

连花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗 小儿呼吸道合胞病毒感染的疗效观察

石 群 王 英

(重庆市九龙坡区人民医院儿科, 重庆, 400000)

摘要 目的:观察连花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒(RSV)感染的临床疗效。方法:选取2016年1月至2016年10月重庆市九龙坡区人民医院收治的呼吸道合胞病毒感染患儿106例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组53例。对照组患儿给予利巴韦林气雾剂吸入治疗,观察组患儿在对照组基础上口服连花清瘟胶囊,7d为1个疗程。观察2组患儿退热时间、鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失时间,并进行疗效判定。治疗前后,采用电化学发光免疫法检测患儿血清白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)和干扰素- γ (IFN- γ)的水平。结果:观察组患儿的临床疗效显著优于对照组($Z=2.253, P<0.05$)。观察组患儿退热时间、鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失时间显著短于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组患儿血清IL-12和IFN- γ 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);血清IL-4和IL-10水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论:连花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的疗效确切,在退热和改善鼻塞、流涕、咳嗽等症状方面具有明显优势,且能有效纠正患儿Th1/Th2免疫应答失衡。

关键词 连花清瘟胶囊;利巴韦林;呼吸道合胞病毒感染;雾化吸入;白细胞介素;干扰素;免疫应答;疗效观察

Efficacy Observation of Lianhua Qingwen Capsule Combined with Ribavirin Aerosol in the Treatment of Children Respiratory Syncytial Virus Infection

Shi Qun, Wang Ying

(Department of Pediatrics, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Lianhua Qingwen capsule combined with ribavirin aerosol in the treatment of children respiratory syncytial virus infection. **Methods:** A total of 106 children with respiratory syncytial virus infection treated in our hospital from January 2016 to October 2016 were selected as research objects. All of the children were randomly assigned into observation group and the control group, with 53 children in each group. Children in the control group were treated with ribavirin aerosol, while children in the observation group were treated with Lianhua Qingwen capsule on the basis of the control group. The course of treatment was 7 d. The fever annealing time, cough disappearance time, runny nose disappearance time and nasal obstruction disappearance time were observed. The clinical efficacy was judged after treatment. The levels of serum interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) and interferon- γ (IFN- γ) were detected by electrochemiluminescence immunoassay. **Results:** The clinical efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group ($Z=2.253, P<0.05$). The fever annealing time, the cough, runny nose and nasal obstruction disappearance time of the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of IL-12 and IFN- γ in 2 groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-4 and IL-10 were lower than that before treatment, and the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Lianhua Qingwen capsule combined with ribavirin aerosol has a definite clinical efficacy in fever annealing and improving cough, runny nose and nasal congestion, and can effectively correct the imbalance of Th1/Th2 immune response in children.

Key Words Lianhua Qingwen Capsule; Ribavirin aerosol; Respiratory syncytial virus infection; Atomization inhalation; Interleukin; Interferon; Immune response; Efficacy observation

中图分类号:R272.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.026

呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Viruses, RSV)感染好发于婴幼儿,流行病学调查显示,1岁以

基金项目:重庆市卫生科技计划项目(20111642)

作者简介:石群(1974.02—),女,硕士,主治医师,研究方向:儿科感染性疾病,E-mail:sddgfd225@163.com

通信作者:王英(1980.05—),女,大学本科,主治医师,研究方向:小儿内科疾病的诊断和治疗,E-mail:qkwsjhsb@126.com

下婴儿 RSV 感染率为 68.8%,1~2 岁婴幼儿 RSV 感染率高达 82.6%~100%^[1-2]。RSV 感染易引起严重的毛细支气管炎和支气管肺炎等,是导致婴幼儿因呼吸道感染死亡的重要病因之一^[3-4]。所以,积极有效的控制婴幼儿 RSV 感染是挽救患儿生命,降低死亡率的重要手段。利巴韦林是临床上常用的抗病毒药物,但效果并不十分理想,且长期使用有骨髓和免疫抑制的风险^[5]。中医学在治疗 RSV 感染方面积累了较丰富的经验,连花清瘟胶囊具有退热、抗菌、抗病毒的作用,主治呼吸道病毒感染性疾病^[6-7]。本研究在利巴韦林雾化吸入治疗的基础上联用连花清瘟胶囊,观察其治疗婴幼儿 RSV 感染的疗效及其对患儿 Th1/Th2 免疫应答的影响,旨在为婴幼儿 RSV 的防治提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 10 月在我院接受治疗的 RSV 感染患儿 106 例为研究对象。其中男 64 例,女 42 例,年龄 1~5 岁,平均年龄(3.2±1.7)岁,病程 0~2 d,平均病程(1.3±0.7) d。106 例患儿随机分为观察组和对照组,每组 53 例。2 组患儿的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。所有患儿家属均签署知情同意书,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:20151223)。

