

小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α -2b 治疗小儿毛细支气管炎的临床研究

刘巧爱¹, 韩冬梅², 陈霞², 梁文杰³

1. 廊坊市人民医院 药学部, 河北 廊坊 065000

2. 廊坊市人民医院 儿科, 河北 廊坊 065000

3. 永清县人民医院 药剂科, 河北 廊坊 065699

摘要:目的 观察小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α -2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效。方法 选取 2018 年 3 月—2021 年 1 月廊坊市人民医院收治的 142 例毛细支气管炎患儿, 根据入院顺序将患儿分为对照组和治疗组, 每组各 71 例。对照组患儿雾化吸入重组人干扰素 α -2b 注射液, 100~150 kU/kg 加入生理盐水 3 mL, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服小儿肺咳颗粒, 1 岁以下 2 g/次, 1~2 岁 3 g/次。两组患儿均治疗 10 d。观察两组患儿临床疗效, 比较治疗前后两组患儿临床症状改善时间, 肺功能指标呼吸频率 (RR)、潮气量 (TV) 和达峰时间比 (TPTEF/TE), 及炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、IL-4 和转化生长因子- β (TGF- β) 水平。**结果** 治疗后, 与对照组的临床有效率 78.87% 相比, 治疗组临床有效率 (94.37%) 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 治疗组喘息消失时间、咳嗽消失时间、肺部湿罗音消失时间、鸣音消失时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 RR 较治疗前下降, TV 和 TPTEF/TE 显著增加 ($P < 0.05$), 且治疗组 TV、TPTEF/TE 高于对照组, RR 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 IL-6、CRP 和 IL-4 水平较治疗前明显下降, 而 TGF- β 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些炎症因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α -2b 治疗小儿毛细支气管炎, 可有效改善患儿临床症状, 促进肺功能恢复。

关键词: 小儿肺咳颗粒; 重组人干扰素 α 2b 注射液; 小儿毛细支气管炎; 呼吸频率; 潮气量; C 反应蛋白

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-1028-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.018

Clinical study on Xiaer Feike Granules combined with recombinant human interferon α -2b in treatment of children with bronchiolitis

LIU Qiao-ai¹, HAN Dong-mei², CHEN Xia², LIANG Wen-jie³

1. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Langfang, Langfang 065000, China

2. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Langfang, Langfang 065000, China

3. Department of Pharmacy, People's Hospital of Yongqing, Langfang 065699, China

Abstract: Objective To observe the combination of Xiaer Feike Granules combined with recombinant human interferon α -2b in treatment of children with bronchiolitis. **Methods** Children (142 cases) with bronchiolitis in the People's Hospital of Langfang from March 2018 to January 2021 were divided into control and treatment group based on visiting order, and each group had 71 cases. Children in the control group were atomization inhalation administered with Recombinant Human Interferon α -2b Injection, 100 — 150 kU/kg added into normal saline 3 mL, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Xiaer Feike Granules on the basis of the control group, 2 g/time for less than 1 year old children, 3 g/time for 1 — 2 years old children, twice daily. Children in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, pulmonary function indexes RR, TV and TPTEF/TE, the levels of inflammatory factors IL-6, CRP, IL-4 and TGF- β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (94.37%) was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the disappearance time of wheezing, cough, lung wet rale and ringing in the treatment group were significantly shorter ($P < 0.05$). After treatment, the RR in two groups were decreased, TV and TPTEF/TE were significantly increased ($P < 0.05$), and the TV and TPTEF/TE in the treatment

收稿日期: 2022-01-08

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20201305)

作者简介: 刘巧爱, 女, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: dajiechh@163.com

group were higher than those in the control group, and the RR was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, CRP and IL-4 in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, while TGF- β was significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of these inflammatory factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoe Feike Granules combined with recombinant human interferon α -2b in treatment of children with bronchiolitis can effectively improve the clinical symptoms of children and promote the recovery of pulmonary function.

