

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.034

百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MP 感染合并 CVA 患儿的疗效及对肺功能的影响 *

李 雯¹ 石 花^{1Δ} 赵伟伟² 葛建敏³ 吴俊峰¹ 董建芳¹ 石 蔚⁴

(1 张家口学院附属人民医院儿科 河北 张家口 075061; 2 张家口学院附属人民医院心内科 河北 张家口 075061;

3 张家口学院附属人民医院呼吸科 河北 张家口 075061; 4 河北北方学院附属第一医院儿科 河北 张家口 075061)

摘要 目的:探讨百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗肺炎支原体(MP)感染合并咳嗽变异性哮喘(CVA)患儿的疗效及对肺功能的影响。**方法:**选取 2015 年 4 月~2019 年 2 月期间张家口学院附属人民医院收治的 113 例 MP 感染合并 CVA 患儿,采用随机数字表法将患儿随机分为研究组(n=57)和对照组(n=56),对照组患儿给予阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗,研究组在对照组的基础上联合百蕊颗粒治疗,比较两组患儿临床疗效、临床症状缓解时间、肺功能指标及不良反应。**结果:**研究组的临床总有效率为 89.47%(51/57),高于对照组患儿的 67.86%(38/56)($\chi^2=7.892, P=0.005$)。研究组治疗后哮鸣音消失时间、哮喘持续时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、体温恢复正常时间均短于对照组($t=13.447, 16.553, 24.094, 33.552, 25.363$, 均 $P<0.05$)。研究组治疗后第 1s 用力呼气容积(FEV₁)、呼气流量峰值(PEF)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC 高于对照组($t=6.512, 11.496, 4.220, 4.467$, 均 $P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.463, P=0.496$)。**结论:**百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MP 感染合并 CVA 患儿,疗效确切,可改善患儿的临床症状,同时还可改善患儿的肺功能,用药安全性较好,临床应用价值较高。

关键词:百蕊颗粒;阿奇霉素;布地奈德;肺炎支原体;咳嗽变异性哮喘

中图分类号:R563.15;R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)08-1553-04

Therapeutic Effect of Bairui Granule Combined with Azithromycin and Budesonide Aerosol Inhalation on Children with MP Infection Complicated with CVA and Its Effect on Pulmonary Function*

LI Wen¹, SHI Hua^{1Δ}, ZHAO Wei-wei², GE Jian-min³, WU Jun-feng¹, DONG Jian-fang¹, SHI Wei⁴

(1 Department of Pediatrics, People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou College, Zhangjiakou, Hebei, 075061, China;

2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou College, Zhangjiakou, Hebei, 075061,

Chin; 3 Department of Respiratory, People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou College, Zhangjiakou, Hebei, 075061, China;

4 Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of Bairui granule combined with azithromycin and Budesonide aerosol inhalation on children with Mycoplasma pneumoniae (MP) infection complicated with cough variant asthma (CVA) and its effect on pulmonary function. **Methods:** 113 children with MP infection complicated with CVA who were admitted to People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou College from April 2015 to February 2019 were selected, they were randomly divided into study group (n=57) and control group (n=56) according to the random number table method. The control group was treated with azithromycin and Budesonide aerosol inhalation. The study group was treated with Bairui granule on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical symptoms relief time, pulmonary function indicators and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the study group was 89.47% (51/57), which was significantly higher than 67.86% (38/56) of the control group ($\chi^2=7.892, P=0.005$). The disappearance time of wheezing sound, asthma duration, cough disappearance time, pharyngalgia disappearance time and body temperature normal time of the study group were shorter than those of the control group after treatment ($t=13.447, 16.553, 24.094, 33.552, 25.363$; all $P<0.05$). The forced expiratory volume (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC of the study group were higher than those of the control group after treatment ($t=6.512, 11.496, 4.220, 4.467$; all $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.463, P=0.496$). **Conclusion:** Bairui granule combined with azithromycin and Budesonide aerosol inhalation in the treatment of children with MP infection complicated with CVA has a definite curative effect. It can rapidly improve the clinical symptoms of the children, and it also improve the pulmonary function of

* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20171476);张家口市 2019 年科技计划自筹经费项目(1921082D)

作者介绍:李雯(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:儿科疾病诊治,E-mail: bobo63780330@163.com

Δ 通讯作者:石花(1976-),女,本科,副主任医师,研究方向:小儿支气管哮喘,E-mail: 15297329937@163.com

(收稿日期:2019-09-19 接受日期:2019-10-14)

the children. It has good safety and high clinical application value.

