

小儿肺热咳喘口服液联合奥司他韦治疗小儿病毒性肺炎的临床研究

李俊梅, 郑成中

中国人民解放军第306医院 儿科, 北京 100101

摘要: **目的** 探讨小儿肺热咳喘口服液联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿病毒性肺炎的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2018年2月中国人民解放军第306医院收治的病毒性肺炎患儿124例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各62例。对照组口服磷酸奥司他韦颗粒,体质量<15 kg 30 mg/次,15~23 kg 45 mg/次,23~40 kg 60 mg/次,>40 kg 75 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服小儿肺热咳喘口服液,1~3岁,10 mL/次,3次/d;4~7岁,10 mL/次,4次/d;8~12岁,20 mL/次,3次/d。两组患儿均连续治疗5 d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床改善情况和细胞因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.65%、93.55%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组体温恢复正常时间、咳嗽消失时间、肺啰音消失时间短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组细胞因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小儿肺热咳喘口服液联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿病毒性肺炎具有较好的临床疗效,能改善临床症状,调节细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小儿肺热咳喘口服液;磷酸奥司他韦颗粒;小儿病毒性肺炎;临床症状;细胞因子水平

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-2888-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.028

Clinical study on Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid combined with oseltamivir in treatment of viral pneumonia in children

LI Jun-mei, ZHENG Cheng-zhong

Department of Pediatrics, the 306th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100101, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid combined with Oseltamivir Phosphate Granules in treatment of viral pneumonia in children. **Methods** Children (124 cases) with viral pneumonia in the 306th Hospital of Chinese People's Liberation Army from March 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 62 cases. Patients in the control group were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Granules, body weight < 15 kg, 30 mg/time, 15 kg $\leq$ body weight $\leq$ 40 kg, 60 mg/time, body weight > 40 kg, 75 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid on the basis of the control group, 1 < age < 3, 10 mL/time, three times daily, 4 < age < 7, 10 mL/time, four times daily, 8 < age < 12, 20 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical improvement and cytokine levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.65% and 93.55%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, recovery time of body temperature, cough disappear time, and pulmonary rales disappear time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6, MMP-9, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid combined with Oseltamivir Phosphate Granules has clinical curative effect in treatment of viral pneumonia in children, can improve clinical symptoms, and regulate cytokine levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid; Oseltamivir Phosphate Granules; viral pneumonia in children; cytokine level

收稿日期: 2018-08-09

作者简介: 李俊梅(1973—),女,山西太原人,主治医师,硕士,主要从事儿科呼吸方面研究。E-mail: ljmljmljm@126.com

小儿病毒性肺炎是临床儿科的常见病多发病,小儿免疫力较差,易感染病毒,尤其是甲型、乙型流感病毒,主要临床症状包括发热、咳嗽、肺啰音等,严重威胁患儿的身心健康,给家庭、社会带来了沉重的负担^[1]。目前西医治疗小儿病毒性肺炎以抗病毒为主。奥司他韦一种种特异性神经氨酸酶抑制剂,能有效抑制流感病毒的传播,减轻临床症状。但随着病毒耐药性的逐步提高,奥司他韦的临床疗效受到限制^[2]。近年来随着中医药在小儿肺炎治疗的深入,中医药在改善临床症状和疗效等方面取得了良好的效果。小儿肺热咳喘口服液是由多种中药组成的中药制剂,具有清热解毒、祛痰宣肺的功效,常用于热邪犯肺引起的发热、咳嗽、喘息等症状^[3]。本研究对中国人民解放军第306医院收治的62例病毒性肺炎患儿采用小儿肺热咳喘口服液联合磷酸奥司他韦颗粒治疗,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2018年2月中国人民解放军第306医院收治的病毒性肺炎患儿124例作为研究对象。其中男83例,女41例;年龄5~12岁,平均年龄 (9.31 ± 1.67) 岁;体质量<15 kg 18例,15~23 kg 37例,23~40 kg 44例,>40 kg 25例;病程5~34 h,平均病程 (25.11 ± 6.39) h;平均体温 $(39.12 \pm 0.41)^\circ\text{C}$ 。

纳入标准:西医符合《诸福棠实用儿科学》中相关诊断标准^[4],中医符合《中医病证诊断疗效标准》中肺炎喘嗽风热犯肺证的诊断标准^[5];治疗前未进行其他相关治疗;经快速病毒检测结果显示为甲型、乙型流感病毒感染;患儿及其家属自愿参加本研究,签订知情同意书。

排除标准:心、肝、肾、肺、造血、凝血、神经等功能严重不全者;伴有其他急慢性感染;过敏体质,对本研究药物过敏者;依从性差,无法配合完成治疗者;其他因素引起的肺炎或重症肺炎。

