

热毒宁注射液静脉滴注和雾化吸入治疗毛细支气管炎 45 例

吕荣华¹,侯明¹,李素¹,李道坤^{2*}

(1. 青海大学附属医院,西宁 810001; 2. 寿光市妇幼保健院,山东 寿光 262700)

[摘要] 目的:探讨热毒宁注射液静脉滴注和雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及对炎性因子的影响。方法:90 例患儿随机按数字法分为观察组和对照组各 45 例。两组患儿均在西医常规处理的基础上,对照组采用布地奈德 1 mg 及特布他林 5 mg 加入生理盐水 5 mL 中通过氧气驱动雾化吸入;观察组采用热毒宁注射液静脉点滴及氧气驱动雾化吸入。疗程均为 7 d。于第 0、3 天记录动脉血气指标;于第 0、3、7 天记录主要症状、体征;检测治疗前后血清白介素-8(IL-8),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果:观察组总有效率 95.6% 优于对照组的 82.2% ($P<0.05$);第 3 天观察组血氧饱和度(SPO₂),氧分压(PaO₂)均明显升高且高于对照组,PaCO₂ 下降且低于对照组 ($P<0.01$);第 3 天观察组发热、咳嗽、咯痰、喘憋及肺部听诊评分低于对照组 ($P<0.01$);第 7 天,观察组咳嗽、咯痰、喘憋及肺部听诊评分低于对照组 ($P<0.01$);观察组血清 IL-6,IL-8 及 IFN- α 水平均低于对照组 ($P<0.01$)。结论:采用热毒宁注射液静脉和雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎临床疗效显著,作用机制可能与其减轻炎症反应相关。

[关键词] 小儿毛细支气管炎;热毒宁注射液;静脉给药;雾化吸入

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)20-0289-04

[doi] 10.11653/syfy2013200289

Reduning Injection and Atomization Inhalation Treatment
of Bronchiolitis in 45 Cases

LV Rong-hua¹, HOU Ming¹, LI Su¹, LI Dao-kun^{2*}

(1. Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China;

2. Shouguang Maternal and Children Care Service Center, Shouguang 262700, China)

[Abstract] Objective: To discuss the clinical efficacy of treating pediatric capillary bronchitis with Reduning injection intravenous drip and Inhalation extra and the influence to inflammatory factors. Method: Ninety patients with pediatric capillary bronchitis were randomly divided into observation group ($n=45$) and control group ($n=45$). Patients in the two groups were both treated with conventional Western therapy. Patients in control group were treat with budesonide 1 mg and terbutaline 5 mg in physiological saline 5 mL by oxygen atomizing inhalation. Patients in observation group were given reduning injection intravenous drips and oxygen atomizing inhalation. Both groups were taken 7 day one cycle. The arterial blood gas index were recorded at 0 d and 3 days and the main symptoms and signs were recorded at 0, 3, 7 day; Serum interleukin-8 (IL-8), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels were tested before and after treatment. Result: The total efficacy of the observation group 96.6% was significantly better than the control group 82.2% ($P<0.05$). Oxygen saturation (SPO₂) and oxygen tension (PaO₂) were both significantly higher at 3 day and observation group was higher than control group. PaCO₂ of observation group was decline and was lower than control group ($P<0.01$). At 3 day, fever, cough, expectoration, wheezing suppress and lung auscultation score of observation

[收稿日期] 20130419(123)

[基金项目] 潍坊市科学技术项目(245-4)

[第一作者] 吕荣华,研究生,主治医师,从事急诊危重病救治工作,Tel:13909711006,E-mail:lrh1015@163.com

[通讯作者] *李道坤,主治医师,从事中西医结合内科临床工作,Tel:13563676916,E-mail:13563676916@163.com

group were lower than control group ($P < 0.01$). At 3 day, cough, expectoration, wheezing suppress and lung auscultation score of observation group were lower than control group ($P < 0.01$). Serum IL-6, IL-8 and TNF- α levels of observation group were lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Reduning injection intravenous micropump and inhalation extra has significant clinical efficacy and the mechanism may be related to reduce inflammation.

