

小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究

刘冬岩¹, 孙方舟¹, 姚国华²

1. 天津医科大学中新生态城医院 儿科, 天津 300467

2. 天津市儿童医院 呼吸二科, 天津 300000

摘要: **目的** 探讨小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 2018年3月—2019年3月在天津医科大学中新生态城医院进行治疗的86例咳嗽变异性哮喘患儿, 根据用药的差别分为治疗组(43例)和对照组(43例)。对照组口服盐酸丙卡特罗口服溶液, 1~3岁, 2 mL/次, 4~6岁, 2.5 mL/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿消积止咳口服液, 1~2岁, 10 mL/次, 3~4岁, 15 mL/次; 5岁以上, 20 mL/次; 3次/d。两组均治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后LCQ评分、C-ACT评分、MARS-A评分、一秒用力呼气容积(FEV1)、最大呼气流量(PEF)、血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是81.40%、97.67%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组LCQ评分、C-ACT评分、MARS-A评分、FEV1、PEF均较治疗前显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组LCQ评分、C-ACT评分、MARS-A评分、FEV1、PEF显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清人组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人半胱氨酰白三烯(CysLTs)水平均较治疗前显著下降, 而白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)水平均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组TIMP-1、IL-6、TNF- α 、CysLTs水平低于对照组, 而IL-2、IFN- γ 高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效, 可有效改善患儿的临床症状, 改善患儿肺功能和生活质量, 改善机体细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小儿消积止咳口服液; 盐酸丙卡特罗口服溶液; 咳嗽变异性哮喘; LCQ评分; C-ACT评分; MARS-A评分; 一秒用力呼气容积; 最大呼气流量; 人组织金属蛋白酶抑制因子-1; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 人半胱氨酰白三烯

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-2064-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.029

Clinical study on Xiaer Xiaoji Zhike Oral Liquid combined with procaterol in treatment of cough variant asthma in children

LIU Dong-yan¹, Sun Fang-zhou¹, YAO Guo-hua²

1. Department of Pediatrics, Sino-singapore Eco-city Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China

2. Department of Respiratory, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Xiaer Xiaoji Zhike Oral Liquid combined with procaterol in treatment of cough variant asthma in children. **Methods** 86 Children with cough variant asthma in Sino-singapore Eco-city Hospital of Tianjin Medical University from March 2018 to March 2019 were divided into control group (43 cases) and treatment group (43 cases) according to the difference of medication. Patients in the control group were *po* administered with Procaterol Hydrochloride Oral Solution, 1 — 3 years old, 2 mL/time, 4 — 6 years old, 2.5 mL/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaer Xiaoji Zhike Oral Liquid on the basis of control group, 1 — 2 years old, 10 mL/time; 3 — 4 years old, 15 mL/time; over 5 years old, 20 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of LCQ score, C-ACT score, MARS-A score, FEV1, PEF, and serological indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.40% and 97.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, LCQ score, C-ACT score, MARS-A score, FEV1, and PEF in two groups were significantly increased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). After treatment, LCQ score, C-ACT score, MARS-A score, FEV1, and PEF in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there

收稿日期: 2019-02-04

作者简介: 刘冬岩, 主治医师, 研究方向是小儿呼吸系统尤其擅长小儿慢性咳嗽的诊治。E-mail: Liudongyanyan@sohu.com

were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TIMP-1, IL-6, TNF- α , and CysLTs in two groups were significantly decreased, but IL-2 and IFN- γ were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, TIMP-1, IL-6, TNF- α , and CysLTs in the treatment group were lower than those in the control group, but IL-2 and IFN- γ were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoe Xiaoji Zhike Oral Liquid combined with procaterol has significant effect in treatment of cough variant asthma in children, and can effectively improve the clinical symptoms, improve the pulmonary function and life quality of children, and improve the cytokines level in the body, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiaoe Xiaoji Zhike Oral Liquid; Procaterol Hydrochloride Oral Solution; cough variant asthma; LCQ score; C-ACT score; MARS-A score; FEV1; PEF; TIMP-1; IL-6; TNF- α ; CysLTs