1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各62例。其中对照组男40例,女22例;年龄5~12岁,平均 (9.26 ± 1.71) 岁;体质量<15 kg 10例,15~23 kg 19例,23~40 kg 21例,>40 kg 12例;病程6~32 h,平均 (25.09 ± 6.41) h;平均体温 $(39.09 \pm 0.40)^\circ\text{C}$ 。治疗组男43例,女19例;年龄5~12岁,平均 (9.38 ± 1.64) 岁;体质量<15

kg 8例,15~23 kg 18例,23~40 kg 23例,>40 kg 13例;病程5~34 h,平均 (25.18 ± 6.37) h;平均体温 $(39.15 \pm 0.42)^\circ\text{C}$ 。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服磷酸奥司他韦颗粒(宜昌东阳光长江药业股份有限公司生产,规格15 mg/袋,产品批号20161209、20170613),体质量<15 kg 30 mg/次,15~23 kg 45 mg/次,23~40 kg 60 mg/次,>40 kg 75 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服小儿肺热咳喘口服液(黑龙江葵花药业股份有限公司,规格10 mL/支,产品批号20170206、20170915),1~3岁,10 mL/次,3次/d;4~7岁,10 mL/次,4次/d;8~12岁,20 mL/次,3次/d。两组患儿均连续治疗5 d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

治愈,临床症状完全消失,体温恢复正常,肺啰音全部消失,胸部X线片显示病灶吸收,血象正常;好转,临床症状减轻,肺啰音降低,胸部X线片显示病灶未完全吸收;未愈,临床症状体征较治疗前无好转,甚至病情加重。

总有效率=(治愈+好转)/总例数。

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状 电话随访全部患儿家属,记录两组患者的体温恢复正常时间、咳嗽消失时间、肺啰音消失时间。

1.4.2 细胞因子水平 于治疗前后采集患者的晨起空腹肘静脉血3~6 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。

1.5 不良反应观察

记录两组治疗过程中不良反应的发生情况,包括皮疹、红斑、恶心、呕吐、头晕等。

1.6 统计学处理

全部数据采用统计学软件SPSS 21.0统计处理,疗效、不良反应等计数资料采用百分率表示,两组间对比行 χ^2 检验,临床症状恢复时间、检测指标等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料,采用独立 t 检验对比两组间的计量资料,采用配对 t 检验对比组内的计量资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈30例,好转20例,总有

效率为 80.65%；治疗组治愈 34 例，好转 24 例，总有效率为 93.55%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床改善情况比较

治疗后，治疗组体温恢复正常时间、咳嗽消失时间、肺啰音消失时间短于对照组，两组比较差异

有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后，两组 CRP、IL-6、MMP-9、TNF- α 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组细胞因子水平明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	62	30	20	12	80.65
治疗	62	34	24	4	93.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

Table 2 Comparison on clinical improvement between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	体温恢复正常时间/d	咳嗽消失时间/d	肺啰音消失时间/d
对照	3.08 ± 0.79	5.09 ± 1.36	4.57 ± 0.92
治疗	$2.20 \pm 0.65^*$	$4.18 \pm 1.20^*$	$3.71 \pm 0.84^*$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

Table 3 Comparison on cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	13.89 ± 3.24	42.87 ± 7.52	86.31 ± 13.70	39.08 ± 8.51
	治疗后	$6.75 \pm 1.51^*$	$30.23 \pm 6.47^*$	$74.28 \pm 11.24^*$	$32.45 \pm 6.34^*$
治疗	治疗前	14.03 ± 3.15	43.19 ± 7.46	86.46 ± 13.52	39.21 ± 8.43
	治疗后	$5.11 \pm 1.26^{\Delta}$	$25.06 \pm 5.93^{\Delta}$	$68.17 \pm 9.85^{\Delta}$	$28.69 \pm 5.27^{\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中，对照组患者发生皮疹 3 例，头晕 3 例，恶心 4 例，呕吐 3 例，不良反应发生率为 20.97%；治疗组患者发生皮疹 1 例，头晕 1 例，恶心 1 例，呕吐 2 例，不良反应发生率为 8.06%，两组患者不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

小儿病毒性肺炎是指上呼吸道感染病毒后，向下蔓延引起的肺部炎症，是儿科的常见多发病，好发于冬夏两季，易反复发作，若不及时有效的治疗，可产生多种并发症，进一步损伤患儿的神经系统或

