

# 小儿肺咳颗粒治疗儿童感染后咳嗽的疗效与作用机制

马文建, 鲁玉芬\*, 刘永新, 李克  
(郑州市中医院, 郑州 450007)

**[摘要]** **目的:**观察小儿肺咳颗粒治疗儿童感染后咳嗽的临床疗效及对血清降钙素原基因相关肽(CGRP),半胱氨酰白三烯(CysLTs),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-8(IL-8)水平的影响。**方法:**170例患儿采用随机数字表法,按就诊先后分为对照组和观察组各85例。对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片,<6岁者,4 mg·d<sup>-1</sup>,6~12岁剂量为5 mg·d<sup>-1</sup>,1次/d。严重咳嗽者加布地奈德气雾剂,0.5 mg/次,2次/d,雾化吸入。观察组在对照组治疗的基础加用小儿肺咳颗粒,<4岁,3 g/次,4~6岁,6 g/次,6~12岁9 g/次,3次/d。两组疗程均为2周。进行咳嗽程度评分,包括日间和夜间咳嗽情况,及咳嗽视觉模拟评分(VAS);对日间咳嗽、夜间咳嗽、痰黏稠、咯痰清稀、咽痒、神疲、纳呆、肢倦、声重等中医证候进行治疗前后评分;咳嗽生活质量采用莱塞斯特咳嗽问卷(LCQ),治疗前后各评价1次;检测治疗前后血清CGRP,CysLTs,TNF- $\alpha$ 和IL-8水平;并进行安全性评价。**结果:**对照组咳嗽消失率39.42%,观察组咳嗽消失率62.5%,观察组咳嗽消失率高于对照组( $\chi^2=8.601,P<0.01$ ),观察组平均咳嗽消失时间短于对照组( $P<0.01$ );观察组中医疗效总有效率为97.5%,高于对照组的83.54%( $\chi^2=9.061,P<0.01$ );治疗后观察组日间咳嗽、夜间咳嗽和咳嗽VAS评分均低于对照组( $P<0.01$ );治疗后观察组LCQ量表各维度(生理、心理、社会)和总分均高于对照组( $P<0.01$ );治疗后观察组患儿血清CGRP,CysLTs,TNF- $\alpha$ 和IL-8水平均低于对照组( $P<0.01$ )。治疗时未发现与小儿肺咳颗粒相关不良反应。**结论:**小儿肺咳颗粒治疗儿童感染后咳嗽能有效的减轻咳嗽程度,缩短咳嗽病程,提高咳嗽的消失率和中医临床疗效,并能显著提高患者生活质量,其作用机制可能与下调CGRP,CysLTs,TNF- $\alpha$ 和IL-8水平,减轻气道炎症反应、降低气道高反应和咳嗽反射敏感性有关。

**[关键词]** 感染后咳嗽;小儿肺咳颗粒;降钙素原基因相关肽;半胱氨酰白三烯;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-8

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0204-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.sjfx.2017140204

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1103.028.html>

**[网络出版时间]** 2017-04-27 11:03

## Mechanism and Effect of Xiaoer Feike Granule on Post-infection Cough

MA Wen-jian, LU Yu-fen\*, LIU Yong-xin, LI Ke

(Zhenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhenzhou 450007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of Xiaoer Feike granule on cough after infection and its impact on levels of serum calcitonin gene related peptide (CGRP), cysteinyl leukotrienes (CysLTs), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-8 (IL-8). **Method:** One hundred and seventy patients were divided into control group (85 cases) and observation group (85 cases) by random number table. In control group, patients got montelukast sodium chewable tablets, 4 mg/day for those aged below 6 years old, 5 mg/day for those aged between 6 and 12 years old, 1 time/day. Patients with severe cough got budesonide aerosol, 0.5 mg/time, 2 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation were also administered with Xiaoer Feike granule, 3 g/time for those aged below 4 years old, and 6 g/time for those aged between 4 and 6 years old, 9 g/time, 3 time/day. The course of treatment for both of the groups was 2 weeks. Cough degree for day and night

