

清咳平喘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

龚峰, 张莉, 周莉

自贡市第一人民医院 儿科, 四川 自贡 643000

摘要: **目的** 观察清咳平喘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 2021 年 5 月—2023 年 1 月在自贡市第一人民医院就诊的 136 例咳嗽变异性哮喘患儿, 采用随机数字法分为对照组 (68 例) 和治疗组 (68 例)。对照组给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂, 50~100 μg /次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上开水冲服清咳平喘颗粒, 5 岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 8 岁, 6 g/次, 8 岁 $<$ 年龄 $\leq$ 14 岁, 8 g/次, 3 次/d。两组患儿均连续治疗 4 周。比较两组患儿的临床疗效、肺功能指标、炎症因子指标、T 淋巴细胞亚群指标、免疫球蛋白指标。**结果** 治疗后, 治疗组的临床控制率为 94.12%, 高于对照组的临床控制率 77.94% ($P<0.05$)。治疗后, 两组用力肺活量 (FVC)、一秒用力呼气容积 (FEV₁) 和最大呼气流量 (PEF) 均升高 ($P<0.05$), 且治疗组 FVC、FEV₁、PEF 高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素 (IL)-10 水平升高, 血清 IL-6、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平均下降 ($P<0.05$), 且治疗组血清 IL-10 水平高于对照组, 血清 IL-6、MMP-9 水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高, CD8⁺下降 ($P<0.05$), 且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组, CD8⁺低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组免疫球蛋白 (Ig) E、IgA、IgG 均升高 ($P<0.05$), 且治疗组免疫球蛋白高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘患儿可有效改善患儿的肺功能, 提高机体免疫功能, 调节炎症因子水平。

关键词: 清咳平喘颗粒; 丙酸氟替卡松吸入气雾剂; 儿童咳嗽变异性哮喘; 用力肺活量; 一秒用力呼气容积; 最大呼气流量; 白细胞介素-10; 基质金属蛋白酶-9; 免疫球蛋白 E

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2338-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.022

Clinical study on Qingke Pingchuan Granules combine with fluticasone propionate in treatment of cough variant asthma in children

GONG Feng, ZHANG Li, ZHOU Li

Department of Pediatrics, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Qingke Pingchuan Granules combine with Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol in treatment of cough variant asthma in children. **Methods** A total of 136 children with cough variant asthma who were treated in Zigong First People's Hospital from May 2021 to January 2023 were selected and divided into the control group (68 cases) and the treatment group (68 cases) according to random number method. Children in the control group were given Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol, 50 — 100 μg /time, twice daily. Children in the treatment group were given Qingke Pingchuan Granules with boiling water on the basis of the control group, 5 — 8 years old, 6 g/times, 9 — 14 years old, 8 g/times, 3 times daily. Children in both groups were treated continuously for 4 weeks. The clinical efficacy, pulmonary function index, inflammatory factor index, T lymphocyte subgroup index, and immunoglobulin index were compared between two groups. **Results** After treatment, the clinical control rate of the treatment group was 94.12%, which was higher than that of the control group 77.94% ($P<0.05$). After treatment, FVC, FEV₁, and PEF in both groups were increased ($P<0.05$), and FVC, FEV₁, and PEF in treatment group were higher than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of IL-10 in two groups were increased, but the serum levels of IL-6 and MMP-9 in two groups were decreased ($P<0.05$). The serum level of IL-10 in the treatment group was higher than that in the control group, but the serum levels of IL-6 and MMP-9 in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were increased, but CD8⁺ were decreased ($P<0.05$), and CD3⁺, CD4⁺, and

收稿日期: 2024-04-07

基金项目: 四川省卫生健康适宜技术推广立项项目 (20PJ0273)

作者简介: 龚峰 (1977—), 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为儿科疾病诊治。E-mail: gf13684326998@163.com

CD4⁺/CD8⁺ in the treatment group was higher than that in the control group, but CD8⁺ in the treatment was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, IgE, IgA, and IgG in the two groups were increased ($P < 0.05$), and the immunoglobulin in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingke Pingchuan Granules combined with Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol in treatment of cough variant asthma in children can effectively improve the lung function, improve the immune function, and regulate the level of inflammatory factors.

