玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果

钱钻好　王荧荧　傅元凤
（南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院儿科，南京，210046）

摘要　目的：探究玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效及对炎性反应介质、免疫功能及复发的影响。方法：选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院收治的反复呼吸道感染患儿 112 例，按随机数字表法将其分为对照组与观察组，每组 56 例。2 组患儿均给予常规治疗，对照组同时联合玉屏风颗粒治疗，观察组则在对照组的基础上联合葡萄糖酸锌治疗，2 组均连续治疗 3 个月，并定期随访 6 个月。统计 2 组临床疗效及临床症状缓解时间；检测并比较 2 组治疗前后血清炎性反应介质及免疫功能；随访期间统计 2 组患儿复发情况，并比较 2 组治疗期间不良反应发生情况。结果：观察组临床总有效率高达 92.86%，较对照组的 60.71% 升高（$P<0.05$）；观察组患儿发热、咳嗽、扁桃体红肿等症状消失时间均较对照组患儿缩短（$P<0.05$）；与治疗前比较，治疗后 2 组血清白细胞介素-2（IL-2）水平升高，且观察组高于对照组（$P<0.05$）；治疗后 2 组血清白细胞介素-6（IL-6）及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平降低，且观察组低于对照组（$P<0.05$）；与治疗前比较，治疗后 2 组血浆 IgA、IgG、IgM 水平，全血 $CD4^+$ 细胞比例及观察组 $CD4^+/CD8^+$ 比值升高（$P<0.05$）；且观察组血浆 IgG、IgM 水平，全血 $CD4^+$ 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值高于对照组（$P<0.05$）；观察组复发率及复发次数均较对照组降低（$P<0.05$）。治疗及随访期间 2 组患儿均未见严重不良反应发生。结论：玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染可有效抑制其炎性反应，增强其细胞免疫及体液免疫功能，减少患儿复发，并具有良好的安全性，临床疗效显著优于玉屏风颗粒单用。

关键词　反复呼吸道感染；玉屏风颗粒；葡萄糖酸锌；免疫功能；炎性反应介质；复发

Clinical Randomized Controlled Trail Of Yupingfeng Granules with Zinc Gluconate in the Treatment of Children with Recurrent Respiratory Tract Infection

Qian Zuanhao, Wang Yingying, Fu Yuanfeng
(*Department of Pediatrics, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing* 210046, *China*)

Abstract　**Objective**: To explore the clinical efficacy of Yupingfeng Granules combined with Zinc gluconate on children with recurrent respiratory tract infection and the effects on inflammatory cytokines, immune function and recurrence. **Methods**: A total of 112 children with recurrent respiratory tract infection treated in Taikang Xianlin Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University from March 2016 to April 2017 were selected and divided into control group and observation group according to the random number table method, with 56 cases in each group. Both groups received conventional treatment, and the control group was additionally given Yupingfeng Granules at the same time. The observation group was given Zinc gluconate at the same time. Both groups were treated for 3 months and followed-up for 6 months regularly. The clinical efficacy and the duration of remission of clinical symptoms in both groups were statistically analyzed, and the levels of serum inflammatory cytokines, immune function indexes in both groups were detected and compared before and after treatment. The recurrence times in both groups were compared during followed-up period, and the adverse reactions occurrence in both groups were compared during the treatment and followed-up period. **Results**: The clinical effective rate in observation group reached up to 92.86%, which was higher than that 60.71% of control group ($P<0.01$). The disappearance time of the clinical symptoms such as fever, cough, tonsil inflammation in observation group was shorter than those in control group ($P<0.01$). Compared with before treatment, the serum IL-2 levels in both groups increased after treatment, and observation group increased more than control group ($P<0.01$). The serum IL-6 and TNF-α levels decreased after treatment, and observation group decreased more than control group ($P<0.01$). Compared with before treatment, the content of plasma IgA, IgG, IgM, whole blood $CD4^+$ cell proportion in both groups and the $CD4^+/CD8^+$ value in the observation group increased after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the content of plasma IgA, IgG, IgM, whole blood $CD4^+$ cell proportion and $CD4^+/CD8^+$ value in observation group increased more than those in control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The re-