**[收稿日期]** 20161114(140)

**[基金项目]** 河南省卫生厅科技攻关项目(201302114)

**[第一作者]** 马文建,副主任中药师,从事临床中药调剂、药事管理等工作,Tel:15036186387,E-mail:wm1011@126.com

**[通讯作者]** \*鲁玉芬,硕士,主任医师,从事中西医结合治疗儿科疾病的临床工作,Tel:15538377810,E-mail:wm1011@126.com

and visual analogy score (VAS) were graded. And scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, such as daytime cough, nocturnal cough, thick sputum, clear dilute sputum, itchy pharynx, spiritlessness, anorexia, fatigued limbs and low voice speaking, were graded. Quality of life of cough was graded by Les Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Levels of CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  and IL-8 and safety evaluation were detected before and after treatment. **Result:** Disappearance rate of cough in observation group was 62.5%, which was higher than 39.42% in control group ( $\chi^2 = 8.601, P < 0.01$ ). The average extinction time of cough in observation group was shorter than that in control group ( $P < 0.01$ ). The total effective rate of traditional Chinese medicine in observation group was 97.5%, which higher than 83.54% in control group ( $\chi^2 = 9.061, P < 0.01$ ). After treatment, scores of cough degree for day and night and visual analogy score (VAS) in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, scores of LCQ scale (physiology, psychology, society) and total scores in observation group were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, levels of CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  and IL-8 in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). There was no untoward effect related to Xiaoe Feike granule. **Conclusion:** Xiaoe Feike granule can effectively relieve cough, shorten cough course, increase the cough disappearance rate and the clinical curative effect of traditional Chinese medicine, and significantly improve the patients' quality of life. Its mechanism may be related to down-regulation of CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  and IL-8 levels, reduction of airway inflammatory response, airway hyperresponsiveness and the cough reflex sensitivity.

[**Key words**] post-infection cough; Xiaoe Feike granule; serum calcitonin gene related peptide; cysteinyl leukotrienes; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-8

感染后咳嗽 (post-infection cough, PIC) 是临床常见的亚急性咳嗽, 表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液痰, 持续 3~8 周, 甚至更长, 发生于上呼吸道感染后, 又以感冒后最为多见, 在有上呼吸道感染史的人群中 PIC 发生率约 11%~25%, PIC 占长期咳嗽患儿的 39.4%<sup>[1-2]</sup>。儿童由于管腔狭窄、纤毛运动动力差、免疫功能低, 容易发生上呼吸道感染, PIC 发生率较成人高, 是导致儿童慢性咳嗽的最主要原因之一, 占 21.73%, 其中 1~6 岁儿童中集中了 PIC 总病例数的 77.33%。频繁而剧烈的咳嗽引起儿童的剧烈不适, 严重影响正常的生活质量, 受到临床的高度重视<sup>[3-4]</sup>。儿童 PIC 的病因可能为感染导致气道黏膜上皮完整性遭到破坏, 气道广泛性炎症, 纤毛柱状上皮鳞状化生, 及短暂的气道高反应<sup>[4]</sup>。现代医学除了采用抗生素外, 还采用镇咳药、激素、抗组胺、抗炎症介质药物进行治疗, 但由于 PIC 本身为自限性疾病, 药物使用价值仍需要进一步的评估, 且儿童对于药物毒副反应也应受到重视<sup>[5]</sup>。

中医学者将 PIC 归为“久咳”、“风咳”等范畴, 认为多因表邪未尽, 咳嗽不止, 或正虚邪恋, 迁延不愈, 或伤津化燥, 变生他病而致<sup>[6]</sup>。小儿肺脏娇嫩, 宣肃失司, 藩篱疏薄, 易感外邪, 客于肺而为病; 且脾常不足, 易生痰湿, 阻于肺络, 气机不利; 禀赋不足, 病程缠绵, 久咳伤肺, 肺卫不固, 易汗出, 阴津受损,