Key words: Qingke Pingchuan Granules; Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol; children with cough variant asthma; FVC; FEV₁; PEF; IL-10; MMP-9; IgE

咳嗽变异性哮喘是哮喘中的特殊类型,以慢性咳嗽为主要临床表现^[1]。其治疗无统一方案,多以缓解平滑肌痉挛、抗炎抗过敏为主。丙酸氟替卡松具有抗增殖、抗炎、抑制免疫作用,可有效改善咳嗽变异性哮喘症状^[2]。随着治疗时间的延长,丙酸氟替卡松的不良反应风险增加,患儿因不良反应导致停药,治疗依从性变差,继而使疗效无法达到临床预期^[3]。清咳平喘颗粒出自麻杏石甘汤,在其处方上增加金荞麦、矮地茶、鱼腥草、枇杷叶、川贝母、紫苏子,具有清热宣肺、止咳平喘、解毒化痰的功效,用于急性支气管炎的治疗^[4]。本研究观察了清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年5月—2023年1月在自贡市第一人民医院就诊的136例咳嗽变异性哮喘患儿。其中男72例,女64例;年龄5~14岁,平均 (9.82 ± 0.60) 岁;病程1~5个月,平均 (2.94 ± 0.40) 个月;哮喘严重程度Ⅰ级46例,Ⅱ级41例,Ⅲ级33例,Ⅳ级16例。方案获自贡市第一人民医院医学伦理学委员会批准(编号[2021]012-04)。

纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[5],咳嗽持续>4周;经长时间抗生素治疗无效,或临床上无感染征象;抗哮喘药物诊断性治疗有效;排除其他原因引起的慢性咳嗽;个人或一二级家属特应性病史,或变应原检测阳性;支气管激发试验阳性;(2)对本研究用药无过敏症者;(3)患儿家长签订知情同意书。

排除标准:(1)合并血液病等严重疾病的患儿;(2)合并精神疾病等;(3)近期已经接受过相关治疗者;(4)合并严重心、肝、肺、肾等器官疾病者;(5)合并其他呼吸系统疾病者;(6)对本研究用药存在禁忌者;(7)其他疾病导致的哮喘。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字法分为对照组(68例)和治疗组

(68例)。对照组男37例,女31例;年龄6~14岁,平均 (9.84 ± 0.62) 岁;病程1~5个月,平均病程 (2.95 ± 0.41) 个月;哮喘严重程度Ⅰ级24例,Ⅱ级20例,Ⅲ级17例,Ⅳ级7例。治疗组男35例,女33例;年龄5~13岁,平均 (9.79 ± 0.58) 岁;病程1~4个月,平均 (2.92 ± 0.38) 个月;哮喘严重程度Ⅰ级22例,Ⅱ级21例,Ⅲ级16例,Ⅳ级9例。两组一般资料比较未见差异,具有可比性。

对照组给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂(Glaxo Wellcome SA公司生产,规格50 μg/揆,产品批号20210316、20220419、20221014),50~100 μg/次,2次/d。治疗组患儿在对照组基础上开水冲服清咳平喘颗粒(长春雷允上药业有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号20210224、20220327、20221115),5岁≤年龄≤8岁,6 g/次,8岁<年龄≤14岁,8 g/次,3次/d。两组患儿均连续治疗4周。

1.3 临床疗效判定标准

根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[5]中哮喘控制水平进行疗效判定:(1)日间症状>2次/周;(2)夜间因哮喘憋醒;(3)应急缓解药物使用>2次/周;(4)因哮喘而出现活动受限。良好控制:无上述项目;部分控制:上述项目存在1~2项;未控制:上述项目存在3~4项。

临床控制率=(良好控制例数+部分控制例数)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能指标 使用MSA1000型肺功能仪(北京麦邦光电仪器有限公司)检测两组患者治疗前后的肺功能指标用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV₁)、最大呼气流量(PEF)。

