

小儿豉翘清热颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床研究

贾 颖, 段庆宁, 张春红

泰州市人民医院 儿科, 江苏 泰州 225309

摘要:目的 研究小儿豉翘清热颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床疗效。方法 选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月泰州市人民医院收治的小儿疱疹性咽峡炎患者 106 例, 随机分为对照组 (54 例) 和治疗组 (52 例)。对照组患儿静脉滴注热毒宁注射液, 0.6 mL/kg 加入 5% 的葡萄糖注射液 100 mL, 最大剂量不超过 10 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿豉翘清热颗粒, 1~3 岁 2~3 g/次, 4~6 岁 3~4 g/次, 7~9 岁 4~5 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 5~7 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者炎症因子和免疫球蛋白水平及临床症状改善情况。结果 治疗后, 对照组临床有效率为 83.33%, 显著低于治疗组的 96.15%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 IL-6、CRP、PCT 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组免疫球蛋白 A (IgA)、IgG 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), IgM 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 IgA、IgG 和 IgM 水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组退热时间、疱疹消退时间和食欲恢复时间比对照组均明显缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 小儿豉翘清热颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎临床效果确切, 能明显改善症状, 降低炎症水平, 提高免疫功能。

关键词: 小儿豉翘清热颗粒; 热毒宁注射液; 疱疹性咽峡炎; C-反应蛋白; 降钙素原; 免疫球蛋白

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1054-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.037

Clinical study on Reduning Injection combined with Xiaer Chiqiao Qingre Granules in treatment of herpangina in Children

JIA Ying, DUAN Qing-ning, ZHANG Chun-hong

Department of Pediatrics, Jiangsu Taizhou People's Hospital, Taizhou 225309, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Xiaer Chiqiao Qingre Granules combined with Reduning Injection in treatment of herpangina in Children. **Methods** Children (106 cases) with herpangina in Jiangsu Taizhou People's Hospital from January 2017 to June 2018 were randomly divided into control (54 cases) and treatment (52 cases) groups. Children in the control group were iv administered with Reduning Injection, 0.6 mL/kg added into 5% glucose injection 100 mL, the maximum dose was less than 10 mL, once daily. Children in the treatment group were po administered with Xiaer Chiqiao Qingre Granules on the basis of the control group, 2—3 g/time for 1—3 years children, 3—4 g/time for 4—6 years children, 4—5 g/time for 7—9 years children, once daily. Children in two groups were treated for 5—7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the inflammatory factors and immune protein levels, and the improvement of clinical symptoms in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.33%, which was significantly lower than 96.15% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6, CRP, and PCT levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IgA and IgG levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but IgM levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these immune protein levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the antipyretic time, herpes subsidence time and appetite recovery time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Xiaer Chiqiao Qingre Granules combined with Reduning Injection in treatment of herpangina in children is positive, and the combined

收稿日期: 2018-11-15

基金项目: 泰州市科技社会发展项目 (2013031)

作者简介: 贾 颖 (1985—), 女, 主治医师, 主要从事小儿呼吸系统疾病研究。E-mail: 1519464172@qq.com

regimen can obviously improve the clinical symptom, reduce inflammation level and improve immune function.

Key words: Xiaoeer Chiqiao Qingre Granules; Reduning Injection; herpangina; CRP; PCT; immune protein

小儿疱疹性咽峡炎是夏秋季节常见儿科病毒性上呼吸道感染性传染病,致病体多为柯萨奇 A 组病毒、EB 病毒、疱疹病毒、肠病毒 71 型等^[1]。该病发病急骤,临床主要表现为急性发热、咽痛、拒食、流涎,并可伴有头痛、呕吐甚至惊厥等,查看患儿咽峡部可见充血红肿以及灰白色疱疹^[2]。小儿疱疹性咽峡炎易通过飞沫、粪-口传播,传染性强,儿童免疫力低下,容易导致区域流行爆发,严重威胁儿童的身心健康。目前临床对小儿疱疹性咽峡炎的治疗多采用抗病毒及退热补液对症支持治疗,治疗效果不甚理想。有文献报道热毒宁注射液和小儿豉翘清热颗粒在治疗小儿疱疹性咽峡炎方面临床疗效良好,临床应用率较高^[3-4],但为探讨两种药物联合应用与单药治疗疗效差异表现,泰州市人民医院将热毒宁注射液联合小儿豉翘清热颗粒应用于小儿疱疹性咽峡炎的治疗中,结果显示能快速缓解症状,显著提高免疫功能,减少炎症反应,临床效果显著。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月泰州市人民医院小儿科收治因疱疹性咽峡炎住院患儿 106 例,符合《诸福棠实用儿科学》中小儿疱疹性咽峡炎的诊断标准^[5],患儿监护人员均签订了知情同意书。106 例患儿中男 54 例,女 52 例,年龄 1~7 岁,平均年龄 (5.19 ± 1.08) 岁,体质指数 (BMI) $16 \sim 24 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(18.76 \pm 1.27) \text{ kg/m}^2$,病程 $2 \sim 5 \text{ d}$,平均病程 $(3.20 \pm 0.69) \text{ d}$ 。该研究经医学伦理委员会审核批准。

