

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.035

槐杞黄颗粒联合西药治疗小儿呼吸道合胞病毒性 毛细支气管炎临床评价*

孔念华¹, 陈爱华², 张劲松²

(1. 湖北省荆门市第一人民医院, 湖北 荆门 448000; 2. 福建省晋江市中医院, 福建 泉州 362200)

摘要:目的 探讨槐杞黄颗粒联合西药(孟鲁司特钠、干扰素)治疗小儿呼吸道合胞病毒性(RSV)毛细支气管炎的临床疗效及对免疫功能的影响。方法 选取荆门市第一人民医院2015年2月至2018年12月收治的RSV毛细支气管炎患儿139例,按随机数字表法分为对照组(69例)和研究组(70例),两组患儿均予化痰、吸氧、降温、止咳、补液,维持水电解质、酸碱平衡等对症干预治疗,并联合孟鲁司特钠片口服及干扰素雾化吸入治疗,研究组患儿联用槐杞黄颗粒,均连续治疗10 d。结果 研究组总有效率为87.14%,明显高于对照组的69.57%($P < 0.05$);两组患儿治疗10 d后的免疫球蛋白A(IgA)、 γ -干扰素(IFN- γ)均较治疗前明显升高,且研究组明显高于对照组($P < 0.05$),免疫球蛋白E(IgE)、白细胞介素4(IL-4)均较治疗前明显降低,且研究组明显低于对照组($P < 0.05$);研究组患儿的肺部罗音、喘憋、咳嗽消失时间及住院时间均明显短于对照组($P < 0.05$);研究组患儿与对照组患儿的不良反应发生率相当(17.14%比14.49%, $P > 0.05$)。结论 槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠及干扰素治疗小儿RSV毛细支气管炎,可迅速改善临床症状及机体免疫功能,且安全性较好。

关键词:槐杞黄颗粒;孟鲁司特钠;干扰素;小儿;呼吸道合胞病毒性毛细支气管炎;临床疗效;免疫功能

中图分类号:R969.4;R2-031;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0118-03

Huaiqihuang Granules Combined with Western Medicine on Respiratory Syncytial Viral Bronchiolitis in Children

KONG Nianhua¹, CHEN Aihua², ZHANG Jinsong²

(1. Jingmen First People's Hospital, Jingmen, Hubei, China 448000; 2. Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quanzhou, Fujian, China 362200)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Huaiqihuang Granule combined with western medicine on infantile respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and its influence on immune function. **Methods** A total of 139 children with RSV bronchiolitis admitted to the hospital from February 2015 to December 2018 were selected and divided into the control group ($n=69$) and study group ($n=70$) according to the digital table method. The two groups were given symptomatic interventions such as phlegm, oxygen inhalation, cooling, cough relieving, fluid replacement, maintaining water electrolytes, acid-base balance, etc., and combined with montelukast sodium tablets and interferon atomization inhalation treatment; the study group was combined with Huaiqihuang Granules. Both groups were treated continuously for 10 d. **Results** The total effective rate of the study group was 87.14%, which was significantly higher than 69.57% of the control group ($P < 0.05$). The levels of immunoglobulin A (IgA) and γ -interferon (IFN- γ) of the two groups after 10 d of treatment were significantly higher than before, and the study group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$); the levels of IgE and interleukin 4 (IL-4) were significantly lower than before treatment, and the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$); the duration of wheezing, cough disappearance and hospital stay of the study group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the study group and the control group was similar (17.14% vs. 14.49%, $P > 0.05$). **Conclusion** Huaiqihuang Granules combined with western medicine can rapidly improve the clinical symptoms of RSV bronchiolitis in children. It can quickly improve the clinical symptoms and immune function of the body, and its safety is better.

