

丙酸氟替卡松联合阿奇霉素对肺炎支原体感染所致慢性咳嗽儿童的肺功能、呼出气一氧化氮和炎症因子的影响

王亚君¹, 喜雷¹, 齐孟瑚¹, 常丽², 卢旭^{1*}

1. 北京市通州区妇幼保健院 普儿科, 北京 101100

2. 首都儿科研究所附属儿童医院 呼吸内科, 北京 100020

摘要: **目的** 探讨丙酸氟替卡松联合阿奇霉素对肺炎支原体感染所致慢性咳嗽患者的肺功能、呼出一氧化氮 (FeNO) 和炎症因子的影响。**方法** 选取在2018年3月—2019年3月就诊于北京市通州区妇幼保健院普儿科门诊的肺炎支原体感染所致慢性咳嗽的患儿96例作为对象, 随机将患儿分为对照组 ($n=48$ 例) 和观察组 ($n=48$ 例)。对照组口服阿奇霉素干混悬剂, 10 mg/(kg·d), 连续服用3 d, 停药4 d, 视为1个疗程, 连续治疗2个疗程。观察组在对照组基础上联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗, 丙酸氟替卡松吸入气雾剂连接储雾罐雾化, 100 μ g/次, 早晚各1次, 连续治疗14 d。比较两组患者治疗前后的肺功能、FeNO、炎症因子及药物安全性。**结果** 治疗后, 两组肺功能1s用力呼气容积 (FEV₁)、肺活量 (FVC) 水平高于治疗前 ($P<0.05$); 观察组 FEV₁/FVC 水平低于治疗前 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 水平高于对照组 ($P<0.05$)。两组治疗后 FeNO、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前 ($P<0.05$); 观察组治疗后 FeNO、IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组用药治疗过程中不良反应发生率无统计学意义。**结论** 丙酸氟替卡松联合阿奇霉素用于肺炎支原体感染所致小儿慢性咳嗽能提高患儿肺功能水平, 能降低 FeNO 及炎症因子水平, 药物安全性较高, 值得推广应用。

关键词: 丙酸氟替卡松; 阿奇霉素; 肺炎支原体; 慢性咳嗽; 肺功能; 呼出一氧化氮; 炎症因子

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 04-0734-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.027

Effects of fluticasone propionate combined with azithromycin on lung function, exhaled nitric oxide, and inflammatory factors in children with chronic cough caused by mycoplasma pneumoniae infection

WANG Yajun¹, XI Lei¹, QI Menghu¹, CHANG Li², LU Xu¹

1. Department of Pediatrics, Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing, Beijing 101100, China

2. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Abstract: Objective To investigate the effect of fluticasone propionate combined with azithromycin on patients with chronic cough caused by mycoplasma pneumoniae, and its effect on lung function, FeNO, and inflammatory factors. **Methods** A total of 96 children with chronic cough caused by mycoplasma pneumoniae infection in Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing from March 2018 to March 2019 were selected as subjects, and they were randomly divided into control group (48 cases) and observation group (48 cases). Children in the control group were *po* administered with Azithromycin for Suspension, 10 mg/(kg·d) for 3 consecutive days, and the drug was discontinued for 4 days, which was considered as 1 course of treatment, and children were treated for 2 courses. Children in the observation group was treated with Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol on the basis of the control group. Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol was connected to the storage tank and atomized 100 μ g/time, one time in the morning and one time in the evening for 14 d. After treatment, the levels of lung function, FeNO, inflammatory factors, and drug safety in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the levels of FEV₁, FVC in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), FEV₁/FVC in the observation group were decreased ($P < 0.05$), and the levels of FEV₁,

收稿日期: 2020-01-07

基金项目: 北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-69)

第一作者: 王亚君(1980—),男,汉族,山西朔州人,本科,主治医师,从事儿童呼吸哮喘研究工作。

*通信作者: 卢旭(1975—),女,汉族,河北徐水人,硕士,主任医师,从事儿童呼吸哮喘工作。

FVC, and FEV1/FVC in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, FeNO, IL-6, and TNF- α levels in two groups were significantly decreased, and the levels of FeNO, IL-6, and TNF- α were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during the treatment of the two groups was not statistically significant. **Conclusion** Fluticasone propionate combined with azithromycin for chronic cough caused by mycoplasma pneumoniae infection in children can improve the level of lung function, reduce the level of FeNO and inflammatory factors, the drug is safe and worthy of promotion.

