

寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床研究

舒素荣, 陈 杨, 林 莉

攀钢集团总医院 儿科, 四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 探讨寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床效果。**方法** 选取攀钢集团总医院于2014年6月—2017年9月收治的毛细支气管炎患儿85例, 随机分成对照组(42例)和治疗组(43例)。对照组口服小儿肺热咳喘口服液, 0~1岁患儿5 mL/次, 1~2岁10 mL/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服寒喘祖帕颗粒, 2 g/次, 2次/d。两组患儿均连续治疗7 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状缓解时间、二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、呼吸频率(RR)值、外周血嗜酸性细胞(EOS)计数、pH值、潮气量(VT)值、外周血细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)和辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)比率。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为78.6%, 显著低于治疗组的95.3%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床症状缓解时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组 $p\text{CO}_2$ 、RR值和血EOS计数均显著下降($P < 0.05$), pH值和VT值显著升高($P < 0.05$), 且治疗组上述理化指标明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组外周血ICAM-1水平和Th17/Treg比率及血清IL-6水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$), 血清IFN- γ 浓度显著升高($P < 0.05$), 且治疗组ICAM-1、IFN- γ 、IL-6和Th17/Treg水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎可有效减轻患儿临床症状, 改善肺功能, 调控免疫功能。

关键词: 寒喘祖帕颗粒; 小儿肺热咳喘口服液; 毛细支气管炎; 二氧化碳分压; 呼吸频率; 外周血嗜酸性细胞; 潮气量

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2285-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.028

Clinical study on Hanchuan Zupa Granules combined with and Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid in treatment of infants with bronchiolitis

SHU Su-rong, CHEN Yang, LIN Li

Department of Pediatrics, Pangang Group General Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Hanchuan Zupa Granules combined with and Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid in treatment of infants with bronchiolitis. **Methods** Infants (85 cases) with bronchiolitis in Pangang Group General Hospital from June 2014 to September 2017 were randomly divided into control (42 cases) and treatment (43 cases) groups. Infants in the control group were *po* administered with Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid, 5 mL/time for 0 — 1 year old infants, 10 mL/time for 1 — 2 years old infants, three times daily. Infants in the treatment group were *po* administered with Hanchuan Zupa Granules on the basis of the control group, 2 g/time, twice daily. Infants in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom remission time, $p\text{CO}_2$, RR, EOS, pH, VT, ICAM-1, IFN- γ , IL-6, and Th17/Treg ratio in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 78.6%, which was significantly lower than 95.3% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom remission time in the treatment group after treatment was significantly shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the $p\text{CO}_2$, RR value and EOS count in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but pH and VT value was significantly increased ($P < 0.05$), and the related physical and chemical indicators in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ICAM-1 levels in peripheral blood, Th17/Treg ratio and serum IL-6 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but serum IFN- γ levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the ICAM-1, IFN- γ , IL-6 and Th17/Treg ratio in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hanchuan Zupa Granules combined with

收稿日期: 2018-03-16

作者简介: 舒素荣(1980—), 主治医师, 本科, 主要从事小儿内科工作。E-mail: s2016rfv@163.com

and Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid in treatment of infants with bronchiolitis can effectively relieve the symptoms, improve lung function and regulate immune function.

Key words: Hanchuan Zupa Granules; Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid; bronchiolitis, $p\text{CO}_2$; RR; EOS; VT

毛细支气管炎是儿科常见疾病,多由病毒感染所致,其中以呼吸道合胞病毒最为常见,有传染性。患儿临床主要表现为烦躁、阵发性咳嗽、喘憋、气促、流涕、呼气相延长、体温升高、可闻及哮鸣音等,严重时可出现心动过速、发绀、脱水、鼻翼扇动、胸壁吸气性凹陷等^[1]。该病可急可缓,但若治疗不得当,患儿可并发肺心病、肺气肿、支气管肺炎、呼吸衰竭、电解质紊乱、缺氧性脑病等,继而危及生命。保持水电解质平衡、供氧及监测病情变化是当前临床针对婴幼儿毛细支气管炎的基本处理原则,具体治疗方法包括控制感染、解痉平喘、止咳祛痰和中医中药治疗等^[2]。小儿肺热咳喘口服液属中药清热剂,有宣肺化痰、清热解毒的功效,在消除炎症、止咳化痰、退热等方面效果较佳^[3]。寒喘祖帕颗粒为复方制剂,具有温肺止喘、化痰、镇咳的功效,主治寒性所致的呼吸系统相关疾病^[4]。因此,本研究对婴幼儿毛细支气管炎采取寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取攀钢集团总医院 2014 年 6 月—2017 年 9 月收治的 85 例毛细支气管炎患儿为研究对象,均满足婴幼儿毛细支气管炎诊断标准^[5]。其中男 45 例,女 40 例;年龄 0~2 岁,平均年龄 (0.92 ± 0.15) 岁;病情分级:中度 48 例,重度 37 例;病程 6~72 h,平均病程 (31.5 ± 6.7) h。

