

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.023

小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗 儿童感染后咳嗽 47 例临床观察

张继珍, 郭纯全

(北京市西城区妇幼保健院, 北京 100054)

摘要:目的 观察小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童感染后咳嗽的临床疗效。方法 采用随机数字表法将 93 例感染后咳嗽患儿分为观察组(47 例)和对照组(46 例)。对照组口服孟鲁司特钠咀嚼片, 观察组在对照组治疗基础上加用小儿肺咳颗粒, 咳嗽严重者给予布地奈德气雾剂, 治疗 2 周。结果 观察组患儿总有效率为 97.87%, 明显高于对照组的 78.26% ($\chi^2 = 6.796, P = 0.009$); 治疗后, 观察组患儿的超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分、视觉模拟评分(VAS)、莱赛斯特咳嗽量表(LCQ)总分均明显低于对照组 ($P < 0.01$), γ 干扰素 (IFN- γ) 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$)。结论 小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童感染后咳嗽临床疗效显著, 能明显减轻炎症反应, 降低气道高反应性, 缓解咳嗽症状, 提高患儿生活质量, 且安全性较高, 值得临床推广。

关键词: 小儿肺咳颗粒; 孟鲁司特钠咀嚼片; 儿童; 感染后咳嗽; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R285.6; R2-031

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)04-0067-04

Clinical Observation of Xiao'er Feike Granules Combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets for Treating Children with Post-Infectious Cough in 47 Cases

Zhang Jizhen, Guo Chunquan

(Xicheng Women and Children's Health, Beijing, China 100054)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Xiao'er Feike Granules combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets in the treatment of children with post-infectious cough. **Methods** Totally 93 children with post-infectious cough were divided into the observation group(47 cases) and the control group(46 cases) according to the random number table method. The control group was treated with Montelukast Sodium Chewable Tablets, on this basis, the observation group was given Xiao'er Feike Granules. The patients suffered severe cough were given Budesonide Aerosol, the course of treatment was 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.87%, which was significantly higher than 78.26% of the control group ($\chi^2 = 6.796, P = 0.009$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-4 and TNF- α , daytime cough score, nighttime cough score, VAS score and LCQ score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$), but the level of IFN- γ in the observation group was

第一作者: 张继珍(1968-), 女, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为呼吸疾病及新生儿疾病的诊治, (电子信箱)sdjs1205@163.com。

中华耳科学杂志, 2015, 13(4): 696-697.

- [2] 魏兴梅, 陈彪, 崔丹默, 等. 分泌性中耳炎临床应用指南(2004版修订)[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(8): 454-472.
- [3] 雍军, 王咏峰. 鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2795-2797.
- [4] 区洁楹, 梁建刚, 陈靖. 鼻渊通窍颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童过敏性鼻炎[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(5): 1028-1029.
- [5] 张鹏. 儿童分泌性中耳炎的疗效观察与分析[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(3): 319-323.
- [6] 孙漫漫, 张洋, 秦兆冰. 分泌性中耳炎复发的相关因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016, 24(4): 343-347.
- [7] 邓启华, 冯勇军, 曾春荣. 中西医结合治疗分泌性中耳炎的临床疗效及安全性[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1732-1734.
- [8] 高永平, 田从哲, 刘会清, 等. 小儿腺样体肥大与分泌性中耳炎[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(1): 106-108.
- [9] 冯晓华, 龙孝斌, 汪建, 等. 难治性分泌性中耳炎危险因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(5): 486-489.
- [10] 张键铭. 鼻渊通窍颗粒治疗鼻窦炎 66 例[J]. 中国药业, 2013, 22(4): 58.
- [11] 樊贤超, 牛崇峰. 鼻渊通窍颗粒抗炎作用实验研究[J]. 中医药导报, 2010, 16(3): 71-72.
- [12] 刘艳艳. 鼻渊通窍颗粒对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者鼻阻力的影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 河南中医药大学, 2015.
- [13] 陈志伟, 刘龙庆, 高燕, 等. 鼻渊通窍颗粒对儿童慢性鼻窦炎鼻黏膜纤毛传输功能及炎症细胞因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 83-86.