排除标准:既往有脑器质性疾病、不能配合治疗患儿;具有先天性疾病或严重心、肺、肝、肾等异常;合并口腔或呼吸道病菌感染;对热毒宁注射液或小儿豉翘清热颗粒过敏者。

1.2 药物

热毒宁注射液由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支 ,产品批号 20161102;小儿豉翘清热颗粒由江苏济川制药有限公司生产,规格 2 g/袋 ,产品批号 20160506。

1.3 分组及治疗方法

随机将 106 例患儿分为对照组 (54 例) 和治疗组 (52 例),其中对照组男 28 例,女 26 例,平均

年龄 (5.18 ± 1.06) 岁,平均 BMI $(18.48 \pm 1.36) \text{ kg/m}^2$,平均病程 $(3.17 \pm 0.47) \text{ d}$ 。治疗组患儿男 26 例,女 26 例,平均年龄 (5.13 ± 1.05) 岁,平均 BMI $(19.06 \pm 1.35) \text{ kg/m}^2$,平均病程 $(3.23 \pm 0.51) \text{ d}$ 。两组患儿年龄、性别、病程、BMI 等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均采用常规治疗和护理,监测患儿的生命体征,给予抗感染、补液维持内环境平衡、退热降温等常规治疗。对照组患儿静脉滴注热毒宁注射液, 0.6 mL/kg 加入 5% 的葡萄糖注射液 100 mL ,最大剂量不超过 10 mL ,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿豉翘清热颗粒, $1 \sim 3$ 岁 $2 \sim 3 \text{ g/次}$, $4 \sim 6$ 岁 $3 \sim 4 \text{ g/次}$, $7 \sim 9$ 岁 $4 \sim 5 \text{ g/次}$,3 次/d。两组患儿均连续治疗 $5 \sim 7 \text{ d}$ 。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗 3 d 内体温恢复正常,食欲不振明显改善,咽峡部没有形成溃疡并且疱疹明显缩小或消失;有效:治疗 3 d 体温恢复正常,5 d 内食欲不振有所改善,咽峡部没有形成溃疡并且有所缩小;无效:治疗 5 d 后体温仍异常,咽峡部疱疹未见缩小并且形成溃疡。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 炎症因子 分别于治疗前后采集清晨空腹外周静脉血 5 mL ,转速 $3\,000 \text{ r/min}$ 离心 15 min ,静置后取上清液,运用上海船夫生物科技有限公司的酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒检测炎症因子白细胞介素-6 (IL-6),采用美国贝克曼 DXC-800 全自动生化仪对 C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平进行检测。

1.5.2 免疫球蛋白 分别于治疗前后采外周静脉血 5 mL ,转速 $3\,000 \text{ r/min}$ 离心 15 min ,离心后取血清,采用免疫比浊法测定免疫球蛋白 A (IgA)、IgG、IgM 水平。

1.5.3 临床症状改善情况 记录治疗后两组患儿退热时间、疱疹消退时间、食欲恢复时间。

1.6 不良反应

记录两组不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

两组患者的数据资料通过运用 SPSS 22.0 统计

软件分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后及组间采用配对 t 检验, 计数资料用 n 表示, 用 χ^2 检验分析计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 24 例, 有效 21 例, 无效 9 例, 临床总有效率为 83.33%; 治疗组患者显效 32 例, 有效 18 例, 无效 2 例, 临床总有效率为 96.15%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者 IL-6、CRP、PCT 水平较治疗前均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 IL-6、CRP、PCT 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 2。

2.3 两组免疫球蛋白水平比较

治疗后, 两组 IgA、IgG 水平较治疗前明显升高, IgM 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 IgA、IgG 和 IgM 水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组临床症状改善情况比较

