

槐杞黄颗粒佐治肺炎支原体肺炎患儿的多中心 随机对照临床研究

单丽沈 尚云晓 李森 韩晓华 成焕吉 黄燕 戴吉成 曲书强 孙珺 白燕 刘长山
任少敏 李迎春 孙丽平 邹映雪 徐浩 吴秀清 闫虹 陈静 姚莉 苏艳琦 贾春梅
史成华 刘建华 张中平 王峻 韩玉玲 王艳芬 王玉水 杨光

【摘要】 **目的** 观察槐杞黄颗粒佐治肺炎支原体肺炎患儿的疗效及安全性。**方法** 采用随机、多中心平行对照临床试验方法。共选取 24 个儿科中心住院或门诊诊断肺炎支原体肺炎患儿 3 000 例，所有患儿均予以大环内酯类抗生素常规治疗及对症治疗，随机分为 2 组：研究组及对照组，研究组给予口服槐杞黄颗粒 3 个月。依据肺炎的分类，分别将上述两组分为：大叶肺炎研究组、大叶肺炎对照组、支气管肺炎研究组、支气管肺炎对照组。观察对比各组住院期间发热持续时间、住院时间、胸部正侧位片或肺部 CT 肺炎炎症吸收情况、社区获得性肺炎患儿病情严重程度的评分，并于 3 个月后随访上呼吸道感染次数、支气管炎或肺炎的次数、食欲增加的情况及药物相关不良反应。**结果** 共 2 378 例完成临床观察。大叶肺炎研究组、支气管肺炎研究组住院天数、发热天数显著少于大叶肺炎对照组、支气管肺炎对照组 ($P < 0.001$)。大叶肺炎患儿中，治疗后 2 周大叶肺炎研究组实变吸收情况显著优于大叶肺炎对照组 ($P < 0.001$)，治疗后肺炎程度评分大叶肺炎研究组低于大叶肺炎对照 ($P < 0.05$)。出院后随访 3 个月，大叶肺炎研究组、支气管肺炎研究组的上呼吸道感染次数、支气管炎次数显著低于大叶肺炎对照、支气管肺炎对照组。大叶肺炎研究组、支气管肺炎研究组较大叶肺炎对照组、支气管肺炎对照组食欲增加显著 ($P < 0.001$)。与药物相关不良反应 21 例 (轻度腹泻)，研究组 12 例，对照组 9 例，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 肺炎支原体常规治疗方案联合口服槐杞黄颗粒治疗肺炎支原体肺炎，能够显著缩短发热天数、住院天数、促进大叶肺炎患儿实变的吸收，降低肺炎病情严重程度的评分。口服 3 个月槐杞黄颗粒可有效减少肺炎支原体肺炎后患上呼吸道感染及支气管炎的次数，增加患儿食欲，安全性好。

【关键词】 肺炎支原体肺炎；槐杞黄颗粒；儿童；随机对照试验；多中心研究

Huai qi huang granules for the treatment of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia: a multi-center clinical study Shan Lishen*, Shang Yunxiao, Li Miao, Han Xiaohua, Cheng Huanji, Huang Yan, Dai Jicheng, Qu Shuqiang, Sun Jun, Bai Yan, Liu Changshan, Ren Shaomin, Li Yingchun, Sun Liping, Zou Yingxue, Xu Hao, Wu Xiuqing, Yan Hong, Chen Jing, Yao Li, Su Yanqi, Jia Chunmei, Shi Chenghua, Liu Jianhua, Zhang Zhongping, Wang Jun, Han Yuling, Wang Yanfen, Wang Yushui, Yang Guang.
* Department of Pediatric Respiratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the effects of Huai qi huang granules on children with mycoplasma pneumoniae pneumonia. **Methods** A randomized, multicenter parallel controlled clinical trial was carried out. A total of 3 000 cases of hospitalized children with mycoplasma pneumoniae pneumonia were selected. All

