

热毒宁注射液辅助红霉素治疗儿童支原体肺炎 (痰热闭肺证) 临床疗效观察

王琳琳¹ 白晓红¹ 赵历军¹ 刘芳¹ 吕晓东²

(1 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳, 110032; 2 辽宁中医药大学, 沈阳, 110847)

摘要 目的:探讨热毒宁注射液辅助红霉素治疗儿童支原体肺炎(痰热闭肺证)临床疗效及安全性评价。方法:收集从2012年1月至2013年12月支原体肺炎(痰热闭肺证)住院患儿120例,选取热毒宁注射液辅助红霉素注射液联合治疗儿童MPP 60例作为治疗组,选取单一应用红霉素注射液治疗儿童MPP 60例作为对照组。观察2组治疗前后中西医症状积分变化,主要症状及体征的消失时间、住院时间、总有效率、症状改善率及安全性指标。结果:治疗组主症、体征完全消失时间及住院时间均较对照组明显缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后治疗组中医症状评分及总积分除咳时引痛、痰中带血、口干口苦均较对照组改善明显($P < 0.05$);治疗组总有效率较对照组明显好转,差异无统计学意义。未见明显的不良反应。结论:热毒宁注射液辅助红霉素治疗儿童支原体肺炎(痰热闭肺证)临床疗效明显优于单一应用红霉素注射液治疗组,并且安全性良好。

关键词 热毒宁注射液;儿童支原体肺炎;痰热闭肺证;红霉素

Curative effect of Reduning Injection Combined with Erythromycin in Treating Children Mycoplasma Pneumonia (Phlegm heat obstructing lung symptom)

Wang Linlin¹, Bai Xiaohong¹, Zhao Lijun¹, Liu Fang¹, Lyu Xiaodong²

(1 Hospital Affiliated to Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2 Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect and safety of Reduning injection combined with erythromycin in treating children mycoplasma pneumonia (phlegm heat obstructing lung symptom). **Methods:** A total of 120 children with mycoplasma pneumonia (MPP) who enrolled from January 2012 to December 2013 were recruited. Choose 60 children as the treatment group which was treated by Reduning injection combined with erythromycin and 60 as the control group which was treated by erythromycin solely. Indexes including total symptom scores of TCM and western medicine, cardinal symptoms, symptoms disappeared time, hospital stays, total effective rate, clinical symptom and safety of the two groups were observed and compared. **Results:** The cardinal symptom, symptoms disappeared time and hospital stays of the treatment group are obviously better than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Besides, symptom scores of TCM of the treatment group are better than those of the control group except for items as pain caused by cough, blood stained sputum, bitter mouth and dry throat ($P < 0.05$). Also, the total effective rate of the treatment group is higher than the control group without statistical significance. No toxic or side effects were observed. **Conclusion:** Clinical effect and safety of Reduning injection combined with erythromycin in treating children mycoplasma pneumonia (phlegm and heat obstructing the lung) is better than applying erythromycin alone.

Key Words Reduning injection; Children mycoplasma pneumonia; Phlegm heat obstructing lung; Erythromycin

中图分类号:R256.1;R375+.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.016

肺炎支原体(Mycoplasma Pneumoniae, MP)是儿童呼吸道感染的常见病原体之一,被认为是导致社区获得性肺炎的第3位病原体^[1]。支原体肺炎(Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia, MPP)一般情况病情较轻,预后较好。但随着环境的变化,抗生素不

合理应用增多,近年发现重症MPP的患儿不断增加,其病情较重、进展迅速、耐药率高,导致治疗效果不佳,严重时累及多个脏器受损。因此,能够早期识别及合理治疗重症MPP成为临床和基础研究的热点。近年,中医药以其不良反应小的独特优势被

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务科研专项——基于“以络论治”理论中药穴位贴敷对小儿肺炎易感体质的临床研究(编号:DZX2012099)