基金项目：南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院科研项目（TKKY0716）
作者简介：钱钻好（1975.11—），女，本科，硕士，主治医生，研究方向：儿童喘息性疾病，新生儿疾病，Email：qianzuanhao@163.com

currence rate and recurrent times in the observation group were decreased more than those in control group ($P<0.01$). There was no significant adverse reactions occurrence during treatment and followed-up in both groups. **Conclusion**: The combination of Yupingfeng Granules and Zinc gluconate in the treatment of children with recurrent respiratory tract infection can inhibit the inflammatory reaction, enhance the cellular immunity and humoral immunity function, and reduce the recurrence of children. It is safe, and its clinical efficacy is better than only treating with Yupingfeng Granules.

Key Words Recurrent respiratory tract infection; Yupingfeng Granules; Zinc gluconate; Immune function; Inflammatory cytokines; Recurrence

中图分类号:R289.4;R562 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.034

小儿反复呼吸道感染是目前儿科的常见病及多发病,近年来其发病率呈上升趋势,临床表现为呼吸道感染常年反复发作,病情迁延难愈,并可伴发心肌炎、哮喘等并发症,严重影响患儿身心发育[1-2]。中医学理论认为,小儿脏腑娇嫩,常表现为肺、脾、肾不足,且父母体质虚弱、多胎、早产等也常导致小儿胎禀不足,易引发该病,故治疗重在扶正祛邪、益气固表[3],卢晓芳等[4]研究报道,玉屏风颗粒可扶正固本,还可增强机体免疫功能,对反复呼吸道感染患儿具有一定的治疗效果。但近年来研究报道,小儿反复呼吸道感染除与免疫功能缺陷相关外,微量元素及维生素的缺乏对其发病及进展也至关重要[5-6],因此补锌也逐渐成为其必不可少的辅助治疗措施,本研究探究玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌对小儿反复呼吸道感染的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月本院收治的反复呼吸道感染患儿 112 例,按随机数字表法将其分为对照组与观察组,每组 56 例。对照组中男 34 例,女 22 例;年龄 3~11 岁,平均年龄(6.62 ± 2.12)岁;病程 1~3 年,平均病程(1.73 ± 0.38)年。观察组中男 37 例,女 19 例;年龄 3~14 岁,平均年龄(6.83 ± 2.09)岁;病程 1~2 年,平均病程(1.62 ± 0.33)年。2 组患儿一般资料间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过该院医学伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 均符合 2008 年中华中医药学会编制的《小儿反复呼吸道感染中医诊疗指南》[7]中的相关诊断标准,且辨证为肺脾气虚证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;年龄 3~14 岁;病程至少 1 年者;入院治疗前 3 个月内未接受过相关激素、免疫调节药物治疗者;患儿家属对本研究均知情并同意者。

1.4 排除标准 合并严重免疫功能障碍者;对本研究所用药物存在过敏反应者;合并严重造血系统疾病或精神疾病而影响治疗及结果观察者;合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;伴有慢性病或器官发育畸形者等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间主动退出者;治疗期间同时参与其他临床研究者;治疗期间因发生重大不良事件必须终止治疗者;失访者等。

1.6 治疗方法 2 组患儿急性感染期均给予常规抗感染及对症支持治疗。对照组在常规治疗的基础上联合玉屏风颗粒(国药集团广东环球制药有限公司,国药准字 Z10930036),规格:5 g/袋,0~3 岁患儿 1.5 袋/d,3 岁以上患儿 3 袋/d,3 次/d,连续治疗 3 个月;观察组在对照组的基础上联合葡萄糖酸锌咀嚼片(浙江杭康药业有限公司,国药准字 H20083979)治疗,规格:35 mg(以葡萄糖酸锌计,相当于锌 5 mg)/片,1~6 岁患儿 0.5 片/d;7~9 岁患儿 1 片/d;10~14 岁患儿 1.5 片/d,早晚饭后服用;连续治疗 3 个月。治疗期间密切观察 2 组患儿临床症状,并采用原子吸收光谱仪检测患儿血浆锌水平,若锌过量,则适当调整葡萄糖酸锌片的用药剂量或停止服用。治疗后 2 组均定期随访 6 个月。