Key words: fluticasone propionate; azithromycin; mycoplasma pneumoniae; chronic cough; lung function; FeNO; inflammatory factors

咳嗽是人体的保护、防御机制,能有效的阻止异物进入支气管,亦可及时清除支气管内的残留物、分泌物,降低呼吸道感染发生率。咳嗽诱因较多,任何病因引起的呼吸道急、慢性炎症均能引起咳嗽,且临床上根据病程分为急性咳嗽、亚急性咳嗽与慢性咳嗽^[1]。小儿慢性咳嗽(病程>4周)临床诊断时应考虑年龄因素,常见病因包括:感染后咳嗽、咳嗽变异性哮喘、上气道综合征等,且不同诱因引起的咳嗽临床表现存在一定差异性^[2]。目前,临床上对于小儿肺炎支原体感染后所致慢性咳嗽无规范治疗方法,常规方法以阿奇霉素治疗为主,能获得较高的局部药物浓度,发挥良好的效果^[3]。但是,长时间给予阿奇霉素远期效果不佳,且治疗后复发率较高。丙酸氟替卡松则能发挥抗炎、降低气道高反应性,与糖皮质激素受体具有较高的亲和力,亦可发挥局部抗炎作用^[4]。因此,本研究以肺炎支原体感染所致小儿慢性咳嗽患者作为对象,探讨丙酸氟替卡松联合阿奇霉素对其临床治疗效果及对肺功能、呼出一氧化氮(FeNO)和炎症因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在2018年3月—2019年3月就诊于北京市通州区妇幼保健院普儿科门诊的肺炎支原体感染所致慢性咳嗽的患儿96例作为对象,其中男51例,女45例;年龄2~12岁,平均(6.75±0.56)岁;病程5~8周,平均(6.79±0.51)周。

纳入标准:(1)符合小儿慢性咳嗽中肺炎支原体感染后咳嗽诊断标准^[5],均经肺炎支原体检测、胸片检查确诊;肺炎支原体抗体检测方法属明胶颗粒凝集试验,试剂由日本富士瑞必欧株式会社提供。认为存在肺炎支原体感染的判定:单次肺炎支原体抗体滴度 $\geq 1:160$ 或者恢复期和急性期肺炎支原体抗体滴度呈4倍或4倍以上增高或减低时都可确诊;肺炎支原体核酸检测使用的是实时荧光核酸恒温双扩增检测(SAT)技术(武汉中帜科技股份有限公司提供),检测阳性是认为属肺炎支原体活动期

感染。(2)符合阿奇霉素/丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗适应证,且患者均可耐受。

排除标准:(1)合并血液系统疾病或伴有器质性疾病者;(2)合并先天性心脏病、原发性免疫缺陷及呼吸道畸形者;(3)伴有自身免疫系统疾病、近期给予免疫增强剂者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机将患儿分为对照组($n=48$ 例)和观察组($n=48$ 例)。对照组男25例,女23例;年龄3~9岁,平均年龄(6.78±0.61)岁;平均病程(6.74±0.49)周。观察组男26例,女22例;年龄3~8岁,平均年龄(6.72±0.58)岁,平均病程(6.81±0.53)周。本研究得到医院伦理委员会批准,患儿家属均签署同意书,两组一般资料无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿奇霉素干混悬剂(辉瑞制药有限公司,规格0.1g,批号20174792)治疗,10mg/(kg·d),连续服用3d,停药4d,视为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察组在对照组基础上联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂(葛兰素史克制药有限公司,规格50 μ g/揆,生产批号20174837)治疗,丙酸氟替卡松吸入气雾剂连接储雾罐雾化治疗,100 μ g/次,早晚各1次,吸入后常规漱口、洗脸,连续治疗14d。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 两组用药前后采用肺功能测定仪(德国Jager)测定患者1s用力呼气容积(FEV1)、肺活量(FVC)、FEV1/FVC水平。

1.3.2 FeNO水平 两组用药后采用一氧化氮检测分析仪(北京佰恩联合科技发展有限公司,型号ANALYZER CLD 88 sp with DENOX 88)检测FeNO水平。按照说明书操作,其中5岁以上采用一口气呼出气一氧化氮检测方法,正常值5~25ppb。

1.3.3 炎症因子 两组治疗前、治疗后次日取患儿外周血3mL,采用ELSA法完成患者白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)测定。

1.3.4 药物安全性 记录两组患儿治疗过程中恶心呕吐、鼻出血、声音嘶哑、支气管痉挛及肝肾异常发生率。

1.4 统计分析

使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 近似正态的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 两独立样本间均数比较采用 t 检验, 重复测量设计采用方差分析; 非正态的计量资料以中位数和四分位数间距进行统计描述, 差异性检验采用非参数检验; 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验, 采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组肺功能比较

治疗后, 两组肺功能 FEV₁、FVC 水平高于治疗

前 ($P < 0.05$); 观察组患者 FEV₁/FVC 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 FeNO 及炎症因子水平比较

两组治疗后 FeNO、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 FeNO、IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

两组用药治疗过程中不良反应发生率无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV ₁ /L		FVC/L		FEV ₁ /FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	1.63±0.25	2.14±0.29*	2.69±0.43	3.18±0.35*	62.26±6.34	54.08±7.56*
观察	48	1.62±0.24	2.58±0.33**	2.76±0.45	3.82±0.42**	63.09±6.17	60.42±7.36**

