孟鲁司特钠联合喜炎平注射液治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的应用研究

闫树学，邢玲玲，马晓花，张　环

[摘要]　**目的**　探讨孟鲁司特钠联合喜炎平注射液在治疗小儿呼吸道合胞病毒感染中的临床效果及对粘附分子水平的影响。**方法**　选取 2017 年 3 月—2020 年 5 月在我院诊治的 122 例小儿呼吸道合胞病毒感染者为研究对象，采用随机数字表法将其分为 2 组，各 61 例。对照组采用孟鲁司特钠治疗，观察组在对照组基础上联合喜炎平注射液治疗。治疗 2 周后评估患者效果，疗程结束后进行 6 个月随访，比较 2 组症状消失时间、细胞间粘附分子 -1（intercellular adhesion molecule, ICAM-1）和炎性因子水平、安全性及复发率。**结果**　观察组用药后呼吸困难、咳嗽、哮鸣音及啰音消失时间，住院时间均短于对照组（P 均＜ 0.05）；2 组治疗 2 周后 ICAM-1、IL-4、IL-10 水平均低于治疗前（P 均＜ 0.05）；IL-12 及 IFN-γ 水平均高于治疗前（P ＜ 0.05）；观察组治疗 2 周后 ICAM-1、IL-4、IL-10 水平均低于对照组（P 均＜ 0.05）；IL-12 及 IFN-γ 水平均高于对照组（P 均＜ 0.05）；2 组用药过程中恶心呕吐、腹泻便秘、头晕嗜睡发生率及疗程后 1、3 个月复发率之间差异均无统计学意义（P 均＞ 0.05）；观察组疗程后 6 个月复发率低于对照组（P ＜ 0.05）。**结论**　孟鲁司特钠联合喜炎平注射液用于治疗小儿呼吸道合胞病毒感染者，能缩短症状消失时间，有助于降低 ICAM-1 及炎性因子水平，药物安全性较高，能降低远期复发率，值得推广应用。

[关键词]　孟鲁司特钠；喜炎平注射液；呼吸道合胞病毒；粘附分子；炎性因子；安全性；复发率

[中国图书资料分类号]　R725.6；R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-8134(2021)02-0148-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.012

Application of montelukast sodium combined with Xiyanping injection for respiratory syncytial virus in children

YAN Shu-xue, XING Ling-ling*, MA Xiao-hua, Zhang Huan
Pediatrics Department, Dongying District People's Hospital, 257000, China
*Corresponding author, E-mail: 181934951@qq.com

[Abstract]　**Objective**　To investigate the clinical effect of montelukast sodium combined with Xiyanping injection in children with respiratory syncytial virus and its influence on the level of adhesion molecules. **Methods**　A total of 122 children with respiratory syncytial virus infection who were admitted to our hospital from March 2017 to May 2020 were included in this study. They were randomly divided into 2 groups, with 61 cases in each group. Patients in the control group were treated with montelukast sodium, and those in the observation group were treated with Xiyanping injection on the basis of the control group. The treatment effect of the patients was evaluated after 2 weeks of treatment, and a 6-month follow-up was conducted after the completion of treatment course. The disappearance time of symptoms, levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and inflammatory factors, safety and recurrence rate of 2 groups were compared. **Results**　The time of dyspnea, cough, wheezing and rale disappearance, as well as hospitalization time in the observation group were shorter than those in the control group (P ＜ 0.05). After 2 weeks of treatment, ICAM-1, IL-4 and IL-10 in 2 groups were lower than those before treatment (P ＜ 0.05). The levels of IL-12 and IFN-γ were higher than those before treatment (P ＜ 0.05). After 2 weeks of treatment, ICAM-1, IL-4 and IL-10 in the observation group were lower than those in the control group (P ＜ 0.05). IL-12 and IFN-γ levels were higher than those in the control group (P ＜ 0.05). The incidence of nausea and vomiting, diarrhea, constipation, dizziness and drowsiness in 2 groups and the recurrence rate at 1 and 3 months after treatment showed no statistically significant difference (P ＞ 0.05). The recurrence rate in the observation group was lower than that in the control group at 6 months after treatment (P ＜ 0.05). **Conclusions**　Montelukast sodium combined with Xiyanping injection in children with respiratory syncytial virus infection can shorten the time of symptom disappearance and help to reduce the levels of adhesion molecules and inflammatory factors. It has high drug safety and reduce the long-term recurrence rate, which is worthy of promotion and application.

