

【临床评价】

醒脾养儿颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿牛奶蛋白过敏的临床研究

杜春华¹, 徐大雄², 黎家金³

1. 成都市龙泉驿区妇幼保健院 儿童保健科、儿科, 四川 成都 610100

2. 四川省巴中市恩阳区第一人民医院 神经内科, 四川 巴中 630000

3. 成都市龙泉驿区妇幼保健院 中医科, 四川 成都 610100

摘要: **目的** 探讨醒脾养儿颗粒联合孟鲁司特钠对牛奶蛋白过敏患儿的临床疗效。**方法** 选择2017年1月—12月在成都市龙泉驿区妇幼保健院诊治的牛奶蛋白过敏患儿130例作为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组与观察组, 每组各65例。对照组口服孟鲁司特钠咀嚼片, 1~4岁患儿4 mg, ≥5岁患儿5 mg, 临睡前服用, 1次/d, 持续应用1个月。观察组在对照组治疗的基础上以温水冲服醒脾养儿颗粒, 2~4 g/次, 1次/d, 治疗观察1个月。观察两组患儿的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的皮肤指数(SI)值、免疫功能指标和炎症因子指标。**结果** 治疗后, 观察组治疗的总有效率为96.9%, 显著高于对照组的84.6% ($P<0.05$)。治疗后, 两组的牛奶蛋白SI值显著降低 ($P<0.05$); 且观察组SI值显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组治疗后的免疫球蛋白IgM、IgG与IgA值显著高于治疗前 ($P<0.05$); 且观察组IgM、IgG与IgA值显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。两组治疗后的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平均显著降低 ($P<0.05$); 且治疗后, 观察组炎症反应因子水平显著低于对照组, ($P<0.05$)。**结论** 醒脾养儿颗粒联合孟鲁司特钠在牛奶蛋白过敏患儿中的应用能抑制炎症反应, 提高患儿的免疫功能, 从而改善患儿的预后。

关键词: 醒脾养儿颗粒; 孟鲁司特钠; 牛奶蛋白过敏; 免疫功能; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 07-1301-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.015

Clinical study of Xingpi Yanger Granules combined with montelukast sodium in treatment of milk protein allergy in children

DU Chunhua¹, XU Daxiong², LI Jiajin³

1. Department of Child Health, Pediatrics, Longquanyi District of Chengdu Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610100, China

2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Enyang District of Bazhong, Bazhong 630000, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Longquanyi District of Chengdu Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610100, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Xingpi Yanger Granules combined with montelukast sodium in treatment of milk protein allergy in children. **Methods** Children (130 cases) with milk protein allergy in Longquanyi District of Chengdu Maternity and Child Health Care Hospital from January 2017 to December 2017 were selected as subjects, and were equally divided into the control and observation group, each group had 65 cases. Children in the control group were *po* administered with Montelukast Sodium Chewable Tablets, 4 mg for children aged 1 — 4 years, and 5 mg for children aged more than 5 years, and took them before going to bed once daily. Children in the observation group were *po* administered with Xingpi Yanger Granules on the basis of control group, 2 — 4 g/time, once daily by warm water. Both groups were treated for 1 month. The clinical efficacy in two groups was observed, and the SI, immune function and inflammatory factors before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 96.9%, significantly higher than 84.6% of the control group ($P<0.05$). After

收稿日期: 2020-01-22

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心项目(W2015EAE176)

第一作者: 杜春华(1978—), 女, 四川通江人, 本科, 副主任医师, 研究方向为儿童保健。E-mail: duchunhua278827461@126.com

treatment, SI values in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the SI value of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, IgM, IgG and IgA in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IgM, IgG, and IgA values of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the inflammatory factor level in the observation group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of Xingpi Yanger Granules combined with montelukast sodium in children with milk protein allergy can inhibit inflammation, improve immune function and improve prognosis of children.

Key words: Xingpi Yanger Granules; montelukast sodium; milk protein allergy; immune function; TNF- α ; IL-6

牛奶蛋白过敏当前在小儿中比较常见,可涉及全身各个系统,并以消化系统症状和皮肤症状为最主要表现,在临床上主要表现为湿疹、荨麻疹、呕吐、反流、腹泻等症状^[1]。主要是因为儿童的肠道屏障功能发育不完全,黏膜通透性较高,在发生过敏时可使胃肠黏膜形成免疫炎症反应,从而诱导出现相应的胃肠道症状^[2]。皮肤点刺试验(SPT)可以简单准确地反映患儿的过敏原强度及体内的组胺水平,当前在临床上应用比较多见^[3]。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂,能阻止炎症反应而起到治疗作用;不过长期应用该药可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能^[4-5]。祖国传统医学将牛奶蛋白过敏归于“泄泻”等范畴,其基本病机为脾虚湿盛,在治疗上需要运脾化湿^[6]。醒脾养儿颗粒的组方包括山楂茶、蜘蛛香、一点红、蔗糖等,目前在小儿消化不良性腹泻、小儿厌食症等中得到广泛应用,具有促进患儿消化等功能,但在食物过敏中相关腹泻症状等的治疗还未见相关研究^[7-8]。因此,本研究具体探讨了醒脾养儿颗粒联合孟鲁司特钠对牛奶蛋白过敏患儿炎症反应的影响,以促进改善患儿预后。

