

[文章编号] 1007-0893(2024)12-0014-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.12.004

孟鲁司特钠联合止嗽散治疗小儿慢性咳嗽的临床疗效

李琳 王瑞娟 黄俊雷 靳艳霞 张晔 华蒙蒙

(安阳市中医院, 河南 安阳 455000)

[摘要] 目的: 探索孟鲁司特钠联合止嗽散加减治疗小儿慢性咳嗽的临床疗效。方法: 选取安阳市中医院 2021 年 10 月至 2023 年 8 月期间 80 例慢性咳嗽患儿为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各 40 例。对照组患儿行孟鲁司特钠治疗, 观察组患儿在对照组基础上增加止嗽散加减治疗, 比较两组患儿的临床疗效、肺通气指标、炎症因子水平、免疫功能。结果: 观察组患儿治疗总有效率为 90.00%, 高于对照组的 72.50%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗 1 个月后用力肺活量 (FVC)、最大呼气流量 (PEF)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗 1 个月后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、钙素原基因相关肽 (CGRP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗 1 个月后外周血簇分化抗原 (CD) 4⁺、CD3⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 孟鲁司特钠联合止嗽散加减治疗慢性咳嗽患儿可降低炎症因子水平, 调节免疫功能, 改善肺通气指标, 提高临床疗效。

[关键词] 慢性咳嗽; 止嗽散; 孟鲁司特钠; 儿童**[中图分类号]** R 441.5 **[文献标识码]** B

Clinical Effect of Montelukast Sodium Combined with Zhisou San on Chronic Cough in Children

LI Lin, WANG Ruijuan, HUANG Junlei, JIN Yanxia, ZHANG Ye, HUA Mengmeng

(Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Anyang 455000)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of Montelukast sodium combined with Zhisou San in the treatment of chronic cough in children. **Methods** 80 children with chronic cough from Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2021 to August 2023 were selected as the study objects, and randomly divided into control group and observation group, with 40 cases in each group. The control group was treated with montelukast sodium, and the observation group was treated with Zhisou San on the basis of the control group. The clinical efficacy, pulmonary ventilation index, inflammatory factor level and immune function of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of observation group was 90.00%, higher than that of control group 72.50%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Forced vital capacity (FVC), maximum expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume at the first second (FEV1) in observation group were higher than those in control group one month after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin gene-related peptide (CGRP) and eosinophilic cationic protein (ECP) in the observation group were lower than those in the control group after 1 month of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood of differentiation antigen (CD)4⁺, CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group after 1 month of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with Zhisou San can reduce the level of inflammatory factors, regulate immune function, improve pulmonary ventilation index and improve clinical efficacy in children with chronic cough.

[Keywords] Chronic cough; Zhisou San; Montelukast sodium; Children

慢性咳嗽属于呼吸系统常见的临床症状之一, 主要是指咳嗽时间持续 8 周以上, 且 X 线胸片无明显肺疾病证据的咳嗽。本病具有复杂的致病因素, 根治难度大, 常因外界环境因素如感冒等诱发病情反复, 造成病程迁

延不愈的状态。这一状况不仅影响了患儿的日常生活质量, 还对其正常的生长发育构成了不可忽视的负面影响。孟鲁司特钠属于白三烯受体拮抗剂, 是一种治疗过敏性哮喘和过敏性鼻炎的长期预防药物, 亦常应用于慢性咳

[收稿日期] 2024 - 04 - 26**[基金项目]** 安阳市科技发展计划 (2022C01SF012)**[作者简介]** 李琳, 女, 主治中医师, 主要研究方向是中医儿科学。

嗽的临床治疗,可改善临床患儿的咳嗽症状,但单药作用效果较为局限^[1]。中医学中,慢性咳嗽常被归属于“顽咳”“久咳”等范畴。《素问·宣明五气》曰:“五气所病……肺为咳。”指出肺和咳嗽间的密切关系。且《黄帝内经》云:“脾胃者,仓廩之官,谓为水谷之所聚也。儿之初生,脾薄而弱,乳食易伤,故曰脾常不足也。”言明小儿脏腑娇嫩,行气未充,易脾胃内伤,脾运化失司,津液输布失常,水液内停,导致小儿多痰湿。有关研究指出,中药疗法可改善慢性咳嗽患儿的肺通气水平,利于预后^[2]。故本研究从中医体质学理论,探究止咳散加减在慢性咳嗽患儿治疗中的应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安阳市中医院 2021 年 10 月至 2023 年 8 月期间 80 例慢性咳嗽患儿为研究对象,随机分为对照组和观察组,各 40 例。对照组男性 25 例,女性 15 例;年龄 3~12 岁,平均(7.83±2.71)岁;病程 3~9 个月,平均(6.75±2.12)个月。观察组男性 23 例,女性 17 例;年龄 3~12 岁,平均(7.95±2.60)岁;病程 3~9 个月,平均(6.83±1.93)个月。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经安阳市中医院医学伦理委员会审批通过(序号 2024zy011)。

