麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎临床研究

朱丽臻，肖达民，石艳红，范文萃，李梦瑶，李丽

广州医科大学附属中医医院，广东 广州 510130

［摘要］**目的：**观察麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿肺炎支原体肺炎（MPP）的临床疗效。**方法：**选取90例痰热闭肺型MPP患儿，按随机数字表法分为西药组、中药组及联合组，每组30例。3组均给予常规对症治疗，在此基础上，西药组给予阿奇霉素治疗，中药组给予麻杏石甘汤加减治疗，联合组给予麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗。3组疗程均为10 d。比较3组临床疗效，治疗前后血清NOD样受体蛋白3（NLRP3）mRNA、白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-18（IL-18）水平，以及不良反应发生率。**结果：**治疗后，联合组总有效率93.33%，高于西药组70.00%及中药组66.67%（$P<0.05$）。3组血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平均较治疗前降低（$P<0.05$），联合组血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平均低于西药组、中药组（$P<0.05$）。治疗过程中，不良反应总发生率西药组16.67%、中药组16.67%、联合组13.33%，3组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿MPP可提高临床疗效，降低NLRP3 mRNA表达，抑制炎症反应，安全性好。

［关键词］肺炎支原体肺炎；小儿；麻杏石甘汤；阿奇霉素；NOD样受体蛋白3；白细胞介素-1β；白细胞介素-18

［中图分类号］R725.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）20-0031-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.20.006

Clinical Study on Modified Maxing Shigan Decoction Combined with Azithromycin for Mycoplasmal Pneumonia in Children

ZHU Lizhen, *XIAO Damin*, *SHI Yanhong*, *FAN Wencui*, *LI Mengyao*, *LI Li*

The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510130, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Modified Maxing Shigan Decoction combined with Azithromycin on mycoplasmal pneumonia (MPP) of phlegm-heat obstructing the lung type in children. **Methods:** A total of 90 cases of MPP children of phlegm-heat obstructing the lung type were selected and divided into the western medicine group, the Chinese medicine group and the combination group, with 30 cases in each group. The three groups were given routine symptomatic treatment, based on which the western medicine group was given Azithromycin for treatment, the Chinese medicine group was given Modified Maxing Shigan Decoction for treatment, and the combination group was treated with Modified Maxing Shigan Decoction combined with Azithromycin. The three groups were treated for 10 days. The clinical effects, the levels of serum NOD-like receptor pyrin domain 3 (NLRP3) mRNA, interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-18 (IL-18) before and after treatment, and the incidence of adverse reactions were compared between the three groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 93.33% in the combination group, higher than that of 70.00% in the western medicine group and 66.67% in the Chinese

［收稿日期］2023-03-06
［修回日期］2023-06-25
［基金项目］广州市卫生健康科技项目（20212A011013）
［作者简介］朱丽臻（1984-），女，硕士，主治中医师，E-mail：48896403@qq.com。
［通信作者］肖达民（1956-），男，主任中医师，E-mail：842353973@qq.com。

medicine group ($P<0.05$). The levels of serum NLRP3 mRNA, IL-18 and IL-1β in the three groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above 3 levels in the combination group were lower than those in the western medicine group and the Chinese medicine group ($P<0.05$). During treatment, the total incidence of adverse reactions was 16.67% in the western medicine group, 16.67% in the Chinese medicine group and 13.33% in the combination group, there being no significance in the difference between the three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The therapy of Modified Maxing Shigan Decoction combined with Azithromycin can enhance the clinical effect on MPP children of phlegm-heat obstructing the lung type, decrease the NLRP3 mRNA expression, and inhibit the inflammatory responses with good safety.

Keywords: Mycoplasmal pneumonia; Children; Maxing Shigan Decoction; Azithromycin; NOD-like receptor pyrin domain 3; Interleukin-1β; Interleukin-18