Key words: Xiaoe Feike Granules; Recombinant Human Interferon α -2b Injection; bronchiolitis in children; RR; TV; CRP

毛细支气管炎是儿科的常见病、多发病,好发于 2 岁以下婴幼儿,临床主要表现为呼吸急促、胸凹陷、喘鸣等,若治疗不及时,可引起呼吸衰竭或心衰竭等严重并发症,危及患儿生命^[1]。近年来的流行病学调查显示,我国小儿毛细支气管炎多以病毒感染为主^[2]。但病毒种类繁多,每位患儿具有差异性,导致小儿毛细支气管炎发病机制复杂,治疗方案一直未能统一,且预防毛细支气管炎的疫苗也尚未研发成功^[3]。目前临床对于该病多以雾化吸入药物、抗感染等对症支持治疗为主,重组人干扰素 α -2b 具有调节免疫、抗病毒的作用^[4]。已有研究证实其治疗小儿毛细支气管炎可获得一定的疗效。但也有部分患儿经该药治疗后效果一般^[5]。小儿肺咳颗粒具有清热解毒、健脾益肺、止咳平喘的功效,对因痰热内壅造成的气短、痰多、咳嗽等症具有较好疗效^[6]。临床有关小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α -2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的相关报道尚不多见,本研究就此展开探讨,旨在为该治疗方案的推广应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 3 月—2021 年 1 月廊坊市人民医院收治的 142 例小儿毛细支气管炎,其中男患儿 82 例,女患儿 60 例;年龄 6 个月~2 岁,平均年龄 (1.20 ± 0.37) 岁;病程 21~71 h,平均病程 (46.60 ± 5.50) h;病情严重程度:轻度 77 例,中度 65 例。

诊断参考《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识》^[7]中的相关标准拟定:(1) 2 岁以内发病,均为首次发作;(2) 急性发病,表现为喘憋和肺部哮鸣音;(3) 使用抗生素及镇咳药后无明显好转;(4) 外周血白细胞总分及分类大多在正常范围内;(5) 胸部 X 线可见双肺纹理粗乱。

纳入标准:(1) 符合诊断标准者;(2) 年龄为 1 个月以上,2 岁以内者;(3) 可配合完成治疗,依从性良好,患者家属知情同意,且签字为证;(4) 病程 < 72 h 者。排除标准:(1) 先天性免疫功能异常

者;(2) 不耐受本次治疗方案药物者;(3) 既往有喘息史者;(4) 存在支气管发育不良等系统病变者;(5) 合并肺结核、荨麻疹等传染病患儿;(6) 正在参与其他临床试验的患儿。

1.2 药物

重组人干扰素 α -2b 注射液由长春海伯尔生物技术有限责任公司生产,规格 1 000 万 IU/1.0 mL,产品批号 20171103、20190611;小儿肺咳颗粒由天圣制药集团股份有限公司生产,规格 2 g/袋,产品批号 20171021、20190712。

1.3 分组及治疗方法

根据入院顺序将患儿分为对照组和治疗组,每组各 71 例。其中对照组男 42 例,女 29 例;年龄 6 个月~2 岁,平均年龄 (1.16 ± 0.34) 岁;病程 21~71 h,平均病程 (46.92 ± 5.37) h;病情严重程度:轻度 38 例,中度 33 例。治疗组男 40 例,女 31 例;年龄 8 个月~2 岁,平均年龄 (1.23 ± 0.42) 岁;病程 24~70 h,平均病程 (46.28 ± 6.28) h;病情严重程度:轻度 39 例,中度 32 例。两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。该研究方案通过廊坊市人民医院伦理学委员会审查通过(批件号 2021-YXLW-009)。

两组患儿均接受止咳化痰、控制感染、持续吸氧、维持电解质平衡、退热以及纠正酸中毒等常规治疗。对照组患儿雾化吸入重组人干扰素 α -2b 注射液,100~150 kU/kg 加入生理盐水 3 mL,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服小儿肺咳颗粒,1 岁以下 2 g/次,1~2 岁 3 g/次,温水泡服。两组患儿均持续治疗 10 d。