作者简介:王琳琳(1982.03—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医药治疗儿童肺系疾病的基础和临床研究, E-mail:hahaya123@126.com

通信作者:吕晓东(1966.01—),女,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗心肺疾病的基础和临床研究, E-mail:deanoftcm@126.com

广泛应用于治疗儿童支原体肺炎,取得显著的疗效。我们收集我院从2012年1月至2013年12月支原体肺炎(痰热闭肺证)住院患儿120例,其中应用热毒宁辅助红霉素注射液联合治疗儿童MPP和单一应用红霉素注射液治疗儿童MPP各60例进行疗效比较,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 120例MPP患儿均来自2012年1月至2013年12月辽宁中医药大学附属医院儿科病房,按数字表随机分为2组。治疗组60例,其中男35例,女25例;年龄10个月至5岁,平均(3.4±0.3)岁;身高55~120 cm,平均(80.25±10.32) cm;体重10~45 kg,平均(25±4.35) kg;病程1~3 d 25例,>3~7 d 20例,>7 d 15例;体温37.4~39.1℃,平均(38.21±1.95)℃。对照组55例,其中男30例,女30例;年龄10个月至5岁,平均(3.5±0.4)岁;身高55~120 cm,平均(81.18±12.55) cm;体重10~46 kg,平均(26±4.55) kg;病程1~3 d 23例,>3~7 d 20例,>7 d 12例;体温37.4~39.2℃,平均(38.15±1.55)℃。2组治疗前一般资料比较(性别、年龄、身高、体重、发病病程、肺炎病程、体温)等经 χ^2 检验无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 西医诊断标准 入选病例均符合诸福棠实用儿科学^[2]、现代儿科学^[3]等关于支原体肺炎的诊断标准:1)持续剧烈的咳嗽,X线所见以肺门阴影增浓为突出或呈支气管肺炎改变或间质性肺炎改变或均一的实变影;2)青霉素和头孢类抗生素无效;3)持续发热伴全身不适;4)血清学检测显示肺炎支原体抗体IgM阳性(冷凝集试验>1:32);5)临床符合支原体肺炎而无其他病原感染的临床及实验室证据。

1.3 中医辨证标准 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[4],属痰热闭肺证。主症:1)咳嗽,气息喘促;2)痰色黄稠,难以排出,或有热腥味;3)发热;4)舌质红,苔黄腻。次症:1)痰中带血;2)胸胁胀满;3)咳时引痛;4)口干口苦;5)面赤;6)脉滑数。其中咳嗽为必备主症,其余主症2项、次症3项即可确诊。

1.4 纳入及排除标准^[5] 纳入标准:符合西医诊断标准及中医辨证标准,确诊为MPP痰热闭肺证;年龄10个月至5岁;肺炎发病病程≤72 h的;入院前1周末使用大环内酯类药物;法定监护人签署知情同意书。排除标准:早产儿和小于胎龄儿;中途出现大环内酯类、热毒宁药物过敏者;未按要求完成疗程,

中途中断治疗者;明确合并细菌病毒感染者;存在其他严重并发症者。

1.5 观察指标及方法:

1.5.1 中医症状评分标准 依其轻重,按主症0~6分,次症0~3分进行评分^[6],分别于治疗前和治疗第7天进行比较。

1.5.2 综合症状改善率和总有效率 中医综合症状改善率=(治疗前症状评分总和-治疗后症状评分总和)/治疗前症状评分总和×100%。临床控制:发热、咳嗽、咳痰、气促等症状及肺部体征基本消失,X线检查恢复正常,MP~IgM病原学检查阴性,用药后症状改善率>75%;显效:症状及肺部体征明显好转,X线检查改善明显,MP~IgM病原学阴性,用药后症状改善率>50%~75%;好转:症状及肺部体征好转,X线检查改善,MP~IgM病原学阴性或阳性,用药后改善率>25%~50%;无效:症状及体征、X线检查无改善,MP~IgM病原学阳性,用药改善率≤25%。