1 一般资料

1.1 资料与方法

选择2017年1月—12月在成都市龙泉驿区妇幼保健院诊治的牛奶蛋白过敏患儿130例作为研究对象。其中男69例,女61例;年龄2~9岁,平均年龄(5.54 ± 0.24)岁;平均体质量(16.54 ± 1.83)kg,平均身高(102.98 ± 2.16)cm,平均过敏原直径(14.50 ± 0.43)mm。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患儿家长知情同意本研究;符合牛奶蛋白过敏的诊断标准^[9];年龄2~9岁,具有采用本次药物治疗的适应指征;本研究经医院伦理委员会批准。排除标准:心肺功能衰竭者;过敏体质或对研究药物过敏者;依从性差,未能坚持治疗的患儿;恶性肿瘤及免疫功能低下患儿。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法分为对照组与观察组,每组各65例。对照组中男34例,女31例;年龄2~9岁,平均年龄(5.56 ± 0.44)岁;体质量14~26 kg,平均体质量(16.45 ± 2.09)kg;身高84~125 cm,平均身高(102.76 ± 2.71)cm,过敏原直径10~16 mm,平均过敏原直径(14.50 ± 0.48)mm。观察组中男35例,女30例;年龄2~9岁,平均年龄(5.51 ± 0.99)岁;体质量15~27 kg,平均体质量(16.56 ± 2.12)kg;身高85~126 cm,平均身高(103.24 ± 1.44)cm;过敏原直径9~15 mm,平均过敏原直径(14.51 ± 0.36)mm。

对照组口服孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药有限公司,国药准字H20064828,规格5 mg,产批号602629),1~4岁患儿4 mg,≥5岁患儿5 mg,临睡前服用,1次/d,持续应用1个月。观察组在对照组治疗的基础上以温水冲服醒脾养儿颗粒(贵州建兴药业有限公司,国药准字Z20025415,规格2 g/袋,生产批号B12000003493),2~4 g/次,1次/d,治疗观察1个月。所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[10] 显效:患儿皮肤瘙痒症状消失,大便性状恢复正常,腹泻次数低于2次/d;有效:患儿皮肤瘙痒症状、大便性状基本改善,腹泻次数低于4次/d;无效:患儿皮肤瘙痒症状、大便性状,腹泻次数无改善。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

1.4.2 皮肤点刺试验强度 采用皮肤指数((Skin index, SI)值进行判定,及过敏原风团或红晕直径与组胺风团直径的比值。

1.4.3 免疫功能指标和炎症因子指标 所有患儿于早晨空腹取肘静脉血2 mL,离心分离血清,均分为2份,其中1份采用透射比浊法检测血清IgM、IgG和IgA含量。另外1份采用酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 18.00 软件进行统计分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 t 检验与两样本 t 检验; 计数资料采用百分比表示, 行 χ^2 分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后, 观察组治疗的总有效率为 96.9%, 显著高于对照组的 84.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗总有效率对比

Table 1 Comparison of total effect rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	40	15	10	84.6
观察	65	55	8	2	96.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 SI 值变化对比

治疗后, 两组的牛奶蛋白 SI 值显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组 SI 值显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能变化对比

两组治疗后 IgM、IgG 与 IgA 显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组 IgM、IgG 与 IgA 值显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组免疫功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgM/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)		IgA/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	0.73±0.14	0.85±0.17*	6.09±0.87	7.08±0.99*	0.43±0.09	0.63±0.21*
观察	65	0.72±0.22	0.97±0.21**	6.14±1.24	8.12±0.55**	0.41±0.11	0.74±0.14**

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 两组炎症因子变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65	23.85±4.14	12.76±2.14*	25.53±5.19	12.76±2.22*
观察	65	24.22±6.21	5.33±1.34**	26.19±8.24	6.28±1.47**

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 两组牛奶蛋白 SI 变化情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SI changes in milk protein between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SI 值	
		治疗前	治疗后
对照	65	1.48±0.51	1.13±0.43*
观察	65	1.49±0.45	0.92±0.36**

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

2.4 两组炎症反应因子对比

两组治疗后的血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组炎症反应因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

很多小儿在生长发育过程中伴随有各种食物过敏, 其中小儿牛奶蛋白过敏最为常见^[11]。有调查显示, 大约有 2.5% 的小儿在 6 岁之前会出现不同程度的牛奶过敏现象。牛奶蛋白过敏可涉及全身各个系统, 可表现为皮肤、胃肠道和呼吸道症状, 需要加强早期治疗, 以促进改善患儿的预后^[12]。孟鲁司特钠可舒张气道平滑肌, 增加气道上皮纤毛的摆动等, 可缓解过敏, 但应用过程中易出现依赖性, 停药后容易复发^[4]。醒脾养儿颗粒可促进胃黏膜和胃肠道修复, 改善患儿胃肠道功能^[13]。本研究显示, 治疗后观察组的总有效率为 96.9%, 显著高于对照组