(收稿日期: 2017-09-24)

significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Xiao'er Feike Granules combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets in the treatment of children with post-infectious cough has significant effect and high safety, it can obviously reduce the inflammatory response and airway hyperresponsiveness, alleviate cough symptoms, improve the quality of life of children, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Xiao'er Feike Granules; Montelukast Sodium Chewable Tablets; children; post-infectious cough; clinical effect; mechanism of action

感染后咳嗽(post-infectious cough, PIC)是指普通感冒或呼吸道感染其他症状消失后,咳嗽症状仍然持续的现象,多在2个月内自行缓解^[1]。其常表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液样痰,胸部影像学检查无异常,这种咳嗽多由感冒引起^[2]。其具体机制尚不清楚,研究显示,感染导致的气道炎症使气道处于高反应性状态,破坏表面上皮细胞,从而导致迁延不愈的咳嗽^[3]。该病症状可持续21~56 d或更长时间,但最终可自愈,故目前的治疗多以对症为主,抗生素治疗无效^[4]。对于咳嗽症状明显患儿,可短期应用中枢性镇咳药、支气管扩张剂、抗组胺药物、吸入型糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂等。中医认为,该病属“风咳”范畴,病机为表邪未尽、正虚邪恋,后期伤津化燥、变生他病,关键在于风邪犯肺、肺失宣降、肝失疏泄^[5]。宜通过三因制宜,个体化地辨证论治,对儿童感染后咳嗽多环节、多靶点地发挥效应,针对肺阴亏虚证、肺肾阳虚证、肝火犯肺证、风邪伏肺证等不同证型采用不同方药^[6]。同时,肺气虚则卫表不固,外邪易侵,气虚无力去邪,邪易留伏^[7]。小儿肺咳颗粒由黄芪、茯苓、人参、炙甘草、枸杞、麦冬、鳖甲、瓜蒌、款冬花等22味中草药组方,有固表益气、健脾补气、固本滋阴、化痰平喘的作用,从而扶正祛邪、健脾益肺,用于儿童感染后咳嗽的治疗疗效较好^[8]。本研究中观察了小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童感染后咳嗽的疗效,旨在为临床治疗提供指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》^[9]中关于感染后咳嗽的诊断标准,有呼吸道感染史,咳嗽症状持续4周以上,无咯血且胸部影像学正常;符合《儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识》^[10]中的诊断标准,痰热咳嗽表现为痰多且色黄不易咳出、发热口渴、舌

红苔黄,气虚咳嗽表现为痰清色白、神疲多汗、舌淡苔薄,阴虚咳嗽表现为干咳痰少伴盗汗、口干、舌红少苔,痰湿咳嗽表现为痰多色白伴胸闷神疲、舌淡苔白;未合并严重的心脑血管、肝肾等器官组织疾病;未合并肺炎、肺气肿、肺结核等其他呼吸系统疾病;无反复呼吸道感染病史;家属均自愿参加本研究并签署知情同意书。

排除标准:对本研究所用药物过敏;伴有面部畸形、鼻腔及神经肌肉严重疾病;合并严重的心律失常、心肌缺血等心脏疾病;合并严重的血液系统、免疫系统、内分泌系统或神经系统疾病。

病例选择与分组:选取我院2015年8月至2016年12月收治的感染性咳嗽患儿93例,采用随机数字表法分为观察组(47例)和对照组(46例)。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患儿均给予常规对症治疗及护理干预。对照组患儿口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20083330,规格为每片5 mg),3~6岁儿童3 mg/次,6岁以上患儿5 mg/次,1次/日。观察组患儿在对照组患儿治疗基础上加用小儿肺咳颗粒(天圣制药集团股份有限公司,国药准字Z20027416,规格为3 g/袋),3~6岁患儿3 g/次,3次/日,6~9岁患儿6 g/次,3次/日,9~12岁患儿9 g/次,3次/日。对于咳嗽严重者给予布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,规格为20 mg/瓶)吸入治疗,0.5 mg/次,2次/日。两组患儿均以2周为1个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前及治疗后第5天清晨6:00至10:00抽取患儿肘静脉血5 mL,使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。将采集的外周血置入离心机中,以4 000 r/min的速率离