[Key words]　montelukast sodium; Xiyanping injection; respiratory syncytial virus; adhesion molecule; inflammatory factor; safety; recurrence rate

呼吸道合胞病毒是一种 RNA 病毒，经空气飞沫、密切接触传播，多发生于新生儿及 6 月龄以下婴儿，潜伏期为 3 ～ 7 d[1-2]。既往研究表明，婴幼儿呼吸道合胞病毒感染症状较重，可伴有高热、鼻炎及咽炎等，严重者将会表现为细支气管炎、肺炎[3]。临床研究表明，呼吸道合胞病毒是引起小儿病毒性肺炎常见的病原体，能引起间质性肺炎、毛细支气管炎，是婴幼儿呼吸道感染死亡的重要原因[4-5]。因此，加强呼吸道合胞病毒感染患儿治疗有助于挽救其生命，降低临床病死率。孟鲁司特钠能抑制支气管平滑肌细胞的复制与增生，阻断白三烯受体的合成或阻断白三烯受体与其受体的结合，有助于控制气道内炎性反应，从而能减轻、消

[基金项目]　山东省东营市科技发展计划项目（2017Y017-038）
[作者单位]　257000，东营市东营区人民医院儿科（闫树学、邢玲玲）；257091，东营市人民医院儿科（马晓花、张环）
[通信作者]　邢玲玲，E-mail: 181934951@qq.com

除气道黏液对呼吸道黏膜的刺激，有助于改善患儿预后[6]。喜炎平注射液属于临床常用的中成药物，具有清热解毒、抗菌消炎功能，有助于促进机体免疫功能，增强肾上腺皮质功能，提高中性粒细胞、巨噬细胞吞噬能力。同时，该药物能增加溶酶菌含量，降低、杀灭流感病毒活性，并抑制多种细菌[7-8]。本研究以我院小儿呼吸道合胞病毒感染者为研究对象，探讨孟鲁司特钠联合喜炎平注射液在治疗小儿呼吸道合胞病毒感染中的临床效果，现报道如下。

1　对象与方法

1.1　对象　收集 2017 年 3 月—2020 年 5 月东营市东营区人民医院收治的小儿呼吸道合胞病毒感染者 122 例为研究对象。纳入标准：①符合《儿科学（第 8 版）》[9] 中呼吸道合胞病毒感染诊断标准；②呼吸道合胞病毒抗原检测呈阳性，均无孟鲁司特钠 / 喜炎平注射液药物过敏史；③患儿家属知情同意并能够完成随访。排除标准：①合并先天性心脏病者；②具有支气管哮喘史或近期使用其他药物治疗者。本研究经我院伦理委员会审批同意。

采用随机数字表法将 122 例患儿随机分为对照组和观察组，每组 61 例。对照组年龄 6 个月～3 岁，平均（1.32±0.51）岁，病程 2 ～ 7 d，平均（3.79±0.73）d；观察组年龄 5 个月～ 4 岁，平均（1.39±0.54）岁，病程 1 ～ 8 d，平均（3.83±0.74） d。2 组一般资料比较，差异均无统计学意义（P 均＞ 0.05），具有可比性，详见表 1。

表 1　2 组一般资料比较

Table 1　Comparison of general data between 2 groups

组别	年龄（岁）	性别 [男 / 女（例）]	平均病程 (d)	疾病类型（例）	
				呼吸道合胞病毒肺炎	细支气管炎
观察组	1.39±0.54	36/25	3.83±0.74	34	27
对照组	1.32±0.51	38/23	3.79±0.73	32	29
t/ χ^2 值	0.736*	0.137	0.301*	0.132	
P 值	0.231	0.711	0.382	0.716	