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.01.014

作者单位：110004 沈阳，中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科（单丽沈、尚云晓、李森、韩晓华）；130021 长春，吉林大学附属第一医院小儿呼吸一科（成焕吉）；116012 大连市儿童医院呼吸科（黄燕）；150001 哈尔滨医科大学附属第一医院儿内科（戴吉成）；150001 哈尔滨医科大学附属第二医院儿内科（曲书强）；150010 哈尔滨市儿童医院呼吸科（孙珺）；430022 华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科（白燕）；300211 天津医科大学附属第二医院儿科（刘长山）；010000 内蒙古医科大学附属医院儿科（任少敏）；121000 锦州市儿童医院呼吸科（李迎春）；130021 长春中医药大学附属医院儿科（孙丽平）；300074 天津市儿童医院呼吸科（邹映雪）；110024 沈阳医学院附属中心医院儿科（徐浩）；110031 沈阳市儿童医院内科（吴秀清、闫虹、陈静）；122000 朝阳市第二医院儿科（姚莉）；113000 抚顺矿业局总医院儿科（苏艳琦）；014030 包头市第四医院儿科（贾春梅）；116011 中国医科大学附属盛京医院大连医院儿科（史成华）；050031 河北省儿童医院儿科（刘建华、张中平）；250013 济南市中心医院儿科（王峻）；250022 山东大学齐鲁儿童医院儿科（韩玉玲）；030000 山西医学科学院山西大医院儿科（王艳芬）；300100 天津市中西医结合南开医院儿科（王玉水）；116000 大连儿童医院山东路分部儿科（杨光）

通信作者：尚云晓，Email: shangyunx@sina.com

of them were given treatment for mycoplasma pneumoniae pneumonia with macrolide antibiotics and symptomatic treatment. They were randomly divided into 2 groups; research group and control group. The children of research group were give oral Huai qi huang granules for three months. According to the classification of pneumonia, these two groups were divided into; lobar pneumonia research group, lobar pneumonia control group, lobular pneumonia research group, lobular pneumonia control group. The hospitalization duration of fever, length of hospital stay, the absorption area of lung inflammation and pneumonia severity scores were observed. The frequency of upper respiratory infections, bronchitis, pneumonia were observed in 3 months after discharge. **Results** 2 378 cases were investigated. The hospitalization duration of fever, length of hospital stay of research group were significantly shorter than that of in control group ($P < 0.001$). The children with lobar pneumonia, 2 weeks after treatment, the absorption of consolidation of the lobar pneumonia research group is significantly better than lobar pneumonia control group ($P < 0.001$). After two weeks treatment, the pneumonia scores of lobar pneumonia research group is lower than lobar pneumonia control group ($P < 0.05$). Follow-up of 3 months after hospital discharge, frequency of upper respiratory infection and bronchitis of research group, were significantly lower than that of control. In addition, appetite increased significantly in research group than control ($P < 0.001$). There are 21 cases with drug associated adverse reactions (mild diarrhea), including 12 cases of research group, 9 cases of control group, and there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Standard treatment combined with oral Huai qi huang granules in the treatment of mycoplasma pneumoniae pneumonia, can significantly shorten hospitalization duration of fever, length of hospital stay and reduce the severity score of pneumonia. Three months oral Huai qi huang granules can significant reduce the frequency of respiratory infections and bronchitis, also can increase patients appetite, and be safe.

【Key words】 Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Huai qi huang granules; Children; Randomized controlled trial; Multicenter study

肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 是一种介于病毒和细菌之间的微小原体, 占儿童社区获得性肺炎病原的 10% ~ 40% 以上^[1], 5 岁以上儿童肺炎中 MP 感染者可高达 50% 以上^[2]。其发病机制尚不十分清楚, 与 MP 的直接侵犯和免疫损伤有关。MP 也是儿童肺炎后反复呼吸道感染的重要原因。有效治疗肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP), 预防 MPP 后的上、下反复呼吸道感染对儿童的健康具有重要意义。槐杞黄颗粒有抗炎、抗过敏、改善微循环、增强免疫力、促进组织修复, 减少呼吸道感染次数, 对反复呼吸道感染有明显的治疗及预防效果^[3-4]。鉴于槐杞黄颗粒的上述作用, 本文旨在通过多中心的临床研究, 评估小儿 MPP 规范化方案治疗的基础上, 联合应用槐杞黄颗粒口服对治疗 MPP 的作用, 以及对 MPP 后反复上下呼吸道感染的预防作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本试验为多中心、随机、平行对照研究。病例来自中国东北和华北的 24 个儿科呼吸中心, 项目负责单位为中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科。入选标准及临床观察指标均为统一设计, 并在规定时间内统一完成, 研究时间为 2016 年 1 月至 2016 年 12 月。病例入选标准: 肺炎支原体感染组均符合 MP 感染诊断标准: 临床及肺部影像学符合肺炎诊断, 且 (1) 肺炎支原体抗体 $\geq 1:160$ 或肺炎支原体抗体动态升高 4 倍以上; (2) 肺炎支原体咽刷-DNA 阳性; (3) 肺炎支原体-IgM 抗体阳性。符合其中 2 项可诊断^[5]。