易致邪凑, 形成虚实夹杂之证。因此临床立足扶正祛邪, 留存正气, 邪气自去。小儿肺咳颗粒, 具有健脾益肺, 止咳平喘之功。小儿肺咳颗粒具有健脾益肺, 止咳平喘之功。用于肺脾不足, 痰湿内壅所致咳嗽诸症。前期的研究显示本品联合西药治疗小儿肺炎、支气管炎, 用于儿童肺炎能起到止咳化痰、减轻肺部啰音, 提高临床疗效的作用<sup>[7]</sup>。其功能主治正投 PIC 患儿病机特点。本研究在西药治疗的基础上, 加用小儿肺咳颗粒治疗 PIC 患儿取得了明显的临床疗效, 并从气道炎症反应方面探讨了其作用机制, 为临床使用提供科学依据。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 本组 170 例患儿均来源于 2014 年 7 月—2016 年 5 月郑州市中医院儿科门诊。采用随机数字表法, 按就诊先后分为对照组和观察组各 85 例。对照组中男 45 例, 女 40 例, 年龄 3~11 岁, 平均 (5.2  $\pm$  2.9) 岁; 病程: 29~50 d, 平均 (36.5  $\pm$  10.3) d。3~6 岁为 57 例, 6 岁以上 28 例; 中医辨证型为气虚咳嗽 37 例, 阴虚咳嗽 28 例, 痰湿咳嗽 20 例。观察组中男 41 例, 女 44 例, 年龄: 3~10 岁, 平均 (5.5  $\pm$  2.4) 岁; 病程: 28~52 d, 平均 (35.7  $\pm$  11.5) d; 3~6 岁为 60 例, 6 岁以上 25 例; 中医辨证型为气虚咳嗽 35 例, 阴虚咳嗽 32 例, 痰湿咳嗽 18 例。两组患儿性别、年龄、病程、年龄分布和中医证

型等基线资料比较,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《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)》<sup>[8]</sup>标准制定。近期有明确的呼吸道感染史;咳嗽持续 > 4 周,咳嗽呈刺激性干咳或伴少量白色黏痰;胸 X 射线片检查正常或仅显示肺纹理增强;肺通气功能正常,或仅呈现为一次性的气道高反应。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照《儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月)》<sup>[9]</sup>标准制定。①气虚咳嗽:咳嗽无力、痰稀色白,伴见神疲、自汗、面白少华、少食、平素易反复感冒、舌淡苔薄白。②阴虚咳嗽:干咳无痰、痰少难咳,伴见口干、盗汗、手足心热、便干、舌红少苔或苔剥脱。③痰湿咳嗽:咳嗽声重、痰多色白质稀、喉间痰鸣,伴见胸闷、食少、疲倦、便溏,舌淡苔白腻。

**1.3 纳入标准** ①符合 PIC 的西医诊断标准;②符合中医气虚咳嗽或阴虚咳嗽或痰湿咳嗽的诊断标准;③年龄 3 ~ 12 岁,男女不限;④咳嗽病程  $\geq 28$  d,  $\leq 56$  d;⑤患儿依从性良好;⑥经院医学伦理委员会批准,患儿法定监护人签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①咳嗽病程 > 8 周者;②体温  $\geq 37.2$  °C 者;③近 2 周使用过糖皮质激素治疗者;④有肺部感染的证据如痰培养有细菌者;⑤血象升高、胸片异常者;⑥合并肺心病、心血管、消化道、血液等系统严重原发性疾病者;⑦过敏史,对本研究已知药物成分过敏者;⑧同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 剔除、脱落和中止标准** 误诊、误纳或无任何检测记录者或依从性差,入组后不配合治疗者均作剔除处理;因发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理,试验过程中出现严重并发症者作中止处理;经 3 次以上联系,无法联系患儿或家长者作脱落处理。

## 1.6 治疗方法

**1.6.1 对照组** 参照《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)》<sup>[8]</sup>标准治疗,采用孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130053) < 6 岁者,  $4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 6 ~ 12 岁剂量为  $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 1 次/d。严重咳嗽者加布地奈德气雾剂(国鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20030987),  $0.5 \text{ mg}/\text{次}$ , 2 次/d, 雾化吸入。

**1.6.2 观察组** 西药使用同对照组,并加用小儿肺

咳颗粒(天圣制药集团股份有限公司,国药准字 Z20027416), < 4 岁,  $3 \text{ g}/\text{次}$ ; 4 ~ 6 岁,  $6 \text{ g}/\text{次}$ ; 6 ~ 12 岁,  $9 \text{ g}/\text{次}$ ; 3 次/d。合并有肺炎支原体、衣原体感染者,给予阿奇霉素干混悬剂治疗,连续使用 3 d。两组疗程均为 2 周。

