

特布他林联合炎琥宁治疗支原体肺炎患儿的临床效果

张平如¹, 张国来²

1. 涟水县人民医院 儿科, 江苏 涟水 223400

2. 淮安市妇幼保健院 儿科, 江苏 淮安 223002

摘要: **目的** 探讨硫酸特布他林注射液联合注射用炎琥宁治疗对支原体肺炎患儿的疗效及血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平的影响。**方法** 以2016年1月—2017年12月在涟水县人民医院接受治疗的96例支原体感染的肺炎患儿为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组各48例。对照组患儿静脉滴注注射用炎琥宁,5~10 mg/kg的剂量加入10%葡萄糖溶液55~250 mL中,1次/d;观察组在对照组基础上联合硫酸特布他林注射液进行治疗。观察两组的临床疗效、相关症状及体征消失时间、住院时间以及治疗前后炎症因子、G-CSF、MCP-1的水平变化。**结果** 治疗后,观察组总有效率为93.75%,明显高于对照组的总有效率77.08%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组的相关症状及体征消失时间以及住院时间明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、干扰素- γ (IFN- γ)、C反应蛋白(CRP)水平显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后观察组各炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者G-CSF和MCP-1水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者G-CSF和MCP-1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** 硫酸特布他林注射液联合注射用炎琥宁治疗小儿支原体肺炎可明显改善患者的临床症状,降低炎症因子以及血清G-CSF与MCP-1水平。

关键词: 硫酸特布他林注射液;注射用炎琥宁;支原体肺炎;粒细胞集落刺激因子;单核细胞趋化蛋白1

中图分类号: R985

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)08-1600-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.022

Clinical effect of terbutaline combined with potassium sodium pehydroandrographolide succinate in treatment of children with mycoplasma pneumonia

ZHANG Pingru¹, ZHANG Guolai²

1. Department of Pediatrics, Lianshui County People's Hospital, Lianshui 223400, China

2. Department of Pediatrics, Huai'an Maternal and Child Health Hospital, Huai'an 223002, China

Abstract: **Objective** To investigate the influence of Terbutaline Sulfate Injection combined with Potassium Sodium Pehydroandrographolide Succinate for Injection on the expressions G-CSF and MCP-1 in treatment of children with mycoplasma pneumonia. **Methods** Children (96 cases) with mycoplasma pneumonia in Lianshui County People's Hospital from January 2016 to December 2017 were randomly divided into control (48 cases) and observation (48 cases) groups. Children in the control group were given Potassium Sodium Pehydroandrographolide Succinate for Injection, 5 — 10 mg/kg added into 10% Glucose Solution 55 — 250 mL, once daily. Observation group was given Terbutaline Sulfate Injection on the basis of control group. Clinical efficacy, disappeared time of related symptoms and signs, hospitalization time, the changes of cytokines, G-CSF and MCP-1 levels before and after treatment in two groups were observed. **Results** After treatment, the effective rate in observation group was 93.75%, which was significantly higher than 77.08% in control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappeared time of related symptoms and signs, and hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, IFN- γ , and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2019-01-14

第一作者: 张平如(1962—),男,主任医师,本科,研究方向为儿科。Tel: 13770365309

same group ($P < 0.05$). After treatment, serum inflammatory factors in the observation group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of G-CSF and MCP-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of G-CSF and MCP-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Terbutaline Sulfate Injection combined with Potassium Sodium Pehydroandroandrographolide Succinate for Injection can effectively improve the clinical efficacy, and decrease the inflammatory factors, G-CSF and MCP-1 levels

Key words: Terbutaline Sulfate Injection; Potassium Sodium Pehydroandroandrographolide Succinate for Injection; mycoplasma pneumonia; G-CSF; MCP-1