所有患儿既往健康, 排除标准: (1) 不符合肺炎支原体肺炎诊断标准者; (2) 合并有肺部其他急、慢性疾病者; (3) 合并免疫缺陷病及其他系统慢性疾病; (4) 长期腹泻喂养困难者; (5) 对槐杞黄颗粒过敏者。入组后剔除标准: (1) 应用其他免疫调节药物者; (2) 未完成用药疗程者; (3) 失访或不能提供完善资料者。

1.2 研究方法

1.2.1 分组和给药 随机纳入各分中心符合入选标准的患儿, 所有患儿均予以肺炎支原体肺炎常规治疗方案大环内酯类抗生素抗支原体感染及对症治疗^[5], 随机分为两组: 研究组及对照组, 并依据肺炎的分类, 分别将上述两组分为: 大叶肺炎研究组、大叶肺炎对照组、支气管肺炎研究组、支气管肺炎对照组。研究组给予口服槐杞黄颗粒 (启东盖天力药业有限公司)。槐杞黄颗粒用药剂量及疗程: 1 ~ 3 岁: 5 g, 每日 2 次口服, 连续 3 个月; 3 ~ 14 岁: 10 g, 每日 2 次口服, 连续 3 个月。

1.2.2 观察指标 (1) 住院期间发热持续时间; (2) 住院时间; (3) 依据胸部影像学的改变, 出院时复查时肺部炎症面积与入院时相比 (大叶肺炎组): 未吸收、 $< 30\%$ 、 $30\% \sim 60\%$ 、 $60\% \sim 90\%$ 、 $> 90\%$, 计算并比较各组吸收的情况; (4) 社区获得性肺炎患儿病情严重程度的评分 (表 1)^[6]; (5) 出院后 1 个月、2 个月及 3 个月呼吸道感染次数、支气管炎或肺炎的次数、食欲改善病例数比例。

1.2.3 安全性评价 药物不良反应情况: 偶见轻微腹泻及其他说明书未说明的不良反应。

1.3 统计学分析 所有资料采用 SPSS11.5 软件进行分析。各组患儿之间比较, 定量资料如年龄、天数等比较采用方差分析, 定性资料如性别、喘息及胸腔积液的有无采用卡方检验; 大叶肺炎炎症吸收情况采用 Wilcoxon 秩和检验; 治疗后实验室检查结果比较采用配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 24 个中心共入组 3 000 例 MPP 患儿, 脱落 622 例, 2 378 例完成临床观察, 包括研究组 1 196 例, 男性患儿为 625 例 (52.3%), 女性患儿为 571 例 (47.7%), 大叶肺炎研究组 394 例 (32.9%), 支气管肺炎研究组 802 例 (67.1%); 对照组 1 182 例, 男性患儿 661 例 (55.9%), 女性患儿 521 例 (44.1%), 对照组大叶肺炎 389 例 (32.9%), 对照组支气管肺炎 793 例 (67.1%)。其中大叶肺炎研究组、大叶肺炎对照组患儿的年龄长于支气管肺炎研究组、支气管肺炎对照组 ($P < 0.05$), 各组患儿性别、入院时白细胞计数、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、社区获得性肺炎患儿病情严重程度的评分基本资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (表 2)。

2.2 疗效分析 (1) 住院天数: 联合槐杞黄颗粒组患儿分别是大叶肺炎研究组 (10.21 ± 6.21) d、支气管肺炎研究组 (6.02 ± 4.15) d, 短于对照组大叶肺炎组 (13.07 ± 7.42) d、支气管肺炎对照组 (7.14 ± 5.21) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。 (2) 发热天数: 大叶肺炎研究组 (6.32 ± 4.05) d 显著短于对照组 (7.84 ± 5.17) d、支气管肺炎研究组 (2.51 ± 1.98) d 短于对照组 (3.04 ± 2.68) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。 (3) 治疗 2 周后, 对比两组大叶肺炎实变吸收情况, 吸收 60% ~ 90% 者 166 例, >90% 者 115 例, 多于对照组, 未吸收 3