表 1 2 组患儿的基线资料比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(d)
观察组($n=53$)	29/24	3.4±1.9	1.2±0.8
对照组($n=53$)	35/18	2.9±1.7	1.4±0.7
χ^2/t	1.420	1.428	1.370
P	0.233	0.156	0.174

1.2 诊断标准 所有患儿均符合第 7 版《诸福棠实用儿科学》^[6] RSV 感染诊断标准;患儿出现发热、鼻塞、流涕、咳嗽等症状,RSV IgM 抗体检测阳性。

1.3 纳入标准 确诊为 RSV 感染;均为首次治疗;患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 过敏性鼻炎、哮喘、肺炎、肺气肿、肺结核等其他呼吸系统疾病;心力衰竭、呼吸衰竭等;短期内使用过其他抗病毒或抗生素类药物。

1.5 脱落与剔除标准 未按医嘱服药治疗或失访。

1.6 治疗方法 对照组患儿予以利巴韦林气雾剂(上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂,国药准字 H10970349),首次使用时,1 h 内揞喷 4 次,2 揞/次,以后每隔 1 h 揞喷 1 次,2 揞/次。2 d 后,揞喷 4 次/d,2 揞/次。观察组患儿在对照组治疗的基础上

口服连花清瘟胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z20040063),4 粒/次,3 次/d。7 d 为 1 个疗程。

1.7 观察指标 观察 2 组患儿退热时间,鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失时间。治疗前和治疗 7 d 后,抽取患儿清晨空腹肘静脉血 5 mL,4 000 r/min,离心 10 min,留取上层血清。采用电化学发光免疫法检测血清白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)和干扰素- γ (IFN- γ)的水平,仪器为瑞士罗氏公司的 COBAS e601 全自动电化学发光免疫分析仪,检测试剂盒也购于罗氏公司。

1.8 疗效判定标准 参考第 7 版《诸福棠实用儿科学》^[8]和《中药新药临床研究指导原则》^[9]中有关呼吸道感染疗效判定标准。显效:治疗 3 d 内,患儿体温恢复正常,鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失。有效:治疗 4~5 d,患儿体温恢复正常,鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失。无效:治疗 5 d 以上,患儿体温仍无法恢复正常,鼻塞、流涕、咳嗽等症状仍较明显。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,所有符合正态分布的计量数据均以($\bar{x}\pm s$)描述,两样本间比较采用 t 检验。计数数据均以百分率描述,两样本间比较采用 χ^2 检验,等级资料的比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿的临床疗效比较 秩和检验结果显示,观察组患儿的临床疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.253,P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患儿的临床疗效比较(例)

组别	显效	有效	无效	Z	P
观察组($n=53$)	33	17	3	2.253	<0.05
对照组($n=53$)	23	20	10		

2.2 2 组患儿主要症状消退时间比较 观察组患儿的退热时间,鼻塞、流涕、咳嗽等症状的消失时间,均显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患儿主要症状消退时间比较($\bar{x}\pm s,d$)

组别	退热时间	鼻塞消失时间	流涕消失时间	咳嗽消失时间
观察组($n=53$)	2.2±1.4	3.1±1.2	2.6±1.3	3.1±1.4
对照组($n=53$)	3.4±1.6	4.4±1.5	3.3±1.8	4.2±1.7
t	4.109	4.927	2.295	3.636
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 2 组患儿血清炎性反应因子水平比较 治疗

前,2 组患儿血清 IL-4、IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平比较差异无统计学意义。治疗后,2 组患儿血清 IL-12 和 IFN- γ 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患儿血清 IL-4 和 IL-10 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患儿血清炎症反应因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-12	IL-4	IL-10	IFN- γ
对照组($n=53$)				
治疗前	80.3 $\pm$ 22.1	74.3 $\pm$ 15.4	20.1 $\pm$ 5.6	82.1 $\pm$ 20.5
治疗后	121.6 $\pm$ 38.7 *	46.3 $\pm$ 8.1 *	13.4 $\pm$ 1.7 *	116.7 $\pm$ 27.4 *
观察组($n=53$)				
治疗前	81.4 $\pm$ 21.3	73.2 $\pm$ 14.8	21.0 $\pm$ 5.4	84.2 $\pm$ 19.3
治疗后	154.1 $\pm$ 43.5 * Δ	34.7 $\pm$ 6.5 * Δ	8.6 $\pm$ 1.5 * Δ	145.4 $\pm$ 30.9 * Δ