1.5.3 观察指标 症状、体征完全消失及住院平均时间;2组中医症状积分前后比较;2组疗效比较。

1.6 治疗方法 对照组:静注红霉素注射液(大连美罗制药有限公司,国药准字H21021678)30 mg/(kg·d)加5%葡萄糖注射液150~300 mL连续用7 d;改用口服阿奇霉素干混悬剂(希舒美,辉瑞制药有限公司,国药准字H10960112)5 mg/(kg·d),1次/d,连续3 d,停4 d,在口服阿奇霉素3 d观察。治疗组:热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司生产,国药准字(Z20050217)0.8 mL/(kg·d)加入10%葡萄糖注射液100~200 mL静滴,1次/d,与红霉素注射液静注合用7 d(措施同对照组),余治疗措施相同。

1.7 安全性评价 治疗过程中是否出现不良反应(消化系统症状及过敏反应等),检测心电图、肝、肾功能是否出现异常改变。

1.8 统计学处理 采用SPSS 13.0统计学软件进行统计,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 症状、体征完全消失及住院平均时间前后比较 治疗组主要症状咳嗽、发热、痰、喘促的消失时间及肺部体征啰音消失、胸部X线恢复正常时间及住院时间均较对照组明显缩短($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表1。

2.2 中医症状积分前后比较 治疗组和对对照组中医症状评分及总积分均较治疗前下降明显($P<$

0.05 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组中医症状评分及总积分除痰中带血、咳时引痛、口干口苦均较对照组改善明显($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组疗效比较 对照组 60 例,临床控制 45 例(75%),显效 8 例(13.33%),好转 4 例(6.67%),

无效 3 例(5%),总有效率 95%。治疗组 60 例,临床控制 47 例(78.34%),显效 9 例(15%),好转 2 例(3.33%),无效 2 例(3.33%),治疗组总有效率较对照组明显好转,差异无统计学意义。见表 3。

表 1 症状、体征完全消失及住院平均时间前后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	咳嗽消失(d)	发热消失(h)	痰消失(d)	喘促消失(d)	啰音消失(d)	胸部 X 线正常(d)	住院(d)
对照组 $n=60$	8.2 ± 2.0	36.3 ± 3.5	9.4 ± 3.3	3.7 ± 1.2	10.4 ± 3.2	10.8 ± 3.7	8.2 ± 1.9
治疗组 $n=60$	6.5 ± 1.8 [△]	28.5 ± 2.4 [*]	7.1 ± 2.2 [△]	3.1 ± 0.8 [*]	8.4 ± 2.7 [△]	8.8 ± 3.1 [△]	7.5 ± 1.7 [△]

注: [△]与对照组比较, $P < 0.05$, ^{*}与对照组比较, $P < 0.01$ 。

表 2 2 组中医症状积分前后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗时间	咳嗽	发热	痰色黄稠	喘促气短	痰中带血	胸肋胀满	咳时引痛	口干口苦	面赤	症状总积分
治疗组 $n=60$	治疗前 0 d	3.25 ± 0.92	1.55 ± 0.35	4.15 ± 0.62	3.74 ± 0.42	4.28 ± 0.09	2.47 ± 0.62	2.25 ± 0.75	2.36 ± 0.22	2.55 ± 0.22	24.55 ± 2.75
	治疗后 7 d	1.5 ± 0.82 [*]	0.25 ± 0.05	1.25 ± 0.45 [△]	1.25 ± 0.35 [△]	2.25 ± 0.25 [△]	1.25 ± 0.75 [*]	1.32 ± 0.25 [*]	1.30 ± 0.1 [*]	1.57 ± 0.1 [*]	14.25 ± 2.75 [*]
治疗组 $n=60$	治疗前	3.20 ± 0.75	1.6 ± 0.30	4.35 ± 0.45	3.75 ± 0.25	4.58 ± 0.15	2.47 ± 0.04	2.20 ± 0.43	2.35 ± 0.18	2.75 ± 0.45	24.75 ± 3.14
	治疗后	1.1 ± 0.46 ^{▲□}	0.10 ± 0.35 ^{□▲▲}	0.85 ± 0.25 ^{▲▲□}	1.20 ± 0.15 ^{□▲}	1.05 ± 0.78 [▲]	0.31 ± 0.10 ^{□▲▲}	1.32 ± 0.25 [▲]	1.30 ± 0.1 [▲]	0.11 ± 0.2 ^{□▲▲}	10.15 ± 3.75 ^{□▲}

