

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.040

# 喜炎平注射液联合更昔洛韦对病毒性肺炎患儿的疗效及肺功能指标和血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的影响 \*

高 萃 李亚梅 贺金娥 李 莉 党赫铭

(延安大学附属医院 儿科 陕西 延安 716000)

**摘要 目的:**探讨喜炎平注射液联合更昔洛韦(GCV)治疗小儿病毒性肺炎的临床效果及对患儿肺功能和血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  水平的影响。**方法:**选取我院 2015 年 1 月 ~2017 年 3 月收治的 122 例病毒性肺炎患儿,按照随机数字表法均分为两组。对照组给予 GCV 治疗,观察组在此基础上联合喜炎平治疗。比较两组的临床疗效、治疗前后肺功能指标与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的变化及不良反应的发生情况。**结果:**治疗 21 天后,观察组总有效率达 91.8%,较对照组明显升高(78.7%,  $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组治疗 21 d 后达峰容积比(VPTEF/VE)、每公斤潮气量(VT/kg)值均显著上升( $P<0.01$ ),呼吸频率(RR)、血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均显著降低( $P<0.01$ ),且观察组以上指标改善较对照组更显著( $P<0.01$ )。两组不良反应发生率相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**喜炎平注射液联合更昔洛韦治疗小儿病毒性肺炎的疗效明显优于更昔洛韦单药治疗,其能更有效改善患者肺功能,控制机体炎症反应,且安全性高。

**关键词:** 小儿病毒性肺炎; 喜炎平注射液; 更昔洛韦; 肺功能; 炎症因子

中图分类号:R563.14;R725.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)24-4778-04

## Clinical Effects of Xiyanping Injection Combined with Ganciclovir on the Children with Viral Pneumonia and its Impact on the Lung Function and Serum Levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ \*

GAO Cui, LI Ya-mei, HE Jin-e, LI Li, DANG He-ming

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical effect of xiyanping injection combined with ganciclovir (GCV) on the children with viral pneumonia and its impact on the serum levels of interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ . **Methods:** 122 cases of children with viral pneumonia in our hospital from January 2015 to March 2017 were selected as research objectives and randomly divided into two groups. The control group was treated by GCV, while the observation group was treated by GCV combined with Xiyanping injection. The clinical effect, changes of lung function and inflammatory index before and after treatment as well as the incidence of adverse reaction were compared between two groups. **Results:** At 21d after treatment, the total effect rate of observation group was 91.8%, which was significantly higher than that of the control group(78.7%,  $P<0.05$ ); the peak volume ratio (VPTEF/VE), per kilogram of tidal volume(VT/kg) of both groups were significantly higher than those before treatment( $P<0.01$ ), while the respiratory rate (RR), serum IL-6, TNF- $\alpha$  levels were significantly lower ( $P<0.01$ ), these index of observation group improved more significantly than those of the control group ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Xiyanping injection combined with GCV was more effective than GCV alone in the treatment of children with viral pneumonia, which could effectively improve the lung function and control the inflammatory response with high safely.

**Key words:** Viral pneumonia; Xiyanping injection; Ganciclovir; Lung function; Inflammatory factor

**Chinese Library Classification(CLC): R563.14; R725.6 Document code: A**

Article ID: 1673-6273(2018)24-4778-04

### 前言

病毒性肺炎属儿科常见病与多发病,临床表现主要为干咳、头痛、发热、全身酸痛及肺浸润等,具有传染性<sup>[1]</sup>,以巨细胞病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒及腺病毒等为主要病原体<sup>[2]</sup>。目前,临床对于病毒性肺炎尚无特效疗法,仍以常

规对症治疗与抗病毒治疗为主。更昔洛韦(ganciclovir, GCV)为广谱抗病毒药物,是当前治疗小儿病毒性肺炎的首选抗病毒药物<sup>[3]</sup>。本病属中医“肺炎喘嗽”范畴,其主要病理机制为毒热闭肺、痰热郁肺及风热郁肺<sup>[4]</sup>。喜炎平注射液属纯中药制剂,具有清热解毒、止咳止痢之功效,现已广泛用于治疗小儿扁桃体炎、小儿支气管炎、小儿肺炎等儿科呼吸系统疾病<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6,7]</sup>显示肺

\* 基金项目:陕西省社会发展攻关项目(2011K140401)

作者简介:高萃(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病,E-mail:jing1297@21cn.com,电话:13992112371

(收稿日期:2018-06-06 接受日期:2018-06-30)