入选标准:初次发病;入组前未用 M 受体阻滞剂、 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、胸部物理疗法、红霉素、氨茶碱或有关中医中药等治疗史;年龄 0~2 岁;患儿法定监护人自愿受试,签订知情同意书;能配合完成动脉血气分析、肺功能、血嗜酸性细胞(EOS)计数等理化检查。

排除标准:有转入 ICU 指征者;过敏体质或对本研究药物过敏者;患有上呼吸道感染、急性气管炎、肺门淋巴结结核、支气管肺炎、肺结核等其他呼吸系统疾患者;早产、囊性纤维化、咽喉功能不协调、神经肌肉疾病、唐氏综合征、免疫功能缺陷、先天性气道畸形、低出生体质量等患儿;伴有严重

肝肾功能障碍、哮喘病史、先天性心脏病、精神疾病、自身免疫性疾病或支气管异物者。

1.2 药物

小儿肺热咳喘口服液由黑龙江葵花药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 201406113、201612144;寒喘祖帕颗粒由新疆银朵兰维药股份有限公司生产,规格 12 g/袋,产品批号 140701、160203。

1.3 分组和治疗方法

85 例患儿随机分成对照组(43 例)和治疗组(42 例),其中对照组患儿男 20 例,女 22 例;年龄 0~2 岁,平均年龄 (0.98 ± 0.14) 岁;中度 26 例,重度 16 例;病程 6~72 h,平均病程 (31.8 ± 6.9) h。治疗组患儿男 25 例,女 18 例;年龄 0~2 岁,平均年龄 (1.05 ± 0.11) 岁;中度 22 例,重度 21 例;病程 9~70 h,平均病程 (30.9 ± 6.4) h。两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均给予吸氧、解痉平喘、维持酸碱平衡、抗感染、镇静、营养支持、祛痰止咳、通畅气道等常规治疗。对照组患儿口服小儿肺热咳喘口服液,0~1 岁患儿 5 mL/次,1~2 岁 10 mL/次,3 次/d。治疗组患儿在对照组的基础上口服寒喘祖帕颗粒,2 g/次,2 次/d。两组患儿均连续治疗 7 d 后评价临床疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:咳喘、气促、烦躁不安、湿啰音、哮鸣音等症状体征消失,胸部 X 线检查显示肺部炎症吸收;好转:以上症状体征缓解,经检查提示肺部炎症部分吸收;无效:上述各方面均未见好转。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

详细记录治疗后两组患儿咳嗽、气促、喘憋、湿啰音等临床症状缓解时间;每位患儿均于治疗前后收集 1 次动脉血,运用血气分析仪测定二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、酸碱度(pH)值;采取肺功能测试仪分析呼吸频率(RR)、潮气量(VT)等肺功能指标。用血细胞分类计数仪测定外周血 EOS 计数;采取流式细胞仪进行分析外周血细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达率及辅助性 T 细胞 17(Th17)和调

节性 T 细胞 (Treg) 比率; 运用酶联免疫法检测 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 (IL)-6 血清水平。

1.6 不良反应

详细记录用药期间每位患儿因药物治疗而致的腹泻、呕吐等副作用。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 12 例, 好转 21 例, 无效 9 例, 有效率为 78.6%; 治疗组治愈 17 例, 好转 24 例, 无效 2 例, 有效率为 95.3%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组咳嗽、气促、喘憋、湿啰音和哮鸣音各项症状缓解时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关理化指标比较

治疗后, 两组 $p\text{CO}_2$ 、RR 值和血 EOS 计数均显著下降, pH 和 VT 值显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述理化指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 ICAM-1、IFN- γ 、IL-6 和 Th17/Treg 比率比较