咳嗽变异性哮喘是小儿呼吸系统常见的一种疾病,临床以起病快、发病急、易反复发作为主要特征,并以胸闷、喘息、咳嗽等为主要表现,是多种因素所致的慢性气道炎症反应,对患儿的生长发育有着严重影响^[1]。因此,有效治疗措施是非常重要的。丙卡特罗具有扩张支气管、抗过敏、促进呼吸道纤毛运动、抑制由运动诱发的哮喘、抑制组胺释放等作用^[2]。小儿消积止咳口服液是具有清热疏肺、消积止咳的功效^[3]。因此,本研究采用小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗咳嗽变异性哮喘患儿,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年3月—2019年3月在天津医科大学中新生态城医院进行治疗的86例咳嗽变异性哮喘患儿为研究对象,其中男45例,女41例;年龄1~6岁,平均 (3.75 ± 0.26) 岁;病程1~16个月,平均 (8.34 ± 1.27) 个月。入组者均符合咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[4]。

排除标准 (1)伴有严重肝肾功能异常者;(2)对药物成分过敏者;(3)伴有肺肿瘤、气道异物及肺结核等疾病者;(4)正在使用儿茶酚胺制剂治疗者;(5)伴有全身严重感染者;(6)伴有精神疾病者;(7)伴有肺炎、肺气肿、肺大泡的疾病者;(8)正在接受其他方案治疗者;(9)病情加重需更改治疗方案者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

小儿消积止咳口服液由鲁南厚普制药有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号180109;盐酸丙卡特罗口服溶液由广东大冢制药有限公司生产,规格30 mL:0.15 mg,产品批号180207。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将所有患者分为对照组(43例)和治疗组(43例)。其中对照组男22例,女

21例;年龄1~6岁,平均 (3.62 ± 0.15) 岁;病程1~15个月,平均 (8.23 ± 1.14) 个月。治疗组男23例,女20例;年龄1~6岁,平均 (3.86 ± 0.34) 岁;病程1~16个月,平均 (8.52 ± 1.38) 个月。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

纳入者均雾化吸入、抗感染、化痰等常规治疗。对照组口服盐酸丙卡特罗口服溶液,1~3岁,2 mL/次,4~6岁,2.5 mL/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿消积止咳口服液,1~2岁,10 mL/次,3~4岁,15 mL/次;5岁以上,20 mL/次;3次/d。两组均治疗2周后进行效果对比。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶有轻度发作不需用药即可缓解。一秒用力呼气容积(FEV1)[或最大呼气流量(PEF)]增加量 $>35\%$,或治疗后FEV1(或PEF) $\geq 80\%$ 预计值。PEF昼夜波动率 $<20\%$ 。显效:哮喘发作较治疗前明显减轻,FEV1(或PEF)增加量范围 $25\% \sim 35\%$,或治疗后FEV1(或PEF)达到预计值的 $60\% \sim 79\%$,PEF昼夜波动率 $<20\%$,仍需糖皮质激素或支气管扩张剂。好转:哮喘症状有所减轻,FEV1(或PEF)增加量 $15\% \sim 24\%$,仍需糖皮质激素和(或)支气管扩张剂。无效:临床症状和FEV1(或PEF)测定值无改善或反而加重。

总有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 LCQ评分^[5] 包括社会生活、心理、生理3个领域,分数3~21分,分数越高表示咳嗽对于患者生活质量的影响越小。C-ACT评分^[6] 共有7大项,前4项由受测患儿填写,后3项由患儿家长填写,满分为27分,分数越高,代表症状控制越好。MARS-A评分^[7] 包含10个条目,每个条目1~5分,平均分为条目总分/10,如平均分 ≥ 4.5

分则代表依从性良好, <4.5 分则代表依从性较差。

1.5.2 血清学指标 抽取患者空腹静脉血约 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 放置于-70 °C 的冰箱中待测, 采用 ELISA 法测定人组织金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人半胱氨酰白三烯 (CysLTs)、白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平, 所有操作均严格按照说明术进行。