## 1.7 观察指标

**1.7.1 咳嗽程度** ①咳嗽症状评分见表 1,由家长每日根据患儿情况进行记录。②咳嗽视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),为患儿主观咳嗽程度评价,由患儿或家长在 10 cm 的标尺上标出目前的咳嗽程度,0 分为无咳嗽,10 为无法忍受的咳嗽。患儿或家长每日进行评价。

表 1 咳嗽症状评分

Table 1 Scores of cough

分值	日间咳嗽症状	夜间咳嗽症状
0	无咳嗽	无咳嗽
1	偶有短暂咳嗽	入睡时短暂咳嗽或偶有咳嗽
2	频繁,轻度影响日常活动	因咳嗽轻度影响夜间睡眠
3	频繁,严重影响日常活动	因咳嗽严重影响夜间睡眠

**1.7.2 中医证候评分** 对日间咳嗽、夜间咳嗽、痰黏稠、咯痰清稀、咽痒、神疲、纳呆、肢倦、声重等症状,参照《中药新药临床研究指导原则》和文献<sup>[10]</sup>进行分级评分,根据无、轻、中、重分别记录 0, 2, 4, 6 分。治疗前后各评价 1 次。

**1.7.3 生活质量** 采用莱塞斯特咳嗽问卷(Leicester Cough Questionnaire, LCQ)<sup>[11]</sup>,包括咳嗽对患儿生理(8 个条目),心理(7 个条目)和社会(4 个条目)影响等三个方面的 19 个问题,总分为三者之和 3 ~ 21 分,分值越高,代表患儿健康状态越好,由家长和患儿共同完成,治疗前后各评价 1 次。

**1.7.4 机制探讨** 降钙素原基因相关肽(CGRP),半胱氨酰白三烯(CysLTs),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-8(IL-8),于治疗前后清晨空腹抽肘静脉血 2 mL,室温静置 5 min,  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 5 min,分离血清,放入 -80 °C 冰箱冷藏待检。均采用双抗夹心酶联免疫吸附法,应用 FAME 全自动酶免分析仪,试剂盒(美国 R&D 公司,批号 016076)。治疗前后各检测 1 次。

**1.7.5 安全性评价** 记录治疗期间出现的不良事件,检测治疗前后心、肝、肾功能,并与药物使用相关性分析。

**1.8 疗效标准** ①终点指标为咳嗽消失率<sup>[10]</sup>,指咳嗽评分(日间 + 夜间)  $\leq 1$  分,且保持 24 h 及以

上。②中医疗效即参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈为临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效为临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ , $< 95\%$ ;有效为临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ , $< 70\%$ ;无效为临床症状、体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

**1.9 统计学处理** 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿临床试验完成情况** 对照组剔除 2 例,脱落 2 例,中止 2 例,完成 79 例;观察组剔除 1 例,脱落 3 例,中止 1 例,完成 80 例。

**2.2 两组患儿治疗后咳嗽消失情况比较** 对照组

咳嗽消失率 39.42%,观察组咳嗽消失率 62.5%,观察组高于对照组,比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.601, P < 0.01$ );观察组平均咳嗽消失时间短于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患儿治疗后咳嗽消失情况比较

Table 2 Comparison of cough disappearance between two groups after treatment

组别	例数	消失/例	消失率/%	消失时间( $\bar{x} \pm s$ )/d
对照	79	31	39.42	10.63 $\pm$ 1.95
观察	80	50	62.50	9.01 $\pm$ 1.67 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ (表 3 同)。

**2.3 两组患儿治疗后中医证候疗效比较** 观察组中医证候疗效总有效率为 97.5%,高于对照组的 83.54%,比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.061, P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患儿治疗后中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of effect of traditional Chinese medicine(TCM) between two groups after treatment

组别	例数	痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照	79	29(36.7)	26(32.91)	11(13.92)	13(16.45)	83.54
观察	80	42(52.5)	25(31.25)	11(13.75)	2(2.5)	97.50 <sup>1)</sup>

