

小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管肺炎的临床研究

胡 博, 郭 青, 王小稳*

郑州大学附属儿童医院 西区门急诊, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管肺炎的临床疗效。**方法** 选取2016年9月—2017年11月郑州大学附属儿童医院收治的急性支气管肺炎患儿108例,随机分为对照组(54例)和治疗组(54例)。对照组雾化吸入硫酸特布他林雾化液,≤20 kg患儿,2.5 mg/次加入1 mL生理盐水; >20 kg患儿,5 mg/次加入2 mL生理盐水,持续时间10~15 min,2次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿肺咳颗粒,3~4岁患儿,3 g/次,4~12岁患儿,6 g/次,3次/d。两组患儿均治疗7 d。观察两组患儿临床疗效,同时比较治疗前后两组患儿临床症状改善时间、心肌酶指标、血清白细胞介素-6(IL-6)、胰岛素样生长因子-II(IGF-II)和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平及中医症状总积分。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为77.78%,显著低于治疗组的94.44%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者的体温恢复时间、肺部湿啰音消退时间及咳嗽和咳嗽缓解时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、CK同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)、IL-6、IGF-II和hs-CRP水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组上述指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组中医症状积分均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组中医症状积分显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管肺炎疗效确切,同时能明显改善心肌酶指标,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小儿肺咳颗粒; 硫酸特布他林雾化液; 急性支气管肺炎; 心肌酶; 白细胞介素-6; 胰岛素样生长因子-II; 乳酸脱氢酶; 肌酸激酶

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2576-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.023

Clinical study on Xiao'er Feike Granules combined with terbutaline in treatment of acute bronchial pneumonia in children

HU Bo, GUO Qing, WANG Xiao-wen

Department of West District Emergency, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Xiao'er Feike Granules combined with terbutaline in treatment of acute bronchial pneumonia in children. **Methods** Children (108 cases) with acute bronchial pneumonia in Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from September 2016 to November 2017 were randomly divided into control (54 cases) and treatment (54 cases) groups. Children in the control group were atomization inhalation administered with Terbutaline Sulphate Solution for nebulization, 2.5 mg/time added into 1 mL normal saline for the weight ≤ 20 kg children, and 5 mg/time added into 2 mL normal saline for the weight >20 kg children, continuous administration for 10 — 15 min, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Xiao'er Feike Granules on the basis of the control group, 3 g/time for 3 — 4 years children, 6 g/time for 4 — 12 years children, three times daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement time of clinical symptoms, the myocardial enzyme indexes, serum IL-6, IGF-II, and hs-CRP levels, the TCM symptoms score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 77.78%, which was significantly lower than 94.44% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the fever reducing time, disappearance time of lung rales, and expectoration and cough relieving time in the treatment group after treatment were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-03-17

作者简介: 胡 博(1983—), 硕士, 主治医师, 主要从事小儿呼吸系统常见疾病临床诊治工作。E-mail: hubo8319@163.com

*通信作者 王小稳, 女, 主任医师。E-mail: xiaowenlucky@sina.com

After treatment, the LDH, AST, CK, CK-MB, α -HBDH, IL-6, IGF-II, and hs-CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM symptoms score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the TCM symptoms score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiao'er Feike Granules combined with terbutaline has obvious curative effect in treatment of acute bronchial pneumonia in children, can significantly improve the myocardial enzyme indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiao'er Feike Granules; Terbutaline Sulphate Solution for nebulization; acute bronchopneumonia; myocardial enzyme; IL-6; IGF-II; LDH; CK

急性支气管炎是小儿常见呼吸道疾病,易发于季节交替、气候变化时,以咳嗽、咯痰、肺部啰音为主要临床表现^[1]。目前,临床常采取抗病毒药物或抗生素结合祛痰止咳对症治疗小儿急性支气管炎,虽能快速缓解其临床症状,但易出现细菌耐药性,甚至造成病情迁延^[2]。特布他林属于 β_2 受体激动剂,能对气道平滑肌和肥大细胞表面的 β_2 受体起到兴奋作用,从而有效松弛支气管平滑肌,控制哮喘发作^[3]。中医药能针对本病寒热虚实进行辨证论治,从整体出发,明显增强机体抗病能力,疗效确切^[4]。小儿肺咳颗粒具有健脾益肺、止咳平喘的功效,可用于临床治疗痰热内壅造成的气短、痰多、喘促、咳嗽等症状^[5]。本研究观察了小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管炎临床疗效及其心肌酶指标和血清白细胞介素-6(IL-6)、胰岛素样生长因子-II(IGF-II)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年9月—2017年11月郑州大学附属儿童医院收治的108例急性支气管炎患儿作为研究对象,其中男60例,女48例;年龄3~12岁,平均年龄(7.14 \pm 1.29)岁;病程0.5~3 d,平均病程(1.62 \pm 0.21) d;轻度43例,中度65例。