小儿支原体肺炎是一种常见的由肺炎支原体(MP)感染所导致的呼吸道疾病,其临床特点主要有剧烈咳嗽、发热,胸部X线片可见胸腔积液、肺实变、肺不张等现象,甚至可导致肺外多系统损伤^[1-3]。炎琥宁具有抗菌、抗病毒、调节免疫功能的作用^[4],特步他林是一种 β_2 受体兴奋剂,可舒张支气管平滑肌,同时稳定肥大细胞,减少炎症因子的释放^[5-6]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是一种糖蛋白,可刺激粒细胞成熟、促进粒系祖细胞增殖与分化,在抗感染非特异性细胞免疫中具有重要作用。单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)可趋化、激活炎症因子,两者水平均在支原体肺炎患儿血清中明显升高^[7-8],其表达水平与小儿支原体肺炎的严重程度呈正相关。本研究拟观察硫酸特布他林注射液联合注射用炎琥宁治疗小儿支原体肺炎的临床疗效以及对患儿血清炎症因子及G-CSF和MCP-1的影响,为临床应用提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以2016年1月—2017年12月在涟水县人民医院接受治疗的96例支原体感染的肺炎患儿为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,各48例。其中对照组男22例,女26例;年龄2~14岁,平均年龄 (5.7 ± 1.3) d;病程1~8d,平均病程 (3.2 ± 0.7) d。观察组男25例,女23例;年龄3~13岁,平均年龄 (5.6 ± 1.2) 岁;病程1~8d,平均病程 (3.1 ± 0.8) d。经统计,两组在性别、年龄、病程上差异无统计学意义,本研究经本院伦理委员会审核批准(伦理批号:KY-2016-01),患儿家属均同意本研究方案并签订知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)患者年龄在2~14岁;(2)符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》(2015年版)^[9]。

排除标准:(1)心、肝、肾等重要脏器功能严重

受损;(2)对本研究使用药物过敏;(3)近期曾应用糖皮质激素或其他抗菌药物;(4)不能严格按照要求配合本研究。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予大环内酯类抗生素基础治疗。对照组患儿以注射用炎琥宁(安徽宏业药业有限公司生产,国药准字H20064442,规格200 mg/瓶,生产批号20151107)每次5~10 mg/kg的剂量加入10%葡萄糖溶液55~250 mL中静脉滴注,1次/d;观察组在对照组基础上以硫酸特布他林注射液(成都华宇制药有限公司生产,国药准字H20010704,规格1 mL:0.25 mg,生产批号151207),2.5 mg加入5 mL生理盐水中雾化吸入,氧流量6~8 L/min,10~15 min/次,2次/d,雾化后喂其温开水,雾管及面罩均为一次性物品,以避免发生交叉感染,两组疗程均为2周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 痊愈:治疗后咳嗽、咳痰、肺部啰音等症状消失,体温恢复正常,胸片复查无异常。好转:治疗后临床症状减轻,胸片复查示肺部阴影好转或部分消失。无效:临床主要症状和体征均未改善甚至加重。

总有效率=(痊愈+好转)/总例数

1.4.2 症状及体征消失时间 记录两组患儿的主要症状及体征(发热、咳嗽、咳痰、啰音、憋喘)消失时间及住院时间。

1.4.3 血清炎症因子水平 分别于治疗前后抽取患儿静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min后取血清-80℃保存。用ELISA法检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、干扰素- γ (IFN- γ)、C反应蛋白(CRP)水平并进行比较,试剂盒为上海劲马生物科技有限公司产品,严格按照说明进行操作。

1.4.4 血清G-CSF、MCP-1水平 分别于治疗前后抽取患儿静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min后取血清-80℃保存。用ELISA法检测两组患者血清粒

细胞集落刺激因子(G-CSF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达水平并进行比较,试剂盒为上海劲马生物科技有限公司产品,严格按照说明进行操作。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计分析软件进行数据分析。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验和秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床总有效率比较

治疗后,对照组痊愈12例,好转25例,无效11例,总有效率为77.08%;观察组痊愈19例,好转26例,无效3例,总有效率为93.75%,两组总有效率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、体征消失时间及住院时间比较