治疗后, 两组外周血 ICAM-1 水平和 Th17/Treg 比率及血清 IL-6 水平较治疗前均显著降低, 血清 IFN- γ 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 ICAM-1、IFN- γ 、IL-6 和 Th17/Treg 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生恶心 1 例, 不良反应发生率为 2.4%; 治疗组发生腹泻和恶心各 1 例, 不良反应发生率为 4.7%, 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	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	12	21	9	78.6
治疗	43	17	24	2	95.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽缓解时间/d	气促缓解时间/d	喘憋缓解时间/d	湿啰音缓解时间/d	哮鸣音缓解时间/d
对照	42	5.86 $\pm$ 1.43	4.51 $\pm$ 0.85	4.69 $\pm$ 0.94	5.57 $\pm$ 0.66	3.43 $\pm$ 0.78
治疗	43	4.79 $\pm$ 1.32*	3.27 $\pm$ 0.76*	2.98 $\pm$ 0.83*	3.68 $\pm$ 0.59*	2.55 $\pm$ 0.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组相关理化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on related physical and chemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	$p\text{CO}_2/\text{mmHg}$	pH	RR/(次·min ⁻¹)	VT/(mL·kg ⁻¹)	EOS 计数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	42	治疗前	50.43 $\pm$ 5.28	7.10 $\pm$ 0.14	55.62 $\pm$ 10.63	5.86 $\pm$ 1.63	0.43 $\pm$ 0.12
		治疗后	44.38 $\pm$ 4.07*	7.17 $\pm$ 0.15*	43.10 $\pm$ 9.87*	7.89 $\pm$ 1.91*	0.27 $\pm$ 0.07*
治疗	43	治疗前	52.77 $\pm$ 4.97	7.14 $\pm$ 0.13	53.27 $\pm$ 11.09	5.69 $\pm$ 1.71	0.41 $\pm$ 0.13
		治疗后	39.58 $\pm$ 2.45* [▲]	7.28 $\pm$ 0.10* [▲]	38.45 $\pm$ 7.72* [▲]	10.73 $\pm$ 2.18* [▲]	0.20 $\pm$ 0.05* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表4 两组 ICAM-1、IFN- γ 、IL-6 和 Th17/Treg 比率比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on ICAM-1, IFN- γ , IL-6, Th17/Treg ratio between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ICAM-1/%	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	Th17/Treg
对照	42	治疗前	34.75 $\pm$ 6.83	71.27 $\pm$ 14.84	129.56 $\pm$ 23.62	0.94 $\pm$ 0.17
		治疗后	30.18 $\pm$ 5.36*	87.41 $\pm$ 15.78*	105.67 $\pm$ 17.48*	0.75 $\pm$ 0.13*
治疗	43	治疗前	33.42 $\pm$ 7.10	73.43 $\pm$ 13.79	125.87 $\pm$ 25.56	0.97 $\pm$ 0.15
		治疗后	26.23 $\pm$ 4.43* [▲]	102.18 $\pm$ 10.54* [▲]	82.43 $\pm$ 13.08* [▲]	0.64 $\pm$ 0.10* [▲]

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

呼吸道合胞病毒是导致毛细支气管炎的主要病原体, 其次是腺病毒、流感病毒、鼻病毒或副流感病毒等, 少数可由肺炎衣原体引发。感染病原后, 累及细小的毛细支气管, 发生急性炎症、上皮细胞坏死、黏膜水肿、黏液分泌增多等, 继而导致细支气管阻塞或狭窄, 这是本病主要的病理学基础^[7]。目前临床对于婴幼儿毛细支气管炎的治疗措施有一般治疗(主要针对室内湿度与温度、饮食、休息的调整)、中医辨证治疗、抗生素抗感染(合并细菌感染)及雾化吸入治疗等^[8]。小儿肺热咳喘口服液为中药复方制剂, 由麻黄、石膏、金银花、知母、板蓝根、鱼腥草、苦杏仁、甘草、连翘、黄芩、麦冬11味中药制成, 具有祛痰平喘、宣肺止咳、清热解毒的功效。研究显示^[9]采用小儿肺热咳喘口服液治疗毛细支气管炎, 在消除肺部啰音、平喘、退热、止咳、祛痰方面取得了满意效果, 且副作用少。

维吾尔医认为素体因长期受到寒冷空气、居住干旱环境或长期大量服用寒属性的药物、饮食等影响, 造成体内“乃孜来”(寒性异常体液)过盛, 当此类异常体液沉积于气道时, 可诱发气道炎症与痉挛, 继而引起粗液质性哮喘、寒性咳嗽等疾患。寒喘祖帕颗粒属维吾尔医传统经验方, 主要由小茴香、神香草、芸香草、芹菜子、胡芦巴等11味维药组成, 具有温肺止喘、燥湿化痰、祛寒止咳的功效。药理研究表明寒喘祖帕颗粒有肺保护、平喘、抗炎、镇咳等作用^[10]。徐卫方等^[11]报道称寒性乃孜来所致的呼吸系统疾病采用寒喘祖帕颗粒治疗的效果良好, 同时其毒性很小, 是治疗该类疾病的理想药物。本研究中采用寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗的治疗组治疗7 d后总有效率为95.3%, 比小儿肺热咳喘口服液单独治疗的对照组明显升高, 且治疗组咳嗽、气促、喘憋、湿啰音等症状缓解时间比对照组显著缩短。提示寒喘祖帕颗粒联合小儿肺

热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎, 在消除患儿症状、减轻肺部炎症上更具优势, 整体效果突出。此外本研究中两组患儿治疗期间副作用以轻微腹泻、呕吐等胃肠道反应为主, 可见毛细支气管炎患儿对本联合疗法的耐受性较高。

