

## 喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对血清细胞因子的影响

马淑霞<sup>1</sup>, 闫永彬<sup>1\*</sup>, 张 骁<sup>1</sup>, 刘玲玲<sup>1</sup>, 秦自行<sup>2</sup>, 李 君<sup>2\*</sup>

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

2. 平顶山市中医医院, 河南 平顶山 467000

**摘要:** **目的** 观察喜炎平注射液联合阿奇霉素对小儿支原体肺炎的抗炎、抗支原体作用及安全性, 探讨治疗支原体肺炎的作用机制, 为临床医治提供新的依据。 **方法** 将 72 例支原体肺炎患儿随机分成治疗组和对照组, 治疗组 36 例, 对照组 36 例, 对照组使用阿奇霉素治疗, 治疗组在对照组的基础上予喜炎平注射液静脉滴注, 疗程为 7~11 d; 比较两组患者治疗后的中医证候疗效评价、发热消失时间、咳嗽消失时间等指标, 检测患者血清中炎症因子水平。 **结果** 经过 7~11 d 治疗, 两组患者症状均有所改善, 治疗组显效率明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后中医证候疗效评价、发热消失时间、咳嗽消失时间与对照组比较均有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组的白细胞介素-10 (IL-10)、IL-4 均明显降低, IL-2、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 均明显升高; 患者治疗后血清 IL-10、IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$  指标两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 喜炎平注射液联合阿奇霉素能够显著改善风热郁肺证和痰热闭肺证的支原体肺炎患儿中医临床症状, 提高中医证候疗效, 且安全性较好, 无明显不良反应。

**关键词:** 喜炎平注射液; 支原体肺炎; 儿童; 中西医结合治疗; 阿奇霉素

**中图分类号:** R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)12-2945-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.030

## Effect of Xiyanping Injection combined with Azithromycin on mycoplasma pneumonia in children and observation of serum cytokines

MA Shu-xia<sup>1</sup>, YAN Yong-bin<sup>1</sup>, ZHANG Xiao<sup>1</sup>, LIU Ling-ling<sup>1</sup>, QIN Zi-xing<sup>2</sup>, LI Jun<sup>2</sup>

1. First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Pingdingshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pingdingshan 467000, China

**Abstract: Objective** To observe the anti-inflammatory and anti-mycoplasma effects and safety of Xiyanping Injection on mycoplasma pneumonia in children, and to explore the mechanism of treatment of mycoplasma pneumonia, so as to provide a new basis for clinical treatment. **Methods** A total of 72 children with mycoplasma pneumonia were randomly divided into treatment group and control group, 36 cases in treatment group and 36 cases in control group. The control group was treated with Azithromycin. The treatment group was treated with Xiyanping intravenous drip on the basis of the control group and observed for 7 to 11 d. The therapeutic effects of TCM syndromes, the disappearance time of fever and cough were compared between the two groups to detect serum levels of inflammatory factors. **Results** After 7 to 11 d of treatment, the symptoms of the two groups were improved, and the marked efficiency of the treatment group was significantly better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the evaluation of TCM syndromes, the disappearance time of fever and cough between the treatment group and the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, interleukin-10 (IL-10) and interleukin-4 (IL-4) were significantly decreased in both groups, while IL-2 and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) were significantly increased in both groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in serum IL-10, IL-2, IL-4, and IFN- $\gamma$  between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Xiyanping Injection combined

收稿日期: 2019-03-27

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (10104435)

作者简介: 马淑霞 (1964—), 女, 汉族, 河南中医药大学第一附属医院儿科, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合治疗小儿呼吸、感染系统疾病。Tel: 13673713879 E-mail: msx1562@126.com

\*通信作者 闫永彬 Tel: 15515730918 E-mail: yanyongbin827@sina.com

李 君 Tel: 15136431885 E-mail: 15136431885@163.com

with Azithromycin can significantly improve the clinical symptoms of mycoplasma pneumonia in children with wind-heat stagnation of lung syndrome and phlegm-heat obstruction of lung syndrome, and improve the curative effect of traditional Chinese medicine syndromes, with better safety and no obvious adverse reactions.