1.4.2 血清因子指标 治疗前后留取患者清晨空腹静脉血8 mL,分为A、B两管,其中A管使用DiagCyto 6C2L流式细胞仪[泛肽生物科技(浙江)有限公司]检测T淋巴细胞亚群指标CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算CD4⁺/CD8⁺。B管进行离心处理(2 600 r/min离心12 min,离心半径7 cm)后分离血清保存待检测。采用放射免疫法(试剂盒购自上海化工

生物工程有限公司)检测免疫球蛋白(Ig)E、IgA、IgG。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海酶联生物工程有限公司)检测气道血清炎症因子白细胞介素(IL)-10、IL-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。

1.5 不良反应观察

观察两组治疗期间不良反应发生情况,包括头痛,喉部干燥等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计数据的整理和分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间的比较为成组 t 检验,组内治疗前后比较为配对 t 检验。计数数据以率描述,两组间的比较为 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的临床控制率为 94.12%,高于对照组的临床控制率 77.94% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后,两组 FVC、FEV₁、PEF 均升高 ($P < 0.05$),且治疗组患儿 FVC、FEV₁、PEF 高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后,两组血清 IL-10 水平升高,血清 IL-6、MMP-9 水平均下降 ($P < 0.05$),且治疗组血清 IL-10 水平高于对照组,血清 IL-6、MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群指标比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高,CD8⁺下降 ($P < 0.05$),且治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组免疫球蛋白指标比较

治疗后,两组 IgE、IgA、IgG 均升高 ($P < 0.05$),且治疗组免疫球蛋白高于对照组 ($P < 0.05$),见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	良好控制/例	部分控制/例	未控制/例	临床控制率/%
对照	68	15	38	15	77.94
治疗	68	20	44	4	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	FVC/L	FEV ₁ /L	PEF/(L min ⁻¹)
对照	68	治疗前	1.95 ± 0.31	1.84 ± 0.26	181.47 ± 22.29
		治疗后	2.38 ± 0.39*	2.29 ± 0.27*	223.80 ± 24.69*
治疗	68	治疗前	1.92 ± 0.42	1.87 ± 0.24	184.63 ± 20.58
		治疗后	2.84 ± 0.43*▲	2.54 ± 0.32*▲	240.95 ± 21.62*▲

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 两组血清炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg mL ⁻¹)	IL-10/(pg mL ⁻¹)	MMP-9/(g L ⁻¹)
对照	68	治疗前	33.02 ± 5.72	23.41 ± 3.24	46.07 ± 7.26
		治疗后	23.26 ± 4.63*	34.82 ± 5.73*	34.91 ± 6.84*
治疗	68	治疗前	32.71 ± 4.94	23.07 ± 4.16	45.64 ± 6.25
		治疗后	16.93 ± 3.81*▲	45.23 ± 6.67*▲	27.64 ± 4.73*▲

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 T 淋巴细胞亚群指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	68	治疗前	35.37±4.10	28.52±3.59	29.26±3.41	0.97±0.11
		治疗后	41.19±5.26*	34.69±5.63*	25.81±3.48*	1.34±0.26*
治疗	68	治疗前	34.82±5.25	28.94±4.72	29.73±4.38	0.97±0.14
		治疗后	45.33±6.37*▲	39.31±5.42*▲	22.35±3.47*▲	1.76±0.29*▲

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 两组免疫球蛋白指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IgE/(g L ⁻¹)	IgA/(g L ⁻¹)	IgG/(g L ⁻¹)
对照	68	治疗前	3.64±0.57	1.27±0.24	6.89±0.74
		治疗后	4.33±0.68*	1.93±0.29*	9.71±1.52*
治疗	68	治疗前	3.69±0.64	1.31±0.22	6.93±0.85
		治疗后	4.96±0.53*▲	2.67±0.34*▲	13.89±1.48*▲

