

化痰清热方联合盐酸氨溴索对小儿肺炎 CRP、IL-18 水平及免疫功能的影响

沈海广, 唐远平, 黄东平, 王柱

广东省妇幼保健医院儿科, 广东 广州 510010

摘要: **目的** 探讨化痰清热方联合盐酸氨溴索对小儿肺炎 C 反应蛋白(CRP)、白介素-18(IL-18)水平及免疫功能的影响。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月期间收治的肺炎患儿 180 例,依据随机数字表法随机分为观察组 90 例与对照组 90 例。两组均给予常规抗感染、退热、平喘、止咳治疗,同时对对照组给予盐酸氨溴索治疗,观察组在对照组基础上结合化痰清热方治疗。两组疗程均为 10 d。比较两组患儿治疗疗效,治疗前后 CRP、IL-18、免疫功能指标水平变化及主要症状、体征积分变化,不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率(96.67%)高于对照组(77.78%, $P < 0.01$);两组治疗后 CRP、IL-18 及免疫功能指标均显著改善(P 均 < 0.01)。观察组血清 CRP、IL-18 水平治疗后低于对照组(P 均 < 0.01);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组(P 均 < 0.01);观察组发热、咳嗽、肺内痰鸣音积分治疗后低于对照组(P 均 < 0.01);两组心电图、血常规、尿常规、肝肾功能均未见异常,且未见严重药物不良反应。**结论** 化痰清热方联合盐酸氨溴索治疗小儿肺炎疗效明显,其作用机制可能与降低 CRP、IL-18 水平及提高免疫功能相关。

关键词: 化痰清热方; 盐酸氨溴索; 小儿肺炎; C 反应蛋白; 白介素-18; 免疫功能

中图分类号: R 725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1534-04

肺炎是常见的一种小儿疾病,主要是指不同病原体或其他因素等致使的肺部炎症,其症状主要表现为发热、呼吸困难、气促、咳嗽等,严重者可累及神经、循环、消化等系统而表现相应的症状^[1-2]。流行病学调查发现小儿肺炎发病率呈不断上升趋势,使小儿身心健康受到严重影响^[3]。现代医学认为细菌、病毒、衣原体及支原体为小儿肺炎主要病原,目前西医治疗小儿肺炎尚无特效的治疗药物,效果并不理想。中医辨证治疗小儿肺炎有明显的临床疗效^[4-5]。本研究旨在分析化痰清热方联合盐酸氨溴索对小儿肺炎的临床疗效及对 C 反应蛋白(CRP)、白介素-18(IL-18)水平、免疫功能的影响。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准:依据《诸福棠实用儿科学上册》^[6]中关于小儿肺炎诊断标准:(1)发热;(2)咳嗽、痰鸣、鼻煽、气急等症状中满足 3 个以上症状;(3)X 线胸片可见肺部片状阴影,肺纹理增多;(4)肺部听诊可闻及细湿罗音。中医诊断标准:依据《中医病症诊断疗效标准》^[7]中相关诊断标准,辨证属痰热壅肺证,症状表现:发热、咳嗽、气急、鼻煽、痰

壅,口唇紫绀,舌质红,胎黄或黄腻,脉弦滑。

1.2 研究对象 选自我院于 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的肺炎患儿 180 例。男 78 例,女 102 例;年龄 1~12(5.89 ± 1.43)岁;病程(3.79 ± 1.17)d。依据随机数字表法将 180 例肺炎患儿随机分为观察组与对照组,各 90 例。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(d, $\bar{x} \pm s$)
观察组	90	38/52	6.03 ± 1.38	3.82 ± 1.20
对照组	90	40/50	5.76 ± 1.50	3.73 ± 1.14
χ^2/t 值		0.0905	1.2567	0.5158
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05

1.3 入组标准及排除标准 入组标准:(1)年龄 1~12 岁;(2)与家属签订知情同意书者。排除标准:(1)因气管、支气管异物等引起的咳嗽;(2)病毒感染;(3)合并肺、肾、肝、心等功能严重异常者;(4)过敏体质患儿;(5)肺炎合并其他并发症,如气胸、心力衰竭等。