注: ^{*} 对照组治疗前后比较, $P < 0.05$; [△] 对照组治疗前后比较 $P < 0.01$; [▲] 治疗组治疗前后比较, $P < 0.05$; ^{▲▲} 治疗组治疗前后比较 $P < 0.01$; [□] 治疗 7 d 后治疗组与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 2 组疗效比较(%)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效率	症状改善率
对照组	60	45(75%)	8(13.33%)	4(6.67%)	3(5%)	95%	80.16%
治疗组	60	47(78.34%)	9(15%)	2(3.33%)	2(3.33%)	96.67%	85.15%

2.4 安全性评价 2 组治疗后有 4 例出现丙氨酸转氨酶(ALT)轻微升高,每组各 2 例,考虑应用红霉素的不良反应引起,对症保肝治疗后均恢复正常。2 组有 4 例出现消化系统症状,治疗组纳差 1 例、腹泻 1 例,对照组腹泻 2 例,考虑红霉素刺激胃肠道引起不良反应,均未影响治疗。无其他系统的异常反应和药物过敏反应。见表 4。

表 4 两治疗组患者出现不良反应(例)

组别	ALT 升高	消化系统症状	过敏反应	其他系统
对照组	2	腹泻 2 例	无	无
治疗组	2	纳差 1 例、腹泻 1 例	无	无

3 讨论

肺炎支原体是呼吸系统主要致病原之一,以呼吸道飞沫传播。通常认为 MP 感染可多发于 3 ~ 7 岁学龄期和学龄前期儿童,并有研究显示^[6] 大约有 25% 的社区获得性肺炎的病原体为不典型病原,其中以 MP 为首,鉴于以上形式,治疗儿童支原体肺炎已经成为儿科的疾病治疗的重点。

大环内酯类抗生素作为治疗 MP 首选药物,具有生物利用度高,胃肠道不良反应相对较少,较少的药物间相互作用,剂型较完全等优势。近年来发现

对大环内酯类耐药的支原体肺炎比较多,在美国^[7] 2006—2010 年发现耐大环内酯类 MPP 发生率高达 8.2%,2012 年台湾地区^[8] 对 412 患儿血清样本 PCR 检测约 23% 患儿对大环内酯类耐药。虽然国内还没有大规模的针对大环内酯类抗生素耐药的大规模流行病学调查,但也出现了耐药的趋势。同时,支原体肺炎出现的发热、咳嗽等症状消除较慢,迁延时间较长,对症治疗的解热、镇咳药等所用时间较长,虽可取得较好效果,但往往伴随有恶心、腹泻等消化道反应,甚至可引起消化道溃疡,还可出现粒细胞减少、血小板减少等^[9],小儿对治疗的顺应性差。

中医认为小儿“肺常不足”并为“娇脏”,中医药能够针对小儿生理病理特点,发挥整体优势,减轻病原体对机体的损害,彻底地改善临床症状,提高临床疗效。特别是针对发热、咳嗽、肺部炎症的吸收、有较好的作用。学者^[10] 认为,小儿形气未充,脏腑娇嫩,卫外不固,感受外邪,肺被邪束,闭郁不宣化热炼津,炼液成痰,痰热闭肺而成肺炎喘嗽之痰热闭肺证。中医认为儿童支原体肺炎痰热闭肺证的病理特点为小儿先天“肺常不足”,易感受风温邪毒,痰热互结,壅阻肺络,肺气闭郁,宣肃失司而致。热毒宁