循环系统，威胁患儿的身心健康^[6]。目前临床治疗小儿病毒性肺炎以抗病毒为主，随着病毒耐药性的不断提高，抗病毒的疗效受到限制。

奥司他韦是临床常用的抗病毒药物，其作用机制为选择性与病毒活性位点相结合，抑制病毒核酸酶的活性，阻止病毒在宿主细胞中增殖，抑制其播散病毒颗粒，以杀死病毒、减轻病毒感染的症状^[7]。祖国医学认为，小儿病毒性肺炎属于“咳嗽”“肺炎喘嗽”等范畴，小儿脏腑娇嫩，形气未充，寒暖不知自调，饮食不节，外感风邪，邪气相干，入肺化热，灼伤肺金，肺失清肃，气机升降失调，发为肺炎喘嗽。中医治疗的原则为清热解毒、止咳平喘。

小儿肺热咳喘口服液是由麻黄、杏仁、黄芩、鱼腥草、连翘、金银花、板蓝根、麦冬、知母等多种中药组成,具有清热解毒、祛痰宣肺、止咳平喘等功效^[8]。现代药理研究表明,小儿肺热咳喘口服液多种成分具有抗病毒、抗菌等作用,能促进呼吸道黏液释放,抑制炎症介质释放,缓解呼吸道平滑肌痉挛^[9]。本研究结果表明治疗组的总有效率比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

炎症因子与病毒性肺炎的发生、发展、预后关系密切。病毒可直接损伤气道或肺实质,诱导单核细胞或巨噬细胞释放大量的炎症因子,引起局部炎症反应,导致肺组织炎性损伤^[10]。CRP是由肝细胞分泌的急性时相反应蛋白,能激活补体途径和单核巨噬细胞系统提高白细胞的吞噬功能,清除载有配体的病原微生物^[11]。CRP的水平与炎症反应的程度呈正比。IL-6是由单核巨噬细胞分泌的炎症因子,能促进B细胞增殖,刺激肝细胞分泌CRP,促使细胞毒性T细胞成熟,加剧局部炎症反应^[12]。TNF- α 是机体重要的炎症因子,具有多种生物学功能,在正常生理状态,能调节机体免疫反应,激活机体免疫系统杀灭病原体,在病理状态时,可诱导IL-6、IL-4等多种炎症因子的分泌,加剧炎症反应^[13]。MMP-9可促进血管内皮细胞的闭合单核和钙黏附素降解,破坏其连接结构,改变肺泡毛细血管的通透性,促进炎症浸润,还能提高中性粒细胞的活性,促进炎症因子的释放^[14]。MMP-9的水平与肺炎的严重程度密切相关。本研究结果发现,治疗后两组CRP、IL-6、MMP-9、TNF- α 水平显著降低($P<0.05$);且治疗组的CRP、IL-6、MMP-9、TNF- α 水平比对照组低。

综上所述,小儿肺热咳喘口服液联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿病毒性肺炎具有较好的临床疗效,能改善临床症状,调节细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 秦鹏飞,刘书娟,韩 龙,等. 小儿病毒性肺炎的中医药治疗进展 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 800-803.
- [2] 王晓红,林 燕,胡 丹,等. 奥司他韦联合炎琥宁在小儿病毒性肺炎中的应用 [J]. 河北医学, 2017, 23(4): 535-539.
- [3] 辛德莉,王 红,秦选光,等. 小儿肺热咳喘口服液治疗肺炎支原体气管炎、支气管炎的多中心疗效观察 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1101-1104.
- [4] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1191-1197.
- [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: 287-288.
- [6] 黄 梅,陈文超,钟 森. 中医药治疗小儿病毒性肺炎研究进展 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(4): 651-652.
- [7] 杨健捷,叶雨华,元焯成,等. 奥司他韦联合热毒宁注射液治疗病毒性肺炎的临床疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(11): 84-86.
- [8] 董 艳,李 静,胡文娟,等. 小儿肺热咳喘口服液佐治小儿感冒风热犯肺证的有效性及安全性分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(1): 95-97.
- [9] 高 艳,魏 悦,林 宏,等. 天津市儿童医院2014年9月小儿肺热咳喘口服液的应用处方分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 94-97.
- [10] 李雄海,王晓琴,梁 骑. 感染性肺炎患儿炎症反应及免疫功能相关指标水平变化及意义 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(22): 3146-3149.
- [11] 叶素芬. C-反应蛋白检测在小儿肺炎中的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(9): 1988-1990.
- [12] 卢秀兰,肖政辉,祝益民,等. 病毒感染性肺炎危重患儿血浆IL-1, IL-6, IL-8的变化及临床意义 [J]. 医学临床研究, 2003, 20(12): 948-949.
- [13] 贾翠英,张迎春,王跃辉. 小儿肺炎患者血TNF与T3、T4的水平观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2002, 7(3): 104-105.
- [14] 乔俊英,李利平,李远哲,等. 婴幼儿重症肺炎血清中基质金属蛋白酶9与基质金属蛋白酶抑制物1的表达及意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(3): 210-214.