[**Key words**] pediatric capillary bronchitis; Reduning injection; intravenous drug delivery; atomization inhalation

毛细支气管炎又称喘憋性肺炎,常见 2 岁以下婴幼儿,以咳与喘憋同时发生为本病特征。本病以病毒感染为主,其中呼吸道合胞病毒(RSV)是引起毛细支气管炎最常见的病原体,占 70% 以上^[1]。本病病情不易控制,易并发细菌感染,重症患儿常出现呼吸与心力衰竭等症状,严重危及生命^[2],目前尚无特效药物。热毒宁注射液具有清热、疏风、解毒的功能,临床用于上呼吸道感染所致的高热、头痛、咳嗽等症^[3-4],疗效显著。笔者观察了热毒宁注射液静脉点滴及氧气驱动雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及对炎性因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 90 例患者均来源于青海大学附属医院 2011 年 1 月~2012 年 12 月儿科和急诊科。随机按数字法分为观察组和对照组各 45 例。对照组男 26 例,女 19 例,0~1 岁 27 例,1~2 岁 15 例,2~3 岁 3 例,平均(12.5 $\pm$ 4.2)个月,入组时体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 24 例,病程 1~2 d,平均(22.7 $\pm$ 12.5)h。观察组男 25 例,女 20 例,0~1 岁 28 例,1~2 岁 15 例,2~3 岁 2 例,平均(12.6 $\pm$ 4.3)个月,入组时体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 25 例,病程 1~2 d,平均(22.8 $\pm$ 11.9)h。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[5] ①多见 2 岁以下发病;②急性起病,发病前多有上呼吸道感染的临床表现,咳嗽与喘憋同时发生为本病特征;③发作时烦躁不安,呼吸、心率增快,有鼻翼煽动、三凹征、紫绀明显等症状体征,有热或无热,两肺可闻及喘鸣音及弥漫性中细湿啰音;④全肺有不同程度的梗阻性肺气肿,支气管周围炎或肺纹理紊乱、增粗,可有点片状阴影或条索状阴影;⑤白细胞计数正常或降低。

1.2.2 痰热闭肺证诊断标准 参照《中医儿科病证诊断疗效标准》^[6] ①主症:咳嗽、气促喘憋、喉间痰鸣,或泛吐痰涎。②次症:鼻翼煽动、口唇青紫、发热、烦躁不宁、面红赤、口干渴、大便干或稀薄、小便

黄。舌象:舌质红,苔薄黄。指纹:指纹紫,现于风关或风气两关。

1.3 纳入标准 ①符号上述西医诊断标准及中医辨证标准;②年龄 ≤ 3 岁;③病程 ≤ 48 h;④取得患儿家属知情同意。

1.4 排除标准 ①危急患儿,重度营养不良;②合并心脑血管、肝、肾、内分泌和造血系统等严重全身系统疾病者;③对本药过敏者;④发病后已使用同类中药治疗者。

1.5 治疗方法 两组患儿均给予吸氧补液等对症支持治疗,采取不同退热措施,合并细菌感染者给予适当的抗生素治疗。对照组采用布地奈德(上海信谊百路达药业有限公司,批号 20111025) 1 mg 及特布他林(阿斯利康制药有限公司,批号 2011B043) 5 mg 加入生理盐水 5 mL 中通过氧气驱动雾化吸入,氧气流量 6 L $\cdot$ min⁻¹,2 次/d,20 min/次,连续雾化 7 d。观察组采用热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,批号 102145),0.5 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,0.9% 氯化钠注射液 100 mL 稀释后,静脉滴注,滴速为 30~40 滴/min;另以 2 mL 加入对照组药物中氧气驱动雾化吸入。两组疗程均为 7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 动脉血气指标 于第 0 天及第 3 天记录血氧饱和度(SPO₂)、氧分压(PaO₂)及二氧化碳分压(PaCO₂)变化情况。