炎的发生发展与白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等炎性介质有关,通过动态监测其机体含量有助于了解病人肺炎的病情演变与评价治疗效果。故而本研究以我院2015年1月~2017年3月收治的病毒性肺炎患儿为研究对象,探讨小儿病毒性肺炎应用喜炎平注射液联合GCV治疗的临床效果及对患儿肺功能指标和IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的影响,以期指导小儿病毒性肺炎的临床用药。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院2015年1月~2017年3月收治的122例病毒性肺炎患儿,入选标准: $\oplus$  符合《诸福棠实用儿科学》(江载芳主编,第8版)中制定的病毒性肺炎诊断标准<sup>[3]</sup>,并经临床表现(包括气喘、咯痰痰鸣、肺部听诊有湿啰音、咳嗽、发热)及血常规、病毒学检查(呼吸道病毒抗原呈阳性)、X线全胸片(双肺有网状阴影、肺纹理模糊或增粗)等实验室检查确诊; $\ominus$  年龄6个月~12岁; $\oplus$  病程≤10d; $\oplus$  6.3kg≤体重≤33.7kg; $\ominus$  患儿法定监护人自愿受试,签署知情同意书; $\ominus$  患儿能在其家属陪同下接受定期随访; $\ominus$  患儿在家属监督下,依从性良好,能严格遵医嘱用药、积极配合治疗及相关检查; $\ominus$  临床资料齐全; $\ominus$  入组前未有利巴韦林、GCV等抗病毒药物或炎琥宁注射液、痰热清注射液等中成药使用史。排除标准: $\oplus$  由其他病原体(如细菌、支原体、真菌等)引起的肺炎; $\ominus$  患儿或其家属依从性较差; $\oplus$  过敏体质或对本研究所用药物过敏者; $\ominus$  合并中枢神经受损、呼吸衰竭、继发细菌性肺炎、中毒性脑病或急性心力衰竭者; $\ominus$  伴有先天畸形、发育不良、遗传代谢性疾病、免疫性疾病或先天性心脏病等疾患者; $\ominus$  严重营养不良者; $\ominus$  合并严重造血系统、心血管系统、肝肾系统等原发性疾病者; $\ominus$  患有除肺炎以外的其他呼吸系统疾患者; $\ominus$  治疗期间病情恶化,需中途变更治疗方案者。

按照随机数字表法均分为两组。观察组61例,男35例,女26例;年龄(5.5±1.7)岁;病程(4.6±1.4)d;体重(18.8±4.3)kg;体温:48例≤38.5℃,13例>38.5℃。对照组61例,男31例,女30例;年龄(5.7±1.6)岁;病程(4.3±1.5)d;体重(19.1±4.0)kg;体温:45例≤38.5℃,16例>38.5℃。本研究经我院医学伦理委员会同意。两组患儿基线资料对比差异均无统计学意义(P>0.05),具有临床可比性。

### 1.2 治疗方法

两组患儿均给予相同的常规综合措施治疗,具体参照《诸福棠实用儿科学》<sup>[3]</sup>。主要包括1)一般治疗: $\ominus$  休息:卧床休息、保证足够的睡眠,并保持室内空气流通及适当的湿度与温度; $\oplus$  饮食:多饮水、保证充足水分,饮食应清淡,宜多食富含维生素与热量、易消化吸收的食物; $\ominus$  护理:定期给患儿变换体位、

拍背、翻身,以促进分泌物顺利排出,保持呼吸道通畅及口腔卫生,及时将鼻咽部分泌物清除; $\ominus$  呼吸道隔离:注意隔离消毒,以防再感染与交叉感染; $\ominus$  氧疗:对于有缺氧表现的患儿应予以吸氧。 $\ominus$  对症处理: $\ominus$  镇静与退热; $\ominus$  止咳、祛痰、平喘; $\ominus$  补液。

对照组:在此基础上,联合GCV(南京易亨制药,国药准字H20055272)治疗;具体包括 $\oplus$  诱导期:静脉恒速滴注,以5mg/kg为用药剂量,1次/12h,滴注时间≥1h/次,连用14d; $\ominus$  维持期:恒速静脉滴注,1次/d,每次剂量与滴注时间同诱导期,连用7d<sup>[3]</sup>。观察组:在对照组基础上,加用喜炎平(江西青峰药业,国药准字Z20026249)[主要成分为穿心莲内酯磺化物]治疗;具体是将剂量5~10mg/kg的喜炎平与等量5%葡萄糖注射液充分摇匀,再以恒速静脉滴注,1次/d,连用14d<sup>[8]</sup>。两组总疗程为21d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准<sup>[9]</sup> 显效:症状体征(如咳嗽、乏力、头痛、发热及肺部阴影、湿啰音、炎性浸润等)完全或基本消失,外周血白细胞计数(WBC)亦恢复正常;有效:以上症状体征明显改善,但外周血WBC未恢复正常;无效:上述症状体征未见改善或反而加重,外周血WBC亦未达正常水平。总有效率=×100%。