1.7 观察指标 1)统计 2 组患儿临床疗效;2)记录并比较 2 组患儿咳嗽、发热、扁桃体红肿等临床症状缓解时间;3)分别于治疗前后采集 2 组患儿晨起空腹静脉血 6 mL,平均分为 3 份,1 份经 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清炎性反应介质白细胞介素-2、6(IL-2、IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;另 1 份经抗凝处理后,经 3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,以免疫透射比浊法检测血浆免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平;最后 1 份则以流式细胞仪检测全血 T 淋巴细胞亚群($CD4^+$、$CD8^+$)比例,计算 $CD4^+/CD8^+$;4)治疗后定期随访 6 个月,统计 2 组患儿复发情况,同时比较 2 组患儿治疗及随访期间相关不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 参照国家中医药管理局颁发的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中的疗效评价标准进行疗效评估,痊愈:随访期间,呼吸道感染

次数及病情符合正常标准，主要症状积分减少率 90% 以上；显效：随访期间，呼吸道感染次数较治疗前减少 2/3 以上，主要症状积分减少率为 60% ~ 90%；有效：随访期间呼吸道感染次数较治疗前减少 1/3 ~ 2/3，主要症状积分减少率为 30% ~ 60%；无效：随访期间，呼吸道感染次数较治疗前减少不足 1/3，主要症状积分减少率不足 30%。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。

1.9　统计学方法　采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析，计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，进行 t 检验；计数资料以率表示，行 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组临床疗效比较　观察组临床总有效率高达 92.86%，较对照组的 60.71% 显著升高（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　2 组临床疗效比较

组别	痊愈（例）	显效（例）	有效（例）	无效（例）	总有效［例（%）］
观察组（$n=56$）	11	31	10	4	52（92.86）*
对照组（$n=56$）	2	13	19	22	34（60.71）

注：与对照组比较，$^*P<0.05$

2.2　2 组临床症状改善情况　观察组患儿发热、咳嗽、扁桃体红肿等症状消失时间均较对照组患儿显著缩短（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　2 组临床症状改善情况比较（$\bar{x} \pm s$，d）

组别	发热	咳嗽	扁桃体红肿
观察组（$n=56$）	2.78 ± 1.23*	3.36 ± 1.46*	2.96 ± 1.39*
对照组（$n=56$）	4.72 ± 1.31	5.79 ± 1.53	4.97 ± 1.52

注：与对照组比较，$^*P<0.05$

2.3　2 组血清炎性反应介质比较　与治疗前比较，治疗后 2 组患儿血清 IL-2 水平均显著升高，且观察组显著高于对照组（$P<0.01$）；治疗后 2 组患儿血清 IL-6 及 TNF-α 水平均显著降低，且观察组显著低于对照组（$P<0.01$）。见表 3。

表 3　2 组血清炎性反应介质比较（$\bar{x} \pm s$，pg/mL）

组别	IL-2	IL-6	TNF-α
观察组（$n=56$）			
治疗前	159.89 ± 33.41	16.55 ± 6.12	19.21 ± 6.23
治疗后	246.05 ± 30.66$^{*\triangle}$	8.39 ± 5.56$^{*\triangle}$	8.62 ± 5.11$^{*\triangle}$
对照组（$n=56$）			
治疗前	157.96 ± 32.67	16.49 ± 6.09	19.15 ± 6.19
治疗后	211.26 ± 29.83*	12.34 ± 5.47*	13.84 ± 5.08*

注：与本组治疗前比较，$^*P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^\triangle P<0.05$

2.4　2 组免疫功能比较　与治疗前比较，治疗后 2 组血浆 IgA、IgG、IgM 水平，全血 $CD4^+$ 细胞比例及观察组 $CD4^+/CD8^+$ 比值均显著升高（$P<0.05$）；且观察组血浆 IgG、IgM 水平，全血 $CD4^+$ 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均显著高于对照组（$P<0.05$）。见表 4。