1.4 疗效判定依据^[8]

喘憋、咳嗽等临床症状及体征消失,肺部哮鸣音消失视为显效。喘憋、咳嗽等临床症状及体征有所缓解,肺部哮鸣音减少视为有效。喘憋、咳嗽等临床症状及体征较治疗前无明显减少,或症状体征、肺部啰音加重视为无效。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状 记录两组患儿喘息、咳嗽、肺部湿罗音及痰鸣音消失时间。

1.5.2 肺功能指标 治疗前后采用肺功能仪（耶格公司生产，型号：Master Screen Paed）检测两组患儿肺功能指标，包括潮气量（TV）、呼吸频率（RR）、达峰时间比（TPTEF/TE）。

1.5.3 炎症因子指标 分别于治疗前后采集两组患儿空腹肘正中静脉血 3~4 mL，血液标本存于 EDTA 抗凝试剂管中，混匀后静置 0.5 h，4 °C 下进行离心处理，其中离心转速 3 600 r/min，离心半径 13 cm，离心 10 min。移取血清后置于 -70 °C 低温冰箱中待测。选用购自上海酶联生物科技有限红丝的试剂盒，经酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6（IL-6）、C 反应蛋白（CRP）、白细胞介素-4（IL-4）、转化生长因子-β（TGF-β）水平。

1.6 不良反应

观察治疗过程中对两组可能出现的不良反应并做好记录。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 分析数据。计数资料以率表示，

行卡方检验。计量资料经检验符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行组间比较（独立样本 *t* 检验）和组内比较（配对 *t* 检验）。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后，治疗组的总有效率（94.37%）比对照（78.87%）明显升高（*P* < 0.05），见表 1。

2.2 两组临床症状变化情况比较

与对照组相比，治疗后治疗组喘息消失时间、咳嗽消失时间、肺部湿罗音消失时间、鸣音消失时间均明显短于对照组（*P* < 0.05），见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后，两组患儿 RR 较治疗前显著下降，而 TV、TPTEF/TE 较治疗前显著增加（*P* < 0.05），且治疗后治疗组 TV、TPTEF/TE 明显高于对照组，而 RR 明显低于对照组（*P* < 0.05），见表 3。

2.4 两组炎症因子指标比较

治疗后，两组患儿 IL-6、CRP、IL-4 较治疗前显著下降，而 TGF-β 较治疗前显著增加（*P* < 0.05），且治疗后治疗组 TGF-β 高于对照组，IL-6、CRP、IL-4 明显低于对照组（*P* < 0.05），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	19	37	15	78.87
治疗	71	26	41	4	94.37*

与对照组比较：**P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 2 两组临床症状变化情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on changes in clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	喘息消失时间/d	咳嗽消失时间/d	肺部湿罗音消失时间/d	痰鸣音消失时间/d
对照	71	3.85 ± 0.76	7.15 ± 1.33	5.28 ± 0.96	6.97 ± 0.98
治疗	71	2.96 ± 0.72*	4.66 ± 1.08*	3.06 ± 0.84*	4.78 ± 0.84*

与对照组比较：**P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 3 两组肺功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TV/mL		RR/(次·min ⁻¹)		TPTEF/TE/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	52.15 ± 6.59	62.36 ± 6.33*	46.91 ± 4.24	40.73 ± 5.31*	20.28 ± 3.18	24.82 ± 3.32*
治疗	71	52.09 ± 5.43	73.14 ± 5.25* [▲]	46.83 ± 5.37	34.08 ± 4.24* [▲]	19.95 ± 3.36	29.18 ± 3.47* [▲]