1.4 治疗方法 两组患者均给予常规抗感染、退热、平喘、止咳等综合治疗。对照组:给予盐酸氨溴索(国药准字 H20123225,浙江康恩贝制药股份有限公司)7.5 mg 加入 20 ml 的生理盐水中,超声雾化吸入,调节雾量至 1~1.5 ml/min,每次 10 min,每日 2 次。观察组:在对照组基础上结合化痰清热方,方中组成

包括麻黄 6 g, 杏仁 10 g, 石膏 30 g, 甘草 3 g, 枳壳 10 g, 瓜蒌 10 g, 百部 10 g, 鱼腥草 6 g, 连翘 6 g, 款冬花 6 g, 水煎服, 取汁, 每日分早、中、晚 3 次服用, 1~3 岁患儿每次服用 40 ml, 4~6 岁患儿每次服用 60 ml, 7~12 岁患儿 80 ml。两组疗程均为 10 d。治疗无效患儿改用其他治疗方案进行治疗。

1.5 疗效标准^[8] (1) 治愈: 患儿体温恢复正常, 咳嗽基本消失, 并且患儿肺部罗音基本消失; (2) 好转: 患儿体温基本恢复正常, 咳嗽症状明显改善, 并且患儿肺部罗音好转; (3) 无效: 患儿症状、体征无改善。

1.6 观察指标 (1) 观察两组患儿血清 CRP 和 IL-18 水平治疗前后变化, 均于治疗前、后清晨空腹抽取外周静脉血 3 ml, 装于不含抗凝剂的试管内, 室温下自然凝集 20~30 min, 离心, 分离血清, 置于 -20℃ 保存待测, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA 法) 测定。(2) 观察两组患儿免疫功能指标水平治疗前后变化, 包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺, 均于治疗前、后清晨空腹抽取患者外周血 3 ml, 利用聚蔗糖-泛影葡胺 (Pharmacia, Piscataway, NJ) 分层液从所获得的 3 ml 外周血中提取单核细胞。将所获得的单核细胞液体以 2 000 r/min 离心 10 min 后, 洗涤 2 次, 加入所要检测的荧光单克隆抗体进行三重染色, 4℃ 避光孵育 20 min, 再次洗涤后, 加入 PBS 0.5 ml, 利用美国 BD-FACScanto 流式细胞仪采用流式细胞术分析外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞, 试剂购自美国 BD 公司。(3) 观察两组患儿主要症状、体征积分治疗前后变化, 症状、体征包括发热、咳嗽、肺内痰鸣音。①发热: 以患儿体温 < 37.5℃ 为 0 分, 以患儿体温 37.5~38.0℃ 为 2 分, 以患儿体温 38.1℃~39℃ 为 4 分, 以患儿体温 > 39℃ 为 6 分; ②咳嗽: 以患儿无咳嗽为 0 分, 以患儿咳嗽间断但不影响正常生活为 2 分, 以

患儿白天阵咳较频且睡眠稍受影响为 4 分, 以患儿日夜咳嗽且影响睡眠和休息为 6 分; ③肺内痰鸣音: 以患儿无痰鸣为 0 分, 以患儿轻度痰鸣音为 2 分, 以患儿散在痰鸣音为 4 分, 以患儿满布痰鸣音为 6 分; ④不良反应。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用成组 *t* 检验和配对 *t* 检验; 计数资料采用非参数检验, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组治疗 10 d 后观察疗效, 观察组总有效率 (96.67%) 高于对照组 (77.78%, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组血清 CRP、IL-18 水平比较 治疗后两组血清 CRP、IL-18 水平均降低 (P 均 < 0.01); 观察组血清 CRP、IL-18 水平治疗后低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.3 两组免疫功能指标水平比较 治疗 10 d 后两组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均增加 (P 均 < 0.01); 观察组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 治疗后均高于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 4。

2.4 两组主要症状、体征积分比较 治疗后两组发热、咳嗽、肺内痰鸣音积分均降低 (P 均 < 0.01); 观察组发热、咳嗽、肺内痰鸣音积分治疗后低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 5。

表 2 两组疗效比较 例 (%)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效率 (%)
观察组	90	70 (77.78)	17 (18.89)	3 (3.33)	96.67
对照组	90	55 (61.11)	15 (16.67)	20 (22.22)	77.78
χ^2 值					14.4060
<i>P</i> 值					< 0.01