与对照组相比, 治疗后治疗组退热时间、疱疹消退时间和食欲恢复时间均明显缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	24	21	9	83.33
治疗	52	32	18	2	96.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)
对照	54	治疗前	19.61 ± 5.05	45.37 ± 6.53	16.22 ± 3.67
		治疗后	10.91 ± 4.38*	23.57 ± 5.43*	8.74 ± 2.09*
治疗	52	治疗前	19.39 ± 4.99	45.28 ± 6.46	16.34 ± 3.41
		治疗后	7.94 ± 3.76*▲	16.43 ± 4.22*▲	6.74 ± 2.51*▲

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 两组免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune protein between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	观察时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	0.61 ± 0.25	7.24 ± 1.63	2.20 ± 0.51
		治疗后	0.88 ± 0.34*	8.77 ± 2.43*	1.59 ± 0.37*
治疗	52	治疗前	0.58 ± 0.19	7.09 ± 1.56	2.12 ± 0.46
		治疗后	1.13 ± 0.46*▲	10.43 ± 2.01*▲	1.24 ± 0.52*▲

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 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	退热时间/d	疱疹消退时间/d	食欲恢复时间/d
对照	54	3.96 ± 1.28	5.19 ± 0.73	5.50 ± 0.59
治疗	52	2.72 ± 0.77*	3.48 ± 0.58*	3.52 ± 0.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组治疗后不良反应比较

对照组在治疗中发生轻微皮疹 1 例,腹泻 1 例,面色潮红 1 例,不良反应发生率为 5.55%;治疗组出现轻微皮疹 1 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 3.84%,两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

小儿疱疹性咽峡炎作为急性呼吸道感染性疾病,特征性表现为高热及口腔中悬雍垂、软腭、咽腭弓黏膜上数量不一的、大小 2~4 mm 的疱疹,发病 1~2 d 后可形成小溃疡,白色或淡黄色假膜覆盖表面^[7]。该疾病多发生在 1~7 岁儿童,存在季节区域流行性,儿童是细菌、病毒等病原体的易感人群,一旦发病,若无及时有效的治疗病情易发展迅速,严重威胁患儿的生命健康^[8]。

针对小儿疱疹性咽峡炎的治疗临床上多从西医方面给予抗病毒如利巴韦林以及补液等对症治疗,但抗病毒治疗期间患儿容易出现过敏、皮疹等不良反应,安全性不足,并且效果不十分显著。近年临床上中药复合制剂应用广泛,在常规对症治疗外常加用热毒宁注射液和小儿豉翘清热颗粒等药物辅助治疗,并且大量临床研究证实了热毒宁注射液和小儿豉翘清热颗粒在治疗小儿疱疹性咽峡炎方面临床疗效显著^[9-11]。根据中医理论,疱疹性咽峡炎病归“湿热喉痹”,为外感湿热致邪自口鼻上攻于咽峡,从而导致疱疹产生,引起发热、流涎、咽痛、厌食等临床症状,治疗应给予解毒利咽、清热化湿的药物^[12]。热毒宁注射液主要组分为栀子、青蒿、金银花,具有清热解毒、共祛表邪的功效^[13]。小儿豉翘清热颗粒组分包含连翘、淡豆豉、薄荷、荆芥、青蒿、柴胡、栀子、黄芩、大黄、槟榔、厚朴、半夏、赤芍、甘草等。连翘为君药,淡豆豉为臣药,均有抗病毒抗炎、提高免疫力作用,联合栀子、黄芩抗病毒、抗菌及抗炎的作用,辅以青蒿、薄荷、荆芥、柴胡清热降温的功效,再结合槟榔、大黄、半夏、厚朴等药物调理脾胃,多种药材共同发挥清热解毒、抗炎抗病毒等功效^[14-15]。本研究探讨了联合用药与单药治疗疗效差异表现,结果显示治疗后,治疗组退热时间、疱疹消退时间、食欲恢复时间显著缩短,治疗组治疗有效率为 96.15%,显著高于对照组的 83.33%,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),可见热毒宁注射液联合小儿豉翘清热颗粒治疗小儿疱疹性咽峡炎临床疗效更显著。

