·论著·

丹参注射液对小儿喘息性支气管炎反复发作的保护作用

邢燕，张豫华，高丽

（郑州大学人民医院儿科，河南 郑州 450003）

【摘要】 目的 探讨丹参注射液联合常规治疗对小儿喘息性支气管炎反复发作的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法，选择 2012 年 1 月至 2014 年 7 月河南省人民医院收治的喘息性支气管炎患儿 55 例，按随机原则分为中西医结合治疗组 30 例和常规治疗组 25 例；同期选取本院健康体检小儿 18 例为健康对照组。常规治疗组给予休息、吸氧、抗感染、补液、雾化吸入等常规治疗；中西医结合治疗组在常规治疗基础上加用丹参注射液 0.4 mL·kg^{-1}·d^{-1}，每日 1 次，共 14 d。观察常规治疗组和中西医结合治疗组患者喘息缓解时间和肺部啰音消失时间，并观察 3 组受试者呼出气一氧化氮（FeNO）水平。**结果** 中西医结合治疗组喘息缓解时间及肺部啰音消失时间均较常规治疗组明显缩短〔喘息缓解时间（d）：2.3±0.8 比 5.2±1.1，肺部啰音消失时间（d）：6.8±1.5 比 8.4±1.1，均 $P<0.01$〕。中西医结合治疗组及常规治疗组治疗前 FeNO 均明显高于健康对照组（×10^{-9}：30.3±9.5、30.4±8.2 比 13.6±3.4，均 $P<0.01$），治疗后中西医结合治疗组和常规治疗组 FeNO 均明显降低，且以中西医结合治疗组变化更显著（×10^{-9}：18.6±4.7 比 24.0±6.8，$P<0.01$）。**结论** 丹参注射液结合常规治疗可显著下调 FeNO，从而减轻气道炎症，有效地缓解喘息性支气管炎的发作。

【关键词】 喘息性支气管炎； 小儿； 丹参注射液； 呼出气一氧化氮； 中西医结合疗法

The protective effect of Danshen injection on children with recurrences of asthmatic bronchitis *Xing Yan, Zhang Yuhua, Gao Li. Department of Pediatrics, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan, China*

Corresponding author: Zhang Yuhua, Email: Zhangyuhua755@163.com

【Abstract】 Objective To study the therapeutic effect of Danshen injection combined with conventional therapy on children with recurrent asthmatic bronchitis. **Methods** A prospective study was conducted. Fifty-five children with asthmatic bronchitis admitted in People's Hospital of Henan Province from January 2012 to July 2014 were enrolled and randomly divided into a integrative Chinese and western medicine group (30 cases) and a conventional therapy group (25 cases); in the same period, 18 healthy children having passed physical examinations were chosen as the healthy control group. In the conventional therapy group, rest, oxygen inspiration, anti-infection, fluid supplement and aerosol inhalation, etc. were given, while in the integrative Chinese and western medicine group, based on the similar conventional therapies, additionally Danshen injection 0.4 mL·kg^{-1}·d^{-1} was given, once per day for a total of 14 days. The wheezing remission time and the pulmonary rale extinction time were observed in the two patient groups, and the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) content was investigated in the three groups. **Results** The wheezing remission time and the pulmonary rale extinction time of the integrative Chinese and western medicine group were obviously shortened compared with those in the conventional therapy group〔the wheezing remission time (days): 2.3±0.8 vs. 5.2±1.1, the pulmonary rale extinction time (days): 6.8±1.5 vs. 8.4±1.1, both $P<0.01$〕. The contents of FeNO in the integrative Chinese and western medicine group and the conventional therapy group before treatment were significantly higher than those in the healthy control group (×10^{-9}: 30.3±9.5, 30.4±8.2 vs. 13.6±3.4, both $P<0.01$), but after treatment the FeNO levels of both patient groups were markedly lowered, and the degree of change in integrative Chinese and western medicine group was more significant (×10^{-9}: 18.6±4.7 vs. 24.0±6.8, $P<0.01$). **Conclusion** Danshen injection combined with conventional therapy can obviously down-regulate the FeNO content, alleviate the airway inflammation, effectively relieve the children recurrence of asthmatic bronchitis.