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

中医学认为,呼吸道感染属于“感冒”范畴。“邪之所凑,其气必虚”,婴幼儿抵抗力低下,卫气不固,风邪乘虚而入,导致“感冒”的发生。莲花清瘟胶囊是根据中医“瘟疫”防治理论研制的中药复方制剂,主要由连翘、金银花、炙麻黄、板蓝根、石膏、红景天等组成,具有清瘟解毒、宣肺泄热之功效,主治呼吸道病毒感染性疾病^[10]。方中君药为连翘和金银花,前者清热解毒、消肿散结,后者清热透表、解毒利咽。炙麻黄疏风解表、宣畅肺气,板蓝根清热、利咽,石膏清泻火、生津、止渴,红景天益气养阴,扶正祛邪,增强机体免疫功能。现代药理研究发现^[11-12],莲花清瘟胶囊具有退热、抗菌、抗病毒的作用,常用于呼吸道病毒感染性疾病的治疗。Dyall 等^[13]和 Adedeji 等^[14]学者研究证实,莲花清瘟胶囊能有效杀灭甲型流感病毒和卡萨奇病毒 B4。胡克等^[15]和赵明敬等^[16]学者分别采用莲花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染,治疗总有效率分别为 91.2% 和 94.4%,且无明显不良反应。本研究结果显示,观察组的临床疗效显著优于对照组,观察组患儿的退热时间,鼻塞、流涕、咳嗽等症状消失时间显著短于对照组。说明莲花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿 RSV 感染的疗效确切,在退热和改善鼻塞、流涕、咳嗽等症状方面具有明显优势。

Legg 等^[17]学者研究认为,Th1/Th2 免疫应答失衡在 RSV 感染发生过程中发挥了关键作用。Th1 与 Th2 细胞相互制约、相互调节,当 Th1/Th2 失衡则引起免疫功能紊乱,风邪乘虚而入,导致“感冒”的发生。Th1 和 Th2 细胞的共同前体为 Th0 细胞,IL-12 是 Th0 细胞向 Th1 细胞分化的始动因子,树突状细胞分泌 IL-12 诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,后者产

生 IFN- γ ,而 IFN- γ 又反过来增加树突状细胞释放 IL-12,从而形成正反馈,增强 Th1 免疫应答反应^[18]。IFN- γ 是 Th1 细胞的代表性细胞因子,能够促使 T 淋巴细胞的分化、成熟,发挥抗菌、抗病毒的作用;诱导巨噬细胞和单核细胞表面 MHC-II 类抗原表达,从而参与抗原呈递和特异性免疫识别过程;拮抗 Th2 类细胞因子 IL-4 诱导的 IgE 分泌,降低其致敏作用。IL-4 和 IL-10 是 Th2 细胞的代表性细胞因子,IL-4 刺激 B 细胞分泌 IgE,抑制 IFN- γ 产生,激发呼吸道黏膜肥大细胞脱颗粒,引起多种炎症递质释放,导致呼吸道损伤。IL-10 可抑制 TNF- α 等促炎性细胞因子的产生,抑制氧自由基的释放,对机体炎性反应起保护作用。蒋红等^[19]研究发现,RSV 感染患儿血清 IL-4 水平显著升高,而 IL-12 水平显著降低。以上结果说明 Th1/Th2 免疫应答失衡在 RSV 感染发生过程中发挥了重要作用。本研究结果显示,治疗后,2 组患儿血清 IL-12 和 IFN- γ 水平均较治疗前升高,而 IL-4 和 IL-10 水平均较治疗前降低,而且观察组较对照组改善明显。说明莲花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗能有效纠正 RSV 感染患儿 Th1/Th2 免疫应答失衡。

综上所述,莲花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿 RSV 感染的疗效确切,在退热和改善鼻塞、流涕、咳嗽等症状方面具有明显优势,且能有效纠正患儿 Th1/Th2 免疫应答失衡。

参考文献

- [1] 文运衡,范秀玖,付印强. 婴儿(<1 岁)急性下呼吸道感染合胞病毒感染的临床流行病学特点及其危险因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(7):40-42.
- [2] 张晓波,刘丽娟,施鹏,等. 婴儿急性下呼吸道感染合胞病毒感染的危险因素研究[J]. 中华儿科杂志,2014,52(5):373-377.
- [3] 钟慧玲,徐霖,张素粉,等. 2012-2013 年广州地区呼吸道合胞病毒感染的流行特征分析[J]. 热带医学杂志,2015,15(3):292-295,306.
- [4] 黄佩华. 小儿呼吸道合胞病毒感染应用干扰素 α -1b 雾化吸入与肌肉注射治疗的临床效果对比分析[J]. 辽宁医学杂志,2016,30(2):38-40.
- [5] 徐芳,王福建,倪彩君. 清开灵与利巴韦林治疗呼吸道合胞病毒肺炎患儿的疗效对比[J]. 中国现代医生,2011,49(7):34-35.
- [6] 罗丽丹,童夏生,冯利平,等. 呼吸道合胞病毒感染毛细支气管炎患儿血清模式识别受体的检测及意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(35):6259-6260.
- [7] 徐晶晶,刘斌. 中草药治疗呼吸道合胞病毒感染研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):326-330.
- [8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:631.