**2.4 两组患儿治疗前后咳嗽程度比较** 治疗前两组患儿日间咳嗽、夜间咳嗽和咳嗽 VAS 评分组间比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患

儿日间咳嗽、夜间咳嗽和咳嗽 VAS 评分均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),治疗后观察组评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后咳嗽程度比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of cough degree between two groups after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	日间咳嗽	夜间咳嗽	咳嗽 VAS
对照	79	治疗前	1.92 $\pm$ 0.37	2.15 $\pm$ 0.44	6.18 $\pm$ 0.57
		治疗后	0.48 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>	0.55 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	1.05 $\pm$ 0.34 <sup>1)</sup>
观察	80	治疗前	1.96 $\pm$ 0.41	2.20 $\pm$ 0.48	6.25 $\pm$ 0.62
		治疗后	0.26 $\pm$ 0.12 <sup>1,2)</sup>	0.33 $\pm$ 0.14 <sup>1,2)</sup>	0.52 $\pm$ 0.26 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 5,6 同)。

**2.5 两组患儿治疗前后 LCQ 量表评分比较** 治疗前两组患儿 LCQ 量表各维度和总分比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患儿 LCQ 量表生理、心理、社会 and 总分均明显升高,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后观察组 LCQ 量表各维度和总分均高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 5。

**2.6 两组患儿治疗前后血清 CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  和 IL-8 变化情况比较** 治疗前两组患儿血清 CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平比较,差异无统计

学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患儿 CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后观察组患儿血清水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

**2.7 安全性评价** 两组患儿在研究期间无严重不良事件发生。对照组和观察组分别出现 3 例和 2 例头晕、头痛,程度轻度,判断可能与孟鲁司特钠咀嚼片有关,未停药;对照组和观察组分别出现 2 例胃肠不适,恶心,程度为轻度,可能孟鲁司特钠咀嚼片有关,未停药。均未发现与小儿肺咳颗粒相关不良反应。

表 5 两组患儿治疗前后 LCQ 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of scores of LCQ scale between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	生理	心理	社会	总分
对照	79	治疗前	3.95 ± 0.77	3.66 ± 0.62	1.48 ± 0.31	9.48 ± 1.11
		治疗后	5.78 ± 0.91 <sup>1)</sup>	5.50 ± 0.76 <sup>1)</sup>	1.95 ± 0.47 <sup>1)</sup>	13.17 ± 1.63 <sup>1)</sup>
观察	80	治疗前	4.06 ± 0.82	3.71 ± 0.58	1.45 ± 0.30	9.53 ± 1.08
		治疗后	6.56 ± 0.95 <sup>1,2)</sup>	6.13 ± 0.74 <sup>1,2)</sup>	2.63 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>	15.83 ± 2.38 <sup>1,2)</sup>

表 6 两组患儿治疗前后血清 CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  和 IL-8 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of levels of CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  and IL-8 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CGRP/ng·L <sup>-1</sup>	CysLTs/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-8/ng·L <sup>-1</sup>
对照	79	治疗前	146.71 ± 19.06	6.77 ± 0.92	39.27 ± 6.18	121.83 ± 14.72
		治疗后	107.94 ± 15.37 <sup>1)</sup>	4.49 ± 0.81 <sup>1)</sup>	27.82 ± 5.43 <sup>1)</sup>	75.38 ± 11.63 <sup>1)</sup>
观察	80	治疗前	150.64 ± 17.82	7.00 ± 0.96	41.51 ± 6.75	124.18 ± 15.06
		治疗后	72.29 ± 11.45 <sup>1,2)</sup>	3.66 ± 0.75 <sup>1,2)</sup>	22.48 ± 4.80 <sup>1,2)</sup>	42.53 ± 9.82 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