有文献指出^[12]毛细支气管炎患儿因体内换/通气功能障碍, 致使 $p\text{CO}_2$ 增加, 且存在呼吸性酸中毒(pH值下降), 血气分析可为临床医师评估患儿低氧血症、体内酸碱平衡紊乱状况提供客观依据。另外毛细支气管炎患儿肺功能变化多数以阻塞性通气功能障碍为主, 此时RR加快、VT降低^[13]。研究表明毛细支气管炎发作期患儿体内EOS处于活化状态, 可造成气道高反应性与气道炎症, 继而引起喘息发作^[14]。ICAM-1为单体糖蛋白, 正常生理状态下表达甚少, 参与了毛细支气管炎的病理生理过程, 具有促进气道高反应性形成、加重气道炎症反应等多重生物活性^[15]。T淋巴细胞亚群Th1和Th2比例失调是毛细支气管炎重要的免疫发病机制, 即Th1细胞功能被抑制, 此类细胞主要分泌IFN- γ , 具有抗细胞内细菌、病毒等病原体感染的作用; Th2细胞功能亢进, 致使IL-6等促炎因子过量表达, 加速病情发展^[16]。同时在毛细支气管炎的发生发展中Th17/Treg比率失衡发挥着重要作用, 在功能上Th17和Treg是一对相互拮抗的细胞群体, 正常情况下能形成一种动态平衡, 以维持机体正常免疫功能, 其中Th17细胞可分泌多种炎性因子, 加重体内炎症反应, Treg细胞可分泌IL-10等效应因子, 起到免疫抑制作用。毛细支气管炎患儿体内呈现Th17细胞百分率升高, Treg细胞百分率降低^[17]。本研究中, 治疗后治疗组 $p\text{CO}_2$ 、RR值及外周血EOS计数、ICAM-1的量、Th17/Treg比率和血清IL-6水平较对照组同期显著更低, pH值和VT值及血清IFN- γ 水平同样比对照组显著升高, 说明寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液效果确切。

综上所述,寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效显著,可有效减轻患儿症状,调节动脉血气,改善肺功能,降低气道高反应性,调控免疫功能,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈思思,刘恩梅.急性毛细支气管炎诊断及病情评估研究进展[J].儿科药学杂志,2015,21(1):51-54.
- [2] 袁艺,曹玲,于雪梅,等.儿科门诊儿童毛细支气管炎及喘息性支气管炎治疗现状[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(4):267-270.
- [3] 彦知,贾一江.小儿肺热咳喘口服液药效学研究完成[J].光明中医,2010,25(4):656.
- [4] 张新,朱金芳,冷英莉,等.维药寒喘祖帕颗粒急性毒性及镇咳作用研究[J].新疆医科大学学报,2010,33(8):867-868.
- [5] 王亚亭.毛细支气管炎的诊断、治疗和预防[J].中华实用儿科临床杂志,2008,23(10):801-804.
- [6] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:580.
- [7] 黄宁,胡晓红,徐世侠,等.关于毛细支气管炎的发病机理探讨[J].华西医学,2004,19(2):290.
- [8] 陈婷,刘恩梅.急性毛细支气管炎临床治疗进展[J].儿科药学杂志,2015,21(7):55-58.
- [9] 陈书琴,陈桃,王珉.小儿肺热咳喘口服液治疗毛细支气管炎疗效观察[J].中国中医急症,2009,18(2):190.
- [10] 王艳,杨莎莎.寒喘祖帕颗粒联合沙丁胺醇治疗喘息性肺炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(11):1729-1731.
- [11] 徐卫方,张春林,李凤森.维药寒喘祖帕颗粒治疗呼吸系统相关疾病112例临床观察[J].新疆中医药,2010,28(5):31-33.
- [12] 于睿淼,于靖波,陈英,等.血气分析在毛细支气管炎中的临床观察[J].中国现代药物应用,2012,6(22):30-31.
- [13] 任蓉,杨慧,侯桂军.毛细支气管炎患儿的肺功能检测及其临床意义[J].中国误诊学杂志,2011,11(4):848-849.
- [14] 钱强,马名方,朱焰.哮喘和毛细支气管炎患儿血清IgE和外周血嗜酸性粒细胞计数检测[J].现代实用医学,2009,21(4):379-381.
- [15] 邹丽萍,张松林.毛细支气管炎患儿ICAM-1和RANTES检测的意义[J].中国当代儿科杂志,2010,12(3):181-183.
- [16] 许倩,李靖红,麻瑞芹,等.毛细支气管炎患儿血清T细胞亚群及 γ 干扰素、白细胞介素-6的检测及意义[J].卫生职业教育,2014,32(6):134-136.
- [17] 毛国其,蒋文良.小儿呼吸道合胞病毒毛细支气管炎血Th17/Treg失衡机制及意义[J].中国妇幼健康研究,2017,28(12):1734-1735.