例、<30% 者 28 例、30% ~ 60% 者 82 例, 少于对照组, 统计分析后研究组吸收情况显著优于对照组 ($P < 0.001$)。 (4) 社区获得性肺炎患儿病情严重程度的评分: 治疗 2 周后大叶肺炎患儿中研究组评分低于大叶肺炎对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 3)。 (5) 出院 3 个月研究组与对照组发生反复上、下呼吸道感染的情况: 无论大叶肺炎还是支气管肺炎的患儿, 大叶肺炎研究组、支气管肺炎研究组发生反复上呼吸道感染的次数以及支气管炎的次数显著低于对照组 ($P < 0.05$), 发生肺炎的次数无明显差异。 (6) 对患儿食欲的影响: 研究组食欲增加的患儿比率显著高于对照组 ($P < 0.001$) (表 4)。

2.3 安全性分析 与药物相关不良反应 21 例 (轻度腹泻), 研究组 12 例, 对照组 9 例, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。均表现为服药后 1 个月内的轻度腹泻, 研究结束时已全部消失。无其他不良反应。

表 1 肺炎临床评分

项目	轻	中	重
一般状况	好		差
拒食或脱水征	无		有
意识障碍	无		有
呼吸频率	正常或略增快		明显增快 ^a
紫绀	无		有
呼吸困难(呻吟、鼻翼煽动、三凹征)	无		有
肺浸润范围	≤1/3 肺叶		多肺叶受累或 ≥2/3 肺叶
胸腔积液	无		有
经皮血氧饱和度	>0.96		≤0.92
肺外并发症	无		有
标准	出现上述所有表现(0分)	介于轻度重度之间(1分)	存在以上任一项(2分)

注: ^a 呼吸明显增快: 婴儿 >70 次/min, 年长儿 >50 次/min

表 2 各组患儿临床资料

项目	大叶肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)	支气管肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)
	研究组	对照组		研究组	对照组	
例数	394	389		802	793	
年龄(岁)	6.36 ± 2.57	6.57 ± 2.36	1.190(0.234)	3.42 ± 1.77	3.53 ± 1.54	1.324(0.186)
性别(男/女)	168/226	179/210	0.904(0.342)	457/345	482/311	2.377(0.123)
实变面积小于 1/3	199	194	0.214(0.899)	-	-	
实变面积 1/3 ~ 2/3	126	130		-	-	
实变面积大于 2/3	69	65		-	-	
WBC(×10 ⁹ /L)	8.64 ± 3.79	9.05 ± 3.56	1.560(0.119)	9.13 ± 4.46	8.87 ± 3.95	1.232(0.218)
CRP(mg/L)	50.2 ± 15.9	49.6 ± 16.4	0.521(0.602)	29.6 ± 13.8	30.5 ± 12.3	1.37(0.169)
评分(中位数)	10(8 ~ 13)	9(8 ~ 12)	1.32(0.186)	3(0 ~ 5)	2(0 ~ 4)	1.23(0.219)

表 3 各组治疗 2 周后临床疗效评估

项目	大叶肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)	支气管肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)
	研究组(394)	对照组(389)		研究组(802)	对照组(793)	
住院天数(d)	10.21 ± 6.21	13.07 ± 7.42	5.85 (<0.001)	6.02 ± 4.15	7.14 ± 5.21	4.75 (<0.001)
发热天数(d)	6.32 ± 4.05	7.84 ± 5.17	4.58 (<0.001)	2.51 ± 1.98	3.04 ± 2.68	4.49 (<0.001)
肺炎炎症面积吸收情况			3.511 (<0.001)			
未吸收	3	7				
<30%	28	61				
30% ~ 60%	82	84				
60% ~ 90%	166	148				
>90%	115	89				
评分	0(0~1)	1(0~2)	3.09(0.002)	0(0~1)	0(0~1)	1.92(0.055)