注射液是提取栀子、青蒿、金银花中的有效组分制备而成的复方中药制剂,具有清热、疏风、解毒的功效,适用于以高热、咳嗽痰黄、头身疼痛、舌质黄腻、脉滑数等为主要症状的痰热闭肺型。现代研究表明,热毒宁注射液具有抗菌、抗病毒、解热、抗炎、镇痛镇咳及提高免疫力作用^[11]。栀子苷是热毒宁注射液的主要有效成分之一,也是栀子所含有的主要活性成分和指标性成分,具有抗炎、镇痛、降血糖、抗肿瘤等药理活性^[12],同时,热毒宁注射液^[13]可以抑制脂多糖(脂多糖引起的发热与炎症引起的发热相似)致热大鼠温度的升高,降低中枢下丘脑的 cAMP 含量及肺组织中 MPO 含量。推测可能是由于抑制了单核巨噬细胞的活化,下调内源性致热因子的释放,从而使 cAMP 水平降低,使体温降低。同时,热毒宁注射液指纹图谱重现性良好、多成分含量测定含量均稳定^[14]、部分成分药代动力学过程成线性代谢,提高了热毒宁注射液质控水平及不良反应的发生,为儿童安全用药提供可靠地保障。

通过本研究可见,热毒宁注射液联合红霉素治疗 MPP 痰热闭肺证,其咳嗽、发热、痰、喘促、啰音消失时间、胸部 X 线正常时间和住院时间具有不同程度的优于对照组,中医症状积分除了痰中带血、咳时引痛、口干口苦其均较对照组改善明显,取得较好的临床疗效。既减轻了患儿的疾病本身引起的痛苦,同时缩短住院时间和住院费用,为临床治疗儿童支原体肺炎提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] Lee KY, Youn YS, Lee JW, et al. Mycoplasma pneumoniae pneumoniae, bacterial pneumonia and viral pneumonia[J]. J Pediatr, 2010, 86(6):448-450.
- [2] 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,2005:1204-1205.

- [3] 邹典定. 现代儿科诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:654.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [5] SFDA. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:45,54-58.
- [6] Polkowska A, Harjunpää A, et al. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010 ~2011[J]. EuroSurveill; bulletin european sur les maladies transmissibles = European, 2012, 17(5):8-11.
- [7] Yamada M, Buller R, Bledsoe S, et al. Rising rates of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in the central United States[J]. Pediatric Infectious Disease Journal, 2011, 31(4):409-411.
- [8] Ping Sheng Wu, Luan Yin Chang, Hsiao Chuan Lin, et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Taiwan[J]. Pediatric Pulmonology, 2013, 48(9):904-911.
- [9] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 15版. 北京:人民卫生出版社,2003:181-182.
- [10] 吴艳明. 汪受传教授治疗小儿支原体肺炎经验[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):649-651.
- [11] 萧伟,凌娅,毕宇安,等. 热毒宁注射液的 GC/MS 指纹图谱[J]. 中国天然药物, 2007, 5(2):127-129.
- [12] 方尚玲,刘源才,张庆华,等. 栀子苷镇痛和抗炎作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6):1374-1376.
- [13] 唐陆平,何蓉蓉,李怡芳,等. 热毒宁注射液对细菌内毒素性脂多糖致热大鼠的解热作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14):2374-2377.
- [14] 张亚非,王雪,萧伟,等. 一测多评法测定热毒宁注射液中 9 种成分[J]. 中草药, 2013, 44(22):3162-3169.

(2015-01-12 收稿 责任编辑:徐颖)

欢迎订阅《世界睡眠医学杂志》合订本

2014年,2015年《世界睡眠医学杂志》合订本每本120元,联系人:王处渊,电话:(010)88001178,地址:北京市西城区北线阁5号,中国中医科学院广安门医院睡眠医学科,邮编100053。