表1 两组患儿一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄(岁)		年龄分布(例)		咳嗽类型(例)
		范围	$\bar{X} \pm s$	3~6岁/6岁以上		
观察组($n=47$)	26/21	3~11	5.27 ± 2.94	32/15		11/14/12/10
对照组($n=46$)	24/22	3~12	5.41 ± 2.92	30/16		12/15/11/8
χ^2/t 值	0.093		0.234	0.086		0.058
P 值	0.861		0.819	0.769		0.194

心分离 5 min, 分离出血清后, 立即送检或放入 -70°C 冰箱保持待测。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法在流式细胞仪上检测白细胞介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 及贝克曼 AU-680 型全自动生化分析仪检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。试剂盒由北京艾韦德科技有限公司提供, 所有步骤均严格参照操作说明书进行。

比较两组患儿治疗前后的 hs-CRP, IL-4, TNF- α , IFN- γ 血清炎症因子水平; 比较两组患儿治疗前后咳嗽症状评分 (主要包括日间、夜间)^[5]、视觉模拟评分 (visual analogue score, VAS)^[6] 及莱赛斯特咳嗽量表 (LCQ)^[7] 评分^[7], 主要包括生理、心理、社会单项得分及总分; 比较两组患儿的消化道症状、水电解质紊乱、头晕、头痛等不良反应发生率。

参考《中药新药临床研究指导原则》判定疗效^[11]。痊愈: 咳嗽、咳痰等症状消失, 证候积分较前减少 95%; 显效: 咳嗽、咳痰等症状基本消失, 证候积分较前减少 75%~95%; 有效: 咳嗽、咳痰等症状有一定好转, 证候积分较前减少 35%~75%; 无效: 临床症状未见明显好

转或加重, 证候积分较前减少低于 35%。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料比较行 χ^2 检验; 计量资料符合正态性、方差齐性时行 t 检验, 如不符合正态分布, 则行 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。治疗期间, 观察组患儿共出现胃肠道症状 3 例, 水电解质紊乱 1 例, 头痛 2 例及头晕 1 例, 总不良反应发生率为 14.89%。对照组患儿共出现胃肠道症状 3 例, 水电解质紊乱 2 例, 头痛 1 例及头晕 1 例, 总不良反应发生率为 15.22%。两组不良反应发生率比较无明显差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前, 感染后咳嗽的具体机制尚不清楚, 大多认为与感染所致炎症破坏了支气管黏膜上皮有关^[7]。Th1 细胞分泌的 IL-4, IFN- γ , TNF- β 炎症因子等参与细胞毒性反应和局部炎症有关的免疫应答, 其由 IL-4 诱导

表 2 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 ($n=47$)	24(51.06)	15(31.91)	7(14.89)	1(2.13)	46(97.87)*
对照组 ($n=46$)	17(36.96)	13(28.26)	6(13.04)	10(21.74)	36(78.26)

注: 与对照组比较, $\chi^2=6.796$, * $P=0.009 < 0.01$ 。

表 3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		IL-4(ng/L)		TNF- α (ng/L)		IFN- γ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	29.12 $\pm$ 11.06	7.42 $\pm$ 3.10	57.93 $\pm$ 6.81	30.37 $\pm$ 5.42	41.56 $\pm$ 5.37	22.15 $\pm$ 6.33	22.32 $\pm$ 4.96	32.47 $\pm$ 6.21
对照组 ($n=46$)	28.14 $\pm$ 10.05	13.29 $\pm$ 9.09	58.04 $\pm$ 6.77	39.15 $\pm$ 4.75	39.97 $\pm$ 5.28	27.36 $\pm$ 5.94	22.61 $\pm$ 4.59	26.79 $\pm$ 4.27
t 值	0.447	4.150	0.078	8.313	1.440	4.094	0.293	5.149
P 值	0.656	<0.001	0.938	<0.001	0.153	<0.001	0.770	<0.001