Key words: Bairui Granule; Azithromycin; Budesonide; Mycoplasma pneumoniae; Cough variant asthma

Chinese Library Classification(CLC): R563.15; R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1553-04

前言

支气管哮喘是临床儿科中常见的呼吸系统疾病,而咳嗽变异性哮喘(Cough variant asthma, CVA)则是该病的特殊类型,诱因通常是肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae, MP)感染^[1,2]。该病临床症状不明显,以慢性持续性咳嗽为主,若未能及时予以治疗,50%的CVA患儿可发展至典型性哮喘,影响患儿的生长发育,致使其抵抗力低下,极易合并病毒、细菌感染,从而加重患儿病情,严重者甚至出现呼吸窘迫征危及患儿性命^[3]。阿奇霉素是治疗MP感染的常用强效抗生素,布地奈德是临床常用于治疗CVA的药物,阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗MP感染合并CVA患儿,可获得一定的治疗效果^[4,5],但也有不少研究证实,抗生素经大量使用后,可导致患儿体内MP出现形态、结构等方面的改变,产生耐药性,加大治疗难度^[6-8]。百蕊颗粒是从百蕊草提取物经现代工艺所加工而成的一种制剂,具有抗病毒、解热镇痛、提升免疫力的作用^[9]。现临床有关MP感染合并CVA的治疗尚无特异性方案,鉴于此,本研究通过探讨百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗MP感染合并CVA患儿的临床疗效,旨在为临床MP感染合并CVA患儿的治疗提供数据参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选取2015年4月~2019年2月期间张家口学院附属人民医院收治的MP感染合并CVA患儿113例,本次研究经张家口学院附属人民医院伦理学委员会批准同意。纳入标准:(1)均符合《诸福棠实用儿科学》^[10]中有关MP感染合并CVA的相关诊断标准;(2)均经MP抗体检测、胸部X线片检查确诊;(3)年龄5~10岁;(4)患儿家属知情本研究且签署了同意书;(5)对本次研究用药无禁忌症的患儿;(6)入组前未接受过糖皮质激素及免疫类药物。排除标准:(1)患儿不配合,家属要求退出者;(2)不遵从本研究的治疗方案的患儿;(3)存在严重心肝肾等脏器功能障碍;(4)合并甲状腺疾病的患儿;(5)非感染性肺部疾病者。根据随机数字表法将患儿分为对照组(n=56)和研究组(n=57),对照组男26例,女30例,年龄5~10岁,平均(7.31±0.88)岁;病程2~10d,平均(5.92±0.67)d;症状:发热18例,咳嗽26例,肺部啰音12例。研究组男24例,女33例,年龄5~9岁,平均(7.42±0.93)岁;病程3~12d,平均(6.08±0.98)d;症状:发热17例,咳嗽24例,肺部啰音16例。两组患儿基线资料对比无差异(P>0.05)。

1.2 治疗方法

入院后所有患儿均给予常规平喘、止咳处理,在此基础上,对照组给予阿奇霉素[青岛金峰制药有限公司,国药准字H20051818,规格:5 mL:0.5 g(500.000阿奇霉素单位)],静脉滴注,10 mg/kg·d,连用3d,停用4d,随后口服阿奇霉素干混悬

剂(上海现代制药股份有限公司,国药准字H20041281,规格:0.1 g),首日剂量为10 mg/(kg·d),从第二日开始剂量减半,连续用药3天,3天为1个完整疗程,并给予布地奈德[(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,规格:20 mg(0.1 mg×200 微)]1~2 mL雾化吸入治疗,雾化吸入15~20 min,2次/d。在对照组基础上,研究组联合百蕊颗粒(安徽九华华源药业有限公司,国药准字Z20090694,规格:每1g相当于饮片2.4 g)治疗,5 g/次,3次/d。两组均连续治疗4周。