1.6.2 主要症状、体征评分 ①发热:0 分 $\leq 37.4^{\circ}\text{C}$;2 分 37.5~38.4 $^{\circ}\text{C}$;4 分 38.5~39.4 $^{\circ}\text{C}$;6 分 $\geq 39.7^{\circ}\text{C}$ 。②咳嗽:0 分无;2 分偶作,每咳单声;4 分阵作,每咳数声;6 分频咳,每咳多声,引发呕吐,影响休息。③咯痰:0 分无;2 分喉中时有痰声,少痰;4 分喉中痰嘶,痰黄;6 分喉中痰吼,痰黄量多。④喘憋:0 分呼吸平稳,次数在相应年龄正常值范围内;2 分超过相应年龄正常值上限 ≤ 10 次/min,无鼻煽、三凹征;4 分超过相应年龄正常值上限 11~20 次/min,和/或间断喘憋、鼻煽、三凹征;6 分超过相应年龄正常值上限 ≥ 21 次/min,和/或持续喘憋、

鼻煽、三凹征。⑤肺部听诊:0 分 呼吸音清晰;2 分 呼吸音降低,或粗糙,或闻及中湿啰音;4 分 一侧肺部中、细湿啰音,和/或少许喘鸣音;6 分 两侧肺部中、细湿啰音,和/或显著喘鸣音。分别于第 0、3、7 天进行记录。

1.6.3 炎性指标检测 采用双抗体夹心酶联免疫法(ELISA)法检测治疗前、后血清白介素-8(IL-8),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。

1.7 疗效标准^[7] 痊愈:咳嗽、喘憋症状消失,肺部听诊啰音消失,主症积分减少 $\geq 90\%$;显效:咳嗽、喘憋症状减轻,肺部听诊啰音减少,主症积分减少 $< 90\%$, $\geq 67\%$;有效:主症积分减少 $< 67\% \sim 33\%$ 。无效:症状体征无明显变化或加重,主症积分减少 $< 33\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比

较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效率 95.6%,对照组 82.2%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较 $n = 45$

组别	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	13	15	9	8	82.2
观察	20	13	10	2	95.6 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不同时点主要症状、体征评分变化情况比较 治疗后第 3 天,两组发热、咳嗽、咯痰、喘憋及肺部听诊评分均比治疗前降低,观察组下降更为显著($P < 0.01$);治疗后第 7 天,两组发热症状基本消失,其他症状进一步改善,观察组咳嗽、咯痰、喘憋及肺部听诊评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 治疗前后两组症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	发热	咳嗽	咯痰	喘憋	肺部听诊
对照	治疗前	4.23 $\pm$ 0.65	4.51 $\pm$ 0.75	4.52 $\pm$ 0.65	4.62 $\pm$ 0.69	4.45 $\pm$ 0.68
	疗后 3 d	2.68 $\pm$ 0.42 ¹⁾	2.70 $\pm$ 0.47 ¹⁾	2.75 $\pm$ 0.46 ¹⁾	2.65 $\pm$ 0.45 ¹⁾	2.69 $\pm$ 0.42 ¹⁾
	疗后 7 d	0.74 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.52 $\pm$ 0.35 ¹⁾	1.57 $\pm$ 0.35 ¹⁾	1.55 $\pm$ 0.32 ¹⁾	1.74 $\pm$ 0.36 ¹⁾
观察	治疗前	4.26 $\pm$ 0.62	4.53 $\pm$ 0.72	4.54 $\pm$ 0.68	4.58 $\pm$ 0.71	4.51 $\pm$ 0.74
	疗后 3 d	2.18 $\pm$ 0.37 ¹⁾	2.17 $\pm$ 0.42 ^{1,2)}	2.21 $\pm$ 0.44 ^{1,2)}	2.19 $\pm$ 0.37 ^{1,2)}	2.26 $\pm$ 0.40 ^{1,2)}
	疗后 7 d	0.68 $\pm$ 0.25 ¹⁾	1.04 $\pm$ 0.27 ^{1,2)}	1.13 $\pm$ 0.26 ^{1,2)}	1.17 $\pm$ 0.25 ^{1,2)}	1.24 $\pm$ 0.34 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