肺炎支原体肺炎(MPP)是儿科常见疾病，临床症状多样，表现为发热、乏力、咳嗽、腹泻等，其发病机制较为复杂，研究显示，多数MPP患儿体内存在免疫炎症性损伤[1]。NOD样受体蛋白3(NLRP3)是机体固有免疫系统的重要感受器，可激发及调控炎症反应[2]。有研究表明，MPP感染后可激活NLRP3，形成NLRP3炎症小体，刺激其下游促炎因子释放和细胞凋亡，加重肺炎损伤[3-4]。因此有效抑制MPP患儿炎性递质的分泌及过表达对提高疗效及改善预后至关重要。阿奇霉素为第二代大环内酯类抗生素，是西医治疗小儿MPP的首选药物，但存在一定的耐药性和不良反应。中医学认为，痰热是本病的主要病理因素，小儿MPP以痰热闭肺型多见[5]。麻杏石甘汤出自《伤寒论》，有辛凉宣肺、清热平喘功效，是治疗痰热闭肺型MPP的常用经方，研究表明其在免疫调节方面也具有明显优势[6]。但目前关于麻杏石甘汤的研究多集中于其对机体特异性免疫的影响及临床疗效方面，本方对固有免疫特别是对NLRP3及其下游因子表达的影响鲜有报道。笔者采用麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿MPP，观察临床疗效，以及对血清NLRP3 mRNA表达及血清白细胞介素(IL)-1β、IL-18水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《诸福棠实用儿科学》[7]中小儿MPP的诊断标准制定。以发热、咳嗽为主要症状，咳嗽重，初期干咳，阵咳严重时类似百日咳；外周血白细胞计数多正常或稍增高；单份血清学检查(颗粒凝集法)示肺炎支原体免疫球蛋白M抗体≥1∶160；X线片检查示双肺纹理粗、肺门影增大。

1.2 辨证标准 参考《中医儿科常见病诊疗指南》[8]中肺炎喘嗽痰热闭肺证的辨证标准。主症：发热，咳嗽，咳痰黄稠或喉间痰鸣、气喘鼻煽；次症：咽红肿，无汗或少汗，口渴欲饮，纳呆，便秘，小便黄少；舌脉象及指纹：舌质红、苔黄腻，脉滑数，指纹紫滞。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄2～12岁，病程≤7 d；均为首次确诊；患儿家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 重症MPP、难治性MPP及其他病原菌所致肺炎；合并支气管哮喘、肺结核等；对本研究所用药物成分过敏；患有先天性疾病、心脑血管病等重要器官疾病。

1.5 剔除标准 研究期间自行退出者；依从性差，不能规范服药者；对治疗有异议，不愿继续进行研究者。

1.6 一般资料 选取2020年5月—2021年10月在广州医科大学附属中医医院治疗的90例痰热闭肺型MPP患儿，按随机数字表法分为西药组、中药组及联合组，每组30例。3组均无剔除。西药组男16例，女14例；年龄2～12岁，平均(6.58±1.18)岁；体质量8.21～45.46 kg，平均(21.93±2.05)kg；病程2～7 d，平均(4.03±0.97)d。中药组男17例，女13例；年龄2～11岁，平均(6.65±1.25)岁；体质量8.95～46.37 kg，平均(22.20±2.16)kg；病程3～7 d，平

均(4.17±1.05)d。联合组男18例，女12例；年龄2~11岁，平均(6.73±1.22)岁；体质量9.36~47.83 kg，平均(22.38±2.13)kg；病程2~7 d，平均(4.15±0.88)d。3组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经广州医科大学附属中医医院医学伦理委员会批准(2020NK032)。

2 治疗方法

3组均给予常规护理、物理降温、祛痰等对症治疗。如体温超过38.5 ℃予布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司，国药准字H19991011)口服，痰多者给予盐酸氨溴索注射液(国药集团国瑞药业有限公司，国药准字H20113358)静脉滴注。

2.1 西药组 给予阿奇霉素干混悬剂(辉瑞制药有限公司，国药准字H10960112)口服治疗，每次10 mg/kg(最多不超过每次500 mg)，每天1次，治疗3 d，停4 d后再治疗3 d。疗程为10 d。

2.2 中药组 给予麻杏石甘汤加减治疗。处方：石膏(先煎20 min)12 g，浙贝母10 g，紫苏子、莱菔子各9 g，黄芩6 g，苦杏仁、法半夏、甘草各5 g，麻黄4 g。上述药物由广州医科大学附属中医医院药房使用YJ13-GL型密闭两煎煎药机统一煎制，每剂煎取药汁300 mL。2~6岁每次100 mL，每天2次；7~12岁每次150 mL，每天2次。疗程为10 d。