1.3.2 肺功能指标测定 每位患儿均于治疗前和治疗21d后各检测1次肺功能;测量及计算参数:达峰容积比(VPTEF/VE)、每公斤潮气量(VT/kg)及呼吸频率(RR);仪器运用肺功能仪(英国CareFusion,型号Microlab);由同一位专业肺功能室医师完成所有患儿的肺功能检查。

1.3.3 炎性因子水平测定 于治疗前和治疗21d后清晨对所有患儿各采集1次空腹肘静脉血,3mL/次,离心分离血清,并保存于-80℃冰箱中待检;仪器采取全自动酶标仪(瑞士帝肯,型号Infinite F50),采用酶联免疫法检测IL-6与TNF- $\alpha$ ;试剂盒均由北京盛世中方提供,以上指标检测步骤均参照其配套说明书严格执行。

1.3.4 不良反应观察 对每位患儿治疗期间因药物所致的食欲下降、恶心呕吐、皮疹等不良反应/事件进行详细记录。

### 1.4 统计学分析

采取统计软件SPSS20.0处理数据,计数资料以(%)表示,运用 $\chi^2$ 检验,计量资料以( $\bar{x}$ ±s)表示,运用t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

治疗21d后,观察组总有效率达91.8%(56/61),较对照组明显升高[78.7%(48/61),P<0.05],见表1。

表1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups

Groups	n	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
Observation group	61	35	21	5	91.8
Control group	61	22	26	13	78.7
P					0.041

## 2.2 两组治疗前后肺功能指标的比较

与治疗前相比,两组治疗21 d后VPTEF/VE、VT/kg值均

显著上升( $P<0.01$ ),RR值均显著降低( $P<0.01$ ),且观察组以上肺功能指标改善较对照组更显著( $P<0.01$ ),见表2。

表2 两组治疗前后肺功能指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of the pulmonary function indexes between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	VPTEF/VE(%)			VT/kg(ml/kg)			RR(time/min)		
		Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
Observation group	61	24.8±4.9	43.5±6.3	0.000	5.8±1.3	8.1±1.2	0.000	45.4±4.6	22.7±3.1	0.000
Control group	61	24.6±5.1	37.2±5.8	0.000	5.7±1.5	6.8±1.4	0.000	46.2±4.4	28.8±3.5	0.000
P		0.826	0.000		0.695	0.000		0.328	0.000	

## 2.3 两组治疗前后炎性指标的比较

两组治疗21 d后血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较治疗前均显著

表3 两组治疗前后炎性指标的比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Table 3 Comparison of the inflammatory indexes between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Groups	n	IL-6			TNF- $\alpha$		
		Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
Observation group	61	43.8±6.7	19.2±5.3	0.000	52.4±7.3	23.8±5.6	0.000
Control group	61	42.3±7.1	26.8±6.5	0.000	53.7±7.5	31.7±6.8	0.000
P		0.233	0.000		0.334	0.000	

## 2.4 两组不良反应发生情况的比较

用药期间,观察组出现1例食欲下降,1例烦躁不安,1例恶心呕吐,1例皮疹,不良反应率为6.6%(4/61);对照组有1例烦躁不安,2例恶心呕吐,不良反应率为4.9%(3/61);两组不良反应率相比差异无统计学意义( $P=0.697$ ),且均未见严重不良反应/事件。

## 3 讨论

病毒性肺炎在病理上主要表现为下呼吸道受病毒病原体感染所累,致使气道上皮细胞(EC)被广泛破坏,引发黏膜溃疡与坏死、纤毛功能损伤、黏液增加,进而阻塞细支气管,甚则导致肺实质病变<sup>[10]</sup>。其中肺炎病变部位可为弥漫性或局灶性渗出,且为实质病变时,即使病情缓解后仍可残留肺纤维化。GCV属核苷类抗病毒药,是目前治疗病毒性肺炎的一线药物。其药理作用机制为: $\circlearrowleft$  GCV进入细胞后会被迅速转化为活性形式的三磷酸化合物; $\circlearrowleft$  GCV可通过此活性物质对病毒DNA多聚酶产生竞争性抑制,同时还可掺入宿主细胞和病毒的DNA中,致使其DNA合成被阻断,从而抑制病毒的自我复制,达到抗病毒效果; $\circlearrowleft$  与宿主细胞多聚酶相比,GCV对病毒DNA多聚酶的抑制作用更强<sup>[11,12]</sup>。但有报道<sup>[13]</sup>显示小儿病毒感染采用GCV静脉滴注治疗期间患儿有并发胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制、神经系统损害等多种不良反应的可能,另外动物实验发现GCV还有生殖系统毒性、致癌、致畸、免疫抑制等毒副作用,因此临床在使用GCV时应慎重,尽量避免大剂量、长疗程用药。截至目前GCV的儿科静脉用药方案的大样本数据尚缺乏,故而临床多以其成人治疗方案为参照。