治疗后,观察组患者的退热时间、咳嗽消失时

间、啰音消失时间以及住院时间明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者临床症状、体征消失时间及住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms, signs and hospitalization time between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/ d	咳嗽消失 时间/d	啰音消失 时间/d	住院时 间/d
对照	48	5.64±1.57	10.74±2.11	5.54±1.02	13.1±1.6
观察	48	4.53±0.89*	6.56±1.43*	4.32±0.67*	8.3±1.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清各项指标无明显差异无统计学意义;治疗后,两组患者IL-6、IL-8、IFN- γ 和CRP水平明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者血清炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组G-CSF和MCP-1比较

治疗前,两组患者血清G-CSF及MCP-1水平无明显差异无统计学意义;治疗后,两组G-CSF及MCP-1水平明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者G-CSF及MCP-1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。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	12	25	11	77.08
观察	48	19	26	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·L ⁻¹)	IL-8/(pg·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	239.68±35.76	0.293±0.07	1.18±0.19	70.4±17.9
		治疗后	128.63±30.68*	0.201±0.07*	0.83±0.18*	24.3±9.1*
观察	48	治疗前	238.43±32.12	0.287±0.08	1.16±0.21	69.3±18.7
		治疗后	108.94±23.36**	0.134±0.06**	0.56±0.17**	11.8±4.23**

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 两组患者G-CSF、MCP-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on G-CSF and MCP-1 between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	G-CSF/(pg·mL ⁻¹)		MCP-1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	159.63±19.32	96.78±10.45*	176.83±20.78	92.45±12.47*
观察	48	161.82±18.37	49.46±7.48**	177.96±21.76	50.68±10.65**

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 不良反应观察

治疗期间,观察组患者出现1例呕吐,2例恶心;对照组出现1例呕吐,1例恶心。比较两组患者不良反应发生情况无统计学意义。

3 讨论

MP介于病毒和细菌之间,是儿童社区获得性呼吸道感染常见病原菌,主要经直接接触和呼吸道飞沫传播。MP可吸附于呼吸道纤毛上皮细胞受体上,并分泌毒素,导致上皮细胞损伤,其感染可导致肺部实变和间质性改变,多有痰多、喘息、呼吸困难等临床症状^[10]。由于肺炎支原体缺少细胞壁,对头孢类和青霉素类抗菌药并不敏感,且四环素类和喹诺酮类抗生素用于儿童具有一定限制,所以目前临床上主要应用大环内酯类药物治疗小儿支原体肺炎,但由于近年来抗生素在临床上的滥用,导致支原体产生耐药性,临床疗效大打折扣^[11]。目前支原体肺炎发病机制尚不明确,可能与免疫炎症反应、细胞损伤以及支原体的毒性作用有关^[12]。因此,如何稳定免疫系统,缓解炎症状态是目前临床治疗小儿支原体肺炎的研究热点。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者总有效率为93.75%,明显高于对照组的77.08%($P<0.05$),且观察组患者的退热时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间以及住院时间明显低于对照组($P<0.05$)。说明特布他林联合炎琥宁能够显著改善患者的临床症状,并且起效更快,效果更强。分析认为,炎琥宁能通过降低支原体肺炎患儿早期炎症反应时毛细血管的通透性,抑制炎症渗出及水肿,同时可增强中性粒细胞吞噬功能,进而改善患儿机体的免疫状态。而特布他林是 β_2 受体激动剂能够舒张支气管平滑肌,可增加支气管内的纤毛运动,同时还能够稳定肥大细胞,改善气道水肿,改善肺功能^[5]。此外在炎琥宁的基础上氧气驱动特布他林雾化吸入,能更大面积接触呼吸系统的病变组织,迅速发挥特布他林与炎琥宁的药效^[13],从而进一步改善患者临床症状。

G-CSF是一种糖蛋白,主要由内毒素、肿瘤坏死因子Q(TNF-Q)、单核细胞和INF-7可活化单核巨噬细胞产生,可刺激粒细胞成熟、促进粒系祖细胞增殖与分化,增强中性粒细胞其氧化应激作用,并提高中性粒细胞的存活能力,缓解其凋亡,在抗感染非特异性细胞免疫中具有重要作用。G-CSF水平可在机体受到细菌感染时急剧上升,可作为机体是否受到细菌感染的重要诊断依据^[14,15]。MCP-1