1.3 观察指标

(1)对比两组患儿的临床疗效,疗效判定标准^[11]如下:治愈:X线显示肺部阴影消失,咳嗽、发热、肺部啰音的临床症状、体征完全消失。显效:X线显示肺部阴影大部分消失,咳嗽、发热、肺部啰音的临床症状、体征有所改善。有效:X线显示肺部阴影改善,咳嗽、发热、肺部啰音的临床症状、体征有所好转;无效:未达到上述标准。总有效率=治愈率+显效率+有效率。(2)记录两组患儿临床症状恢复情况,包括哮喘持续时间、咳嗽消失时间、哮喘音消失时间及咽痛消失时间、体温恢复正常时间。(3)记录两组治疗期间不良反应状况。(4)于治疗前、治疗后采用德国耶格公司生产的Master Screen paed肺功能仪检测患儿肺功能指标:第1s用力呼气容积(Forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、呼气流量峰值(Peak expiratory flow, PEF)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC),并计算FEV₁/FVC。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0进行数据分析。计数资料以率的形式表示,组间比较行卡方检验。计量资料均为正态资料,以均值±标准差的形式表示,组间比较行成组t检验,组内治疗前后比较行配对t检验。检验标准设置为α=0.05。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组的临床总有效率高于对照组(P<0.05),详见表1。

2.2 临床症状恢复情况比较

研究组治疗后哮喘持续时间、咳嗽消失时间、哮喘音消失时间以及咽痛消失时间、体温恢复正常时间均短于对照组(P<0.05);详见表2。

2.3 肺功能指标比较

两组患儿治疗前FEV₁、PEF、FVC、FEV₁/FVC比较差异无统计学意义(P>0.05);两组患儿治疗后FEV₁、PEF、FVC、FEV₁/FVC均升高,且研究组高于对照组(P<0.05);详见表3。

2.4 不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组出现2例腹泻腹痛、1例心动过速、2例面部潮红、3例头痛、1例皮疹,不良反应总发生率为16.07%(9/56);研究组出现3例腹泻腹痛、2例心动过速、3例面部潮红、2例头痛、2例皮疹,不良反应总发生率为21.05%(12/57);

两组患儿不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.463, P=0.496$)。

表 1 临床疗效比较 [n(%)]
Table 1 Comparison of clinical effects [n(%)]

Groups	Cure	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group(n=56)	9(16.07)	19(33.93)	10(17.86)	18(32.14)	38(67.86)
Study group(n=57)	13(22.81)	24(42.11)	14(24.56)	6(10.53)	51(89.47)
χ^2			7.892		
P			0.005		

表 2 临床症状恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of clinical symptoms recovery($\bar{x}\pm s$)

Groups	Disappearance time of wheezing sound(d)	Asthma duration(d)	Cough disappearance time(d)	Pharyngalgia disappearance time(d)	Body temperature normal time(d)
Control group(n=56)	8.62± 1.31	7.46± 0.62	11.38± 0.92	7.56± 0.76	4.68± 0.54
Study group(n=57)	5.28± 1.33	4.92± 0.97	7.41± 0.83	3.01± 0.68	2.31± 0.45
t	13.447	16.553	24.094	33.552	25.363
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of pulmonary function indicators($\bar{x}\pm s$)

Groups	FEV ₁ (L)		PEF(L/min)		FVC(L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=56)	1.22± 0.19	1.67± 0.36*	50.52± 6.73	62.32± 7.41*	1.96± 0.53	2.28± 0.46*	62.24± 5.49	73.25± 7.43*
Study group(n=57)	1.25± 0.26	2.13± 0.39*	49.97± 7.34	79.38± 8.33*	1.94± 0.47	2.67± 0.52*	64.43± 7.18	79.78± 8.09*
t	0.699	6.512	0.415	11.496	0.212	4.220	1.819	4.467
P	0.486	0.000	0.679	0.000	0.832	0.000	0.072	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