注：*. t 值

1.2　方法　对照组给予孟鲁司特钠治疗。根据患儿体质量每次取孟鲁司特钠咀嚼片（鲁南贝特制药有限公司，国药准字 H20083330，规格 5 mg）5 ～ 10 mg（体质量＜ 24 kg，1 片 / 次；体质量≥ 24 kg， 2 片 / 次），1 次 /d，口服。观察组在对照组基础上联合喜炎平注射液治疗。每次取喜炎平注射液（江西青峰药业有限公司，国药准字 Z20026249，规格：每支装 2 ml：50 mg；5 ml：125 mg；10 ml：250 mg）5 ～ 10 mg/（kg·d）混合 100 ml 生理盐水中，1 次 /d，静脉滴注。另外，2 组患儿均予吸氧、吸痰、平喘解痉等对症支持治疗，并雾化吸入布地奈德混悬液[10]。2 组患儿均连续治疗 2 周，2 周后评估治疗效果并进行 6 个月随访[11]。

1.3　观察指标　主要结局：症状消失时间、安全性及复发率。记录 2 组患儿用药期间呼吸困难、咳嗽、哮鸣音、啰音消失时间及住院时间；记录 2 组患儿用药过程中恶心呕吐、腹泻便秘、头晕嗜睡发生率；记录 2 组患儿随访 1、3、6 个月的复发率。复发：随访期间，出现呼吸道感染症状，经检查符合《儿科学（第 8 版）》[9] 中呼吸道合胞病毒感染诊断标准，呼吸道合胞病毒抗原检测呈阳性。

次要结局：细胞间粘附分子、炎性因子水平。2 组分别于治疗前、治疗 2 周后次日空腹取外周血 3 ml，离心后采用电化学发光免疫法测定患儿 IL-4、IL-10、IL-2 及 IFN-γ 水平；采用酶联免疫吸附试验测定患儿细胞间粘附分子 -1（intercellular adhesion molecule, ICAM-1）水平。

1.4　统计学处理　采用 SPSS18.0 软件处理数据，计量资料符合正态分布，用 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用成组 t 检验，治疗前后比较用自身配对 t 检验。计数资料采用例（%）表示，2 组间比较用四格表 χ^2 检验。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　症状消失时间比较　观察组用药后呼吸困难、咳嗽、哮鸣音及啰音消失时间，住院时间均短于对照组（P 均＜ 0.05），详见表 2。

2.2　ICAM-1、炎性因子水平比较　2 组患儿治疗前 ICAM-1、炎性因子水平之间差异均无统计意义（P 均＞ 0.05）。治疗 2 周后 2 组患儿 ICAM-1、IL-4、IL-10 水平均低于治疗前，IL-12 及 IFN-γ 水平均高于治疗前（P 均＜ 0.05）；观察组 ICAM-1、IL-4、IL-10 水平下降幅度均低于对照组，IL-12 及 IFN-γ 水平上升幅度均高于对照组（P 均＜ 0.05），详见表 3 ～ 4。

2.3　安全性及复发率比较　2 组患儿均已完成研究，无失访患儿。2 组患儿用药过程中恶心呕吐、腹泻便秘、头晕嗜睡发生率及疗程后 1、3 个月复发率差异均无统计学意义（P 均＞ 0.05）；观察组随访 6 个月复发率低于对照组（P ＜ 0.05），详见表 5，复发率生存曲线见图 1。

3　讨　　论

呼吸道合胞病毒感染好发于小儿，一年四季均可发病，且男性发病率略高于女性，临床以咳嗽、喘憋及呼吸困难为主，影响患儿健康生活。近年来，孟鲁司特钠联合喜炎平注射液在治疗小儿呼吸道合

