

大桑菊合剂治疗小儿肺炎支原体肺炎

余德钊¹, 徐嘉辉², 边江红³, 王利¹, 周永霞¹, 张晓露²

(1. 广东省第二中医院, 广州 510000; 2. 广州中医药大学, 广州 510000;
3. 广州中医药大学第三附属医院, 广州 510000)

[摘要] **目的:**探讨大桑菊合剂联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎(MPP)的疗效及其双向调控炎症反应的作用。**方法:**将100例MPP患儿随机按数字表法分为对照组和治疗组各50例。对照组予口服阿奇霉素干混悬剂,按体重 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第2~5天,每日按体重 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,使用5d后停2d为1个疗程;治疗组在对照组治疗的基础上,予口服大桑菊合剂,3岁以上,每次10 mL,3次/d;3岁以内,每次5 mL,3次/d,7d为1个疗程。两组均治疗并观察3个疗程。进行治疗前后患儿的症状及体征记录,并对其进行疗效评价;检验治疗前后(第1天和第21天)肺炎支原体抗体(MP-IgM),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-10(IL-10)的血清浓度水平。**结果:**治疗组体温恢复正常、咳嗽消失、肺部啰音消失均明显比对照组所需时间缩短($P < 0.05$)。治疗组患儿总有效率为88.00%,显著优于对照组(70.00%, $P < 0.05$)。治疗组有8例出现胃肠不良反应,对照组则有18例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组IL-6及IL-10血清浓度治疗后与治疗前后差值较对照组均显著降低,差异有明显统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**大桑菊合剂联合阿奇霉素能明显改善MPP患儿临床症状及体征,缩短病程,疗效显著;再者,其能同时显著降低IL-6,IL-10血清浓度,作用机制可能与双向调控炎症反应有关。

[关键词] 大桑菊合剂; 炎症反应; 肺炎支原体肺炎

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0151-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015120151

Curative on Mycoplasma Pneumoniae of Dasangju Mixture in Children YU De-zhao¹, XU Jia-hui², BIAN Jiang-hong³, WANG Li¹, ZHOU Yong-xia¹, ZHANG Xiao-lu² (1. *Guangdong Second Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital, Guangzhou 510000, China*; 2. *Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510000, China*; 3. *The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510000, China*)

[Abstract] **Objective:** The aim of this article was to observe the curative effect of the Dasangju mixture combined with azithromycin on mycoplasma pneumoniae (MPP) in children and investigate the bi-directional control mechanism of inflammatory response. **Method:** One hundred patients with MPP were randomly divided into control group and observation group with 50 patients in each group by random number table. Patients in control group took $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ azithromycin suspension on the first day as well as $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ orally daily for 4 days and stopped for 2 days, which was a course of treatment. Based on the control group, patients in observation group was added 10 mL Dasangju mixture at a time and three times a day in the children aged above 3 years old, while 5 mL at a time and three times a day in those aged younger than 3 years old. Both groups were treated for 21 days, with 7 days as a course of treatment. Then, the symptoms and signs before and after treatment were recorded and the results were evaluated by efficacy evaluation in Chinese medicine. Moreover, the serum concentrations of mycoplasma pneumoniae-immune globulin M (MP-IgM), interleukin-6 (IL-6), and IL-10 were determined before and after medication on the 1st day and the 21st day. **Result:** The duration of observation group on fever, cough and lung rale were obviously improved than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in observation group was 88.00% while in the control group it was 70.00%, and there was statistical significance ($P < 0.05$). After treatments, both the serum concentrations and the differences between before and after treatment of interleukin-6 and interleukin-10 in observation group were more significantly reduced than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dasangju mixture combined with azithromycin can not only improve the clinical

[收稿日期] 20141020(005)

[基金项目] 广东省中医药局科技项目(20120108);广东省自然科学基金项目(2014A030313646)

[第一作者] 余德钊,教授,主任中医师,硕士生导师,从事中西医结合治疗儿科疾病工作,Tel:13719286738,E-mail:928279647@qq.com

symptoms and signs, but also shorten the duration with significant effect. Meanwhile, Dasangju mixture can significantly reduce the concentrations of IL-6 and IL-10, which may be related to bi-directional control mechanism of inflammatory response.