纳入标准:符合《临床诊疗指南·小儿内科分册》中小儿急性支气管炎相关诊断标准^[6],且中医辨证分型符合《小儿支气管炎中医诊疗指南》中痰热壅肺证诊断标准^[7];年龄3~12岁,病程 \leq 3 d者;病情严重程度为轻度或中度者;发病后未接受过抗病毒药物和抗生素治疗者;经医院伦理委员会批准,且自愿签订知情同意书者。

排除标准:重度营养不良或严重佝偻病者;以咳嗽为主的百日咳、麻疹、肺结核等传染性疾病者;合并其他感染性疾病者;治疗药物过敏或过敏体质

者;合并心、肝、肾以及造血系统等严重原发性疾病者;伴有呼吸衰竭、心力衰竭、胸腔积液、肺脓肿和中毒性脑病者;正参与其他临床试验者。

1.2 药物

硫酸特布他林雾化液由AstraZeneca AB公司生产,规格2 mL:5 mg,产品批号160714;小儿肺咳颗粒由天圣制药集团股份有限公司生产,规格6 g/袋,产品批号160809。

1.3 分组及治疗方法

将108例患儿按照随机分为对照组(54例)和治疗组(54例),其中对照组男28例,女26例;年龄3~12岁,平均年龄(7.69 \pm 1.18)岁;病程0.5~3 d,平均病程(1.74 \pm 0.23) d;轻度23例,中度31例。治疗组男32例,女22例;年龄3~12岁,平均年龄(7.81 \pm 1.24)岁;病程0.5~3 d,平均病程(1.78 \pm 0.25) d;轻度20例,中度34例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均给予控制感染、止咳化痰、持续吸氧、退热等常规基础治疗。对照组雾化吸入硫酸特布他林雾化液, \leq 20 kg患儿,2.5 mg/次加入1 mL生理盐水; $>$ 20 kg患儿,5 mg/次加入2 mL生理盐水,每次吸入时间10~15 min,2次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿肺咳颗粒,3~4岁患儿,3 g/次,4~12岁患儿,6 g/次,3次/d。两组患儿均持续治疗7 d。

1.4 疗效评价标准^[8]

临床控制:中医症状总积分降低 \geq 95%,体温恢复正常,肺部啰音、咳嗽、咯痰等症状基本消失;显效:中医症状总积分降低 \geq 70%,体温峰值下降,肺部啰音显著减少,咳嗽、咯痰症状明显缓解;有效:中医症状总积分降低 \geq 30%,肺部啰音有所减少,咳嗽、咯痰症状部分好转;无效:中医症状总积分降低 $<$ 30%,上述症状无明显变化,甚至较治疗前恶化。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 记录两组临床症状改善时间, 包括体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、咳痰和咳嗽缓解时间。

1.5.2 中医症状总积分 记录两组治疗前后中医症状总积分^[8], 未出现咳嗽、咯痰两项主症按 0 分、轻度为 2 分、中度为 4 分和重度为 6 分的标准进行积分, 无口渴、流浊涕、鼻塞、食欲减退、咽喉肿痛、面赤、大便干结 7 项次症按 0 分、轻度为 1 分、中度为 2 分和重度为 3 分的标准进行积分, 舌脉不计分, 计算中医症状总积分。

1.5.3 心肌酶指标 抽取治疗前后两组空腹静脉血 5 mL, 室温静置后, 2 000 r/min 离心, 收集上层血清样本, 低温保存待检, 应用全自动生化分析仪检测心肌酶指标, 包括乳酸脱氢酶 (LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酸激酶 (CK)、CK 同工酶 (CK-MB) 和 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH)。

1.5.4 血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平 采用放射免疫分析法检测血清 IL-6、IGF-II 水平, 采用免疫散射比浊法检测血清 hs-CRP 水平。

1.6 不良反应

统计两组治疗过程中头痛、恶心、呕吐、心动过速、心悸、肌肉痉挛、皮疹等不良反应发生情况, 并计算不良反应发生率。

1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 20.0 对本研究数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料以率%表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 15 例, 显效 19 例, 有效 8 例, 无效 12 例, 临床总有效率为 77.78%; 治疗组临床控制 21 例, 显效 17 例, 有效 13 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 94.44%, 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 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者的体温恢复时间、肺部啰音消退时间及咳痰和咳嗽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 两组心肌酶指标比较

