积比、达峰时间比均是反映气道阻塞情况的指标，数值越低表示气道阻塞越严重^[15]。本研究结果显示，治疗 10 d 后，两组患儿的公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比均明显上升，且治疗组患儿的公斤体质量潮气量、达峰容积比、达峰时间比显著高于对照组，提示百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征可有效改善患儿的潮气呼吸肺功能。IL-17 是一种与感染性疾病密切相关的促炎因子，其可招募和活化中性粒细胞，促进机体的炎症反应^[16]。

IL-6 是核因子 κ B 通路下游的炎症因子，当机体发生炎症或感染时 IL-6 的表达会迅速升高^[17]。CRP 是被临床广泛应用的急性时相蛋白，可敏感地反映机体的炎症状态，其表达水平的变化可用于评估感染性呼吸系统疾病的转归^[18]。本研究结果显示，治疗 10 d 后治疗组患儿的血清炎症指标改善情况较对照组更明显，提示百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征可有效降低患儿呼吸道炎症反应，可能是该治疗方案具有较好疗效的作用机制之一。本研究选用的 2 种治疗方案均无严重不良反应出现，提示百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征具有较好的安全性。

综上所述，百咳宁颗粒联合布地奈德治疗小儿百日咳综合征安全有效，可明显改善患儿的潮气呼吸肺功能及呼吸道炎症反应，该方案可作为临床治疗小儿百日咳综合征的可靠选择之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xiong Q, Hao S, Shen L, et al. Pertussis-like syndrome often not associated with *Bordetella pertussis*: 5-Year study in a large children's hospital [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(10): 736-742.
- [2] 洪雨, 戴鸽, 王婷, 等. 489 例百日咳综合征临床分析 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(5): 358-362.
- [3] 白秀娟. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿百日咳的效果及对患儿免疫功能的影响 [J]. *河北医药*, 2020, 42(13): 2015-2017.
- [4] 路芳, 李爱民, 许姗姗. 苇茎汤加味联合西药治疗小儿百日咳综合征疗效及对潮气呼吸肺功能的影响 [J]. *四川中医*, 2022, 40(5): 79-82.
- [5] 杨宁, 刘淑媛, 秦雪莹. 百咳宁颗粒辅助治疗新生儿感染性肺炎 59 例临床观察 [J]. *中医儿科杂志*, 2021, 17(6): 58-61.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1015-1018.
- [7] 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: 48-49.
- [8] Li P, Fan X. Pertussis-like syndrome caused by *acinetobacter pittii* ST119 [J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(10): 1051.
- [9] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 中国百日咳行动计划专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(11): 801-810.
- [10] Liu Y, Ai T, Fan Y, et al. Etiological distribution of pertussis-like syndrome in 756 children in Chengdu [J].

- Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 984-989.
- [11] 张海霞, 桂金贵. 中医药治疗痉咳简况 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(11): 1644-1647.
- [12] 刘虹, 王洁英, 刘娜, 等. 布地奈德混悬液对哮喘模型小鼠肺组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4432-4435.
- [13] 陈秀峰, 王明晶, 肖臻. 盐酸丙卡特罗口服或硫酸特布他林雾化联合布地奈德雾化治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性及经济性研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1634-1639.
- [14] 董晓燕, 肖泉, 李俊梅, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究百咳宁的作用机制 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 50-55.
- [15] Jat K R, Agarwal S. Lung function tests in infants and children [J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(8): 790-797.
- [16] Mills K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1): 38-54.
- [17] Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer [J]. *Int Immunol*, 2021, 33(3): 127-148.
- [18] Cooke J, Llor C, Hopstaken R, *et al*. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: Narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000624.

[责任编辑 金玉洁]