2.3 两组治疗前及治疗后第 3 天血气分析比较 治疗后第 3 天,观察组 SpO_2 、 PaO_2 均明显升高且高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$); $PaCO_2$ 下降,且低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前及治疗第 3 天血气分析比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	$SpO_2/\%$	PaO_2/mmHg	$PaCO_2/\text{mmHg}$
对照	治疗前	84.7 $\pm$ 6.5	74.1 $\pm$ 8.5	45.7 $\pm$ 5.8
	疗后 3 d	90.5 $\pm$ 4.2 ¹⁾	89.4 $\pm$ 7.9 ¹⁾	41.9 $\pm$ 4.2 ¹⁾
观察	治疗前	84.5 $\pm$ 6.4	75.8 $\pm$ 8.2	45.5 $\pm$ 5.6
	疗后 3 d	96.5 $\pm$ 4.5 ^{1,2)}	94.5 $\pm$ 7.5 ^{1,2)}	38.5 $\pm$ 3.9 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平比较 两组治疗后血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 均较治疗前降低,治疗后观察组血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 安全性观察 两组资料中均未出现明显不良

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-6、

IL-8 及 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 45$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	IL-6	IL-8	TNF- α
对照	治疗前	270.5 $\pm$ 95.4	356.4 $\pm$ 121.5	196.2 $\pm$ 41.5
	治疗后	214.1 $\pm$ 55.3 ¹⁾	206.7 $\pm$ 85.4 ¹⁾	162.7 $\pm$ 28.4 ¹⁾
观察	治疗前	278.2 $\pm$ 101.3	362.7 $\pm$ 124.3	193.6 $\pm$ 43.1
	治疗后	172.4 $\pm$ 48.5 ^{1,2)}	147.2 $\pm$ 77.6 ^{1,2)}	138.9 $\pm$ 25.6 ^{1,2)}

反应。

3 讨论

研究显示 RSV 感染常发生在 2 岁以下,由于该年龄段小儿支气管和肺处于生长发育的薄弱时期,感染后细小的管腔易因炎性分泌物、水肿和支气管平滑肌收缩而发生梗阻,并导致肺气肿和肺不张及较严重的喘憋^[8]。婴幼儿期呼吸道感染是诱发喘息的常见原因,可作为哮喘发病的启动因子,与哮喘发病密切相关,国外研究显示 RSV 患儿日后反复喘息与哮喘的发生率分别为 68% 和 30%^[9],国内研究有 42% ~ 90% RSV 发展为哮喘^[10]。现代医学

治疗手段主要为氧疗、控制喘憋症状(支气管扩张剂和糖皮质激素)、病原治疗(抗病毒,抗感染)及免疫疗法等^[11]。支气管扩张剂和糖皮质激素是目前临床最常用的改善症状的药物,但使用仍存在争议,使用支气管扩张剂治疗的患儿仅有 1/4 获得暂时性临床评分的改善,支气管扩张剂对其病程无影响;系统综述和 Meta 分析显示,并无足够的证据支持在该病的治疗中应该使用糖皮质激素,吸入糖皮质激素对急性期病程无影响^[12]。

小儿毛细支气管炎属于中医“肺炎喘嗽”、“肺风痰喘”、“马脾风”范畴。《幼科金针·肺风痰喘》曰:“小儿感冒风寒,入于肺经,遂发痰喘,喉间咳嗽不得舒畅,喘急不止,面青潮热,啼哭惊乱,若不早治,则惊风立至矣,唯月内芽儿犯此,即肺风痰喘”。“肺为娇脏,外主一身之皮毛,内为五脏之华盖。形寒饮冷,最易得寒”。说明了小儿肺脏娇嫩,易感外感而致病。现代中医学家多认为其病机为外感风邪,肺失宣降,痰浊壅肺,阻于气道,咳逆上气、喉间痰鸣,致发热咳喘。近年来临床医生采用中医中药内服、外贴、雾化、静脉给药、保留灌肠等不同给药方法治疗该病,已经取得了较好的临床疗效,成为近来研究的热点^[13]。