治疗后, 两组患儿 LDH、AST、CK、CK-MB 和 α -HBDH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述心肌酶指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平比较

治疗后, 两组血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组中医症状总积分比较

治疗后, 两组中医症状积分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组中医症状积分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects 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	54	15	19	8	12	77.78
治疗	54	21	17	13	3	94.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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	体温恢复正常时间/d	肺部啰音消失时间/d	咳痰和咳嗽缓解时间/d
对照	54	3.87 \pm 0.69	6.13 \pm 0.85	5.70 \pm 0.96
治疗	54	2.99 \pm 0.54*	5.24 \pm 0.71*	4.82 \pm 0.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组心肌酶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	LDH/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	α-HBDH/(U·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	376.34±35.20	58.41±9.26	382.29±41.67	36.82±5.16	286.54±31.07
		治疗后	241.06±21.28*	32.15±5.03*	153.33±16.94*	28.43±4.38*	183.66±19.14*
治疗	54	治疗前	382.11±35.37	57.99±9.21	379.56±41.48	37.02±5.19	282.71±30.88
		治疗后	193.47±18.52*▲	21.23±4.17*▲	121.41±13.25*▲	21.27±3.98*▲	159.32±16.25*▲

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 两组血清IL-6、IGF-II、hs-CRP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum IL-6, IGF-II, hs-CRP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IGF-II/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	287.39±31.46	0.78±0.18	11.30±1.62
		治疗后	163.10±18.44*	0.56±0.13*	5.84±0.79*
治疗	54	治疗前	281.52±31.17	0.81±0.19	11.38±1.65
		治疗后	132.78±14.09*▲	0.40±0.07*▲	2.06±0.24*▲

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 两组中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on TCM symptoms score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医症状积分	
		治疗前	治疗后
对照	54	19.62±2.74	8.57±1.22*
治疗	54	20.13±2.81	5.06±0.89*▲

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

两组治疗期间均未发生明显不良反应情况。

3 讨论

小儿急性支气管肺炎是由于细菌、病毒或其他病原体引起的呼吸道疾病,其病理学特征是实质或间质浸润,若病情危重或治疗不当时,可累及消化、神经、循环系统,形成胃肠功能障碍、中毒性脑病、心力衰竭等表现^[9]。急性支气管肺炎患儿普遍存在气体交换面积减小,又由于病原微生物的作用,能使患儿出现不同程度的感染中毒和缺氧症状,升高机体脂质过氧化物和自由基含量,对心肌细胞生物膜造成直接损伤,进而破坏心肌细胞膜结构,改变细胞通透性^[10]。小儿急性支气管肺炎属于祖国医学“咳嗽”范畴,在《素问·咳论篇》中提到:“皮毛

者,肺之合也,皮毛先受邪气,邪气以从其合也”,指出感受外邪,犯于肺部,发为咳嗽^[11]。现代中医认为,小儿肺脏娇嫩,易受六淫之邪侵袭,导致肺脏宣降失常,出现水液停聚,引发痰湿之邪,又因小儿脾常亏虚,其运化功能失健,造成痰湿内生,久则痰湿生热,壅阻于肺部而致咳^[12]。本病病变脏腑重在肺,与脾脏密切相关,主要致病因素为痰和热,故在临床治疗中应以宣肺益脾、清热祛痰止咳为基本治疗原则^[13]。

特布他林作为一种短效β₂受体激动剂,其主要作用机制是缓解平滑肌紧张度、增加肾上腺受体的兴奋性、抑制炎症因子释放、促进支气管内部纤维毛细血管运动、提高纤维毛的清除能力,采用雾化吸收方式治疗小儿急性支气管肺炎,能使肺组织中药物高浓度水平保持较长时间,显著发挥祛痰平喘的作用^[14]。本研究所用小儿肺咳颗粒是由人参、沙参、黄芪、白术、茯苓等中药制成的中成药,可发挥健脾益肺、清热化痰、止咳平喘的功效^[15]。药理研究表明小儿肺咳颗粒具有抗菌、降低炎症反应程度、松弛支气管平滑肌收缩、减轻支气管痉挛、增加支气管纤毛作用、降解痰液黏蛋白、促进痰液排出、加快淋巴细胞增殖、调节机体细胞和体液免疫等多种药理活性,从而有效治疗小儿急性支气管肺炎^[16]。