中医学认为热和毒是引发小儿病毒性肺炎的关键因素,痰

与瘀是其主要病理产物,热、郁、痰、瘀四者可相互影响与转化,继而使肺气郁闭成为病毒性肺炎急性期主要病机,故其治则应以清热解毒、止咳化痰、宣肺开闭为主<sup>[14]</sup>。有报道<sup>[15]</sup>显示喜炎平在快速退热、抗细菌感染及抗病毒感染上疗效显著,且无耐药性、安全稳定。因此,本研究辨证论治选用喜炎平注射液治疗。吴作林等<sup>[16]</sup>研究发现与利巴韦林相比,儿童呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎采用喜炎平治疗的效果更佳。同时,2011年《小儿病毒性肺炎中医诊疗指南》推荐小儿病毒性肺炎中医辨证为毒热闭肺证、痰热郁肺证及风热郁肺证者可采用喜炎平静脉滴注治疗<sup>[8]</sup>。

IL-6属炎性细胞因子,主要由B细胞、T细胞及巨噬细胞(Mac)等多种细胞产生,具有调节急性期反应与免疫应答等多重生物特性。肺炎患儿血清IL-6水平异常,其参与了肺炎的病理生理全过程,可作为判断预后的生物标记物<sup>[17,18]</sup>。TNF- $\alpha$ 主要由单核细胞(MC)与Mac等产生,参与机体的免疫、炎症反应。患儿在肺炎状态下机体会大量产生TNF- $\alpha$ ,进而加重病情进展,形成恶性循环<sup>[19]</sup>。本研究显示采取喜炎平注射液联合GCV治疗的观察组经21 d治疗后血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较予以GCV治疗的对照组同期均显著更低;这与王惠枫等<sup>[20]</sup>报道一致,提示病毒性肺炎患儿采取喜炎平注射液联合GCV的方案治疗更能有效抑制患儿体内炎症反应。究其原因可能与喜炎平具有以下药理作用有关<sup>[21,22]</sup>: $\circlearrowleft$  喜炎平可通过阻断病毒DNA复制的途径,对RSV、流感病毒、腺病毒等多种病毒有直接的灭活作用; $\circlearrowleft$  喜炎平对变形杆菌、溶血性链球菌、肺炎双球菌、革兰氏阳性/阴性细菌等各类细菌均具有明显杀灭效果; $\circlearrowleft$  喜炎平对肺炎模型表现出不同程度的抗炎作用,能明显降低机体炎症因子的表达,减轻炎症对机体的损伤; $\circlearrowleft$  喜炎平还可通过增加Mac与白细胞(WBC)的吞噬能力、提高备解素含量、促进免疫

球蛋白(Ig)合成与分泌,达到增强机体免疫功能的作用。

本研究中,与对照组同期对比,观察组治疗21 d后VPTEF/VE及VT/kg值均显著升高,且RR值显著降低,说明喜炎平联合GCV的治疗方案更有助于改善病毒性肺炎患儿的肺功能,这与本研究患儿机体炎症因子的控制效果是一致的。本研究结果显示:与对照组(78.7%)比较,观察组治疗21 d后总有效率达91.8%,较对照组明显上升,说明喜炎平联合GCV的治疗方案更有利于缓解病毒性肺炎患儿的症状体征,提高治疗效果。究其原因:①喜炎平具有抗病毒、抗菌、抗炎及增强机体免疫的药理作用外,还能通过舒张气管与支气管平滑肌、抑制浆液分泌、解除平滑肌痉挛等方式,发挥祛痰镇咳的作用有关;②喜炎平、GCV两者能通过各自的药理作用机制,从整体的角度发挥治疗的协同作用关系密切。同时,本研究显示用药期间观察组不良反应率仅为6.6%,且未出现严重不良反应/事件,提示喜炎平联合GCV的治疗方案安全性较高。