CVA 典型病理表现为呼吸道炎症,这一病理表现的常见致病因素即为 MP 感染^[12-14]。以往研究结果显示在所有 CVA 患儿中,发病原因为 MP 感染的患儿所占比例高达 30%~36%^[15]。MP 可作为一种特异性抗原,通过速发型和迟发型变态反应引起哮喘速发相和迟发相或双相反应,最终引起 CVA^[16-18]。由于 MP 的传播途径包括飞沫传播、接触传播,而儿童机体免疫力和抵抗力均较差,致使其成为 MP 感染合并 CVA 的高发人群。糖皮质激素是目前治疗 CVA 最有效的药物,布地奈德是一种新型的糖皮质激素,采用雾化吸入的治疗方式,所需药物剂量较小,可通过呼吸道直达病灶,目前已广泛应用于 CVA 的治疗^[19-21]。阿奇霉素为大环内酯类药物,抗菌谱较广,是对 MP 较为有效的抗生素之一,疗效确切^[22]。然而由于抗生素的大量应用,易产生耐药性,致使部分患儿疗效难以达到预期,病情迁延不愈。百蕊草始载于《图经本草》,具有清热解毒、顺通气脉及调气等功效,百蕊颗粒的主要成分为百蕊草的提取物,对于上呼吸道感染、肺炎支原体肺炎等疾病均有良好的治疗效果^[23]。

本次研究结果显示,研究组治疗后的临床总有效率、临床症状改善情况均优于对照组,可见百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MP 感染合并 CVA 患儿可改善临床症状,进一步提高治疗效果。究其原因,阿奇霉素进入机体后可作用于纤维母细胞、巨噬细胞等,提高有效血药浓度,可及时与炎症因子的受体结合,进而抑制炎症因子生物活性,发挥显著的抗菌功效^[24,25]。此外,也有研究指出,阿奇霉素药物半衰期较长,约有 12 h,可发挥持续的杀菌抗炎效果^[26]。布地奈德雾化吸入可促进溶胶微粒的形成,进而增强药效,同时还可减轻全身用药所带来的不适感。百蕊颗粒的主要成分为有机酸、黄酮、生物碱、多糖等,其抗菌谱较广,对革兰氏阳性菌及阴性菌均有较好的抑制作用,尤其对肺炎双球菌的抑制效果更为显著,同时百蕊草还具有抗感染、抗病毒及抗炎等多重功效^[27]。由于 CVA 的疗效评估有临床症状和客观指标,而患儿的临床症状与实际的气道状况可能存在一定的偏差,因此,检查患儿肺功能可以反映更具体的病情状态。由于 MP 感染合并 CVA 患儿气道扭曲狭窄,通气功能下降,肺活量受限,致使其发病过程中肺功能存在不同程度的降低现象。本次研究中两组患儿治疗后肺功能均

得到显著改善,且百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗者改善效果更佳,究其原因,有机酸具有调动机体免疫能力的功效,改善机体心肺功能,黄酮则具有广泛的抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化及免疫调节等作用^[28,29]。以往研究证实^[30],大量摄入黄酮类化合物可降低哮喘的发病率。另两组患儿不良反应发生率对比不显著,可见安全性较好,这可能与百蕊颗粒为纯中药制剂,对人体毒副作用较小有关。本研究采用百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MP 感染合并 CVA 患儿虽取得了良好的疗效,但研究样本量偏少,且由于时间限制,未能观察患儿远期预后,后续报道将扩大样本量并进行长期随访,以获取更为准确的数据。