1.5.3 肺功能指标 使用肺通气量测量仪检测 FEV1、PEF。

1.6 不良反应

对药物相关的低血钾、过敏、失眠、头痛、胃肠道不适等药物相关反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组临床症候积分、LCQ 评分、C-ACT 评分、MARS-A 评分, 血清 TIMP-1、IL-6、TNF- α 、CysLTs、IL-2、IFN- γ 、FEV1、PEF 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 检验; 总有效率采用百分率表示, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效评价

治疗后, 对照组临床控制 21 例, 显效 12 例, 好转 2 例, 总有效率是 81.40%; 治疗组临床控制 30 例, 显效 7 例, 好转 5 例, 总有效率是 97.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关积分比较

治疗后, 两组 LCQ 评分、C-ACT 评分、MARS-A 评分均较治疗前显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 TIMP-1、IL-6、TNF- α 、CysLTs 水平均较治疗前显著下降, 而 IL-2、IFN- γ 均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	21	12	2	8	81.40
治疗	43	30	7	5	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LCQ 评分		C-ACT 评分		MARS-A 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	11.38 $\pm$ 1.33	16.45 $\pm$ 1.52*	18.88 $\pm$ 1.62	23.53 $\pm$ 2.16*	2.12 $\pm$ 0.57	4.12 $\pm$ 0.63*
治疗	43	11.35 $\pm$ 1.37	19.72 $\pm$ 1.65* [▲]	18.85 $\pm$ 1.67	26.32 $\pm$ 2.27* [▲]	2.16 $\pm$ 0.54	5.68 $\pm$ 0.67* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	CysLTs/(ng·mL ⁻¹)	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	264.62 $\pm$ 15.43	246.79 $\pm$ 12.54	135.78 $\pm$ 17.24	51.65 $\pm$ 6.45	54.07 $\pm$ 7.29	11.35 $\pm$ 1.47
		治疗后	123.57 $\pm$ 8.57*	85.34 $\pm$ 9.27*	122.45 $\pm$ 11.32*	38.53 $\pm$ 4.27*	66.25 $\pm$ 8.47*	19.46 $\pm$ 2.18*
治疗	43	治疗前	264.58 $\pm$ 15.37	246.74 $\pm$ 12.52	135.75 $\pm$ 17.27	51.63 $\pm$ 6.42	54.04 $\pm$ 7.25	11.32 $\pm$ 1.43
		治疗后	96.35 $\pm$ 8.34* [▲]	55.27 $\pm$ 9.14* [▲]	95.47 $\pm$ 11.26* [▲]	30.27 $\pm$ 4.15* [▲]	80.37 $\pm$ 8.53* [▲]	26.88 $\pm$ 2.75

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

2.4 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV1、PEF 均较治疗前显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 治疗后, 治疗组 FEV1、PEF 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/L		PEF/(L·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	1.35 ± 0.28	2.14 ± 0.32*	60.65 ± 5.76	74.82 ± 6.25*
治疗	43	1.32 ± 0.26	2.82 ± 0.35*▲	60.63 ± 5.74	82.14 ± 6.37*▲

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

2.5 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是一种以慢性咳嗽为主要表现的一种特别类型哮喘, 主要以夜间咳嗽、刺激性干咳为主要特点, 常被误诊为慢性咳嗽而耽误治疗, 在我国该病占慢性咳嗽的 14%~33%^[8], 常规的抗生素和止咳化痰药物对其效果不佳, 对患儿的身心健康有严重影响, 所以对本病的诊断及治疗备受重视。

丙卡特罗是 β_2 受体激动剂, 具有扩张支气管、抗过敏、促进呼吸道纤毛运动、抑制由运动诱发的哮喘、抑制组胺释放等作用, 有着良好的平喘、祛痰、镇咳效果^[2]。小儿消积止咳口服液是由炒山楂、炒莱菔子、连翘、瓜蒌、槟榔、炒葶苈子、蜜枇杷叶、蝉蜕、枳实及桔梗制成的中药制剂, 具有清热疏肺、消积止咳的作用^[3]。因此, 本研究对咳嗽变异性哮喘患儿采用小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗, 取得了满意效果。