本研究结果还发现,两组患儿治疗后炎症因子 IL-6、CRP、PCT 水平均较治疗前有明显下降,且治疗组炎症水平比对照组降低更明显 ($P<0.05$);两组患儿的免疫球蛋白 IgA、IgG 水平较治疗前升高, IgM 水平升高,且治疗组变化趋势更显著,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。小儿疱疹性咽峡炎是病毒感染性疾病,病毒入侵后不但直接对儿童呼吸系统造成损伤,同时刺激巨噬细胞、单核细胞等产生多种炎症细胞因子及活性物质,介导炎症级联放大反应,大量炎症因子释放,可加重病情发展^[16]。由 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌的 IL-6,调节促炎因子转录过程,诱导产生黏附分子、激活补体,增强其他促炎因子的效应^[17]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,作为感染早期的关键性诊断指标,CRP 水平可以衡量机体炎症反应及损伤修复的程度^[18]。PCT 是一种特异性高的降钙素前体,机体血清内 PCT 浓度高低提示机体感染病情发展或炎症反应的变化情况。此外病毒感染可致细胞免疫和体液免疫功能均异常,体液免疫方面主要为具有清除游离病毒及调节作用的抗体 IgA 水平降低,并且激活免疫系统产生特异的 IgG、IgM 抗体,造成病理性免疫反应,进一步激活多种促炎因子释放^[19]。药理研究发现热毒宁注射液中的中药成分对某些病毒(如柯萨奇病毒)具有抑制作用,还可调节体液免疫功能,降低促炎因子的产生^[20],同时小儿豉翘清热颗粒中的连翘、淡豆豉、栀子、青蒿、黄芩等药材也具有抗炎、调节免疫功能等疗效。两种药物联合应用加强了抗炎、调节免疫系统等方面的作用。观察两组用药后不良反应,发生机率均较小,两组之间比较无明显差异,可见安全性相对高。

综上所述,小儿豉翘清热颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎能快速改善发热、咽痛、厌食等临床症状,抑制炎症反应,提高免疫功能,安全性较好,具有显著的临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈 纯. 疱疹性咽峡炎的临床和流行病学特征 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(4): 270-273.
- [2] 刘淑华, 周慧萍. 小儿疱疹性咽峡炎的临床治疗进展 [J]. 心理医生, 2017, 23(1): 1-2.
- [3] 张 华. 小儿豉翘清热颗粒治疗儿童疱疹性咽峡炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(6): 584-586.
- [4] 姜红兰. 热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察 [J]. 医学信息, 2016, 29(6): 312.

- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1167-1175.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 807-808.
- [7] 周永红. 110例疱疹性咽峡炎患儿临床特征分析 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(13): 26-28.
- [8] 王娇娜, 刘吉滨. 疱疹性咽峡炎病因及诊治 [J]. 大家健康: 学术版, 2013, 7(11): 235-236.
- [9] 柯海燕. 热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎临床疗效研究 [J]. 中医儿科杂志, 2014, 10(5): 18-20.
- [10] 袁小亮. 小儿豉翘清热颗粒治疗疱疹性咽峡炎 100例的效果分析 [J]. 当代临床医刊, 2016, 29(1): 1917-1918.
- [11] 谢丹, 严洁, 魏菊红. 小儿豉翘清热颗粒对比利巴韦林治疗疱疹性咽峡炎的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 2095-2101.
- [12] 孙桂连. 小儿疱疹性咽峡炎因机证治探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(8): 1048-1049.
- [13] 李玉荣, 薛亚梅. 热毒宁注射液联合护理干预治疗小儿手足口病60例 [J]. 中国药业, 2015, 24(24): 215-216.
- [14] 张晓莉, 谭晓丽, 马江华, 等. 小儿豉翘清热颗粒治疗疱疹性咽峡炎疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(35): 96, 99.
- [15] 常秀娟, 孙晓萍, 胡晗绯, 等. 热毒宁注射液对 EV71病毒感染 Vero 细胞和乳鼠的作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2097-2102.
- [16] 翁小斌, 季坚卫, 鲍金芳, 等. 急性期疱疹性咽峡炎患儿细胞免疫和体液免疫分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(11): 1711-1714.
- [17] Chen Z, Li R, Xie Z, *et al.* IL-6, IL-10 and IL-13 are associated with pathogenesis in children with Enterovirus 71 infection [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2718-2723.
- [18] 杨琼, 俞文萍, 张艳. 血清前白蛋白和 C-反应蛋白检测在小儿感染性疾病临床诊断中的应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(10): 2233-2234.
- [19] 赵爱芹, 李堂, 孙淑兰, 等. 疱疹性咽峡炎患儿 T 细胞亚群和免疫球蛋白变化 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(13): 21-22, 24.
- [20] 孙恭慧. 双黄连口服液 (仅适用于儿童) 联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(2): 118-119.