表 4 各组出院随访情况分析

项目	大叶肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)	支气管肺炎		<i>t</i> 值或 <i>Z</i> 值(<i>P</i> 值)
	研究组(394)	对照组(389)		研究组(802)	对照组(793)	
上呼吸道感染(次)	0(0-6)	1(0-7)	2.79(0.005)	1(0-4)	3(0-6)	2.84(0.004)
支气管炎(次)	1(0-4)	1(0-5)	2.57(0.01)	0(0-3)	1(0-5)	2.63(0.008)
肺炎(次)	0(0-4)	0(0-4)	1.74(0.08)	0(0-3)	0(0-4)	1.68(0.09)
食欲增加(例)	198/196	28/361	176.76 (<0.001)	408/394	55/738	373.63 (<0.001)

3 讨论

MP 是儿童社区获得性肺炎的重要病原体之一, MPP 患病率占小儿肺炎 10% ~ 40%。近年来发病率有所增高, 该病四季均有发病, 以秋冬季多见, 每隔 3 ~ 6 年出现 1 次小流行。MP 可致轻型上呼吸道感染至严重的致死性肺炎, 并可遗留严重的后遗症如支气管扩张、肺不张、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎和闭塞性细支气管炎等, 远期随访可能出现肺功能改变, 并能引起多器官的肺外并发症, 严重危害儿童健康。在临床上如果能早期识别及时正确治疗, 可以减少患儿肺功能的损害, 因此, 对 MP 感染的肺炎应高度重视其治疗^[7]。

MPP 的发病机制并不是十分清楚, 目前认为 MP 主要由飞沫传播, 进入呼吸道后, 可通过对气道纤毛上皮细胞的黏附, 引起上皮细胞破坏和纤毛功能损伤; MP 的直接侵犯与免疫损伤二者共同作用^[8]。研究表明, MPP 的发病与自身免疫和免疫紊乱有关, 这个过程不仅包括 T 细胞通过细胞因子介导的细胞免疫, 同时也包括 B 细胞通过 Ig 介导体液免疫: CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 水平比值下降, CD8⁺ 上升; Th1 细胞介导的免疫受抑, Th2 型细胞介导的免疫处于相对优势, 免疫球蛋白 IgG、IgM 及补体 C1q、C3、C4 水平明显升高; 相关的 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 及 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8 等多种细胞因子紊乱^[9,10]。临床研究报道难治 MPP 患儿存在细胞免疫和体液免疫紊乱, 使肺内炎症进一步加重, 病情进展迅速, 出现肺部大面积受累^[11]; 感

染 MP 的患者往往在开始几个月内持续产生大量 IgM, 升高的 IgM 在 12 个月时仍无明显降低, 这种异常的 IgM 在重症 MPP 时升高尤其明显, 提示重症 MPP 时存在持续免疫损伤^[12]; IgG 作为保护性抗体, 在大部分重症 MPP 患儿中始终无明显升高, 这也可能是这些儿童易反复感染 MP 的原因^[13]。本研究年长儿的肺部病变更多地表现为节段性或叶性病变更, 其肺炎的严重程度应与宿主免疫应答反应的强度有关。治疗中的部分 MP 感染患儿因细胞免疫功能紊乱和(或)体液免疫功能低下, 可导致 MP 清除难, 影响疾病康复。且动物实验模型与人类研究均证实, MP 感染者呼吸道内可能存在持续 MP 感染, 因而对免疫功能低下而恢复缓慢者可考虑添加免疫增强剂^[14]。目前 MPP 的治疗主要集中在大环内酯类抗生素抗感染, 仅对重症的 MPP 才应用糖皮质激素及人血丙种球蛋白抗炎, 针对细胞因子的生物学功能对机体有保护及损伤的双面效应, 在炎症不同阶段发挥不同作用, 因此调节细胞免疫和体液免疫的平衡在 MPP 的治疗中占有重要地位。本研究证实了联合槐杞黄治疗大叶肺炎面积吸收好、更好地改善评分, 康复快。因此在 MPP 的临床治疗基础上加以非特异性免疫调节剂辅助治疗, 从而发挥其保护作用, 提升疗效, 缩短病程^[15]。

临床研究表明, MP 感染是儿童反复上呼吸道感染的重要原因之一, 反复上呼吸道感染及 MP 感染患儿均存在体液免疫功能紊乱^[16,17]。基于此, MPP 治疗的基础上联合免疫调节药物, 不仅对 MPP 治疗过