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 2 两组 FeNO 及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of FeNO and inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FeNO/ppb	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	43.31±5.36	20.15±2.17	15.33±3.36
		治疗后	34.29±4.34*	13.29±2.01*	10.39±2.15*
观察	48	治疗前	43.25±5.35	20.14±2.16	15.32±3.23
		治疗后	21.12±3.27**	8.46±1.05**	3.51±0.51**

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 两组安全性比较

Table 3 Comparison of security between two groups

组别	n/例	声音嘶哑/例	支气管痉挛/例	鼻出血/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	48	0	1	1	2	8.33
观察	48	1	0	0	1	4.17

3 讨论

肺炎支原体感染后所致慢性咳嗽好发于小儿人群中, 由于患儿机体免疫水平较低, 抵抗病原菌能力较差, 导致临床发生率较高。目前, 临床上以抗生素治疗为主, 能改善患儿症状, 但复发率较高^[6]。近年来, 丙酸氟替卡松吸入气雾剂在小儿慢性咳嗽患者中得到应用^[7]。本研究中, 观察组治疗后肺功能 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 说明丙酸氟替卡松吸入气雾剂能提高肺炎支原体感染所致小儿慢性咳嗽的患者肺功能

水平, 利于患者恢复。丙酸氟替卡松属于糖皮质激素类药物, 具有较强的抗炎、抗过敏作用, 能减轻患者症状, 控制病情发展。同时, 药物能与匹配的受体结合, 能发挥较强的局部抗炎作用, 可抑制磷脂酶 A 影响机体前列腺素、白三烯等炎性介质的合成, 从而发挥抗炎作用^[4]。此外, 丙酸氟替卡松临床使用时以吸入治疗为主, 药物更多的在肺部吸收, 能在肝脏迅速代谢为无活性代谢产物, 对周围脏器影响较小, 亦不会引起药物蓄积^[7]。本研究中, 两组用药治疗过程中不良反应发生率无统计学意义, 说

明丙酸氟替卡松吸入气雾剂用于小儿慢性咳嗽中肺炎支原体感染后咳嗽患者中安全性较高。

临床研究表明^[8],慢性咳嗽患儿发病后能刺激机体产生特异性抗体,并释放大量炎症因子,加剧病情发展。FeNO是一种能反映气道炎症的敏感非特异性指标,主要由气道细胞产生,具有检验快捷、安全及简单等优点,适用于小儿慢性咳嗽的诊断、预后评估中,能反映气道炎症水平^[9]。IL-6是人体中较为重要的白细胞因子,能与IL-1结合,促进T细胞增殖,亦可促进B细胞分化。TNF- α 则具有炎症介质作用,能抑制病毒的复制,杀伤病毒感染细胞^[10]。FeNO、IL-6及TNF- α 在正常人体中表达水平较低,但是小儿咳嗽变异性哮喘应激反应明显,能提高FeNO、IL-6及TNF- α 水平^[11]。本研究中,观察组患者治疗后,FeNO、IL-6及TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。因此,肺炎支原体感染所致小儿慢性咳嗽在治疗过程中应加强肺功能、FeNO水平测定,评估患者预后,善于根据测定结果调整治疗方案,促进患者早期恢复。

综上所述,将丙酸氟替卡松联合阿奇霉素用于肺炎支原体感染所致小儿慢性咳嗽能提高患儿肺功能水平,能降低FeNO及炎症因子水平,药物安全性较高,值得推广应用。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治

疗指南(2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.

- [2] 万莉雅, 范永琛. 小儿慢性咳嗽的常见病因及临床特点 [J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(6): 411-413.
- [3] 许全珍. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎临床疗效及安全性研究 [J]. 河北医学, 2013, 19(1): 120-122.
- [4] 张玉龙, 孙颖, 姚小青, 等. 喘嗽宁片联合丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2660-2663.
- [5] 诸福棠, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1185-1204.
- [6] 陈学高. 小儿支原体肺炎的诊治进展 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1246-1247.
- [7] 程志宏, 陈彩云. 丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童支原体感染引起的慢性咳嗽效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(10): 5-7.
- [8] 郑雪玲, 李文波, 郝建伟. 孟鲁司特钠口服联合布地奈德雾化吸入对咳嗽变异性哮喘患者肺功能及相关血清免疫指标水平的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(12): 1614-1615, 1618.
- [9] 季秀梅, 王凯旋, 陈菊萍, 等. 慢性咳嗽儿童呼出气一氧化氮检测的临床意义 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(15): 39-41.
- [10] 张东海. TNF- α 、IL-6及IL-10在肺炎支原体肺炎患儿血清中的表达及意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(12): 1283-1285.
- [11] 陈宏, 宋瑜欣, 于晓华, 等. 喜炎平联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及其对肺功能和炎症因子的影响 [J]. 医学综述, 2017, 23(12): 2461-2464.