1.2 病例标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》中慢性咳嗽的西医诊断标准^[3]和《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021)》中痰湿蕴肺型辨证标准^[4]; (2)咳嗽时间大于 8 周; (3)胸部 X 线片及体格检查未见明显异常; (4)依从性良好; (5)患儿及其家属均对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)哮喘、结核等引起的慢性咳嗽; (2)严重肝肾心等功能不全; (3)传染性疾病; (4)血液系统疾病; (5)神经系统疾病; (6)对本研究所用药物过敏。

1.3 方法

1.3.1 对照组 行孟鲁司特钠治疗。予孟鲁司特钠片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字 H20203048)口服,低于 6 岁者,4 mg·次⁻¹,1 次·d⁻¹;不低于 6 岁者,5 mg·次⁻¹,1 次·d⁻¹,睡前口服,持续治疗 1 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上增加止咳散加减。组方:百部、紫菀各 12 g,白前、桔梗、党参各 9 g,半夏、白术、茯苓、陈皮、荆芥各 6 g,甘草 3 g。低于 6 岁者,每日 2/3 剂;不低于 6 岁者,每日 1 剂。水煎煮取药汁 200 mL,分早晚口服,持续治疗 1 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]评估治疗 1 个月后的临床疗效,即咳嗽消失,痰湿蕴肺证减分率不低于 95% 为治愈;咳嗽减轻 2 个级别,如重度至轻度,痰湿蕴肺证减分率在 70%~94% 范围为显效;咳嗽减轻 1 个级别,如重度至中度或中度至轻度,痰湿蕴肺证减分率在 30%~69% 范围为有效;咳嗽无好转甚或更严重,痰湿蕴肺证减分率不高于 29% 为无效。临床总有效率为治愈、显效、有效例数之和占总例数的百分比。其中,咳嗽痰湿蕴肺证证候即咳嗽、咯痰、胸闷、腹胀、纳差参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》评定,咳嗽级别参考《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[6]评定。

1.4.2 肺通气指标 采用肺功能检测仪(济宁弘盛医疗器械有限公司,型号 FGY-200)测定两组患儿治疗前、治疗 1 个月后肺通气指标,如最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。

1.4.3 炎症因子 于治疗前、治疗 1 个月后,清晨空腹情况下,抽取两组患儿肘静脉血 4 mL,离心半径 13.5 cm,3400 r·min⁻¹离心 11 min,分离血清,酶联免疫吸附法测定血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,放射免疫分析法测定钙素原基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)水平。

1.4.4 免疫功能 于治疗前、治疗 1 个月后,清晨空腹情况下,抽取两组患儿肘静脉抗凝全血 4 mL, BD FACSVerse 流式细胞仪(江苏肯尔菲实验仪器贸易有限公司)测定簇分化抗原(cluster of differentiation, CD)3⁺、CD8⁺、CD4⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗总有效率比较

观察组患儿治疗总有效率为 90.00%,高于对照组的 72.50%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿治疗总有效率比较 ($n = 40$, 例)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	14	9	6	11	72.50
观察组	20	11	5	4	90.00 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患儿治疗前后肺通气指标比较

两组患儿治疗1个月后FVC、PEF、FEV1水平较治疗前升高，且观察组患儿治疗1个月后FVC、PEF、FEV1水平高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组患儿治疗前后肺通气指标比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	FVC/L	PEF/L · s ⁻¹	FEV1/L
对照组	治疗前	2.71 ± 0.53	2.06 ± 0.57	1.43 ± 0.36
	治疗1个月后	3.26 ± 0.61 ^b	3.93 ± 0.72 ^b	2.64 ± 0.23 ^b
观察组	治疗前	2.67 ± 0.58	2.02 ± 0.51	1.41 ± 0.39
	治疗1个月后	3.98 ± 0.72 ^{bc}	5.37 ± 0.93 ^{bc}	3.27 ± 0.43 ^{bc}

注：FVC—用力肺活量；PEF—最大呼气流量；FEV1—第1秒用力呼气容积。

与同组治疗前比较，^b $P < 0.05$ ；与对照组治疗1个月后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较

两组患儿治疗1个月后血清TNF- α 、CGRP、ECP水平较治疗前降低，且观察组患儿治疗1个月后血清TNF- α 、CGRP、ECP水平低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