**Key words:** Xiyanning Injection; mycoplasma pneumonia; children; integrated Chinese and western medicine treatment; Azithromycin

支原体肺炎又称原发性非典型肺炎,是由支原体感染引起的,呈间质性肺炎及毛细支气管炎样改变,占儿童社区获得性肺炎的 10%~40%,临床特征为顽固性剧烈咳嗽。支原体是儿童期肺炎及其他呼吸道感染的重要病原之一,好发于学龄儿童及青少年,近年来研究显示发病呈低龄化趋势,5 岁以下儿童和婴儿发病率明显升高,新生儿感染亦不少见<sup>[1]</sup>,临床主要具有发病率高、持续时间长、病情易反复、肺外并发症多等特点,严重危害小儿身体健康。属于中医的“肺炎喘嗽、痉咳”等范畴。目前,大环内酯类抗生素为治疗小儿支原体肺炎的首选药物,阿奇霉素对小儿支原体肺炎的临床疗效已得到肯定,但其不能消除对机体已经形成的损伤和免疫紊乱,因而不能彻底地改善临床症状<sup>[2-3]</sup>。而儿童组织器官尚在发育阶段,如果过多的服用阿奇霉素,可能会对儿童身体健康造成伤害<sup>[2,4]</sup>。

中西医结合治疗可有效改善临床症状,提高临床疗效,同时调节紊乱的免疫功能,为临床有效治疗小儿支原体肺炎提供理论依据。笔者采用喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎取得一定疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

所有病例来源于 2017 年 12 月—2018 年 3 月河南中医药大学第一附属医院 72 例支原体肺炎住院患儿,西医诊断标准符合 2013 年中华医学会儿科学分会呼吸学组和《中华儿科杂志》编辑委员会制定的儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)中支原体肺炎诊断标准<sup>[5]</sup>。中医辨病辨证标准符合《中医儿科学》诊断标准<sup>[6]</sup>。72 例患儿随机分为治疗组、对照组,两组各入组 36 例,入组患者均属于中医风热闭肺证、痰热闭肺证患者;两组患者在性别、年龄、临床症状等方面比较差异均无统计学意义,组间具有可比性。

### 1.2 纳入标准

(1) 符合西医诊断标准及中医辨病辨证标准;(2) 年龄在 1~16 周岁;(3) 住院患者;患儿法定监护人知情同意受试。

### 1.3 排除标准

(1) 心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、渗出性胸膜炎等合并症者;(2) 合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(3) 根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者;(4) 对受试药物过敏者。

### 1.4 治疗方法

对照组口服阿奇霉素干混悬剂(规格 0.1 g/包,辉瑞制药有限公司,批号 T28913),10 mg/(kg·d),每日 1 次,口服 5 d 后,停 3 d,再口服 3 d,为 1 个疗程;最大剂量不超过 0.5 g。中、重症患儿可用阿奇霉素乳糖酸盐粉针(规格 0.125 g/0.25 g,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批号 170802、170903)以 5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注(剂量同前)。治疗组在对照组基础上加用喜炎平注射液(规格 2 mL、50 mg,江西省青峰药业有限公司,批号 2017032303),5~10 mg/(kg·d),即 0.2~0.4 mL/(kg·d),最高剂量每日不超过 250 mg (6 mL),以 5%葡萄糖注射液 100 mL 稀释后静脉滴注,每日 1 次。根据患儿病情可予输液、吸氧、镇静等常规治疗,观察疗程为 7~11 d。

### 1.5 观察指标

分别在治疗前后清晨空腹抽取 2 mL 静脉血离心处理,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清白细胞介素-10(IL-10)、IL-2、IL-4、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )水平,试剂盒由依科赛生物科技(太仓)有限公司提供,操作严格按照说明书进行。

### 1.6 疗效评定标准

**1.6.1 中医证候评分标准<sup>[7]</sup>** 每个症状和体征按严重程度分 4 度,主症(发热、咳嗽、咳痰、气促、肺部啰音)无、轻、中、重分级;分别记 0、2、4、6 分;次症(恶风、口干不欲饮、紫绀、痰色质、汗出、烦躁、大便干)无、轻、中、重分集;分别记 0、1、2、3 分。

**1.6.2 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>** 根据临床疗效(肺部体征、辅助检查、主症积分)分为痊愈、显效、好转、无效 4 个等级。

**1.6.3 证候疗效评定标准<sup>[7]</sup>** 采用尼莫地平法。临

床痊愈： $n \geq 95\%$ ；显效： $70\% \leq n < 95\%$ ；有效： $30\% \leq n < 70\%$ ；无效： $n < 30\%$ 。

疗效指标 ( $n$ ) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

### 1.7 统计学分析

所得数据用 SPSS 21.0 统计软件包进行统计学处理，计量数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 病例脱落情况