表 2　2 组症状消失时间比较（$\bar{x}\pm s$，d）

Table 2　Comparison of symptom disappearance time between 2 groups($\bar{x}\pm s$, d)

组别	*n*	呼吸困难消失时间	咳嗽消失时间	哮鸣音消失时间	啰音消失时间	住院时间
观察组	61	1.42±0.31	4.39±0.43	3.23±0.52	4.68±0.81	8.19±2.21
对照组	61	3.29±0.53	8.31±0.77	5.09±0.68	7.44±0.94	10.93±3.06
t 值	/	23.787	34.715	16.970	17.372	6.398
P 值	/	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3　2 组治疗前后 ICAM-1、炎性因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3　Comparison of the levels of ICAM-1 and inflammatory factors before and after treatment between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别		ICAM-1(U/L)	IL-4(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	IFN-γ(pg/ml)	IL-10(pg/ml)
观察组 (*n*=61)						
	治疗前	2153.68±166.82	74.34±4.17	80.42±5.74	82.15±7.93	20.15±4.78
	治疗后 2 周	445.24±25.95	34.17±3.24	154.39±6.86	143.59±9.76	8.51±2.45
	差值 *d*	1708.44±35.39	40.17±3.61	73.97±5.78	61.44±8.51	11.64±0.47
	$t_{自身配对}$值	76.035	59.411	−64.588	−38.158	16.925
	$P_{自身配对}$值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组 (*n*=61)						
	治疗前	2149.73±146.71	74.35±4.18	80.39±5.73	82.14±7.92	20.14±0.76
	治疗后 2 周	1032.68±32.69	56.73±4.02	121.24±6.04	112.54±8.43	13.23±0.54
	差值 *d*	1117.05±23.21	17.62±2.58	40.85±4.02	30.40±4.37	6.91±0.34
	$t_{自身配对}$值	-58.043	23.729	−38.321	−20.526	57.887
	$P_{自身配对}$值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
$t_{2组治疗前}$值		0.138	0.013	−0.028	−0.007	−0.016
$P_{2组治疗前}$值		0.444	0.494	0.488	0.497	0.493

表 4　2 组治疗前后 ICAM-1、炎性因子水平差值比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4　Comparison of differences in levels of ICAM-1 and inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	ICAM-1(U/L)	IL-4(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	IFN-γ(pg/ml)	IL-10(pg/ml)
观察组治疗前后差值 *d*	1708.44±35.39	40.17±3.61	73.97±5.78	61.44±8.51	11.64±0.47
对照组治疗前后差值 *d*	1117.05±23.21	17.62±2.58	40.85±4.02	30.40±4.37	6.91±0.34
t 值	7.392	6.315	8.092	7.115	6.083
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5　2 组安全性及复发率比较 [例（%）]

Table 5　Comparison of safety and recurrence rate between 2 groups[cases(%)]

组别	*n*	安全性			复发率		
		恶心呕吐	腹泻便秘	头晕嗜睡	1 个月	3 个月	6 个月
观察组	61	1(1.64)	1(1.64)	0(0)	0(0)	1(1.64)	2(3.28)
对照组	61	1(1.64)	2(3.28)	1(1.64)	1(1.64)	2(3.28)	9(14.75)
χ^2 值	/		0.701		1.008	0.342	4.896
P 值	/		0.402		0.315	0.559	0.027