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 两组不良反应发生率比较

对照组出现 1 例头痛, 1 例喉部干燥; 治疗组出现 2 例头痛, 1 例喉部干燥。两组不良反应发生率分别为 2.9%、4.4%, 组间对比未见差异。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘发病机制复杂, 其中气道炎症反应是咳嗽变异性哮喘发病的重要环节^[6]。除此之外, 患儿免疫功能低下也是导致咳嗽变异性哮喘病情进展的主要原因之一^[1]。药物治疗是目前治疗儿童咳嗽变异性哮喘的主要手段, 通常选择丙酸氟替卡松治疗, 其在抗过敏、局部抗炎方面均较好, 通过气雾剂吸入治疗可令药物直接抵达病变处, 有效缓解咳嗽症状^[2]。但有部分患儿使用后效果一般, 仍需进一步优化治疗。清咳平喘颗粒可增强细胞免疫、体液免疫功能, 在急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、支气管哮喘发作期、支气管肺炎等儿童相关呼吸系统疾病中均有较好疗效^[4, 7]。本研究结果显示, 清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘患儿, 可改善患儿的肺功能。

以往的研究证实, 气道炎症参与了哮喘发病的主要过程^[8]。故临床治疗方案也以控制气道炎症为指导原则, 气道炎症因子水平成为观察疗效的常规指标。IL-10、IL-6、MMP-9 均是临床常见的炎症因子, 其中 IL-10 参与气道炎症性反应的过程, 具有抗炎作用, 其水平升高可缓解气道损伤^[9]。IL-6 趋化

嗜酸性粒细胞向气道聚集后, 可使气道发生痉挛, 从而导致咳嗽变异性哮喘的发作^[10]。MMP-9 可诱导细胞增殖、分化, 参与气道重塑, 并促进新的血管和上皮形成而导致气道纤维化^[11]。本研究结果发现, 两组患儿的炎症因子水平均有所改善, 且清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松治疗的改善效果更佳。

既往研究证实, 咳嗽变异性哮喘的发病机制与机体细胞免疫和体液免疫状态失衡有关^[12]。咳嗽变异性哮喘患儿存在气道高反应性和气道慢性炎症, 导致气管可逆性阻塞, 促使疾病进展^[13]。T 淋巴细胞亚群的失衡又可能促进炎性细胞因子分泌, 加重气道炎症^[14]。本研究结果显示, 清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘患儿可提高机体免疫功能。

综上所述, 清咳平喘颗粒联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘患儿可有效改善患儿的肺功能, 提高机体免疫功能, 调节炎性因子水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈俊红, 余静. 儿童咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(1): 190-194.
- [2] 朱晓弘, 涂金伟, 代继宏. 丙酸氟替卡松、孟鲁斯特钠、酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 393-398.
- [3] 居慧莉, 郁志伟. 吸入丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异

- 性哮喘研究 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(9): 721-725.
- [4] 周志伟, 黄鹏展, 邱海丽. 清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1338-1342.
- [5] 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.
- [6] 袁阳, 袁芳, 郑权, 等. 咳嗽变异性哮喘发病机制及中西药疗效的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8): 135-140.
- [7] 于晓娟, 田维敏, 杨孟娜. 清咳平喘颗粒联合头孢克洛和盐酸氨溴索治疗儿童急性支气管炎的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 414-419.
- [8] 申燕华, 杭宇, 危蕾, 等. 血清 PGRN、SFRP1、CCL26 与支气管哮喘急性发作期患者肺功能和气道炎症的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2873-2877.
- [9] 范广来, 徐妍, 马希贵, 等. 哮喘患儿血清 IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平及与肺功能的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 48-52.
- [10] 豆吉娟, 朱炜杰, 周雪梅, 等. 支气管哮喘患儿血清硫化氢、嗜酸性粒细胞趋化因子水平与炎症因子及肺功能的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4751-4755.
- [11] 陈国金, 黄雅玲, 高健, 等. 急性发作期哮喘患儿血清 MMP-9、MCP-1 和 TGF- β 1 水平变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2020, 60(22): 23-26.
- [12] 黄良龙, 张利诚, 王涛, 等. 咳嗽变异性哮喘患儿血 miR-34a 表达水平与免疫失衡状态和炎症反应的关系研究 [J]. 浙江医学, 2023, 45(7): 713-716.
- [13] 于成盼, 赵云, 王婷. 咳嗽变异性哮喘患者血清 LDH 水平与气道炎症指标的相关性及其在预后评估中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(12): 1671-1674.
- [14] 谷云凤. 咳嗽变异性哮喘与典型支气管哮喘患者外周血 T 淋巴细胞亚群的差异性分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(1): 27-29.

【责任编辑 解学星】