【Key words】 Asthmatic bronchitis; Child; Danshen injection; Exhaled nitric oxide content; Integrative Chinese and western medicine treatment

小儿喘息性支气管炎泛指有喘息表现的小儿急性支气管炎，占临床急性下呼吸道疾病的 1/3 左右，很少累及肺实质，部分患儿可发展为支气管哮喘，其机制可能与感染或过敏因素引起的机体免疫病理应答有关[1-2]。本院采用中药与常规治疗结合的方法治疗小儿喘息性支气管炎，疗效较好，报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究设计及病例纳入和排除标准：选择 2012 年 1 月至 2014 年 7 月本院收治的喘息性支气管炎

doi：10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.011
基金项目：河南省科技厅科技攻关项目（122102310144）
通信作者：张豫华，Email：Zhangyuhua755@163.com

投稿邮箱：cccm@em120.com
电话：022-23197150
地址：天津市和平区睦南道122号 邮编：300050

患儿，诊断符合喘息性支气管炎的诊断标准[3]。

1.1.1 纳入标准：① 鼻咽拭子法免疫荧光抗原检测方法确诊为呼吸道合胞病毒（RSV）感染喘息性支气管炎；② 年龄 3～6 岁；③ 家长知情同意并通过了郑州大学伦理委员会的批准。

1.1.2 排除标准：① 合并其他器官疾病如心力衰竭（心衰）等；② 近 3 个月有手术史；③ 入院前 3 个月使用免疫抑制剂、激素、抗组胺药物或支气管扩张剂等药物；④ 肝肾功能异常；⑤ 除病毒感染以外有其他感染及过敏因素。

1.1.3 健康对照组：以本院同期健康体检儿童为健康对照组，近期无感染史及个人和家族过敏史。

1.2 临床资料：采用前瞻性研究方法，将 55 例符合入选标准的患儿按随机原则分两组，常规治疗组 25 例中男性 12 例，女性 13 例；年龄 3～7 岁，平均（4.57±0.21）岁；病程 1～4 d。中西医结合治疗组 30 例中男性 17 例，女性 13 例；年龄 3～6 岁，平均（4.41±0.17）岁；病程 1～5 d。两组患儿性别、年龄、病情轻重、营养状况及既往病史比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），有可比性。18 例健康对照组中男性 11 例，女性 7 例；年龄 3～7 岁，平均（4.55±0.19）岁。

1.3 治疗方法：常规治疗组给予常规休息、吸氧、抗感染、补液及雾化吸入等；中西医结合治疗组在常规治疗基础上静脉滴注复方丹参注射液 0.4 mL/kg（辅仁药业集团河南同源制药），每日 1 次，共 14 d。

1.4 观察指标及方法：观察两个治疗组患儿喘息缓解时间和肺部啰音消失时间，以及 3 组受试者呼出气一氧化氮（FeNO）水平，并观察不良反应。

1.5 统计学方法：使用 SPSS 16.0 统计软件分析数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 常规治疗组和中西医结合治疗组喘息缓解时间、肺部啰音消失时间比较（表 1）：中西医结合治疗组喘息缓解时间、肺部啰音消失时间均较常规治疗组明显缩短（均 $P<0.01$）。

表 1　不同治疗方法治疗喘息性支气管炎两组患儿喘息缓解时间和肺部啰音消失时间比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	喘息缓解时间（d）	肺部啰音消失时间（d）
常规治疗组	25	5.2±1.1	8.4±1.1
中西医结合治疗组	30	2.3±0.8[a]	6.8±1.5[a]

注：与常规治疗组比较，[a]$P<0.01$

2.2 3 组受试者 FeNO 水平比较（表 2）：中西医结合治疗组和常规治疗组治疗前 FeNO 水平均明显高于健康对照组（均 $P<0.01$）；治疗后两个治疗组 FeNO 水平均较治疗前明显降低，且以中西医结合治疗组降低更显著，但均明显高于健康对照组（均 $P<0.01$）。

表 2　3 组受试者 FeNO 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	FeNO（$\times10^{-9}$）	
		治疗前	治疗后
常规治疗组	25	30.4±8.2[a]	24.0±6.8[a]
中西医结合治疗组	30	30.3±9.5[a]	18.6±4.7[ab]