又称趋化因子CCL-2,成纤维细胞、单核细胞、淋巴细胞和巨噬细胞可在机体发生炎症时大量分泌MCP-1,其可特异性趋化单核细胞,激活单核-巨噬细胞释放溶酶体酶,产生IL-6等炎症因子,引发组织损伤。李锦等^[8]发现,重症支原体肺炎患儿其血清MCP-1水平较普通型支原体肺炎患儿显著升高,因此,MCP-1可作为监测支原体肺炎严重程度的又一辅助指标。本研究中,治疗后两组IL-6、IL-8、IFN- γ 、CRP等炎症因子水平明显低于治疗前,并且观察组的表达水平显著低于对照组。这说明相比较于炎琥宁单药治疗,特布他林联合炎琥宁能够更显著地降低炎症因子的表达水平。并且本文的进一步研究结果显示两组患者治疗后G-CSF与MCP-1水平明显低于治疗前($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。结合前人的研究结果推测,特布他林是一种短效 β_2 受体兴奋剂,可预防和抑制由白三烯所导致的血管通透性增加、支气管痉挛以及嗜酸性粒细胞浸润,抑制由内源性介质所引起的水肿,从而缓解气道炎症,降低气道阻力,进而改善肺功能;同时特布他林联合炎琥宁还能够降低G-CSF与MCP-1的表达水平,进而抑制IL-6等炎症因子的表达水平,减轻对气道组织的损伤,缓解支原体肺炎患儿的炎症状态。

综上所述,硫酸特布他林注射液联合注射用炎琥宁治疗小儿支原体肺炎能够明显改善患者临床症状,降低患儿血清炎症因子水平以及G-CSF与MCP-1水平,提高临床疗效。

参考文献

- [1] 梅淑芬,金海丽,王孙尧,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎临床特点分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 129-132.
- [2] 王迎春,周学蓉,刘玉琴,等. 阿奇霉素药物不良反应/事件报告相关因素的分析[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(1): 73-75.
- [3] 丁之洁. 阿奇霉素安全性及应用评价[J]. 世界临床药物, 2013, 34(3): 185-188.
- [4] 钟秀梅,邓焰,楚雪梅,等. 炎琥宁治疗对支原体肺炎患儿血清炎症因子和免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(9): 1262-1264.
- [5] 弓育梅,李健,梅鹏. 阿奇霉素联合特布他林雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 159-161.
- [6] Simpson A J, Bood J R, Anderson S D, et al. A standard, single dose of inhaled terbutaline attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction and mast cell activation in

- athletes [J]. Appl Physiol, 2016, 120(9): 1011-1017.
- [7] 龙欣, 黄梁镔. G-CSF、sIL-2R及CRP水平在肺炎患儿血清中的变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(23): 3442-3443, 3446.
- [8] 李锦, 王金虎, 郭瑞雪, 等. 肺炎支原体感染儿童血清MCP-1与IL-10水平及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 656-659.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, «中华实用儿科临床杂志»编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版) [J]. 2015, 30(17): 1304-1308.
- [10] 冯慧, 蒲向阳, 钟琴, 等. 新生儿肺炎支原体肺炎和沙眼衣原体肺炎临床对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(6): 447-452.
- [11] 辛德莉. 儿童肺炎支原体肺炎的治疗策略 [J]. 医学与哲学, 2018, 39(1B): 8-11.
- [12] 詹峰, 钟冲. 不同年龄儿童肺炎支原体肺炎的临床特点分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1253-1259.
- [13] 陈峰, 安媛. 特布他林雾化吸入辅助盐酸氨溴索治疗小儿重症肺炎临床效果评价 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 115-118.
- [14] Mehta H M, Malandra M, Corey S J. G-CSF and GM-CSF in neutropenia [J]. J Immunol, 2015, 195(4): 1341-1349.
- [15] 夏利, 贾钦尧, 朱书瑶, 等. sB7-H3、G-CSF在肺炎支原体肺炎患儿血清中的表达及其临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(3): 511-514.