与同组治疗前比较：**P* < 0.05；与对照组治疗后比较：[▲]*P* < 0.05

**P* < 0.05 vs same group before treatment; [▲]*P* < 0.05 vs control group after treatment

表 4 两组炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	TGF-β/(μg·L ⁻¹)
对照	71	治疗前	138.29±36.25	18.13±3.26	83.19±7.35	1.29±0.21
		治疗后	95.73±18.33*	13.99±2.87*	62.75±8.41*	1.86±0.38*
治疗	71	治疗前	136.35±35.32	18.22±4.39	83.04±8.49	1.23±0.26
		治疗后	69.64±15.49*▲	8.68±2.03*▲	41.94±7.37*▲	2.49±0.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患儿治疗中均未见明显的不良反应发生。

3 讨论

小儿毛细支气管炎为直径 75~300 μm 的毛细支气管经病毒感染后, 出现周围淋巴细胞浸润、炎性分泌物增加、上皮细胞坏死, 并发生水肿、黏膜下出血、腺体增生、黏液分泌增加等, 从而导致毛细支气管狭窄或堵塞, 容易引发支气管平滑肌痉挛、肺气肿及肺不张, 从而引发咳嗽、咳痰等一系列临床症状, 继而引起肺功能下降^[9]。目前毛细支气管炎尚缺乏特效的治疗手段, 干扰素是单核细胞和淋巴细胞产生的具有多种生物活性的蛋白质, 可通过结合细胞表面特异性受体发挥抗病毒作用。同时, 干扰素还可进入细胞内, 通过调节免疫功能而提高机体抗病毒能力。重组人干扰素 α-2b 抗病毒作用广谱, 可通过降解病毒的 RNA, 促进细胞生成抗病毒蛋白^[10]。干扰素治疗呼吸系统疾病途径有肌肉注射和雾化吸入等多种方式, 雾化吸入因其较针剂及口服药物依从性更好, 而被广泛应用于临床中^[11]。方姗姗等^[12]指出, 雾化吸入重组人干扰素 α-2b 产生均匀高密度小颗粒, 可直达病灶, 提升局部药物浓度, 提升疗效。由于小儿毛细支气管炎的治疗宗旨在于迅速改善通气、缓解憋喘、防止并发症的发生。因此, 如何在现有治疗的基础上进行疗效提升已成为不少学者的关注重点。

中医药近年来在治疗毛细支气管炎方面显现出独特优势。祖国医学将该病归属于“咳嗽”“喘证”等范畴, 认为该病由内外二因共同决定, 发病与肺脾肾有关, 内因为其中小儿肺脏娇嫩, 行气未充, 卫外不固, 外因则多为感受风邪^[13]。故中医治疗主张止咳平喘、健脾益气。小儿肺咳颗粒的组分主要有知母、陈皮、白术、甘草、枸杞、人参、茯苓、鸡内金、黄芪、桂皮等, 全方配伍, 兼顾脾、肺、肾, 具有健脾益气、止咳平喘之功效^[14]。本研究结

果显示, 与对照组相比, 治疗组的喘息、咳嗽、肺部湿罗音、鸣音等症状消失时间均明显缩短, 临床总有效率更高。提示小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α-2b 治疗小儿毛细支气管炎, 疗效确切。

治疗后, 治疗组 TV、TPTEF/TE 高于对照组, RR 低于对照组, TGF-β 水平高于对照组, IL-6、CRP、IL-4 水平低于对照组。提示小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α-2b 雾化吸入治疗可促进肺功能恢复, 调节炎症因子水平。其中 IL-4、IL-6 均是促炎因子, 可诱发气道高反应性, 加重气道阻塞^[15]。CRP 是人体肝脏中合成的急性期反应蛋白, 在人体内广泛分布, 机体处于炎性时期升高^[16]。TGF-β 具有抑制炎症反应的作用, 还被证实其与肺纤维化息息相关, 当失去部分 TGF-β 基因后, 体内炎症反应增强^[17]。TV、TPTEF/TE、RR 可作为判断人体肺功能简便、可靠的临床指标, 毛细支气管炎时肺内血流/通气比例失调, 气体弥散障碍, 机体代偿性增加 RR, 为维持每分钟的通气量, 故而引起 TV、TPTEF/TE 下降^[18]。分析改善效果原因, 可能是因为小儿肺咳颗粒具有较好的抗真菌、抗病毒、抗菌等作用, 可有效抑制体内中性粒细胞产生超氧化物, 发挥抗炎、抗菌的功效^[19]。此外, 两组患儿治疗过程中均未见明显的不良反应发生。可见治疗方案的有效性和安全性。