治疗组、对照组各入组 36 例，治疗组脱落 4 例（均为失访），最终有 32 例纳入统计，男 17 例，女 15 例，年龄（4.09 ± 3.17）岁；对照组脱落 2 例（均为失访），最终有 34 例纳入统计，男 17 例，女

17 例，年龄（3.41 ± 2.43）岁，两组在性别、年龄、临床症状等方面比较差异均无统计学意义，组间具有可比性。

### 2.2 治疗后两组临床疗效比较

经过 7~11 d 治疗，两组患者症状均有所改善。两组有效率（痊愈、显效、好转例数之和/总例数）基本一致（ $P > 0.05$ ），但治疗组显效率（痊愈、显效例数之和/总例数）与对照组比较有优势（ $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.3 治疗后两组患者中医证候疗效比较

经过 7~11 d 治疗，两组患者症状均有所改善。其中治疗组显效率较对照组均明显提高，差异显著（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy between two groups

组别	例数	痊愈		显效		好转		无效		有效率/%	显效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%		
对照	34	1	2.9	13	38.2	18	52.9	2	5.9	94.1	41.2
治疗	32	4	12.5	16	50.0	11	34.4	1	3.1	96.9	62.5*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ ，下同

\* $P < 0.05$  vs control group, same as below

表 2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on curative effect of TCM symptoms between two groups

组别	例数	痊愈		显效		好转		无效		有效率/%	显效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%		
对照	34	2	5.9	16	47.1	15	44.1	1	2.9	97.1	52.9
治疗	32	7	21.9	18	56.3	7	21.9	0	0	100.0	78.1*

### 2.4 治疗后两组主要证候消失时间比较

经过 7~11 d 治疗，两组患者症状均有所改善。治疗组发热、咳嗽消失时间明显短于对照组，差异显著（ $P < 0.05$ ）。见表 3。

### 2.5 治疗前后患者血清 IL-10、IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 指标的比较

治疗前两组患者血清各细胞因子水平比较差异不显著（ $P > 0.05$ ）。治疗后，两组的 IL-10、IL-4

均明显降低，IL-2、IFN- $\gamma$  均明显升高；患者治疗后血清 IL-10、IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$  指标两组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 4。

### 2.6 安全性

治疗组 2 例肌酸激酶水平增高，1 例丙氨酸转氨酶增高；对照组 3 例丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶升高，考虑为疾病相关性或药物代谢有关，予对症保肝、营养心肌治疗，复查恢复至正常，余患儿治疗期间肝肾功能、心电图均无明显异常。治疗组静脉滴注阿奇霉素时 2 例出现血管刺激征手背痛，1 例胃肠道不适；对照组静脉滴注阿奇霉素时 1 例哭闹严重，2 例手臂痛，1 例头痛，2 例诉胃肠道不适，所有不适均在调低流速后缓解，可以耐受，考虑与阿奇霉素相关。

安全评价标准经统计学分析，无统计学意义（ $P >$

表 3 两组患者主要证候消失时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on disappearance time of main symptoms between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	发热消失时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	34	3.53 ± 1.50	5.43 ± 1.15
治疗	32	2.75 ± 1.32*	4.87 ± 1.09*

表 4 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on levels of immunoinflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	IL-10/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-4/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IFN- $\gamma$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	34	5.88±6.36	0.48±1.14	1.59±0.28	9.26±1.38
	治疗后	34	1.56±1.95 <sup>#</sup>	3.99±2.77 <sup>#</sup>	1.32±0.17 <sup>#</sup>	9.76±1.24 <sup>#</sup>
治疗	治疗前	32	5.95±5.96	0.52±0.99	1.67±0.18	9.16±2.52
	治疗后	32	1.44±1.94 <sup>#</sup>	4.28±2.92 <sup>#</sup>	1.30±0.18 <sup>#</sup>	10.02±1.31 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs pre-treatment of same group