热毒宁注射液广泛用于上呼吸道感染性疾病及支气管哮喘等疾病的治疗,药理研究显示可直接灭活及抑制 RSV 增殖,可抑制 RSV 起的胸腺基质淋巴细胞生成素分泌增加,同时具有抗菌、提高机体免疫功能等多重作用^[14-15]。笔者在西医常规治疗的基础上,以热毒宁注射液注射静脉滴注及雾化吸入治疗本病,通过不同途径给药,结果显示热毒宁注射液组总有效率达 95.6%,优于对照组;治疗后第 3 天患儿发热、咳嗽、咯痰、喘憋及肺部听诊得以明显减轻,SpO₂、PaO₂ 均明显升高及 PaCO₂ 明显下降,提示了热毒宁注射液能快速减轻患儿症状,改善肺通气换气功能,提高临床疗效。

大量的文献研究表明,RSV 所致的毛细支气管炎可使 IL-6、IL-8 和 TNF-α 明显升高,且与病情呈正相关^[16-17]。本组资料显示,治疗后观察组 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平均明显降低,提示了热毒宁注射液具有较好的抗炎作用,这可能是其重要的作用机制之一。

综上,热毒宁注射液具有抗 RSV 病毒作用及抗炎作用,有利于 RSV 病毒的清除及减轻炎症损伤,从而提高了临床疗效;雾化吸入,作用直接,操作方便,联合静脉给药,能快速减轻患儿的临床症状,

值得临床推广使用。

[参考文献]

[1] 白珺,徐佩茹.毛细支气管炎的诊治进展[J].中国实用儿科杂志,2009,24(4):312.

[2] 李云.细辛脑与硫酸镁辅助治疗毛细支气管炎[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):284.

[3] 张慧杰,任晓亮,邱喜龙,等.热毒宁注射液中栀子苷的降解动力学研究[J].中成药,2013,35(1):41.

[4] 高万朋,王时光,崔壮,等.热毒宁注射液治疗社区获得性肺炎疗效的 Meta 分析[J].中国中药杂志,2011,36(24):3539.

[5] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:1199.

[6] 汪受传.中医儿科学[M].新世纪第 2 版.北京:中国中医药出版社,2009:68.

[7] 国家中医药管理局.中华人民共和国中医药行业标准-中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:87.

[8] 卢兢.毛细支气管炎病因及临床治疗[J].中国实用儿科杂志,2006,21(4):243.

[9] Sigurs N, Bjamason R, Sigurbergason F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7[J]. Am J Respir Crit Care Med,2000,161(5):1501.

[10] 陈坤华.毛细支气管炎后吸入激素干预治疗与哮喘相关研究[J].临床儿科杂志,2003,21(8):506.

[11] 宫淑琴.毛细支气管炎的研究进展[J].长春中医药大学学报,2010,26(3):457.

[12] 王亚亭.毛细支气管炎的诊断、治疗和预防[J].实用儿科临床杂志,2008(10):801.

[13] 王艳玲,冯晓纯.中医药治疗毛细支气管炎的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2008,3(4):242.

[14] 蓝丹,檀卫平,陈环,等.热毒宁对 RSV 感染人支气管上皮细胞分泌 TSLP 的影响[J].中山大学学报:医学科学版,2011,32(2):203.

[15] 刘红菊,陶晓南,辛建宝,等.中药热毒宁对急性肺损伤兔肺内致炎因子的影响[J].中国新药与临床杂志,2007,26(6):446.

[16] Verleden G M, Vanaudenaerde B M, Dupont L J, et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006,174(5):566.

[17] Otake Y, Yamagata T, Morimoto Y, et al. Elevated CSF IL-6 in a patient with respiratory syncytial virus encephalopathy[J]. Brain Dev,2007,19(2):117.

[责任编辑 蔡仲德]