程有调节作用, 而且对 MPP 后的反复呼吸道感染亦有预防治疗作用。

槐耳菌质在调节免疫失衡、增强机体免疫功能的方面的作用日益得到诸多临床研究的证实及认可。槐杞黄颗粒正是由槐耳菌丝体发酵的提取物, 配伍中药枸杞子、黄精而制成的颗粒剂。槐杞黄的主要有效成分槐耳富含槐耳菌质多糖, 是由 6 种单糖组成的杂多糖结合 18 种氨基酸构成的蛋白质。推测在 MPP 基本治疗的基础上联合服用槐杞黄颗粒有益于儿童肺炎的康复。本研究亦证实了槐杞黄颗粒不仅对 MP 感染后反复呼吸道感染有预防作用, 而且在 MPP 治疗过程中无论是对大叶肺炎还是支气管肺炎患儿, 都有显著促进肺炎康复的重要作用。槐杞黄颗粒通过以下途径增强免疫力: 诱导产生 IFN- α 、IFN- γ , 激活巨噬细胞、中性细胞、自然杀伤性细胞, 促 T 细胞分裂、增殖、成熟、分化, 可提升反复呼吸道感染患儿血清 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 可对血 Th17 细胞进行调节, 对其中性粒细胞炎症进行影响。在治疗哮喘的研究中, 槐杞黄不仅能够显著提高吸入性糖皮质激素纠正哮喘大鼠 Th1/Th2/Th17 失衡, 而且还显著增强人肺泡巨噬细胞吞噬能力, 调整抑制性、辅助性 T 细胞的比例以调节细胞免疫, 增强患者的机体免疫力^[18-21]; 提升反复呼吸道感染的患儿 IgA、IgG、IgM 水平, 减少小儿呼吸道感染的次数^[21-25]。槐杞黄颗粒还可通过稳定肥大细胞膜, 封闭抗体, 减少 IgE 的合成和分泌, 抑制肥大细胞脱颗粒, 达到抗过敏作用, 对哮喘的治疗有重要作用^[22,26-27]。因此槐杞黄是活性很强的生物反应调节剂, 不但能通过激发机体免疫系统中诸多环节, 调节免疫细胞的平衡失调, 亦能进一步调节免疫失衡。本研究中口服槐杞黄颗粒的研究组患儿食欲增加显著, 源于黄精成分具有补脾、润肺生津的作用。

本临床观察共 24 个儿科呼吸中心, 采用多中心、随机、平行对照研究, 计划入组 3 000 例, 历经 12 个月随访观察, 2 378 例完成临床研究。本研究表明: 大叶肺炎患儿较支气管肺炎患儿年长, 在常规抗 MPP 的基础上联合口服槐杞黄颗粒较单纯抗 MPP 治疗能缩短大叶肺炎及支气管肺炎患儿的住院天数、发热天数, 促进大叶肺炎实变的吸收, 降低大叶肺炎患儿的临床评分, 降低大叶肺炎及支气管肺炎患儿出院后 3 个月内的上呼吸道感染和支气管炎的次数, 并可显著增加患儿的食欲, 安全、无不良反应。