注：健康对照组 FeNO 为（13.6±3.4）$\times10^{-9}$；与健康对照组比较，[a]$P<0.01$；与常规治疗组同期比较，[b]$P<0.01$

2.3 不良反应：两个治疗组均未出现不良反应。

3 讨　论

喘息性支气管炎以呼气性喘憋和哮鸣音为突出表现，是一种特殊类型的肺炎，易反复喘息甚至形成哮喘。有报道，约 30 例就诊的喘息性支气管炎患儿中就有 1 例毛细支气管炎；约 4 例因急性下呼吸道感染就诊的患儿中就有 1 例喘息性支气管炎；而约 5 例喘息性支气管炎中就有 1 例重症者需要住院治疗。另有报道，30%～50% 的喘息性支气管炎可反复发作形成哮喘，而 RSV 阳性的喘息性支气管炎较 RSV 阴性者病情更重，住院时间更长，更易反复发作[1,4]。Sigurs 等[5]对生后早期 RSV 感染的喘息性支气管炎住院患儿进行 7 年随访，发现 RSV 喘息性支气管炎是随后发展为反复喘息和哮喘的一个独立的高危因素，7 年后 RSV 喘息性支气管炎组与常规治疗组的喘息累积出现率为 68% 和 34%，哮喘累积患病率分别为 30% 和 3%。目前小儿毛细支气管炎反复发作的发病机制尚不明确，而且缺乏有效的早期干预措施，越来越受到研究者的关注。

喘息性支气管炎反复发作可能与病毒引起的机体免疫病理应答有关：① 病毒感染后可通过促进上皮细胞表达趋化因子及细胞间黏附分子，诱导气道内嗜酸粒细胞等炎性细胞浸润和活化[6]；② 促进炎性细胞释放炎症介质和细胞因子[7]；③ 病毒作为一种变应原促进免疫球蛋白 E（IgE）的合成[8]；④ 呼吸道病毒感染对气道的直接损伤，破坏了气道上皮的完整性，使气道致敏和重塑的概率和程度增加[6,8]；⑤ 还有报道中性粒细胞、辅助性 T 细胞（Th）类细胞因子及 Th1/Th2 比例失衡参与了喘息性支气管炎反复发作[9-10]，而这一机制是常规激素

投稿邮箱：cccm@em120.com
电话：022-23197150
地址：天津市和平区睦南道122号 邮编：300050

等治疗作用所不能完全覆盖的。因此,研究新的干预靶点及寻找新的药物干预迫在眉睫。

丹参作为一种影响血液流变学的中药,新近发现有抗炎的作用。复方丹参能显著降低炎症反应时循环中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-8(IL-8)浓度,改善动脉血氧分压,并减轻肺损伤[11]。丹参注射液能明显降低脂多糖(LPS)腹腔注射后的血清 TNF-α 和 IL-6 水平,下调过高的炎症反应,并减轻肝、肺、肾等器官的损害,使全身炎症反应综合征(SIRS)大鼠 48 h 存活率明显提高[12-13]。丹参治疗组与失血性休克组比较,血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 浓度显著降低,提示复方丹参能有效抑制失血性休克后早期炎症因子的表达,从而抑制休克后早期炎症反应[14]。丹参能降低重型烧伤患者血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 因子的水平,减轻烧伤后 SIRS[15]。丹参注射液可有效治疗哮喘,其机制可能与促进调节性 T 细胞($CD4^+CD25^+$Treg)的产生,进而可能影响 Th1/Th2 水平有关[9,16]。而丹参对小儿喘息性支气管炎反复发作是否有作用尚不明确。