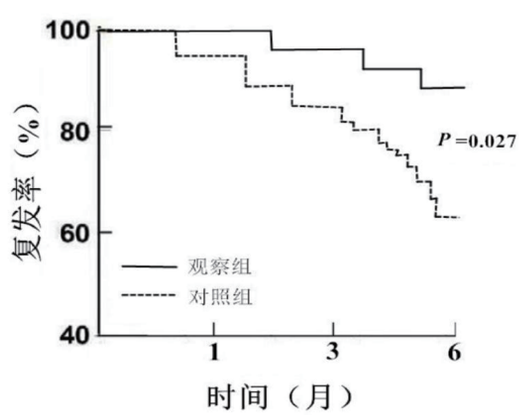

图 1　2 组复发率比较

Figure 1　Comparison of recurrence rates between 2 groups

胞病毒感染中得到应用，且效果理想 [12-13]。本研究中，观察组用药后呼吸困难、咳嗽、哮鸣音、啰音消失时间及住院时间均短于对照组（*P* 均＜0.05），提示孟鲁司特钠联合喜炎平注射液能缩短患儿临床症状消失时间，利于患儿恢复。孟鲁司特钠是一种半胱氨酰白三烯受体拮抗剂，是治疗小儿呼吸道合胞病毒感染一线药物，不仅能抑制白三烯对嗜酸粒细胞、单核细胞、中性粒细胞功能的发挥，亦可应用于治疗病毒性毛细支气管炎等急性呼吸道感染疾病 [14]。现代药理结果表明：孟鲁司特钠能降低血清白三烯类物质的释放，有助于增强 Th1 介导的细胞免疫，可抑制 Th2 过度激活，纠正 Th1/Th2 失衡 [15]。喜炎平注射液属于临床常

用的中药注射液，主要由穿心莲内酯磺化物组成，具有清热解毒、止咳平喘功效。现代药理结果表明：喜炎平注射液能提高血清 IL 水平，增强白细胞作用，发挥杀菌作用，药物安全性较高，能提高患儿治疗耐受性、依从性[16]。本研究中，2 组患儿在用药过程中恶心呕吐、腹泻便秘、头晕嗜睡发生率及疗程后 1、3 个月复发率之间差异均无统计学意义（P 均＞ 0.05）；观察组疗程后 6 个月复发率低于对照组（P ＜ 0.05），提示孟鲁司特钠联合喜炎平注射液治疗小儿呼吸道合胞病毒感染患儿安全性较高，能降低远期复发率。

ICAM-1 是一种穿膜分子，属于蛋白质免疫球蛋白超家族成员，能直接参与重要的生物过程，如：白细胞内皮细胞迁移、细胞信号转导及组织稳定性等。因此，ICAM-1 及其可溶性部分在炎性、慢性疾病中呈高表达[17]。既往研究表明，ICAM-1 在高血压脑出血患者中呈高表达，其表达水平能反映患者疾病严重程度，可指导临床治疗[18]。国内学者研究表明，Th1/Th2 免疫应答失衡在小儿呼吸道合胞病毒感染中发挥关键作用，Th1 和 Th2 细胞相互制约、相互调节，当 Th1/Th2 失衡则会引起机体免疫功能紊乱，风邪趁虚而入[19]。IFN-γ 是 Th1 细胞的代表性细胞因子，能促进 T 淋巴细胞分化、成熟，发挥抗菌、抗病毒作用；IL-4、IL-10 是 Th2 细胞代表性细胞因子，能刺激 B 细胞分泌 IgE，抑制 IFN-γ 的产生，激发呼吸道黏膜肥大细胞脱颗粒，可引起多种炎性递质释放，引起呼吸道损伤。本研究中，观察组治疗 2 周后 ICAM-1、IL-4、IL-10 水平下降幅度均低于对照组（P 均＜ 0.05）；IL-12 及 IFN-γ 水平上升幅度均高于对照组（P 均＜ 0.05），提示孟鲁司特钠联合喜炎平注射液能改善机体免疫，减少炎性因子释放，利于患儿恢复。临床上，将孟鲁司特钠联合喜炎平注射液在小儿呼吸道合胞病毒感染治疗中能发挥不同治疗优势，能降低炎性因子水平，从根本上控制疾病发生、发展[20]。

综上所述，孟鲁司特钠联合喜炎平注射液用于治疗小儿呼吸道合胞病毒感染中能缩短症状消失时间，有助于降低 ICAM-1 及炎性因子水平，药物安全性较高，能降低远期复发率，值得推广应用。但本研究纳入的患儿例数相对较少，研究结果的广泛适应性不够，在后续的研究中，应继续加大样本量，减小误差值，使之更具代表性。

【参考文献】

[1] 任康铁，任洛，邓昱，等 . 2013 ～ 2018 年重庆地区 2066 例急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒流行特征分析［J］. 中国当代儿科杂志，2021，23(1):67-73.