表3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α /ng · L ⁻¹	CGRP /ng · L ⁻¹	ECP /μg · L ⁻¹
对照组	治疗前	96.78 ± 16.22	139.65 ± 23.16	20.13 ± 3.27
	治疗1个月后	72.63 ± 11.28 ^d	108.27 ± 17.32 ^d	11.24 ± 2.03 ^d
观察组	治疗前	96.82 ± 16.14	140.13 ± 22.73	19.87 ± 3.34
	治疗1个月后	50.76 ± 8.32 ^{de}	78.41 ± 9.81 ^{de}	6.12 ± 1.07 ^{de}

注：TNF- α —肿瘤坏死因子- α ；CGRP—钙素原基因相关肽；ECP—嗜酸性粒细胞阳离子蛋白。

与同组治疗前比较，^d $P < 0.05$ ；与对照组治疗1个月后比较，^e $P < 0.05$ 。

2.4 两组患儿治疗前后免疫功能比较

两组患儿治疗1个月后外周血CD4⁺、CD3⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前升高，且观察组患儿治疗1个月后CD3⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

表4 两组患儿治疗前后免疫功能比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ /%	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	32.04 ± 3.72	54.18 ± 5.12	1.08 ± 0.25
	治疗1个月后	39.07 ± 4.63 ^f	58.16 ± 5.22 ^f	1.24 ± 0.36 ^f
观察组	治疗前	31.97 ± 3.83	53.92 ± 5.47	1.12 ± 0.22
	治疗1个月后	43.82 ± 5.04 ^{fg}	64.83 ± 5.41 ^{fg}	1.68 ± 0.31 ^{fg}

注：CD—簇分化抗原。

与同组治疗前比较，^f $P < 0.05$ ；与对照组治疗1个月后比较，^g $P < 0.05$ 。

3 讨论

咳嗽为慢性咳嗽的主要或唯一症状，可能表现为刺

激性干咳或伴有少量黏痰，咳嗽可能在白天或夜间发生。

儿童正处于生长发育的关键时期，长期慢性咳嗽可能导致氧气摄入不足，影响新陈代谢和生长发育。且如果不及治疗，可能引发更严重的呼吸道疾病。孟鲁司特钠为现临床针对咳嗽患儿较为常用的药物，可改善痰多、咳嗽等不适症状，但远期效果较不明显^[7]。《小儿药证直诀·变蒸》云：“五脏六腑，成而未全……全而未壮。”指出小儿肺为娇脏，易受外邪侵袭，致肺失宣发肃降，肺气上逆而为咳。而脾胃为人体气机升降的枢纽，肺司呼吸赖于全身气机通畅，脾属土，肺属金，若脾失健运，气机不利，则土不生金，肺气失充，气无所主则咳嗽。故慢性咳嗽的病机主要为肺脾气虚，痰湿上扰于肺。研究表明，中药汤剂可调节慢性咳嗽患儿炎症因子水平^[8]。

孟鲁司特钠的应用，其通过与呼吸道平滑肌上的白三烯受体结合，抑制白三烯D4等炎症介质的释放，从而减轻气道的炎症反应和水肿，有助于改善气道的通畅性，减少气道阻力，使得患儿在呼吸过程中能够更顺畅地吸入和呼出空气，对肺通气功能具有一定程度改善效果^[9]。本研究结合患儿痰湿体质，以及小儿脾常不足的特点，在《医学心悟》中的经典名方“止嗽散”的基础上，借鉴《太平惠民和剂局方》中的二陈汤，参考既往临床经验，拟定止嗽散加减，方中君以百部润肺止咳、紫菀润肺消痰止咳；臣以白前降气消痰止咳，桔梗利咽化痰，党参健脾益肺；佐以半夏化痰燥湿消痞，白术健脾益气燥湿，茯苓利水健脾、安神宁心，陈皮理气燥湿、健脾化痰，荆芥散风解表；使以甘草调和诸药，全方共奏润肺健脾、消痰止咳之功。相关药理显示，百部中的百部碱联合紫菀所含有的紫菀酮等成分可对咳嗽中枢神经系统的兴奋性进行抑制，缓解咳嗽症状；且百部含有的皂苷类化合物可增加呼吸道分泌物量，紫菀中的挥发油和皂苷类化合物可稀释呼吸道分泌物并促进其排出；桔梗中的皂苷可对咽喉、口腔、胃黏膜等进行刺激，反射性地增加支气管黏膜分泌，以稀释痰液；联合白前中的黄酮类化合物、挥发油等可对呼吸道黏膜形成有效刺激，达到加快痰液排出的效果，进而改善肺通气水平^[10]。本研究显示观察组患儿治疗总有效率高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；两组患儿治疗1个月后FVC、PEF、FEV1水平较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明基于中医体质学理论下止嗽散加减可改善慢性咳嗽患儿肺通气指标，提高临床疗效。

本研究结果显示两组患儿治疗1个月后血清TNF- α 、CGRP、ECP水平较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明基于中医体质学理论下止嗽散加减可改善慢性咳嗽患儿炎症因子水平。孟鲁司特钠通过抑制白三烯受体，拮抗炎症因子在气道