2.3 联合组 同时给予麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素干混悬剂口服治疗。疗程为10 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血清NLRP3 mRNA、IL-1β、IL-18水平。治疗前后，采用实时定量逆转录PCR法(RT-PCR)检测NLRP3 mRNA水平，采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清IL-1β、IL-18水平。③不良反应发生率。统计治疗期间皮疹、局部疼痛、轻微胃肠道反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD-t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗10 d后，参照《中医病证诊断疗效标准》[9]制定。痊愈：体温正常，咳嗽、喉间痰鸣等症状消失或明显好转，肺部啰音消失，X线片检查示肺部病灶完全吸收；好转：咳嗽、喉间痰鸣等症状减轻，肺部啰音减少，X线片检查示肺部病灶未完全吸收；无效：咳嗽、喉间痰鸣等症状及肺部啰音均无改善，甚至加重。总有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%。

4.2 3组临床疗效比较 见表1。治疗后，联合组总有效率93.33%，高于西药组70.00%及中药组66.67%，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 3组临床疗效比较 例

组 别	例数	痊愈	好转	无效	总有效[例(%)]
西药组	30	5	16	9	21(70.00)
中药组	30	7	13	10	20(66.67)
联合组	30	12	16	2	28(93.33)①②
χ^2值					7.081
P值					0.029

注：①与西药组比较，$P<0.05$；②与中药组比较，$P<0.05$

4.3 3组治疗前后血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平比较 见表2。治疗前，3组血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，3组血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平均较治疗前降低，联合组血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平均低于西药组、中药组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 3组治疗前后血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	NLRP3 mRNA		IL-18(ng/L)		IL-1β(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	30	1.62 ± 0.31	1.24 ± 0.25①	122.45 ± 15.42	104.45 ± 13.36①	48.13 ± 8.62	34.75 ± 6.27①
中药组	30	1.65 ± 0.32	1.26 ± 0.22①	123.17 ± 13.26	102.26 ± 12.84①	47.45 ± 8.38	34.82 ± 6.34①
联合组	30	1.63 ± 0.35	0.86 ± 0.13①②③	122.84 ± 13.73	82.48 ± 10.23①②③	47.66 ± 7.19	23.52 ± 5.68①②③
F值		0.065	35.775	0.019	29.421	0.056	34.062
P值		0.937	<0.001	0.981	<0.001	0.946	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与西药组治疗后比较，$P<0.05$；③与中药组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　3组不良反应发生率比较　见表3。治疗过程中，不良反应总发生率西药组16.67%、中药组16.67%、联合组13.33%，3组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。3组血、尿常规，心、肝、肾功能检查均未发现明显异常。

表3　3组不良反应发生率比较　例

组　别	例数	皮疹	局部疼痛	轻微胃肠道反应	总发生[例(%)]
西药组	30	1	2	2	5(16.67)
中药组	30	2	2	1	5(16.67)
联合组	30	1	2	1	4(13.33)
χ^2值					0.169
P值					0.919

5　讨论

小儿MPP发病机制复杂，临床表现多样。目前西医治疗本病的首选药物为阿奇霉素，阿奇霉素可抗菌、抗炎、调节免疫功能[10]。但单纯使用该药治疗小儿MPP部分患儿疗效不佳，可能与阿奇霉素近年来临床应用广泛，存在一定的耐药性，且部分患儿胃肠道反应大相关。

MPP归属于中医学咳嗽、肺炎喘嗽等范畴。中医学认为，小儿肺脏娇嫩，易感外邪，外邪袭肺，肺失宣肃、肺气郁阻而致咳嗽。且小儿为纯阳之体，有“心肝常有余，肺脾常不足”等生理、病理特点，感受外邪后易化热，肺热熏蒸，灼津为痰，痰阻肺络，发为本病。治疗应以宣肺平喘、清热化痰为主。麻杏石甘汤中麻黄辛、甘、温，宣肺气而平喘，开腠理而散表邪，石膏辛、甘、大寒，清泄肺胃之热以生津，解肌透邪，两药一辛温一辛寒，相辅相成，共为君药。苦杏仁降肺气之逆。甘草调和诸药，益气和中。本研究结合痰热的病机及小儿的体质特点，在原方基础上加用黄芩清解肺热，加紫苏子、莱菔子化痰、理气、消积，加法半夏燥湿、化痰、降逆，加浙贝母清热、化痰、散结。全方合用，共奏宣肺平喘、清热化痰功效。药理学研究表明：麻黄含有生物碱类、黄酮类、挥发油等成分，可调控细胞凋亡通路，干预体内多种生物过程[11-12]；苦杏仁中的苦杏仁苷可抑制氧化应激及炎症反应，修复气道损伤[13]；石膏中的含水硫酸钙及多种微量元素具有抗炎、免疫调节等药理作用[14]；甘草包含三萜皂苷类、黄酮类、甘草多糖类等成分，具有抗炎、抗病毒、抗氧化和免疫调节等药理作用[15]。