综上所述,百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MP 感染合并 CVA 患儿的疗效确切,可改善患儿临床症状及其肺功能,安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Khasanov AK, Bakirov BA, Davletshin RA, et al. Clinical Features of Comorbid Cluster and Premorbidly Manifestations in Patients with High Vascular Risk in the Middle Age Category with the Presence of Multifocal Atherosclerosis[J]. Kardiologiia, 2019, 59(7): 31-36
- [2] Dixit R, Verma S, Gupta N, et al. Obstructive Sleep Apnea in Bronchial Asthma Patients: Assessment of Prevalence and Risk Factors[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(9): 45-48
- [3] 李文开, 钟礼立, 李云, 等. 支气管哮喘急性发作期患儿外周血去整合素金属蛋白酶 8、干扰素调控因子 1 水平观察 [J]. 山东医药, 2018, 58(35): 84-86
- [4] 李香梅, 邓群花. 阿奇霉素和布地奈德雾化治疗支原体肺炎临床疗效及炎症因子变化[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(10): 1218-1220
- [5] Tian BP, Xuan N, Wang Y, et al. The efficacy and safety of azithromycin in asthma: A systematic review [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(3): 1638-1646
- [6] Cambursano VH. Azithromycin efficacy in Bronchial Asthma refractory to conventional therapy [J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2018, 75(3): 17736
- [7] 龙威, 邓星奇, 张学敏, 等. 降钙素原测定对危重支气管哮喘急性发作抗生素使用的指导作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(5): 444-447
- [8] Gibson PG. How does azithromycin improve asthma exacerbations? -Author's reply[J]. Lancet, 2018, 391(10115): 28-29
- [9] 郎丹丹, 元君辉, 周君芬, 等. 百蕊颗粒联合去乙酰毛花苷注射液对心衰合并肺炎患儿血浆 BNP 及 FABP 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3): 101-103
- [10] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 802-810
- [11] 冯文涛, 易红, 袁浩宇, 等. 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特对比沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 699-703
- [12] Wei H, Li W, Jiang Z, et al. Clinical efficacy of montelukast sodium combined with budesonide or combined with loratadine in treating children with cough variant asthma and influence on inflammatory factors in the serum[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 411-417
- [13] 刘海燕, 侯伟, 李静, 等. 普米克都保联合沙丁胺醇对咳嗽变异性哮喘患儿的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6): 1073-1075, 1123
- [14] Sun W, Liu HY. Montelukast and Budesonide for Childhood Cough Variant Asthma[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 345-348
- [15] 陈亮, 李天林. 舒利迭联合孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响分析[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(5): 510-514
- [16] Sugawara H, Saito A, Yokoyama S, et al. Comparison of therapeutic effects of inhaled corticosteroids on three subtypes of cough variant asthma as classified by the impulse oscillometry system [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 41
- [17] Zhou J, Zhao X, Zhang X, et al. Values of fractional exhaled nitric oxide for cough-variant asthma in children with chronic cough [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(12): 6616-6623
- [18] Miwa N, Nagano T, Ohnishi H, et al. An Open-Label, Multi-Institutional, Randomized Study to Evaluate the Additive Effect of a Leukotriene Receptor Antagonist on Cough Score in Patients with Cough-Variant Asthma Being Treated with Inhaled Corticosteroids [J]. Kobe J Med Sci, 2018, 64(4): E134-E139
- [19] Zhou X, Hong J, Cheng H, et al. Budesonide suspension nebulization treatment in Chinese pediatric patients with cough variant asthma: a multi-center observational study[J]. J Asthma, 2016, 53(5): 532-537
- [20] Sheikh-Motahar-Vahedi H, Habibi-Samadi M, Vahidi E, et al. Nebulized Budesonide vs. Placebo in Adults with Asthma Attack; a Double Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial[J]. Adv J Emerg Med, 2018, 3(1): e4
- [21] Wang XP, Yang LD, Zhou JF. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(30): e1155
- [22] 张晓红, 李玲梅. 阿奇霉素联合孟鲁司特治疗儿童咳嗽变异性哮喘伴 MP 感染的疗效[J]. 医学临床研究, 2018, 35(11): 2121-2123
- [23] 王隆, 刘静. 雾化吸入 α -1b 干扰素联合口服百蕊颗粒治疗毛细支气管炎的疗效观察[J]. 中医药学报, 2017, 45(3): 62-64
- [24] McConnell K, Shields M. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017, 102(6): 336
- [25] Brusselle G, Pavord I. Azithromycin in uncontrolled asthma [J]. Lancet, 2017, 390(10095): 629-663
- [26] Lopes Dos Santos Santiago G, Brusselle G, Dauwe K, et al. Influence of chronic azithromycin treatment on the composition of the oropharyngeal microbial community in patients with severe asthma [J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 109
- [27] 马文旭. 百蕊颗粒辅助治疗小儿急性上呼吸道感染临床观察[J]. 中国药师, 2015, 18(4): 606-608
- [28] 赵志强, 贾丽霞, 张庆波, 等. 黄酮对免疫功能影响的体内研究[J]. 临床荟萃, 2014, 29(1): 49-51
- [29] 唐梅, 赵立春, 扈芷怡, 等. 青钱柳化学成分及药理作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(9): 851-859
- [30] 路晓庆, 杨芮, 李妍正, 等. 黄酮类物质的生物功能及作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(22): 3283-3286