综上所述, 小儿肺咳颗粒联合重组人干扰素 α-2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎, 疗效确切, 无明显不良反应, 可缩短症状改善时间, 促进肺功能恢复, 同时还可有效降低 IL-6、CRP、IL-4, 升高 TGF-β 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] Smith D K, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(2): 94-99.
- [2] 王亚旭. 小儿毛细支气管炎药物治疗新进展 [J]. 中国

- 处方药, 2019, 17(3): 12-13.
- [3] 栾大丽, 马桐生. 中西医结合治疗毛细支气管炎研究进展 [J]. 河南中医, 2016, 36(1): 179-181.
- [4] 朱占魁, 王奇伟, 刘鼎立, 等. 布地奈德联合重组人干扰素 α -2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎临床疗效及安全性分析 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1316-1319.
- [5] 滑丽芳. 重组人干扰素 α -2b 雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎临床观察 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2021, 37(4): 34-36.
- [6] 杨晓光, 羊礼荣, 孙连芬, 等. 小儿肺咳颗粒联合红霉素治疗小儿毛细支气管炎疗效及对 CRP、IL-6 和 WBC 水平影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 213-217.
- [7] 《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.
- [8] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准-2 版 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998.
- [9] Winningham P J, Martínez-Jiménez S, Rosado-de-Christenson M L, *et al.* Bronchiolitis: A practical approach for the general radiologist [J]. *Radiographics*, 2017, 37(3): 777-794.
- [10] 刁敏, 张冲林, 赵秀侠. 重组人干扰素 α -2b 联合布地奈德、异丙托溴铵雾化对小儿毛细支气管炎疗效及 IL-18、IL-33 的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(3): 485-490.
- [11] 袁茵, 彭华. 重组人干扰素 α -2b 不同给药途径治疗婴幼儿毛细支气管炎的疗效及安全性 [J]. 儿科学学杂志, 2020, 26(9): 19-22.
- [12] 方姗姗, 荣道香, 刘继秀, 等. 重组人干扰素 α -2b 雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床观察与护理 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(11): 1954-1956.
- [13] 蒋俊, 郭琼英, 刘挺, 等. 婴幼儿毛细支气管炎中医证型分布规律及中医分型论治的应用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1169-1172.
- [14] 舒素荣, 陈杨, 林莉. 寒喘祖帕颗粒联合小儿肺热咳喘口服液治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2285-2289.
- [15] 王菲, 姚臻, 许佳, 等. 不同月龄、疾病严重程度毛细支气管炎患儿血清 IL-4、IL-8 及外周血 T 淋巴细胞亚群的变化 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 26-30.
- [16] 冯姝华, 贺孝良. 血清 NT-proBNP、CRP 水平与毛细支气管炎患儿心肌损伤的相关性 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(6): 920-921.
- [17] Saito A, Horie M, Micke P, *et al.* The role of TGF- β signaling in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3611.
- [18] 张盛鑫, 袁林, 卓志强, 等. 呼出气一氧化氮和潮气呼吸肺功能检测在毛细支气管炎中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2021, 24(5): 551-554.
- [19] 程建强, 钱红萍, 肖云斌. 小儿肺咳颗粒辅助治疗痰热闭肺证小儿毛细支气管炎临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(6): 231-233.

[责任编辑 金玉洁]