(下接第 1672 页)

多种活性中药成分组成,具有清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝而不伤血的作用,临床用于治疗湿热蕴结型脂肪肝^[10-12]。

本研究通过对我院 120 例湿热淤积型非酒精性脂肪肝患者进行研究,连续治疗 3 个月后 2 组患者肝区疼痛、乏力、大便黏腻、纳差等临床症状明显改善,血脂及血清转氨酶均明显好转,但观察组总有效率、临床症状、生化指标及 BMI 均较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果提示化滞柔肝颗粒可明显改善湿热淤积型非酒精性脂肪肝患者的临床症状,其作用机制可能与其降低患者体重指数、血脂水平、血清转氨酶有关。林雨东等^[13]对化滞柔肝颗粒治疗 NAFLD 的临床研究发现:与水飞蓟宾胶囊比较,化滞柔肝颗粒对 NAFLD 患者临床症状、血脂、肝功能及 BMI 的改善作用更好。

本研究还需更多样本及长时间观察进一步探索其机制。西医对本病的研究较多,但缺乏特效药物,且长期应用西药有明显的不良反应,而中医药治疗本病具有疗效稳定、不良反应小等优势,故临床应结合患者的特点采用中西医结合治疗为治疗 NAFLD 提供新途径。

参考文献

[1] 中华中医药学会脾胃分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(19):1706-1710.

- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):161-162.
- [3] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.
- [4] Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history[J]. Rev Recent Clin Trials,2014,9(3):126-133.
- [5] Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Trends Endocrinol Metab,2008,19(10):371-379.
- [6] Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease;a massive problem[J]. Clin Med(Lond),2011,11(2):176-178.
- [7] 罗荣华,罗一钧,杨建林,等. 非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖与肝功能检验的效果对比分析[J]. 当代医学,2017,23(31):63-65.
- [8] 史丹丹,宓余强. 非酒精性脂肪肝中医因病机研究[J]. 吉林中医药,2012,32(6):545-546.
- [9] 李斌. 中医辨证论治合月见草油胶丸治疗脂肪肝伴高脂血症体会[J]. 内蒙古中医药,2011,30(11):53-54.
- [10] 王健,张倩,郭卉. 祛瘀化痰法治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2016,35(1):164-165.
- [11] 戚团结,徐春军,李杰,等. 健脾疏肝活血化痰法治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效分析[J]. 北京中医药,2016,35(4):374-375.
- [12] 王静. 非酒精性脂肪肝中医治疗进展[J]. 医学理论与实践,2017,30(12):1747-1749.
- [13] 林雨冬,徐方贵,吴德柱,等. 化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(3):75-77.

(2018-05-18 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1668 页)

- [9] 国家食品药品监督管理局. 中医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.
- [10] 蒋岳达,吴彩芬,娄昭君,等. 连花清瘟胶囊联合利巴韦林气雾剂治疗急性上呼吸道感染的效果[J]. 中国医药导报,2014,11(23):64-66,70.
- [11] 辛海宾. 连花清瘟胶囊治疗流行性上呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(4):70-71.
- [12] 丁月文,曾丽娟,李润峰,等. 连花清瘟颗粒抗呼吸道合胞病毒感染 BALB/c 小鼠的药效作用研究[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(4):540-544.
- [13] Dyal J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(8):4885-4893.
- [14] Adedeji AO, Sarafianos SG. Future treatment strategies for novel

Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Future Med Chem,2013,5(18):2119-2122.

- [15] 胡克,姜燕,施美君,等. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染 102 例[J]. 医药导报,2008,27(11):1337-1340.
- [16] 赵明敬,赵晓琴,赵威. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床效果评价[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(4):839-841.
- [17] Legg JP, Hussain IR, Warner JA, et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,168(6):633-639.
- [18] 冯净净,陈家君,王盛美,等. 白细胞介素 23 在呼吸道合胞病毒感染致 Th1、Th2 及 Th17 细胞分化中的作用及机制[J]. 微生物与感染,2017,12(5):279-286.
- [19] 蒋红,钟小芳,雷春莲. 呼吸道合胞病毒引起的下呼吸道感染中血清 IL-4、IL-12 水平的相关性[J]. 江苏大学学报:医学版,2002,12(2):135-136.

(2017-03-15 收稿 责任编辑:王明)