本研究结果显示,所有患儿治疗后肺部啰音及喘鸣音消失时间均明显缩短,在常规治疗基础上应用丹参注射液,中西医结合治疗组疗效明显优于常规治疗组,说明在常规治疗基础上加用丹参注射液治疗喘息性支气管炎反复喘息可明显提高疗效,且可防治和减轻糖皮质激素的不良反应,适于临床常规治疗。国内研究发现小儿喘息性支气管炎应用丹参注射液治疗后肺部啰音消失较快,可能与丹参注射液的扩血管、抗心肌缺血、抗血小板聚集、改善微循环和抗炎等综合作用,改善了心肌和组织缺氧,促进了多器官功能恢复,故能较快地缓解喘息有关[17-18]。另有报道,成人支气管哮喘重度发作时一氧化氮(NO)水平异常升高,这可能与在炎性细胞、TNF、IL-1 和 LPS 等诱导下,巨噬细胞、支气管上皮细胞中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生大量 NO,从而引起毛细血管后静脉渗出增加,DNA 脱氨基,支气管上皮细胞脱落和功能变性,加重了炎症反应和气道高反应性,使支气管哮喘症状进一步加重有关[19]。而本研究的两组 FeNO 治疗后均较治疗前明显降低,且中西医结合治疗组较常规治疗组下降更明显。提示丹参与常规治疗相结合可通过更好地改善喘息性支气管炎患儿气道高反应性,减少 FeNO 水平,从而加快临床恢复。这与上述丹参有改善成人哮喘气道炎症和气道高反应性的作用结果[14]报道一致。

综上,本研究探讨了丹参注射液对小儿喘息性支气管炎反复发作的保护作用及初步抗炎机制,为喘息性支气管炎的早期干预提供科学依据、技术平台和治疗靶点,以降低喘息性支气管炎患儿的反复发作,改善其生活质量。但丹参如何通过干预小儿喘息性支气管炎适应性免疫应答而减少 FeNO,减轻气道高反应性的尚不明确,值得进一步研究。

参考文献

[1] Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA Jr. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000 : epidemiology and practice variation[J]. Pediatr Emerg Care, 2005, 21(4): 242-247.

[2] 阎田玉,周光延,龚明敏,等. 中西医结合治疗合胞病毒肺炎的临床、病理及发病机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6(11): 489.

[3] 董宗祈. 小儿支气管哮喘与喘息性支气管炎的诊断和治疗[J]. 北京医学, 1992, 10(5): 269-270.

[4] Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece[J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18(1): 55-61.

[5] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1501-1507.

[6] 蒋雄斌,朱毅,殷凯生. 重度哮喘小鼠模型的建立[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 733-736.

[7] 曲政海,谢宁,车淑玉,等. 昆布多糖对急性哮喘小鼠气道炎症及重塑影响的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(4): 230-233.

[8] Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses[J]. Pediatr infect Dis J, 2003, 22(2 Suppl): S6-12.

[9] 孙洪涛,林江涛,王群,等. T 辅助淋巴细胞亚群平衡变化与支气管哮喘发病的关系研究[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(2): 87-88.

[10] Uzuner N, Gurcu O, Olmez D, et al. Relation between serum IL-4, IL-13 and IFN-gamma levels and recurrence of wheezing episodes in infants with acute bronchiolitis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2008, 19(7): 648-651.

[11] 曹春水,黄亮. 复方丹参对早期急性肺损伤炎性介质的影响[J]. 江西医药, 2007, 42(3): 208-211.

[12] 虎晓岷,尹文,梁继河,等. 丹参对创伤性急性肺损伤治疗作用的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(9): 515-518.

[13] 马志胜,沈文律. 中药丹参、生脉治疗全身炎症反应综合征的实验研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12(4): 395-398.

[14] 王丽,张焕利,王华伟. 复方丹参对失血性休克大鼠早期炎症反应的影响[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(11): 1365-1367.

[15] 邱振中,李锐. 丹参注射液对重型烧伤患者毒血症及细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 236-237.

[16] 李华梅,杨爱兰. 丹参注射液治疗喘息性支气管炎 33 例疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(3): 182.

[17] 薛克营,柯明耀,姜燕,等. 丹参注射液对哮喘患者的疗效及 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞的影响[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1): 24-26.

[18] 贺志飚,金丽艳,柴湘平,等. 丹参多酚酸盐对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血小板和内皮细胞功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(5): 279-281.

[19] 陈复辉,韩守信,吴晓梅. 支气管哮喘血浆一氧化氮含量变化及其临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(2): 125.

(收稿日期:2014-10-11)
(本文编辑:李银平)

投稿邮箱:cccm@em120.com
电话:022-23197150
地址:天津市和平区睦南道122号 邮编:300050