本研究结果显示, 治疗组治疗后临床治疗总效率为 94.44%, 显著高于对照组的 77.78%, 且体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、咳嗽和咳嗽缓解时间均显著短于对照组, 中医症状总积分显著低于对照组。提示给予急性支气管肺炎患儿小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗, 能明显提高临床治疗总有效率, 缩短体温恢复正常时间、肺部啰音消失时间、咳嗽和咳嗽缓解时间, 减小中医症状总积分。有报道证实, 急性支气管肺炎患儿血清心肌酶指标水平呈现适应性升高, 且与心肌受损程度明显正相关, 说明心肌细胞对于机体感染和中毒缺氧特别敏感, 其代谢合成和释放酶学的变化能反映出急性支气管肺炎患儿早期心肌损伤情况^[17]。本研究结果中, 治疗后治疗组 LDH、AST、CK、CK-MB 和 α -HBDH 水平均显著低于对照组, 表明应用小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管肺炎, 较单纯应用特布他林更能显著降低机体心肌酶谱指标水平, 减轻心肌损伤。另有研究发现, IL-6、IGF-II、hs-CRP 等细胞因子与本病发生发展密切相关, 其中 IL-6 主要由巨噬细胞和单核细胞所合成, 能参与血管的炎症反应和免疫应答, 也是炎症反应的重要调节介质。病原体感染后炎症介质的产生以及细菌的内毒素能均导致细胞免疫调节功能紊乱, 进而促进机体合成释放过多 IGF-II。CRP 作为急性相反反应蛋白, 其血清水平在病原体侵袭机体后就会出现异常增加^[18]。本研究中治疗组治疗后血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平均显著低于对照组, 说明小儿肺咳颗粒联合特布他林能明显降低急性支气管肺炎患儿血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平, 且降低程度显著优于对照组用药。另外, 两组治疗期间均未发生明显不良反应情况, 证实两药联用安全性好。

综上所述, 小儿肺咳颗粒联合特布他林治疗小儿急性支气管肺炎, 疗效确切, 同时能明显改善其心肌酶指标, 降低血清 IL-6、IGF-II、hs-CRP 水平。

参考文献

- [1] 熊洁, 王军. 100例小儿支气管肺炎患儿的临床特征、表现分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2661-2663.
- [2] 彭宗义. 小儿急性支气管肺炎临床治疗措施分析 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(3): 94.
- [3] 谢洪, 邵书丹. 特布他林治疗喘息性支气管炎疗效观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(2): 80-82.
- [4] 梁大礼. 中医治疗小儿急性支气管炎的研究发展 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(25): 30.
- [5] 刘文高. 小儿肺咳颗粒佐治小儿急性支气管炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(9): 1173-1175.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南: 小儿内科分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-65.
- [7] 李燕宁, 张葆青, 潘月莉, 等. 小儿支气管炎中医诊疗指南 [J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(6): 1-3.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [9] Park S, Oh K C, Kim K S, et al. Role of atypical pathogens and the antibiotic prescription pattern in acute bronchitis: A multicenter study in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10): 1446-1452.
- [10] Jacinto C P, Gastaldi A C, Aguiar D Y, et al. Physical therapy for airway clearance improves cardiac autonomic modulation in children with acute bronchiolitis [J]. *Braz J Phys Ther*, 2013, 17(6): 533-540.
- [11] 李亚, 李素云, 李建生, 等. 急性支气管炎中医证素分布规律的文献研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 201-202.
- [12] 李建生, 余学庆. 急性气管支气管炎中医诊疗指南(2015版) [J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 806-810.
- [13] 孙桂连. 从痰论治小儿慢性肺炎 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 117-118.
- [14] 王青, 贝文政, 周立文, 等. 特布他林预热雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作期的效果 [J]. 西南国防医药, 2016, 26(7): 709-712.
- [15] 尚洪玥, 柴艳婷. 推拿联合小儿肺咳颗粒治疗小儿肺炎疗效及对红细胞沉降率、血浆纤维蛋白原、C反应蛋白的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(14): 1531-1533.
- [16] 马文建, 鲁玉芬, 刘永新, 等. 小儿肺咳颗粒治疗儿童感染后咳嗽的疗效与作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 204-209.
- [17] 王燕, 蒋昌科. 血清心肌酶谱、C-反应蛋白和血小板计数变化在儿童支气管肺炎中的意义 [J]. 重庆医学, 2014, 43(9): 1083-1084.
- [18] Llor C, Planaripoll O, Moragas A, et al. Is C-reactive protein testing useful to predict outcome in patients with acute bronchitis [J]. *Fam Pract*, 2014, 31(5): 530-537.