Key words: Huaiqihuang Granules; montelukast sodium; interferon; children; respiratory syncytial viral bronchiolitis; clinical efficacy; immune function

毛细支气管炎以呼吸道合胞病毒(RSV)为其主要致病菌,约占致病因素的80%^[1]。该病好发于6个月至2岁的婴幼儿,临床主要表现为咳嗽、憋喘、气促等症状。由于小儿免疫系统尚未发育成熟,感染病毒后其清除能力降低,易出现反复喘息发作,最终可发展至哮喘^[2]。目前,临床主要采用白三烯受体拮抗剂、支气管扩张剂、糖皮质激素及抗病毒类药物治疗,但部分患儿耐受性不

佳,不良反应较多,疗效有待提高^[3]。毛细支气管炎属中医“喘症”“咳嗽”“肺炎”等范畴,小儿由于脏腑娇嫩、行气未充,尤以“脾肺肾”三脏常虚或不足,故中医治疗主张以益气养阴为主,辅以健脾、益肾、补肺^[4]。槐杞黄颗粒具有补精益气、润心养肺之功效^[5]。本研究中观察了槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠及干扰素治疗RSV毛细支气管炎患儿的临床疗效及对免疫功能的影响。现报道如下。

*基金项目:湖北省科技计划项目[2015CFB605]。

第一作者:孔念华,女,大学本科,副主任医师,研究方向为儿科消化及呼吸病学,(电子信箱)k587398@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合毛细支气管炎诊断标准^[6];鼻部脱落细胞学 RSV 抗原检测结果为阳性;年龄 1~3 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:心、脑、肝、肾等重要脏器功能不全;对本研究拟用药物过敏;入院前 1 个月内接受过其他治疗;中途退出研究。

病例选择与分组:选取荆门市第一人民医院 2015 年 2 月至 2018 年 12 月收治的 RSV 毛细支气管炎患儿 139 例,采用随机数字表法分为对照组(69 例)和研究组(70 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。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
对照组($n=69$)	38/31	2.69 $\pm$ 0.22	3.67 $\pm$ 0.49	19.86 $\pm$ 0.52
研究组($n=70$)	37/33	2.64 $\pm$ 0.19	3.72 $\pm$ 0.53	19.84 $\pm$ 0.63
χ^2/t 值	0.069	1.435	0.577	0.204
P 值	0.793	0.154	0.565	0.839

1.2 方法

两组患儿入院后均行常规检查,均予化痰、吸氧、降温、止咳、补液,维持水电解质、酸碱平衡等对症干预治疗,并将 10~30 万 U/kg 重组人干扰素 $\alpha 2a$ 注射液(天津未名生物医药有限公司,国药准字 S20000019,规格为每支 300 万 U)加入 2 mL 0.9% 氯化钠注射液单药雾化吸入,每次 10~15 min,每日 1 次,睡前温开水送服孟鲁司特钠颗粒(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20140167,规格为每袋 4 mg)4 mg。研究组患儿加用槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,国药准字 B20020074,规格为每袋 10 g),温开水冲服,每次 5 g,每日 2 次。两组患儿均连续治疗 10 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患儿清晨空腹静脉血各 4 mL,3 600 r/min 离心 12 min,取上清液,置 -30℃ 冰箱中保存。采用单向琼脂扩散法检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫

球蛋白 E(IgE)水平,试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,严格按说明书操作。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 17(IL-17)、白细胞介素 23(IL-23)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素 4(IL-4)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,严格按说明书操作。记录两组患儿咳嗽、罗音、喘憋消失的时间及住院时间。

疗效判定^[7]:治愈,临床症状、体征完全消失,呼吸恢复正常;显效,临床症状、体征得到显著缓解,呼吸基本恢复正常;有效,临床症状、体征有所改善,呼吸功能有所恢复;无效,临床症状、体征未见明显改善,甚至加重。总有效=治愈+显效+有效。

安全性:观察患儿一过性心率加快、胃肠道不适、头晕恶心等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

毛细支气管炎好发于冬季,主要由 RSV 感染引起,

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=69$)	9(13.04)	16(23.19)	23(33.33)	21(30.43)	48(69.57)
研究组($n=70$)	15(21.43)	22(31.43)	24(34.29)	9(12.86)	61(87.14)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.349$, $*P=0.012<0.05$ 。

表 3 两组患儿临床指标比较($\bar{X} \pm s$,d)