的84.6%;两组治疗后的血清IgM、IgG与IgA值显著升高,且观察组更高,表明两者联合可发挥协同作用,提高患儿的免疫功能。

现代研究发现,牛奶蛋白过敏患儿的气道分泌物和血中有大量组胺等物质,促使气道平滑肌收缩,诱发临床症状的发生^[14]。孟鲁司特钠能抑制嗜酸性粒细胞性炎症,通过降低嗜酸性粒细胞游走迁移而发挥抗过敏作用。特异性免疫治疗是可在确定患儿发生过敏反应的过敏原之后,通过增加过敏原的剂量,使机体产生耐受性方法,从而预防过敏疾病的发生^[15]。本研究显示,治疗后观察组与对照组的牛奶蛋白SI值都显著低于治疗前,且观察组更低,说明联合用药可产生更好的抗过敏反应。

研究发现,炎症因子的大量释放在牛奶蛋白过敏发生过程中有重要的意义。IL-6产生后可诱导肝细胞产生急性反应蛋白,参加炎症介质的级联反应。TNF- α 被认为是引起急性呼吸窘迫综合征重要因子,可激活损伤的血小板等,诱导组织细胞损害^[16-17]。本研究中,两组治疗后TNF- α 、IL-6水平显著降低,且观察组更低,表明联合用药可更有效促进降低患者的炎症因子水平。

综上所述,醒脾养儿颗粒联合孟鲁司特钠在牛奶蛋白过敏患儿中的应用能抑制炎症反应,提高患儿的免疫功能,从而改善患儿的预后。

参考文献

- [1] Berdi M, De Lauzon-Guillain B, Forhan A, et al. Immune components of early breastmilk: association with maternal factors and with reported food allergy in childhood [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(1): 107-116.
- [2] Cordero R C, Prado S F, Bravo J P. Update on management of cow's milk protein allergy: available milk formulas and other juices [J]. *Rev Chil Pediatr*, 2018, 89(3): 310-317.
- [3] 高源,冯馨,彭韶.河南地区2018年常见吸入性过敏原皮肤点刺试验结果分析[J].*河南医学研究*, 2020, 29(10): 1764-1766.
- [4] 刘锋,钟丽球.孟鲁司特钠药理作用及临床应用研究[J].*临床合理用药杂志*, 2017, 10(12): 83-84.
- [5] 顾星,唐艺玮,邹学辉,等.孟鲁司特钠治疗儿童牛奶蛋白过敏的临床效果观察[J].*医学理论与实践*, 2017, 30(17): 2596-2598.
- [6] 万梦婷,徐海花,龚婕.小儿推拿治疗婴儿牛奶蛋白过敏致迁延性腹泻体会[J].*中医儿科杂志*, 2019, 15(5): 80-82.
- [7] 梁然.醒脾养儿颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗90例小儿消化不良性腹泻的研究[J].*中国实用医药*, 2018, 13(5): 114-115.
- [8] 宋清香,刘德香,聊菲.酪酸梭菌活菌散联合醒脾养儿颗粒治疗小儿消化不良性腹泻的疗效及对患儿细胞免疫功能的影响[J].*中国妇幼保健*, 2018, 33(20): 4669-4672.
- [9] 陈同辛,张慧.婴幼儿牛奶蛋白过敏症的诊断和治疗指南[J].*实用儿科临床杂志*, 2009, 24(21): 1697-1700.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002: 272-276.
- [11] 黄美颖,王兴旭.小儿牛奶蛋白过敏症状临床诊治分析[J].*东方食疗与保健*, 2017(3): 313-314.
- [12] Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, et al. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2018, 116(3): 219-223.
- [13] 马吼燕.醒脾养儿颗粒治疗脾胃虚弱型小儿慢性腹泻临床疗效[J].*中国现代医药杂志*, 2018, 20(3): 61-62.
- [14] 蒋红玲,向军俭.食物过敏中肥大细胞释放组胺的研究进展[J].*医学理论与实践*, 2007, 20(3): 269-271.
- [15] 陈若希,朱亮,程雷.过敏原特异性免疫治疗的临床进展[J].*中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(9): 149-154.
- [16] 邵启国,王建民,王琪.儿童急性呼吸窘迫综合征患儿血清肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-1 β 、-6表达水平及其临床意义研究[J].*中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2015, 11(1): 39-41.
- [17] 韩睿,林爱华,朱可建,等.过敏性疾病患者血清Th1/Th2细胞因子和趋化因子测定及其意义[J].*浙江大学学报:医学版*, 2009, 38(4): 352-356.