[2] 梁婷婷，王丹晶 . 呼吸道合胞病毒肺炎新生儿血清炎性因子水平变化及与肺功能的相关性［J］. 中国妇幼保健，2020，35(5):246-248.

[3] 范佳祺，朱俊萍，何秋水 . RSV 和 HRV 与菌群相互作用对婴幼儿下呼吸道炎症的影响［J］. 国际呼吸杂志，2019，39(15):1169-1175.

[4] 胡俊 . HMGB1 在呼吸道合胞病毒支气管肺炎患儿中的作用及机制［J］. 成都医学院学报，2019，14(1):87-92.

[5] Nicholson EG, Munoz FM. A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children［J］. Clin Ther, 2018, 40(8):1268-1281.

[6] 高晓平 . 孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的效果及对气道上皮细胞白介素 -25 和 α- 平滑肌肌动蛋白的影响［J］. 临床医学研究与实践，2018，3(6):36-37.

[7] 沈杨，罗菲菲，王亚亭，等 . 孟鲁司特钠联合维生素 D 辅助治疗呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效观察［J］. 安徽医科大学学报，2018，53(2):297-300.

[8] Metoki T, Okamoto M, Suzuki A, *et al*. Concurrent community transmission of enterovirus D68 with human rhinoviruses and respiratory syncytial virus among children in Sendai，Japan［J］. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(5):394-400.

[9] 王卫平 . 儿科学（第 8 版）［M］. 北京：人民卫生出版社，2013.

[10] 蔡瑜，高冬梅，丁锐，等 . 呼吸道感染患儿非细菌病原体 IgM 抗体检测的临床价值［J］. 中华全科医学，2020，18(5):76-78，142.

[11] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，中华医学会儿科学分会呼吸学组，中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会，等 . 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识［J］. 中华实用儿科临床杂志，2020，35(4):241-250.

[12] 石清照，唐红敏，许奕华，等 . 97 例婴幼儿合胞病毒下呼吸道感染的临床及治疗［J］. 上海医学，传染病信息，2000，23(1):34-35.

[13] 张亚琴 . 喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染疗效观察［J］. 中国药物与临床，2018，18(1):125-126.

[14] 宋艳玲 . 阿奇霉素联合孟鲁司特钠治疗支原体肺炎患儿的效果研究［J］. 传染病信息，2019，32(2):145-147.

[15] 罗玉君，温晓莹，倪晓良，等 . 喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效及安全性的 Meta 分析［J］. 中国中药杂志，2018，43(10):203-211.

[16] 林海，刘晓红，马兰，等 . 温肺化瘀定喘法治疗小儿呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效评价及作用机制研究［J］. 中国临床医生杂志，2019，47(11):1310-1314.

[17] Anbarasan C, Bavanilatha M, Latchumanadhas K, *et al*. ICAM-1 molecular mechanism and genome wide SNP´s association studies［J］. Indian Heart J, 2015, 67(3):282-287.

[18] 郎平平，林秋月，白洁，等 . ICAM-1 在心血管疾病中的作用［J］. 生理科学进展，2020，51(1):57-60.

[19] 麦朗君，翟佳羽，林烈桔，等 . 呼吸道合胞病毒下呼吸道感染患儿外周血 miR-145 表达及与 Th1/Th2 平衡的关系［J］. 河北医学，2020，26(8):1277-1281.

[20] 钟绍杰，黎海龙，孙君璐 . 喜炎平注射液治疗小儿喘息性支气管炎疗效观察［J］. 海南医学，2017，28(9):1424-1425.

（2020-12-25 收稿 2021-04-07 修回）

（本文编辑 赵雅琳）