[Key words] Dasangju mixture; inflammatory response; mycoplasma pneumoniae

肺炎支原体肺炎(MPP)是小儿呼吸道感染常见疾病之一,属于祖国医学“肺炎喘嗽”范畴。本病临床主要表现为咳嗽伴持续性发热、头痛、肌肉疼痛等症状,本病好发于学龄儿童及青少年,约占呼吸道感染疾病的20%。目前,治疗儿童MPP的首选药物是大环内酯类抗生素,但临床中存在单一用药及耐药问题,直接影响疗效及延长病程^[1]。中药联合治疗儿童MPP疗效显著,但其机制尚未阐明,有研究表明^[2]抑制肺炎支原体活体可能是清热解毒方治疗难治性支原体肺炎的作用机制之一。而大桑菊合剂为笔者的临床验方和院内制剂,前期研究表明该方具有显著抗炎抗菌效果^[3-4]。为此,笔者在使用阿奇霉素的基础上,联合大桑菊合剂治疗风热郁肺型MPP患儿,取得了满意的疗效。同时,通过研究其对患儿血清白细胞介素(IL-6, IL-10, 降钙素原(PCT)以及肺炎支原体抗体(MP-IgM)的影响,对中药联合大环内酯类药物治疗MPP进行了有意义的机制探讨。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 西医诊断参照《诸福棠实用儿科学》^[5],且MP-IgM > 1:80,既往无支气管哮喘和过敏性疾病病史,同时排除其他混合的严重感染、肝肾功能不全、恶性肿瘤、精神失常及其他造血功能障碍患儿。中医诊断参照《中医儿科病证诊断标准》^[6]中关于“肺炎喘嗽-风热郁肺”的诊断标准:发热恶风,头痛有汗,鼻塞流清涕或黄涕,咳嗽气喘,大便偏干,小便黄,舌红苔黄,脉浮数,指纹浮紫。

1.2 一般资料 随机选取2011年10月至2013年10月在广东省第二中医院儿科收治的100例符合西医及中医诊断的MPP患儿作为研究对象。将100例患儿按随机数字分为两组,治疗组50例,男26例,女24例;年龄1~12岁,平均(3.6 ± 1.1)岁。对照组50例,男28例,女22例;年龄8个月~13岁,平均(4.2 ± 1.2)岁。两组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 纳入标准 符合上述西医及中医诊断标准者;经法定监护人同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 大环内酯类药物和(或)大桑菊合剂药物过敏者;不能规律及医嘱配合服药者;中途停

止用药或者出现其他症状者。

1.5 观察指标 空腹抽血化验血常规、肝功能5项(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素),并测定血清中MP-IgM, IL-6及IL-10水平。治疗21d后予复查上述实验室检验项目。上述项目均在广东省第二中医院检验科进行,采用方法均为统一规格试剂盒,相关操作方法严格按照试剂盒说明书。

1.6 治疗 对照组患儿给予口服阿奇霉素(希舒美阿奇霉素干混悬剂,辉瑞制药有限公司,国药准字H10960112),用量按体重10 mg·kg⁻¹,第2~5天,每日按体重5 mg·kg⁻¹,使用5d后停2d为1个疗程,共3个疗程)抗感染及对症治疗。治疗组在对照组的基础上,予口服大桑菊合剂(院内制剂,标准号粤ZZ20100110,每10 mL含有生药:桑叶3g,菊花3g,浙贝母2g,甘草1g,黄芩3g,薄荷1g,鱼腥草2g,连翘2g,青天葵1g,芦根2g,桔梗2g)治疗,3岁以上,每次10 mL,3次/d;3岁以内,每次5 mL,3次/d;服药期间避免食用油腻生冷及刺激性的食物。治疗7d为1个疗程,共3个疗程。

1.7 疗效评定标准^[7] ①痊愈:用药后3d内体温恢复正常,5d内咳嗽停止,10d内肺部干湿音消失,且复查MP-IgM < 1:40;②显效:用药后3d内体温正常,7d内咳嗽有所缓解,14d内肺部干湿音明显减少,且复查MP-IgM < 1:40;③好转:用药7d体温基本恢复正常,14d内咳嗽仍存在但较治疗前明显减轻,肺部体征有所减轻,且复查MP-IgM < 1:40;④无效:疗程结束时(第21天)仍有发热或刺激性咳嗽,肺部体征仍存在,且复查MP-IgM ≥ 1:40。痊愈、显效和好转判为有效。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 好转) / 总病例数 × 100%

1.8 统计学方法 运用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效评价比较 治疗组患儿痊愈2例,显效17例,好转25例,无效6例,总有效率为88.00%,对照组患儿痊愈5例,显效8例,好转

22 例,无效 15 例,总有效率为 70.00%,表明治疗组的治疗效果显著优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿临床改善所需时间比较 治疗组体温恢复正常、咳嗽消失、肺部啰音消失均明显比对照组所需时间缩短($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床改善所需时间比较($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 1 Comparison of time needed to improve main signs and symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$) d

组别	体温恢复正常	咳嗽消失	肺部啰音消失
治疗	3.20 ± 1.10 ¹⁾	8.30 ± 1.80 ¹⁾	5.80 ± 2.10 ¹⁾
对照	4.30 ± 2.00	10.40 ± 3.50	7.20 ± 1.40