表 4 两组患儿治疗前后咳嗽症状评分及 VAS 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	日间咳嗽症状积分		夜间咳嗽症状积分		VAS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	1.83 $\pm$ 0.56	0.31 $\pm$ 0.26	2.19 $\pm$ 0.37	0.36 $\pm$ 0.23	6.24 $\pm$ 0.52	0.46 $\pm$ 0.33
对照组 ($n=46$)	1.84 $\pm$ 0.42	0.54 $\pm$ 0.37	2.24 $\pm$ 0.35	0.58 $\pm$ 0.31	6.13 $\pm$ 0.49	1.16 $\pm$ 0.48
t 值	0.098	3.462	0.670	3.880	1.050	8.179
P 值	0.923	<0.001	0.505	<0.001	0.297	<0.001

表 5 两组患儿治疗前后 LCQ 量表评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	生理		心理		社会		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	4.15 $\pm$ 0.64	6.46 $\pm$ 0.83	3.61 $\pm$ 0.59	6.25 $\pm$ 0.84	1.64 $\pm$ 0.41	2.28 $\pm$ 0.32	9.64 $\pm$ 1.41	15.88 $\pm$ 2.32
对照组 ($n=46$)	3.97 $\pm$ 0.32	5.80 $\pm$ 0.41	3.76 $\pm$ 0.25	5.54 $\pm$ 0.33	1.56 $\pm$ 0.37	1.83 $\pm$ 0.84	9.96 $\pm$ 1.37	12.29 $\pm$ 1.84
t 值	1.721	4.877	3.098	5.386	0.988	0.831	1.110	10.655
P 值	0.090	<0.001	0.114	<0.001	0.326	<0.001	0.270	<0.001

Th2 细胞分化,可与 IL-13 等一起抑制 Th1 细胞功能,从而加重气道的炎症反应^[12]。IL-4 还对肥大细胞、吞噬细胞等具有免疫调节作用,可介导嗜酸性粒细胞的迁移,改变血管通透性,使气道黏液分泌物增加,黏膜纤毛系统紊乱^[13]。IFN- γ 通过上调转录因子 T-bet 可诱导 Th1 细胞分化,抑制 Th2 细胞增殖,调节机体免疫状态,而感冒后咳嗽患儿由于 Th1 细胞功能处于抑制状态,导致 IFN- γ 无法正常分泌,自身免疫较弱^[14]。研究表明,白三烯、组胺、TNF、免疫球蛋白(IgE)、IL-4、IL-8 等炎症因子通过破坏黏膜上皮完整性,促使其脱落、凋亡,致使上皮细胞神经纤维暴露在外环境中,不断刺激神经递质释放,导致神经源性炎症及气道的高反应性^[15],且这种高反应性可降低咳嗽阈值,导致对咳嗽反射的化学或机械刺激的易感性增加^[16]。本研究中,观察组患儿 hs-CRP、IL-4、TNF- α 水平均明显低于对照组,IFN- γ 水平明显高于对照组($P < 0.01$),说明小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片能有效控制机体的炎症反应,减轻黏膜破坏,调节免疫功能,促成自身免疫,在儿童感染后咳嗽的治疗中明显优于单一口服孟鲁司特钠咀嚼片。