PIC 的病因为病原菌,其种类繁多,包括多种呼吸道病毒、肺炎支原体、衣原体、卡他莫拉菌及百日咳杆菌等,单独或合并导致的肺-支气管感染。感染后导致的气道广泛炎症、气道高反应 (airway hyper-responsiveness, AHR), 呼吸道黏膜损伤、咳嗽反射敏感性 (cough reflex sensitivity, CRS) 升高,是造成咳嗽病理机制<sup>[12]</sup>。病原菌感染导致气道大量的细胞因子及炎症介质释放,炎症反应重塑气道上皮细胞、诱导杯状细胞化生引起黏膜的过度分泌,黏液及相关炎症因子分泌增多及排出受阻,或刺激咽喉部而引起 PIC 的发生<sup>[5]</sup>。病原微生物的感染会导致气道黏膜完整性的破坏,损伤后的气道上皮细胞分泌大量过氧自由基,引起附近组织出现蛋白变性、凋亡而诱发炎症反应的产生;P 物质 (SP), 神经内肽酶、缓激肽排出增加聚集于气道,刺激平滑肌增生;血管通透性升高,炎症介质渗出增加;气道纤毛摆动能力下降,导致分泌物和炎症因子沉积,这些因素均可引起短暂的 AHR,从而诱发咳嗽<sup>[12]</sup>。咳嗽严重程度与黏膜下感受器的分布及敏感性相关,CRS 是与 PIC 关系最为密切的发病因素<sup>[5]</sup>。呼吸道黏膜损伤使黏膜下感觉神经末梢暴露,同时神经末梢释放相关神经肽及递质,血管内皮通透性升高,气道黏膜充血肿胀,以上通过直接或间接地刺激咳嗽感受器,促动了咳嗽高敏性<sup>[12]</sup>。

中医认为 PIC 余邪未尽,风邪内伏于肺,久之不去,肺失宣降,咳嗽迁延,风、冷、异味等诱发咳嗽阵作,时作时止,止作数变而成风咳之证<sup>[13]</sup>。小儿脏腑娇嫩,形气未充,“肺常不足”的生理特点尤为突

出,肺系功能未臻完善,肺气尚未充盛,易外感六淫,或从毛窍而入于肺系,或从口鼻而舍于肺,肺失清宣肃降,气机不利,肺气上逆而导致外伤咳嗽;日久不愈,耗伤正气,可转为内伤咳嗽。小儿肺脾皆不足,脾土生肺金,脾虚则肺气亦弱。脾虚酿湿生痰,上贮于肺,也可发为痰湿咳嗽。肺脾气虚,不能敷布津液,津液凝聚为痰,阻于肺络,而致气虚咳嗽<sup>[9]</sup>。

小儿肺咳颗粒中以人参、茯苓、白术、炙甘草相配为“四君”益气健脾,黄芪益气固表、敛汗固脱,人参大补元气,复脉固脱,二者相用,脾肺同补,固密藩漓。陈皮理气健脾,调中燥湿化痰,鸡内金消积滞、健脾胃,胆南星清热化痰、熄风定惊,款冬花、紫菀润肺下气,化痰止咳,瓜蒌镇咳祛痰,沙参、麦冬润肺止咳,桑白皮泻肺平喘,枸杞子补肺肾之阴,鳖甲滋阴潜阳、退虚热,青蒿、地骨皮清退虚热,大黄泻胃肠湿热,桂枝、干姜温脾肾之阳,化脾胃痰湿。全方虚实兼顾,寒热并调,培土生金,共奏健脾益肺、止咳化痰之功。

本研究显示治疗后观察组咳嗽消失率 62.5%, 高于对照组的 39.42%, 且平均咳嗽消失时间短于对照组,提示了在常规西医治疗的基础上,小儿肺咳颗粒能缩短患儿咳嗽的病程,提高临床咳嗽消失率。治疗后观察组日间咳嗽、夜间咳嗽和咳嗽 VAS 评分均低于对照组,观察组中医证候疗效总有效率为 97.5%, 高于对照组的 83.54%, 均说明了小儿肺咳颗粒减轻了咳嗽症状,提高了中医临床疗效。

PIC 患儿频繁咳嗽可以引起人体的剧烈不适,可导致呼吸、心血管、胃肠道等系统的并发症,并对患儿心理及其家庭等带来负面影响,影响患儿的生活质

量。评估慢性咳嗽儿童的生活质量不仅可反映病情的严重程度,还可作为判断疗效的指标之一<sup>[14]</sup>。LCQ 是用于慢性咳嗽的专用调查问卷,具有较好效果和信度,已经用于各慢性咳嗽患者生活质量研究。本组资料显示治疗后观察组 LCQ 量表各维度和总分均高于对照组,提示了随着咳嗽的改善,小儿肺咳颗粒对患儿的生活质量有显著提高作用。