咳嗽变异性哮喘是一种慢性气道炎症反应性疾病, 与机体细胞因子间有着密切关系。气道的重塑与机体细胞外基质 (ECM) 降解程度间有着密切关系, TIMP-1 有抑制及促进 ECM 降解的作用, 进而对 ECM 的代谢进行调节, 因此检测该因子可判断 ECM 的程度^[9]。IL-6 为促炎因子的一种, 有着加重炎症反应的作用^[10]。TNF- α 是促炎因子的一种, 在机体发生炎症反生中发挥启动因子的作用^[11]。CysLTs 是强烈致炎因子, 在哮喘和气道炎症病理过程中有着重要作用^[12]。IL-2 是由 Th1 细胞分泌的抗炎因子, 对炎症反应有着下调作用^[13]。IFN- γ 是一种多功能细胞因子, 对细胞生长、分化和调节机体免疫力有着重要作用^[14]。本研究, 治疗后, 两组血

清 TIMP-1、IL-6、TNF- α 、CysLTs 水平均下降, IL-2、IFN- γ 水平均增高, 且治疗组最著 ($P < 0.05$)。说明, 咳嗽变异性哮喘患儿采用小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外, 经治疗, 对照组有效率为 81.40%, 显著低于治疗组 (97.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 LCQ 评分、C-ACT 评分、MARS-A 评分均显著增高, 且治疗组最为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FEV1、PEF 均增高, 且治疗组最为显著 ($P < 0.05$)。说明小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘效果显著。

综上所述, 小儿消积止咳口服液联合丙卡特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效, 可有效改善患儿的临床症状, 改善患儿肺功能和生活质量, 改善机体细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵一菊, 肖正伦. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2067.
- [2] 王先东, 吴春涛. 盐酸丙卡特罗联合酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果 [J]. 当代医学, 2015, 21(11): 138-139.
- [3] 梁 刚, 陈 立, 周彦池, 等. 小儿消积止咳口服液对慢性咳嗽患儿症状改善及体液免疫功能的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3043-3045.
- [4] 中华医学会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132-138.
- [5] Birring S S, Prudon B, Carr A J, et al. Development of asymp-tom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [J]. Thorax, 2003, 58(4): 339-343.
- [6] 吴诗华, 林常青, 李 宁. C-ACT 测试量表与一氧化氮

- 测定在儿童支气管哮喘病情控制程度评价中的作用 [J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(5): 542-543.
- [7] 田庆秀, 余丽君. 中文版支气管哮喘用药依从性量表的信效度检验 [J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5): 621-624.
- [8] 李斌恺, 赖克方. 慢性咳嗽的流行病学 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(1): 62-66.
- [9] 韩沛君, 鲍文华, 孙云晖, 等. 血清 TIMP-1 水平与支气管哮喘的相关性研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(3): 131-133.
- [10] 杨璐瑜. 哮喘患者血清 IL-6, TNF- α , IL-10 表达变化与气道炎症的关系探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1389-1391.
- [11] 曾 静, 靳 蓉, 陈 敏, 等. 血清 IL-8、IgE、TNF- α 和外周血 EOS 水平在儿童哮喘中的表达及意义 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6): 604-606.
- [12] 李兰, 王智斌, 李敏, 等. 毛细支气管炎患儿血清半胱氨酰白三烯测定的临床意义 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 4(5): 390-391.
- [13] 刘冬松, 刘安兵, 陈岳明. IL-2 及 IL-2R α 基因多态性与汉族儿童支气管哮喘的关联 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(18): 38-42.
- [14] 齐伟翠, 张宇虹. 咳嗽变异性哮喘患者治疗前后血清白介素-4 和 γ -干扰素水平的变化 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(29): 158-160.