综上所述,喜炎平注射液联合更昔洛韦治疗小儿病毒性肺炎的疗效明显优于更昔洛韦单药治疗,其能更有效改善患者肺功能,控制机体炎症反应,且安全性高。但对于本联合方案的具体作用机制及有效性与安全性,仍有待更多临床研究进一步论证与分析。

#### 参考文献(References)

- [1] Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia [J]. Clin Chest Med, 2017, 38(1): 1-9
- [2] Wang D, Chen L, Ding Y, et al. Viral etiology of medically attended influenza-like illnesses in children less than five years old in Suzhou, China, 2011 to 2014[J]. J Med Virol, 2016, 88(8): 1334-1340
- [3] Jiang Z F, Shen K L, Shen Y, ed. Zhu Futang Practical Pediatrics (Eighth Edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1253-1281
- [4] Wang X T, Xu S, Dai Q G, et al. Significance of Professor WANG Shouchuan's "Latent Wind Theory" in Preventing and Treating Child Virus Pneumonia[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(15): 1275-1277
- [5] Wang L X, Yang W, Xie Y M, et al. Real-world Clinical Applications and Safety of Xixianping Injection in 4023 Patients [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(7): 571-575
- [6] Zhang D H. Expression and significance of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-10 in the serum in patients with mycoplasma pneumonia [J]. J Hainan Med Univ, 2016, 22(12): 1283-1285
- [7] He J E, Gao C, Qu H, et al. Levels of serum IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and its clinical significance[J]. China Med Herald, 2015, 12(27): 106-108
- [8] Wang S C, Chen Z G, Xu S. Guidelines for TCM Diagnosis and Treatment of Child Viral Pneumonia [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2011, 27(4): 304-308
- [9] Liu Y. Xixianping with Ganciclovir Treated Children with Cytomegalovirus Pneumonia[J]. J Pediatric Pharm, 2017, 23(1): 20-23
- [10] Xin X Y, Chang Y, Sun X M, et al. Roentgenography and CT appearance in patients with influenza A (H7N9) virus pneumonia[J]. J Med Imaging, 2015, 25(4): 637-640
- [11] Xu X F, Ni C, Pan J H. Influence of infant cytomegalovirus infection on infant hearing loss[J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(7): 704-706
- [12] Lei X, Zeng F, Li Z, et al. Effect of Ganciclovir Capsules Combined with Yanhuning Treatment on Patients with Herpes Zoster Keratitis [J]. Pharm Clin Res, 2015, 23(2): 194-196
- [13] Hao S L, Xu H M. Adverse Effects of Intravenous Ganciclovir in Infants Infected by Cytomegalovirus[J]. J Pediatric Pharm, 2014, 20(8): 52-54
- [14] Ai J, Wang S C, Dai M, et al. Assessment of the Dynamic Efficacy on TCM treatment for Viral Pneumonia basing on the Association between Heat Syndrome and Phlegm Syndrome [J]. World Chin Med, 2016, 11(9): 1667-1669
- [15] Tang Y. Clinical application of Xixianping injection [J]. World Clin Drugs, 2014, 35(3): 184-188
- [16] Wu Z L, Chen J, Guo F B, et al. Effects of Xixianping and Ribavirin on Treatment of Respiratory Syncytial Virus Pneumonia of Children [J]. Med Recapit, 2016, 22(22): 4522-4525
- [17] Chen W, Deng Z H, Liu J. Study of IL-6 and IL-10 expression in serum and bronchoalveolar lavage fluid from children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Pract Prevent Med, 2015, 22 (3): 303-304
- [18] Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, et al. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia [J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(3): 162-167
- [19] Liu H, Xin K S, Lu W F. Study on the correlation between plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and endothelin-1 in children with mycoplasma pneumoniae infection combined with bronchial asthma[J]. Mat Child Health Care China, 2016, 31(19): 3968-3970
- [20] Wang H F, Zhu Z F, Gao Y, et al. Effect of Xixianping injection combined with ganciclovir on inflammatory factors of viral pneumonia in children[J]. Central South Pharm, 2016, 14(6): 665-668
- [21] Wang S Y, Ping J, Xie N, et al. In vitro pharmacodynamic effect of andrographolide sulfonated on anti-influenza viruses [J]. Central South Pharm, 2013, 11(5): 331-334
- [22] Xiong N Y, Wang X L, Liu X X, et al. Effect of the Combination of Xixianping and Cefazolin on the Function of Neutrophils in Mice[J]. J Biomed Eng, 2015, 32(5): 1079-1082