本研究为多中心合作, 样本量大, 观察指标全面, 随访时间长, 结果有一定可信性及说服力。本研究进一步证实了在儿童 MPP 规范治疗基础上联合服

用槐杞黄颗粒有益于肺炎的康复且对 MP 感染后的反复呼吸道感染亦有预防和治疗的作用, 未发现明显不良反应, 值得在儿科临床推广应用。有关槐杞黄颗粒辅助治疗 MPP 疗效的机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Cytokines in Mycoplasma pneumoniae infections[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(2-3): 157-168. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.01.001.
- [2] Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by Mycoplasma pneumoniae and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias [J]. Braz J Infect Dis, 2007, 11(5): 507-514. DOI: 10.1590/S1413-86702007000500012.
- [3] 陈春宝, 王敏, 王小平. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(32): 3958-3959. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2009.32.023.
- [4] 黄可丹. 槐杞黄颗粒对反复呼吸道感染的治疗效果及血 Th17 细胞变化的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(10): 2632-2633, 2635.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.006.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.11.012.
- [7] 张莹, 赵顺英. 婴幼儿肺炎支原体肺炎 79 例临床分析 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(8): 720-723. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2011.08.006.
- [8] 韩旭, 辛德莉, 李靖, 等. 难治性支原体肺炎 5 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23: 289-290. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2008.04.020.
- [9] 辛德莉, 马红秋. 难治性肺炎支原体肺炎的发病机制 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27: 233-234. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.04.001.
- [10] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China [J]. Clin Infect Dis, 2005, 51(2): 189-194. DOI: 10.1086/653535.
- [11] Esposito S, Droghetti R, Bosis S, et al. Cytokine secretion in children with acute Mycoplasma pneumoniae infection and wheeze [J]. Pediatr Pulmonol, 2002, 34(2): 122-127. DOI: 10.1002/ppul.10139.
- [12] Stelmach I, Podsiadlowicz-Borzecka M, Grzelewski T, et al. Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: a 1-year prospective study [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12(10): 1246-1250. DOI: 10.1128/CDLI.12.10.1246-1250.2005.
- [13] 郭葵, 钱俊. 儿童重症肺炎支原体肺炎的免疫机制研究 [J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(2): 199-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2012.02.027.
- [14] 陈志敏. 儿童肺炎支原体感染诊治研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(7): 562-565. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2008.07.003.
- [15] 吴小兰, 刘先洲. 肺炎支原体感染的治疗进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(3): 225-228. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2008.03.011.
- [16] 何克茜. 肺炎支原体感染与反复呼吸道感染的关系及其对患儿免疫功能的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(4): 286-287. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2007.04.022.

参 考 文 献

- [1] Weinstein JN, Kuo KN, Millar EA. Congenital coxa vara. A retrospective review [J]. J Pediatr Orthop, 1984, 4 (1): 70-77.
- [2] Birkenmaier CI, Jorysz G, Jansson V, et al. Normal development of the hip: a geometrical analysis based on planimetric radiography [J]. J Pediatr Orthop B, 2010, 19 (1): 1-8. DOI: 10. 1097/BPB. 0b013e32832f 5aeb.
- [3] Hamacher P, Roesler H. Weight bearing diagrams in disorders of the hip (author's transl) [J]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1974, 112 (1): 176-186.
- [4] Mose K. Methods of measuring in Legg-Calve-Perthes disease with special regard to the prognosis [J]. Clin Orthop Relat Res, 1980, 150: 103-109.
- [5] Craven A, Pym A, Boyd RN. Reliability of radiologic measures of hip displacement in a cohort of preschool-aged children with cerebral palsy [J]. J Pediatr Orthop, 2014, 34 (6): 597-602. DOI: 10. 1097/BPO. 0000000000000227.
- [6] 陈博昌, 徐蕴岚. 儿童髋关节软骨厚度及股骨头骺板倾斜角的测量. 中华小儿外科杂志, 2003, 24 (2): 189-191.
- [7] T? nnis D. Normal values of the hip joint for the evaluation of X-rays in children and adults [J]. Clin Orthop Relat Res, 1976, 119: 39-47.
- [8] Hamlet. A. Peterson. Epiphyseal Growth Plate Fractures [M]. New York: Springer, 2007: 774.
- [9] Omero? lu H, Oz? elik A, Inan U, et al. Assessment of the correlation between commonly used radiographic parameters in normal, subluxated and dislocated hips [J]. J Pediatr Orthop B, 2006, 15 (3): 172-177. DOI: 10. 1097/01. bpb. 0000192059. 06108. 5a
- [10] Fredensborg N. The CE angle of normal hips [J]. Acta Orthop Scand, 1976, 47 (4): 403-405.
- [11] Doherty M, Courtney P, Doherty S, et al. Nonspherical femoral head shape (pistol grip deformity), neck shaft angle, and risk of hip osteoarthritis: a case-control study [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58 (10): 3172-3182. DOI: 10. 1002/art. 23939.
- [12] Kay RM, Jaki KA, Skaggs DL. The effect of femoral rotation on the projected femoral neck-shaft angle [J]. J Pediatr Orthop, 2000, 20 (6): 736-739.
- [13] Gilligan I, Chandrphak S, Mahakkanukrauh P. Femoral neck-shaft angle in humans: variation relating to climate, clothing, lifestyle, sex, age and side [J]. J. Anat, 2013, 223 (2): 133-151. DOI: 10. 1111/joa. 12073
- [14] Boese CK, Dargel J, Oppermann J, et al. The femoral neck-shaft angle on plain radiographs: a systematic review [J]. Skeletal Radiol, 2016, 45 (1): 19-28. DOI: 10. 1007/s00256-015-2236-z
- (收稿日期: 2017-02-15)
(本文编辑: 高飞)
-
- (上接第 57 页)
- [17] 于安平, 张艳, 林海波, 等. 肺炎支原体与儿童反复呼吸道感染关系分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2014, 25 (5): 856-857. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2014. 05. 053.
- [18] 陈慎宝, 丁如宁. 槐耳菌质成分对小鼠免疫功能的影响 [J]. 食用菌学报, 1995, 2 (1): 21-25. DOI: 10. 16488/j. cnki. 1005-9873. 1995. 01. 005.
- [19] 王侠. 槐杞黄颗粒治疗反复呼吸道感染患儿临床疗效及对细胞免疫功能的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (10): 213-215. DOI: 10. 13194/j. issn. 1673-842x. 2016. 10. 064.
- [20] 赵恰莎. 槐杞黄颗粒对反复呼吸道感染患儿免疫功能影响的研究 [J]. 新中医, 2015, 47 (4): 203-204. DOI: 10. 13457/j. cnki. jncm. 2015. 04. 098.
- [21] 李红梅, 何庆南, 李晓燕, 等. 槐杞黄对哮喘大鼠 Th1/Th2/Th17 细胞因子及肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13 (9): 747-750.
- [22] 高亮. 槐杞黄颗粒对儿童反复呼吸道感染的治疗效果及血 Th17 细胞变化的影响 [J], 中国伤残医学, 2015, 23 (17): 121-122. DOI: 10. 13214/j. cnki. cjotadm. 2015. 17. 092.
- [23] 张爱启, 付姝丽, 纪玲玲. 槐杞黄颗粒对反复呼吸道感染儿童免疫功能的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45 (3): 269-271. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-1905. 2011. 03. 020.
- [24] 刘新琼, 夏颖. 槐杞黄颗粒对反复呼吸道感染患儿免疫球蛋白的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36 (S2): 634-635.
- [25] 韩志英. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染 50 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (6): 563-567. DOI: 10. 3321/j. issn: 1003-5370. 2004. 06. 027.
- [26] 李想, 尚云晓, 成焕吉, 等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童哮喘的随机对照多中心临床研究 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43 (2): 145-148. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2016. 02. 015.
- [27] 张琴珍, 尚云晓. 槐杞黄对哮喘大鼠 BALF 中 IL-5 及 INF- γ 的影响 [J]. 实用药物与临床, 2011, 14 (1): 4-6. DOI: 10. 14053/j. cnki. ppcr. 2011. 01. 002.
- (收稿日期: 2017-9-07)
(本文编辑: 高飞)