0.05), 说明两组安全性无明显差异, 喜炎平注射液安全性好, 无明显不良反应。

### 3 讨论

临床治疗小儿支原体肺炎首选大环内酯类抗生素已成为共识, 其中阿奇霉素因抗菌谱广, 成为目前治疗儿童支原体肺炎首选药物<sup>[8-9]</sup>, 但其存在胃肠道不良反应、过敏、神经系统和肝功能损害等副作用, 不能消除对机体已经形成的损伤和免疫紊乱, 因而不能彻底地改善临床症状<sup>[2-3]</sup>。目前研究显示支原体肺炎与免疫因素关系密切, 感染肺炎支原体后可刺激淋巴细胞分泌不同的因子, 使 Th1/Th2 比例处于失衡状态, 导致机体的免疫功能紊乱, 但 Th1 还是 Th2 占优势, 目前国内外研究尚不明确<sup>[10]</sup>, 尤其是对于中重度患者, 炎症免疫机制是非常重要的致病机制。喜炎平注射液主要成分为穿心莲内酯总磺化物, 具有良好的解热止咳、抗炎、抗病毒的作用<sup>[11-13]</sup>; 此外有研究显示喜炎平注射液具有抗凝和促凝双重效果, 整体表现以抗凝作用为主<sup>[14]</sup>, 这与肺炎病程中中医血瘀理论相符; 还具有免疫调节的作用, 能够通过调节 Th1/Th2 的平衡, 控制炎性损害的免疫应答, 从而降低对病原微生物的清除能力, 在支原体感染时起保护效应<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示, 与阿奇霉素序贯疗法相比, 喜炎平注射液联合阿奇霉素在疾病疗效总体有效率方面无明显差异, 考虑与样本量偏小、入组患者多为轻度患者病情较轻等有关; 但治疗组疾病疗效显效率、中医症候疗效显效率明显优于对照组, 且主要症候消失时间明显缩短, 表明喜炎平注射液在治疗支原体肺炎时能显著提高疾病的治疗效果, 缩短临床症状恢复正常的时间, 给临床患儿带来更多获益。IL-2、IFN- $\gamma$  是 Th1 的主要炎症表达因子, IL-10、IL-4 是 Th2 细胞的主要炎症表达因子, 本研究中治疗前后对比 IL-10、IL-4 明显降低, IL-2、IFN- $\gamma$  明

显升高, 表明支原体肺炎可能是以 Th2 为优势表达的疾病, 阿奇霉素联合喜炎平注射液可降低 Th2 的表达, 促进 Th1 的表达, 调节机体紊乱的免疫功能趋于恢复平衡。而治疗后两组炎症因子差异并不明显, 主要考虑与所入组的患者多为轻度患者, 炎症反应还不是很强有关。本研究中两组安全性无明显差异, 表明治疗方案安全性高, 无明显不良反应。

综上所述, 喜炎平注射液联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎风热郁肺证及痰热闭肺证患儿具有良好的临床疗效, 能提高治疗显效率、中医症候疗效显效率, 可明显缩短发热及咳嗽消失时间, 调节 Th1/Th2 比例失衡, 安全性好。

### 参考文献

- [1] 许沙沙, 郭连峰, 吴妍, 等. 儿童肺炎支原体肺炎临床特征和流行病学分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3307-3310.
- [2] 罗育忠. 探讨阿奇霉素联合喜炎平治疗儿童支原体肺炎的疗效 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(16): 134-136.
- [3] 李琼, 邱继红. 阿奇霉素致儿童及青少年不良反应文献分析 [J]. 儿科药学杂志, 2007, 13(2): 37-38.
- [4] 陈晓梅, 张燕萍. 阿奇霉素联合喜炎平治疗小儿支原体肺炎 28 例临床疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(5): 5-6.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童肺炎支原体肺炎专家共识 (2015) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 18-22.
- [6] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [8] 张赛, 程燕. 中医诊疗小儿肺炎支原体肺炎概况 [J]. 中医药学报, 2016, 44(1): 73-76.
- [9] 孙元杰, 杜学丽, 牛银萍, 等. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素对重症支原体肺炎患儿的疗效分析 [J]. 药物

- 评价研究, 2018, 41(5): 860-862.
- [10] Rubin L A, Nelson D L. The soluble interleukin receptor: biology, function and clinical application [J]. *Ann InterMed*, 2003, 113(34): 619-677.
- [11] 王翠红. 喜炎平注射液联合磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(6): 1039-1042.
- [12] 徐春蕾. 观察喜炎平注射液在小儿肺炎治疗中的应用效果 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(3): 100.
- [13] 王明明, 邢吴敏, 张 蕾, 等. 清肺口服液联合喜炎平注射液治疗小儿博卡病毒肺炎的临床研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(18): 3802-3806.
- [14] 尹小明, 赵诗云, 尹博文, 等. 喜炎平注射液对血小板聚集、凝血功能及凝血因子活性的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 48-50.
- [15] Yang J, Hooper W C, Phillips D J, *et al.* Mycoplasma pneumoniae infections [J]. *Cytokine Growth Fator Rew*, 2004, 15(2/3): 157-168.
- [16] Fonseca-Aten M, Katz K, Hardy R D, *et al.* Mycoplasma pneumoniae induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Bio*, 2005, 32(3): 201-210.