CGRP 可由气管上皮感觉神经末梢所释放,主要为 C 纤维末梢,在病原菌等因素的刺激下,产生神经冲动,激发 CGRP 等神经递质释放,有研究显示在慢性咳嗽患者血清中 CGRP 水平显著升高,CGRP 可介导气道的炎症反应,引起血管通透性增高、血浆外渗以及组织水肿,并导致咳嗽的敏感性增高,加剧咳嗽和增加痰量<sup>[15]</sup>。AHR 也是导致 PIC 发生的重要因素,呼吸道感染可通过诱导巨噬细胞、肥大细胞等细胞因子,促成 CysLTs 的合成、释放,后者进而引起气道高反应性,气道高反应性可加剧咳、喘等症状<sup>[16]</sup>。CysLTs 由花生四烯酸产生,能促进炎症细胞,尤其是嗜酸性粒细胞向气道迁徙、集聚,引起气道平滑肌收缩,血管通透性增加,促进黏膜分泌渗出,还可以引起 AHR 和气道重塑<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  可由单核巨噬细胞分泌,具有多种生物活性的致炎因子,也是炎症启动因子,促进炎症细胞释放炎症介质,使气道产生炎性改变,能引起血管通透性增强,导致气道黏膜水肿,使气道反应性增加<sup>[18]</sup>。IL-8 是导致气道炎症反应的介质之一,在 PIC 患者血清中显著升高<sup>[19]</sup>。本组资料显示治疗后患儿血清 CGRP, CysLTs, TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平均低于对照组,提示了小儿肺咳颗粒能减轻气道炎症反应,从而降低气道高反应和咳嗽反射敏感性。

#### [参考文献]

[1] Kantar A, Bernardini R, Paravati F, et al. Chronic cough in preschool children[J]. *Ear Hum Dev*, 2013, 89(5):19-24.

[2] Ishida T, Yokoyama T, Iwasaku M, et al. Clinical investigation of postinfectious cough among adult patients with prolonged cough [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2010, 48(3):179-185.

[3] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2):83-92.

[4] 苏丽霞. 孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入治疗儿童感染后咳嗽临床观察[J]. *北京医学*, 2015, 37(4):366-368.

[5] 胡诣璋, 赵俊, 崔媛. 感染后咳嗽发病机制及治疗进

展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(1):11-16.

[6] 黄河清, 王世聪, 李希, 等. 中医药治疗感染后咳嗽多中心双盲随机对照临床研究[J]. *光明中医*, 2015, 30(7):1411-1413.

[7] 李金. 小儿肺咳颗粒联合西药治疗儿童肺炎肺脾气虚证 300 例临床研究[J]. *新中医*, 2015, 47(12):156-158.

[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3):184-188.

[9] 陆权, 王雪峰, 陈慧中, 等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010 年 2 月)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(6):439-443.

[10] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿急性支气管炎中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2):113-119.

[11] Birring S S, Prudon B, Carr A J, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: leicester cough questionnaire (LCQ)[J]. *Thorax*, 2003, 58(4):339-343.

[12] 蒋春芳, 刘纯. 成人感染后咳嗽的发病机制临床诊断与西医治疗进展[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(14):2178-2182.

[13] 史利卿, 林彬, 马建岭, 等. 感染后咳嗽的中医证因特点初探[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(2):595-597.

[14] 张翠, 宋军, 忻悦, 等. 慢性咳嗽儿童生活质量研究[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(7):668-671.

[15] TAN Y R, YANG T, LIU S P, et al. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection[J]. *Peptides*, 2008, 29(1):47-56.

[16] HAN J, JIA Y K, Shiraiishi Y, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4):455-463.

[17] 尹嘉宁, 刘丽, 成焕吉, 等. 半胱氨酰白三烯、白介素 10 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  在肺炎支原体肺炎发病机制中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8):708-710.

[18] Diepinigaitis P V, Dhar S, Johnson A, et al. Inhibition of cough reflex sensitivity by diphenhydramine during acute viral respiratory tract infection [J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(3):471-474.

[19] 陈爱娥, 蔡晓平, 熊军芳. 苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的疗效及神经源性气道炎症介质的动态变化[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(8):981-984.

[责任编辑 何希荣]