中医认为,儿童“肺气未充,肺常不足”,主气、司呼吸的功能较弱,一旦“外感六淫之邪”,邪气透过毛窍入体,肺易失宣肃,出现咳嗽咳痰等症状^[17]。陶建峰等^[18]认为,感冒后咳嗽前期为抗感染治疗,外感治疗后,表邪已尽而宣肺邪无力,外邪恋于肝肺,上焦功能失衡,气息滞留,肝火上炎而犯肺,肺失宣降,肝失宣泄,气逆于喉则表现为口咽阵咳、伤津化燥、变生他病。本病的病机在于肺失宣降、肝失条达,故《咳嗽的诊断与治疗指南》^[19]指出,治疗应针对肺阴亏虚证、肺肾阳虚证、肝火犯肺证、风邪伏肺证等不同证型辨证治疗。小儿肺咳颗粒由黄芪、茯苓、人参、炙甘草、枸杞、麦冬、鳖甲、瓜蒌、款冬花等 22 味中草药组方,有固表益气、健脾补气、固本滋阴、化痰平喘的作用,可有效扶正祛邪、健脾益肺。本研究中,观察组患儿总有效率明显高于对照组,咳嗽症状评分及 VAS 评分均明显低于对照组;观察组患儿明显感觉咳嗽症状对其生理、心理、社会方面影响较低,LCQ 量表总分明显低于对照组($\chi^2 = 10.655$, $P < 0.01$);两组患儿不良反应发生率差异不明显($P > 0.05$),分析原因可能是孟鲁司特钠咀嚼片引起了患儿头晕、头痛、胃肠道不适等反应,而小儿肺咳颗粒在治疗中未引起不良反应。

综上所述,小儿肺咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童感染后咳嗽临床疗效显著,可明显减轻炎症反应,降低气道高反应性,减轻咳嗽症状,提高患儿生活质量,且治疗安全性较高,值得推广。

参考文献:

- [1] Ryan NM, Gibson PG. Extrathoracic airway hyperresponsiveness as a mechanism of post infectious cough: case report[J]. Cough, 2014,4(1):1-4.
- [2] Raessi MA, Aslani J, Raessi N, et al. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomised controlled trial[J]. Prim Care Respir J, 2013,22(3):325.
- [3] Raessi MA, Aslani J, Raessi N, et al. Persistent post-infectious cough is better treated by which one? Prednisolone, Honey, Coffee, or Honey plus coffee: A meta-analysis[J]. Indian Journal of Traditional Knowledge, 2014,13(3):453-460.
- [4] Capristo C, Rossi GA. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options[J]. Minerva Pediatrica, 2017, 69(5):793-799.
- [5] 姜燕,刘昊,毛兵. 中医药治疗感染后咳嗽系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017,15(2):149-152.
- [6] 彭文豪. 中西医结合治疗上呼吸道感染后慢性咳嗽的临床效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2016,35(1):75-76.
- [7] 刘燕梅. 中医药治疗感染后咳嗽的 Meta 分析及王玉光教授治疗经验总结[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [8] 秦文,李迎亚,钱锐. 中医药治疗感染后咳嗽临床研究文献现状分析[J]. 云南中医中药杂志, 2015,36(11):80-82.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014,52(3):184-188.
- [10] 陆权,王雪峰,陈慧中,等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010 年 2 月)[J]. 中国实用儿科杂志, 2010,25(6):439-443.
- [11] 张晶. 关于修订《中药新药临床研究指导原则》的建议[J]. 中药新药与临床药理, 2000,11(2):67.
- [12] Liu W, Jiang HL, Mao B. Chinese Herbal Medicine for Postinfectious Cough: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 906765.
- [13] Poniakina MA, Aiu O, Korostelev SA. Postinfectious cough - a modern view to the pathogenesis and treatment options[J]. Vestnik Otorinolaringologii, 2013(4):78-81.
- [14] Ding Y, Pneumology DO. Clinical Observation on Qufeng Sanhan Decoction in the Treatment of Postinfectious Cough[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2016(3):96-105.
- [15] 蓝柳贵,李成辉,何柳,等. 浅谈感染咳嗽的中医诊治思路[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013,11(15):116-117.
- [16] Grant CC. Postinfectious cough and pertussis in primary care[J]. Lancet Respir Med, 2014,2(1):2-3.
- [17] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿急性支气管炎中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015,38(2):113-119.
- [18] 陶建峰,唐斌擎,方泓,等. 咳喘六味中药方联合艾灸法治疗寒饮束肺型顽固性感染后咳嗽的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2013,47(11):33-35.
- [19] 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.

(收稿日期:2017-11-12;修回日期:2017-11-21)