表 3 两组血清 CRP、IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		IL-18 (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	20.16 ± 3.46	5.39 ± 1.17*	468.32 ± 48.91	289.38 ± 31.25*
对照组	90	20.89 ± 3.71	8.57 ± 1.59*	476.45 ± 54.27	359.82 ± 37.86*
<i>t</i> 值		1.3651	15.2821	1.0557	13.6125
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$ 。

表 4 两组免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	34.28 ± 3.79	49.83 ± 4.71*	24.39 ± 2.98	34.15 ± 4.26*	0.79 ± 0.18	1.63 ± 0.37*
对照组	90	35.16 ± 3.43	41.29 ± 4.27*	24.87 ± 3.12	27.38 ± 2.76*	0.81 ± 0.17	1.18 ± 0.28*
<i>t</i> 值		1.6332	12.7437	1.0554	12.6530	0.7663	9.2005
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$ 。

表 5 两组主要症状、体征积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热		咳嗽		肺内痰鸣音	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	3.97 ± 0.76	0.46 ± 0.13 *	4.16 ± 0.65	0.59 ± 0.18 *	3.81 ± 0.56	0.52 ± 0.14 *
对照组	90	3.92 ± 0.77	1.17 ± 0.28 *	4.12 ± 0.71	1.24 ± 0.24 *	3.86 ± 0.59	0.98 ± 0.19 *
t 值		0.4384	21.8189	0.3942	20.5548	0.5831	18.4906
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

2.5 不良反应 两组心电图、血常规、尿常规、肝功能均未见异常,且未见严重药物不良反应。

3 讨论

中医学认为肺炎属“肺炎喘嗽”范畴,认为小儿感受外邪,外邪在肺卫不解,入里化热,热邪炽盛,灼津炼液成热,痰热交结,壅阻气道,从而闭阻肺络,肺气郁闭,则表现为咳喘痰鸣、壮热烦渴、气急鼻煽等痰热闭肺表现^[9-10]。故而临床应以清热化痰为主要治疗法则。笔者本研究采用清热化痰方治疗,方中麻黄具有宣肺平喘、利尿消肿功效,杏仁具有降利肺气功效,石膏具有清热解毒功效,甘草具有清热降火、润肺止咳、调和诸药功效,枳壳具有理气宽中、行滞消胀功效,瓜蒌具有清热涤痰、宽胸散结功效,百部具有润肺止咳功效,鱼腥草、连翘具有清热解毒功效,款冬花具有润肺止咳、消痰下气功效。纵观全方,可奏清热化痰功效。盐酸氨溴索是一种新型的祛痰药,能够促进纤毛上皮的再生以及纤毛正常功能的恢复,可通过痰液及时有效的排出,解除支气管阻塞,从而有效改善呼吸状况;此外,盐酸氨溴索具有镇咳作用。笔者本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,两组发热、咳嗽、肺内痰鸣音积分治疗后降低,观察组发热、咳嗽、肺内痰鸣音积分治疗后低于对照组,提示化痰清热方联合盐酸氨溴索可提高治疗疗效,改善患者症状、体征。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,当机体处于炎性刺激时,即生成 CRP,特别是机体遭受细菌感染时,CRP 骤然升高。当机体处于急性期时,CRP 可与细菌磷脂蛋白上的磷脂胆碱结合,由于磷脂胆碱于病原微生物和细胞的脂多糖中广泛存在,CRP 易于识别病原体靶点及坏死或受损的宿主细胞膜,使细菌感染机体 CRP 水平升高^[11-12]。IL-18 可促进 Th0 细胞向 Th1 分化,产生粒-巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子、干扰素- γ ,是 Th1 分化的一种重要因子,且是宿主抵抗严重感染所必需的因素,参与了宿主的抗感染反应^[13]。本研究结果表明,观察组血清 CRP、IL-18 水平治疗后低于对照组,提示化痰清热方联合盐酸氨溴索可降低血清 CRP、IL-18 水平,减轻患者炎症

反应。T 淋巴细胞亚群是参与机体免疫调节反应的重要细胞,宿主感染肺炎后,可引起宿主细胞抗原结构改变,或者因宿主细胞存在与肺炎相同的糖脂类抗原而刺激 B 细胞产生自身抗体,从而造成病理性免疫反应^[14-15]。其中 CD3、CD4、CD8 分子是体内 T 淋巴细胞亚群的重要组成部分。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平改变是衡量机体是否发生免疫紊乱的指标,尤其是一些感染性疾病。本研究结果表明,观察组患儿 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 治疗后高于对照组,提示化痰清热方联合盐酸氨溴索可明显改善患儿免疫功能。