2.5　2 组复发情况及不良反应比较　随访期间观察组及对照组分别复发 3 例及 15 例，复发率分别为 5.36%、26.79%；复发次数分别为（1.46 ± 0.83）次、（3.48 ± 0.72）次；观察组复发率及复发次数均较对照组显著降低（$P<0.05$）。治疗及随访期间 2 组患儿均未见严重不良反应发生。

3　讨论

小儿反复呼吸道感染常见病原体为病毒、细菌及非典型性病原微生物等，小儿防御抵抗能力低下，易受上述病原体侵袭引发感染，故常规治疗手段则以抗感染治疗为主，但长期使用易导致细菌耐药、菌群失调等，加重病情。小儿反复呼吸道感染的发病机制目前尚未完全明确，主要与感染、小儿呼吸道生理结构、先天支气管肺发育异常、遗传、环境、免疫功能障碍等相关[8]；近年来也有研究报道，维生素及微量元素的缺失也与小儿反复呼吸道感染密切相关[9]，故在抗病原菌治疗的基础上，增强机体免疫，补充维生素及微量元素已经成为小儿反复呼吸道感染治疗的关键。

表 4　2 组免疫功能比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	IgA（g/L）	IgG（g/L）	IgM（g/L）	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
观察组（$n=56$）						
治疗前	0.46 ± 0.38	7.51 ± 2.11	0.89 ± 0.43	31.46 ± 10.21	23.28 ± 9.79	1.36 ± 0.97
治疗后	0.63 ± 0.35*	11.87 ± 2.45$^{*\triangle}$	1.12 ± 0.39$^{*\triangle}$	47.61 ± 8.02$^{*\triangle}$	23.31 ± 8.96	1.98 ± 0.73$^{*\triangle}$
对照组（$n=56$）						
治疗前	0.43 ± 0.33	7.56 ± 2.03	0.91 ± 0.41	31.58 ± 9.96	23.34 ± 9.81	1.34 ± 0.94
治疗后	0.57 ± 0.31*	9.24 ± 2.36*	1.07 ± 0.34*	36.79 ± 7.87*	23.57 ± 8.57	1.55 ± 0.71

注：与本组治疗前比较，$^*P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^\triangle P<0.05$

小儿反复呼吸道感染归属于中医学中的“体虚感冒”“咳嗽”“虚证”“汗证”等范畴,以正虚为本,与机体脾、肾、肺密切相关,多因小儿脏腑娇嫩、禀赋不足、体质薄弱、胎禀不足等所致;而喂养不当、空气污染、情志失调等是其发病的主要外因[10]。脾为后天之本,气机之枢也,故脾虚可能是小儿反复呼吸道感染的主要病机,并以肺、脾气虚证为主。小儿反复呼吸道感染易夹滞、夹热、夹湿、夹疲,治疗急性发作期以驱邪为主,缓解期多扶正驱邪,手段繁多,内治法以补益脾肺、调和营卫、益气养阴、肝脾同治等为主[11]。本研究所用玉屏风颗粒主要由黄芪、防风、白术组成,黄芪是补益气血之要药,可益气固表、健脾利湿、扶正驱邪;防风则可祛风解表、益气固卫、扶正驱邪;白术亦具有健脾益气之功效;全方共奏扶正固本、解表驱邪之功。且陈珊[12]研究报道,玉屏风颗粒联合扶脾养胃法治疗反复呼吸道感染的临床疗效高达 88.4%,具有一定的临床治疗效果。然而中医药治疗周期长,起效慢,且患儿复发率仍居高不下,患儿的体质改善也不明显,究其原因可能是,除扶正驱邪,增强机体免疫力外,补充微量元素对其治疗也至关重要。研究报道,锌参与体内多种酶的合成,可促进淋巴细胞增殖及分化,增强其免疫功能,促进小儿生长发育。张蕊[13]研究结果显示,患儿早期补充葡萄糖酸锌可有助于缩短其病程、减轻临床症状,并有效控制病情的反复。本研究中观察组临床总有效率高达 92.86%,较对照组的 60.71% 升高;观察组患儿发热、咳嗽、扁桃体红肿等症状消失时间均较对照组患儿缩短,提示玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌可有效提高小儿反复呼吸道感染的临床疗效,促进患儿临床症状缓解。