NLRP3是NOD样受体家族成员之一，在机体免疫反应和疾病发生过程中起着重要作用[16]。NLRP3与接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白、半胱天冬酶1结合后形成炎症小体，可促进IL-1β及IL-18等炎症因子成熟、释放，进一步促进IL-2、IL-8、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子释放，导致机体出现炎症反应，以启动机体的固有免疫[17]。本研究结果显示，治疗后，联合组总有效率均高于西药组、中药组（$P<0.05$），血清NLRP3 mRNA、IL-18、IL-1β水平均低于西药组、中药组（$P<0.05$）。表明麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿MPP可提高临床疗效，并可显著下调患儿的NLRP3 mRNA表达，减少IL-1β、IL-18的释放，有效缓解炎症反应。分析原因与麻杏石甘汤具有抗炎和调节免疫功能等作用有关[18]。治疗过程中，3组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），且患儿血、尿常规，心、肝、肾功能检查均未发现明显异常。提示麻杏石甘汤加减与阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿MPP的安全性均较好。

综上所述，麻杏石甘汤加减联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型小儿MPP临床疗效较好，可有效降低NLRP3 mRNA表达及其下游炎症因子的释放，抑制炎症反应，对患儿固有免疫有积极的改善作用，且安全性好，值得在临床中推广。但本研究开展时间较短，样本量较少，因此未对不同病情程度的患儿进行分组研究，且未进行随访，后续将扩大样本量，增加随访时间，深入研究。

[参考文献]

[1] KRAFFT C，CHRISTY C. Mycoplasma Pneumonia in Children and Adolescents[J]. Pediatrics in Review，2020，41(1)：12-19.

[2] SHEEJA K，LAKSHMI S. Nod-like receptor protein 3 inflammasome in head-and-neck cancer[J]. J Cancer Res Ther，2020，16(3)：405-409.

[3] 杨璐，吴振起. 清燥救肺汤对肺炎支原体感染小鼠NLRP3炎性小体相关因子表达的影响[J]. 北京中医药大学学报，2019，42(4)：318-324.

[4] 刘霜，张成剑. NLRP3炎症小体抑制剂MCC950对H1N1病毒感染模型小鼠肺脏的保护作用研究[J]. 病毒学报，2022，38(4)：

814-820.

[5] 赵晓霞，李歆，殷菊. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2022，31(15)：2171-2175.

[6] 何凤诗，杨鹏，卢栋明，等. 从“肺”论述麻杏石甘汤在小儿疾病中的应用及其药理研究进展[J]. 广西医学，2022，44(9)：1022-1025.

[7] 胡亚美，江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：232.

[8] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：376.

[9] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：78.

[10] 赵丽凤，袁征，李鹰飞. 阿奇霉素：多功能的抗生素药物[J]. 国外医药(抗生素分册)，2023，44(1)：33-38.

[11] 张垚，杨继，宋嘉懿，等. 基于网络药理学探讨麻黄治疗心力衰竭的作用机制[J]. 药物评价研究，2021，44(10)：2189-2202.

[12] 徐炎，孔一卜，韩晶，等. 基于网络药理学麻黄治疗肺炎的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊，2021，39(1)：66-72，274-275.

[13] 周开放，黄刚，肖雄，等. 麻黄-苦杏仁药对减轻大鼠气道损伤的物质基础及作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(19)：172-178.

[14] 时文凤，曹艳，曹国胜，等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材，2021，44(7)：1793-1796.

[15] 肖先，李春燕，刘晓龙，等. 甘草的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报，2023，40(3)：280-285.

[16] DAVIS B K，WEN H，TING J P Y. The inflammasome NLRs in immunity，inflammation，and associated diseases[J]. Annual Review of Immunology，2011，29(1)：707-735.

[17] 张涵，马晶，张云凌，等. 肺炎支原体感染RAW264.7细胞NLRP3炎性体及下游分子的表达[J]. 中国病原生物学杂志，2014，9(6)：496-499.

[18] 黄晓洁，魏刚，张龙，等. 麻杏石甘汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 广东药学院学报，2014，30(1)：110-114.

（责任编辑：刘迪成，蒋维超）