· Acta Paediatrica 科研论文速递 ·

坏死性小肠结肠炎的早产儿存在肠道微生物菌群不平衡

Preterm infants with necrotising enterocolitis demonstrate an unbalanced gut microbiota

目的 这项黎巴嫩的研究证实, 有或者没有坏死性小肠结肠炎 (necrotising enterocolitis, NEC) 的早产儿肠道微生物群是否有差异。

方法 研究三个新生儿重症监护病房内的 2013 年 1 月至 2015 年 3 月出生的胎龄 27 ~ 35 周的 11 例 NEC 与 11 例对照婴儿。在关键时间点收集粪便样本, 通过培养、定量 PCR (quantitative PCR, qPCR) 和温度时间凝胶电泳 (temperature temporal gel electrophoresis, TTGE) 分析微生物群。

结果 培养结果显示所有早产儿肠道定植菌落很差, 不超过 7 种菌种。qPCR 结果显示, NEC 诊断之前, NEC 组与对照组比较, 葡萄球菌 ($P = 0. 034$) 定植量更高, 肠球菌 ($P = 0. 039$) 和乳酸杆菌 ($P = 0. 048$) 定植量更低, 差异显著。在整个研究中, 几乎所有婴儿的肠杆菌科定植水平都很高。TTGE 分析表明没有特定的族群区别, 显示高个体化差异。

结论 NEC 婴儿肠道定植菌不超过 7 种, 对照组肠道微生物菌群更多元化。更好地理解 NEC 病因学可有效实施预防性干预措施并减少发病率。

许巍译自 Acta Paediatrica 2018, 107, 40-47.