的聚集和活化,促进炎症因子在气道的聚集及活化,对血清炎症因子网络紊乱具有一定纠正作用,但该药的起效时间相对较长,致使炎症因子水平的调节效果有限^[11]。联合止嗽散加减,该方中的百部,其中的黄酮类化合物具有良好的抗炎活性,可拮抗炎症细胞的活化和迁移;茯苓中的多糖和茯苓酸等成分还具有一定的抗氧化作用,能够减轻自由基对细胞的损伤;且茯苓含有的总三萜联合陈皮中的挥发油和橙皮苷等可抑制细胞因子、前列腺素等炎症介质的释放;荆芥中的荆芥醇和茴香酮等挥发油成分可干扰炎症信号传导,抑制前列腺素、白三烯等炎症介质的生成,减轻炎症反应^[12]。

在慢性咳嗽患儿中,气道炎症的持续存在易引起免疫功能的紊乱,表现为免疫细胞的活性降低、免疫因子的表达异常等。孟鲁司特钠通过减轻气道的炎症反应和水肿,改善气道的微环境,有助于恢复免疫细胞的正常功能和免疫因子的正常表达,一定程度间接地促进了免疫功能的恢复^[13]。联合止嗽散加减,茯苓中的茯苓多糖可修复被抑制的免疫功能,激活释放免疫刺激因子,调动免疫因子的积极性,提高机体免疫应答能力;党参中的党参多糖可刺激和促进免疫细胞的增殖和分化,如T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞等,提高其活性;其党参中含有的槲皮素、新苦参醇等黄酮类化合物可调节免疫细胞的信号传导途径,影响免疫细胞的活化和增殖,调节免疫应答的强度;白术中的白术多糖可增强单核-巨噬细胞系统的吞噬功能,促进巨噬细胞活化和细胞毒性活性的增强,增强机体清除病原体的能力,增强免疫应答,进而改善免疫功能^[14]。本研究结果发现两组患儿治疗1个月后CD4⁺、CD3⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明基于中医体质学理论下止嗽散加减可改善慢性咳嗽患儿免疫功能。

综上所述,基于中医体质学理论下止嗽散加减可改善慢性咳嗽患儿咳嗽、咳痰等症状,调节肺通气指标,改善炎症因子水平及免疫功能,疗效优于单药孟鲁司特钠治疗,对慢性咳嗽患儿的预后有一定临床价值。

[参考文献]

[1] 刘琳砚,闫军,周霞,等.盐酸西替利嗪滴剂联合孟鲁司

特钠咀嚼片治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(3):238-240,245.

- [2] 于峰伟,刘建东,王婷婷.清热宣肺解毒汤联合孟鲁司特治疗小儿支原体肺炎后慢性咳嗽的疗效观察[J].天津中医药,2023,40(9):1101-1105.
- [3] 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.
- [4] 中华中医药学会肺系病分会,世界中医药学会联合会肺系病专业委员会.咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021)[J].中医杂志,2021,62(16):1465-1472.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:60-66.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [7] 李琴娣,陈红霞,徐展翅.复方福尔可定糖浆联合孟鲁司特钠治疗小儿肺炎支原体感染性咳嗽的效果及安全性[J].中华医院感染学杂志,2023,33(15):2363-2366.
- [8] 赵一粒,拓晓萍.宣肺运脾汤治疗儿童慢性咳嗽(痰湿蕴肺型)的疗效及对患儿炎症因子、免疫功能的影响[J].海南医学,2022,33(12):1559-1562.
- [9] 林绿萍,高旭,姜晓红,等.小儿咳喘灵颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的Meta分析[J].中国中医急症,2023,32(11):1886-1889.
- [10] 王朋,梅嵘,朱文婷,等.止嗽散加味治疗变异性咳嗽临床疗效及对血清总免疫球蛋白E、嗜酸性粒细胞的影响[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1457-1459,1479.
- [11] 盛艳丽,张贵福.布地奈德联合孟鲁司特钠对小儿慢性咳嗽的治疗效果分析[J].中国实用医药,2023,18(13):86-89.
- [12] 殷二航,宋桂华,张岩,等.活血通络方对慢性夜间咳嗽患儿肺通气功能及血清CGRP、TNF- α 、IL-6水平的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(12):69-71.
- [13] 李连家,许玲艳,马敬斌.小儿肺热咳喘口服液联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效及其免疫功能的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(5):992-996.
- [14] 李姣锋,吕会茹,申绯翡,等.润肺平喘汤加减联合孟鲁司特钠治疗小儿肺脾气虚型慢性咳嗽临床研究[J].中华中医药学刊,2021,39(11):243-246.