反复呼吸道感染患儿免疫功能低下,病原体入侵,加之长期应用抗生素,会进一步破坏机体免疫系统,严重影响其抵抗力。锌是机体必须的微量元素之一,参与多种酶反应,影响机体蛋白质代谢,同时还会降低 DNA 及 RNA 相关酶的活性。缺锌可导致胸腺及外周淋巴结萎缩,干扰 T、B 淋巴细胞增殖、分化,继而导致机体细胞免疫及体液免疫功能缺陷,增加患儿的易感性。本研究结果显示,治疗后 2 组血清 IL-2 水平升高,血清 IL-6 及 TNF-α 水平降低,且 2 组差异有统计学意义;治疗后 2 组血浆 IgA、IgG、IgM 水平,全血 $CD4^+$ 细胞比例及观察组 $CD4^+/CD8^+$ 比值升高,且观察组血浆 IgG、IgM 水平,全血 $CD4^+$ 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值高于对照组,提示玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌可有效改善反复呼吸道感染患儿细胞免疫及体液免疫功能,增强机体抵抗力,有利于患儿抵御感染,升高 IL-2 水平,降低 IL-6 及 TNF-α 水平,抑制机体炎性反应。此外,儿童缺锌会严重影响其食欲,继而引发营养不良,而营养不良又会反过来降低机体免疫抵抗力,形成恶性循环,因此玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌可全面增强患儿体质及免疫抵抗力,抑制病原菌侵袭,减少复发及相关并发症的发生。本研究结果显示,观察组复发率及复发次数均较对照组降低,且治疗及随访期间 2 组患儿均未见严重不良反应发生。提示玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌可有效减少小儿反复呼吸道感染患儿复发,且具有良好的安全性。

综上所述,玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染,可有效抑制其炎性反应,增强其细胞免疫及体液免疫功能,减少患儿复发,并具有良好的安全性,临床疗效显著优于玉屏风颗粒单用。

参考文献

[1]刘丽平,杨明,张岩. 穴位贴敷对小儿反复呼吸道感染的治疗作用及对 T 细胞亚群的影响[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3411-3412.

[2]Ozcan A, Yılmaz I, Kahveci S, et al. A rare cause of recurrent respiratory tract infection: isolated absence of the right pulmonary artery[J]. Turk J Pediatr, 2014, 56(2): 186-188.

[3]齐孟瑚. 小儿热速清颗粒治疗小儿上呼吸道感染发热的疗效观察[J]. 世界中医药,2017,12(5):1018-1020.

[4]卢晓芳,冯尚克,郭瑜修. 匹多莫德联合玉屏风颗粒防治小儿反复呼吸道感染的疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2013,30(4):604-605.

[5]夏莉敏. 小儿反复呼吸道感染与血清钙铁锌的关系探讨[J]. 国际儿科学杂志,2014,41(6):673-674.

[6]Mao S, Zhang A, Huang S. Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(7): 561-567.

[7]王力宁,汪受传,韩新民,等. 小儿反复呼吸道感染中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志,2008,27(6):8-8.

[8]周献梅. 小儿反复呼吸道感染的药物治疗研究进展[J]. 吉林医学,2013,34(22):4516-4518.

[9]李胜立. 小儿反复呼吸道感染与微量元素缺乏之间的相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2013,18(6):1140,1142.

[10]曹宝岑,鲁艳芳. 小儿反复呼吸道感染的中医病因病机及其治疗[J]. 湖北中医杂志,2014,36(3):71-73.

[11]李洁,彭玉,王玲. 彭玉教授治疗小儿反复呼吸道感染经验[J]. 贵阳中医学院学报,2016,38(2):69-72.

[12]陈珊. 扶脾养胃法联合玉屏风颗粒治疗气虚型小儿反复呼吸道感染 40 例临床观察[J]. 中医儿科杂志,2015,11(6):33-35.

[13]张蕊. 中医捏脊疗法联合葡萄糖酸锌口服液对反复呼吸道感染患儿免疫功能的影响[J]. 河北中医,2016,38(7):988-991.

(2018-06-25 收稿 责任编辑:杨觉雄)