组别	咳嗽消失时间	罗音消失时间	喘憋消失时间	住院时间
对照组($n=69$)	6.23 $\pm$ 0.87	7.34 $\pm$ 1.02	5.65 $\pm$ 0.48	10.58 $\pm$ 1.63
研究组($n=70$)	4.49 $\pm$ 0.93	5.19 $\pm$ 0.77	3.47 $\pm$ 0.62	8.21 $\pm$ 1.39
t 值	11.387	14.039	23.157	9.228
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	一过性心率加快	胃肠道不适	头晕恶心	合计
对照组($n=69$)	3(4.35)	3(4.35)	4(5.80)	10(14.49)
研究组($n=70$)	5(7.14)	2(2.86)	5(7.14)	12(17.14)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.183$, $*P=0.669>0.05$ 。

表 5 两组患儿免疫功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IgG(g/L)		IgA(g/L)		IgM(g/L)		IgE(g/L)		IFN- γ (ng/L)		IL-4(g/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	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=69$)	4.85 $\pm$ 0.49	4.91 $\pm$ 0.57	0.53 $\pm$ 0.15	0.67 $\pm$ 0.11 ^a	1.17 $\pm$ 0.23	1.19 $\pm$ 0.34	61.29 $\pm$ 9.21	39.37 $\pm$ 8.26 ^a	59.01 $\pm$ 7.63	75.27 $\pm$ 8.53 ^a	53.96 $\pm$ 8.05	34.86 $\pm$ 6.81 ^a
研究组($n=70$)	4.82 $\pm$ 0.58	4.99 $\pm$ 0.63	0.54 $\pm$ 0.13	0.79 $\pm$ 0.21 ^a	1.19 $\pm$ 0.24	1.21 $\pm$ 0.28	61.33 $\pm$ 8.25	25.74 $\pm$ 9.54 ^a	58.82 $\pm$ 6.63	86.46 $\pm$ 9.49 ^a	53.93 $\pm$ 10.96	25.09 $\pm$ 5.98 ^a
t 值	0.329	0.785	0.420	4.211	0.501	0.379	0.027	9.005	0.157	7.308	0.018	8.991
P 值	0.743	0.434	0.675	0.000	0.617	0.705	0.979	0.000	0.876	0.000	0.985	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

婴幼儿易感染。研究显示,婴幼儿期患过 RSV 毛细支气管炎的患儿,50%~70% 伴有反复喘息症状,且极易进展至哮喘^[8]。目前,本病发病机制尚不明确,不少学者认为免疫功能紊乱是主要原因^[9-10]。患儿一旦感染 RSV,可增强 Th₂ 细胞功能,造成 Th₁/Th₂ 的平衡失调,增加嗜酸性粒细胞,大量释放炎性介质,改变支气管黏膜上皮细胞间联结,暴露迷走神经,刺激该神经引起支气管痉挛,最终导致呼吸道反应^[11]。目前国内外尚无治疗小儿 RSV 毛细支气管炎的统一标准方案,多采用常规对症治疗,但长期使用抗生素,可加快细菌变异,增加耐药风险,远期疗效有限。

中医认为,小儿具有肌肤薄、稚阳体、易感触等生理特点,肺系疾患相对较多,加之本病多发于气候偏冷时机,寒邪主事,表卫之阳相对不足,邪气从口鼻皮毛入侵于肺,发为本病^[12]。治疗时应标本同治,驱邪与扶正兼顾。槐杞黄颗粒主要成分为枸杞子、黄精、槐耳菌质,药理研究证实,槐杞黄颗粒可有效调节机体免疫功能,提高机体的抗病毒能力,抑制细菌、病毒的进一步生长^[13]。

本研究结果显示,研究组患儿治疗后的临床症状消失时间、总有效率均明显优于对照组。孟鲁司特钠可有效抑制体内白三烯水平,改善患儿临床症状^[14]。干扰素可有效抑制细胞增殖,抑制病毒复制、转录和释放,雾化吸入后直接作用于病灶,提高药物利用度。槐杞黄颗粒中,槐耳菌质为君药,补精益气;以枸杞子、黄精为臣药,滋补肝肾、补气养阴;三药合用,共奏滋肾补肝、润肺养阴之功效,进一步提高疗效^[15]。小儿 RSV 毛细支气管炎存在典型的 Th₁/Th₂ 失衡情况,Th₁ 的代表因子 IFN- γ 水平下降,说明 Th₁ 克隆受到明显抑制,而 Th₂ 的代表因子 IL-4 处于相对优势状态,Th₂ 及其 IL-4 可激活 B 淋巴细胞,使 IgE 合成增加,IgE 与嗜酸性粒细胞、肥大细胞相互作用,释放大量炎性介质,从而引起喘息。本研究中,两组患儿治疗后的 IgA,IFN- γ ,IgE,IL-4 水平均有效改善,且研究组患儿改善效果更佳。现代药理学研究表明,槐耳菌质的主要药理成分为槐耳菌多糖,具有较高的生物反应功能调节活性,可通过刺激机体免疫系统多个环节来增强机体的体液免疫;枸杞子的主要药理成分为枸杞子多糖,可增强免疫力及抗氧化作用;黄精不仅能增强免疫功能,还具有显著的抑菌、抗感染作用^[16-18]。两组患儿不良反应发生率相当,提示联合治疗不会增加不良反应。