综上所述,化痰清热方联合盐酸氨溴索治疗小儿肺炎疗效明显,其作用机制可能与降低 CRP、IL-18 水平及提高免疫功能相关。

参考文献

- [1] Bruce N, Pope D, Arana B, et al. Determinants of care seeking for children with pneumonia and diarrhea in Guatemala; implications for intervention strategies[J]. Am J Public Health, 2014, 104(4): 647-657.
- [2] Murtagh KE, Shah SS, Thomson J, et al. Improvement methodology increases guideline recommended blood cultures in children with pneumonia[J]. Pediatrics, 2015, 135(4): e1052-e1059.
- [3] Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Comparative effectiveness of beta-lactam versus macrolide monotherapy in children with pneumonia diagnosed in the outpatient setting[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(8): 839-842.
- [4] 詹红艳. 中西医结合治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(1): 42-44.
- [5] 王伟文, 胡星霞, 吴爱惜. 中西医结合治疗小儿肺炎临床疗效及护理研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 979-980.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学上册[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1175-1185.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-60.
- [9] 何敏, 陈进庆. 中西医结合治疗小儿肺炎 28 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(2): 31-34.
- [10] 潘根丽. 中西医结合治疗小儿肺炎的疗效及不良反应[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1483-1485.

综上所述,由于胆汁淤积目前尚无确切有效的治疗方法,临床医疗中应该尽早诊断与预防,积极控制早产、控制原发病,合理静脉营养、减少胃肠外营养时间,加强对早产儿肠外营养期间肝功能、胆红素指标的严密监测,尽早处理可减少胆汁淤积的发生,降低早产儿胆汁淤积发病率。

参考文献

- [1] Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(1): 225-240.
- [2] Willis TC, Carter BA, Rogers SP, et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(1): 32-37.
- [3] Blau J, Sridhar S, Mathieson S, et al. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(6): 487-490.
- [4] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿外科学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10): 782-787.
- [5] Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors[J]. *Pediatr Neonatol*, 2009, 50(5): 202-207.
- [6] 张晓敏, 朱雪萍. 早产低体质量儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2012, 32(1): 145-147.
- [7] Klein CJ, Revenis M, Kusenda C, et al. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants[J]. *J Am Diet Assoc*, 2010, 110(11): 1684-1695.
- [8] González-Contreras J, Villalobos G3mez JL, G3mez-S3nchez AI, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition: effects of the addition of Taurine(Tauramin®) on hepatic function parameters; possible synergistic action of structured lipids(SMOFlipid®)[J]. *Nutr Hosp*, 2012, 27(6): 1900-1907.
- [9] 贝斐, 孙建华, 叶秀霞, 等. 早期应用氨基酸对极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(2): 83-86.
- [10] Costa S, Maggio L, Sindico P, et al. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(4): 575-579.
- [11] Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, et al. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine[J]. *J Perinatol*, 2003, 23(6): 444-450.
- [12] Yang Q, Welch CD, Ayers K, et al. Early enteral fat supplementation with microlipid® and fish oil in the treatment of two premature infants with short bowel[J]. *Neonatology*, 2010, 98(4): 348-353.
- [13] 俞生林, 汪健, 肖志辉, 等. 早产儿肠外营养相关性胆汁淤积高危因素[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(3): 252-255.

收稿日期: 2016-06-15 修回日期: 2016-07-25 编辑: 王国品

(上接第 1536 页)

- [11] 马红萍, 范淑英, 陈功. 全血 C-反应蛋白与白细胞计数联合检测在小儿肺炎中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5): 610-612.
- [12] 焦爱萍. 小儿肺炎血清 C 反应蛋白动态测定及其意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(18): 1389, 1392.
- [13] 余丽丽. 血清 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 的水平变化对小兒支原体肺炎临床诊治的意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(10): 1396-1398.
- [14] 沈晓玲, 张爱丽, 季伟. 小儿肺炎支原体感染后免疫功能的变化研究[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1613-1614.
- [15] 杨清广, 钟勇勋. 小儿肺炎支原体感染后免疫功能的变化规律及其临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(24): 2021-2023.

收稿日期: 2016-06-20 修回日期: 2016-07-24 编辑: 王娜娜