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后(第 1,21 天)两组患儿血清 IL-6, IL-10 的水平差值比较 两组治疗后血清 IL-6 及 IL-10 浓度均较治疗前显著降低;治疗组治疗后血清 IL-6 及 IL-10 浓度较对照组治疗后显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后两组患儿血清 IL-6 及 IL-10 的水平($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison of IL-6 and IL-10 before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$) ng·L⁻¹

组别	IL-6		IL-10	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	42.04 ± 14.67	28.35 ± 9.88 ^{1,2)}	17.55 ± 7.12	9.32 ± 5.74 ^{1,2)}
对照	44.12 ± 13.94	33.67 ± 7.98 ¹⁾	16.94 ± 9.25	12.04 ± 6.80 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患儿不良反应比较 治疗组有 8 例(16.00%)出现胃肠不良反应,对照组有 18 例(36.00%)出现胃肠不良反应,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

现代医学认为,肺炎支原体直接侵犯和免疫损伤二者共同作用是 MPP 主要的发病机制^[1]。阿奇霉素作为大环内酯类药物,既能直接抑制肺炎支原体,又可以通过启动机体的免疫机制,促进机体释放炎症抑制因子,切断气道炎症反应链,从而抑制气道炎症反应^[7],为目前临床所推荐的首选药物。

大桑菊合剂前期研究发现该方具有抗炎抗菌的作用^[2-3],且方药脱胎于古方桑菊饮,具有疏风解表,清热宣肺,化痰止咳之功效^[3]。方中桑叶、菊花为君,桑得箕星之精,箕好风,风气通于肝,而菊花芳香味甘,能补金水二脏,既清寓补,宗“治上焦如羽,非轻不举”之理。臣以清热解毒,宣肺化痰之品,若青天葵、连翘、鱼腥草、浙贝母、黄芩之属;其中青天葵能通过促进肺水通道蛋白 AQP-1 和 AQP-5 的蛋白表达水

平上调,增加肺泡水清除率和转运肺内液体,达到清肺化痰之力。佐以薄荷宣肺通窍于上,桔梗沟通上下,芦根为其“根管”,使以甘草调和诸药,则风邪自上达皮毛出其表,热毒经三焦清解而利于外。

再者,IL-6 是炎症反应中重要的细胞因子,是炎症急性期合成的重要介质,其在急性炎症反应中的作用主要表现为对多种细胞的促炎作用和诱导肝细胞合成急性时相蛋白。IL-10 是由 Th2 细胞产生的具有抑制 Th1 细胞功能的蛋白质,具有很强的抗炎作用,其可以通过 T 辅助细胞下调宿主的反应,从而抑制促炎症细胞因子 IL-6 的过度表达,且能抑制由促炎因子引发的过度的炎症瀑布反应造成的对机体的损害,其居高不下则可抑制免疫功能,为病情加重或迁延难愈的因素之一^[8]。而本研究中,治疗组较对照组能同时显著降低 IL-6 及 IL-10 的浓度水平,提示大桑菊合剂能够双向调控促炎与抑炎作用,主要机制可能与免疫调控机制相关。

综上所述,大桑菊合剂联合阿奇霉素能够有效改善 MPP 患儿的症状及肺部体征,且可以明显降低患儿 IL-6, IL-10 血清浓度水平,具有双向调节促炎及抑炎的作用,且不良反应较少,为中西医结合治疗小儿 MPP 提供新的思路与方法。

[参考文献]

[1] He X Y, Wang X B, Zhang R, et al. Investigation of mycoplasma pneumoniae infection in pediatric population from 12,025 cases with respiratory infection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(1): 22-27.

[2] 杨会荣, 刘建华, 赵秀敏, 等. 清热解毒方对难治性支原体肺炎患儿支原体活体的影响[J]. 河北中医药学报, 2014, 29(2): 10-11, 16.

[3] 丘志春, 罗文汇, 李养学, 等. 大桑菊饮合剂质量标准的研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(15): 19-20.

[4] 丘志春, 张诚光, 张建军, 等. 大桑菊合剂的提取工艺研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(17): 3359-3361.

[5] 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: 1204-1205.

[6] 中华中医药学会儿科分会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 17-21

[7] 于艳艳, 赵德育, 庄焕自, 等. 阿奇霉素在支原体感染后气道炎症中的抗炎作用[J]. 临床儿科杂志, 2012(2): 179-182.

[8] 乔红梅, 庞焕香, 张云峰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6, IL-10, TNF- α 的变化[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 59-61.

[责任编辑 邹晓翠]