综上所述,槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠及干扰素治疗小儿 RSV 毛细支气管炎,可迅速改善临床症状及机体免疫功能,且不增加不良反应。但本研究样本量偏小,且未观察患儿远期预后,后续研究将增加随访时间、扩大样本量,以获取更准确的数据。

参考文献:

- [1] BUSTOS BR. High-flow nasal cannula therapy in acute bronchiolitis: The evidence is still pending[J]. Rev Chil Pediatr, 2019, 90(2):137-138.
- [2] ARMSTRONG C. Chronic Cough After Acute Viral Bronchiolitis: Suggestions from the ACCP[J]. Am Fam Physician, 2019, 99(10):654-655.
- [3] 冯柱兴,李欣其,李桥蓉. 痰热清注射液结合西医常规疗法治疗小儿毛细支气管炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016,38(6):515-518.
- [4] 刘晓红,张忠浩,马 兰,等. 小儿呼吸道合胞病毒性毛细支气管炎、肺炎的中医症候证型及血瘀证依据探讨[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(11):89-92.
- [5] 邹 飞,程志华,张玉影,等. 槐杞黄颗粒辅助治疗非急性发作期哮喘患儿的疗效评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018,44(3):597-603.
- [6] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)[J]. 中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- [7] 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,2002:58
- [8] 陈 娜,庞保东,厉 红,等. 硫酸镁联合氨溴索治疗小儿毛细支气管炎 53 例[J]. 中国药业,2015,24(5):78-79.
- [9] BAUDIN F, EMERIAUD G, ESSOURI S, et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases work of breathing during non-invasive ventilation in infants with severe bronchiolitis[J]. Crit Care, 2019, 23(1):120.
- [10] MARLOW R, FINN A, HENDERSON J. Assessing the association between bronchiolitis in infancy and recurrent wheeze: a whole English birth cohort case-control study[J]. Thorax, 2019, 74(5):503-505.
- [11] JACONELLI T, RAJAH F. BET 1: High-flow nasal oxygen therapy in bronchiolitis[J]. Emerg Med J, 2019, 36(4):248-249.
- [12] 邱颜昭,吴永林. 清金平喘贴治疗小儿急性毛细支气管炎(痰热闭肺证)临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(6):1236-1238.
- [13] 杨晶晶. 槐杞黄颗粒合防哮汤治疗小儿毛细支气管炎缓解期(气阴两虚型)的临床疗效评价[D]. 长春:长春中医药大学,2018.
- [14] 申 玉,韩雄信,李若飞. 孟鲁司特钠咀嚼片联合多索茶碱治疗喘息性支气管炎 68 例[J]. 中国药业,2015,24(5):60-62.
- [15] 孙海平,华 伟,倪准亮,等. 槐杞黄颗粒对毛细支气管炎后哮喘的预防作用[J]. 江苏医药,2012,38(14):1727.
- [16] 陈 玲,王 娜. 槐杞黄颗粒对毛细支气管炎患儿的免疫调节作用[J]. 陕西中医,2014,35(7):805-806.
- [17] 杜桂芹. 槐杞黄颗粒对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿的治疗效果及免疫调节作用研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018,10(6):484-486.
- [18] 李艳玲. 槐杞黄颗粒对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿的免疫调节作用[J]. 药物评价研究,2016,39(3):417-420.

(收稿日期:2019-07-16;修回日期:2019-10-20)