

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.014

布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘临床研究*

郑蕾芳¹, 程 纯¹, 朱 静²

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院儿科, 湖北 黄石 435000; 2. 湖北省武汉市第一医院儿科, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 探讨布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘的临床疗效及对患儿骨桥蛋白(OPN)、对氧磷酶 1(PON1)水平的影响。方法 选取医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的急性发作期中度哮喘患儿 148 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 74 例。两组患儿均予常规治疗,并予吸入用布地奈德混悬液、硫酸特布他林雾化吸入用溶液雾化吸入;观察组患儿加用吸入用异丙托溴铵溶液雾化吸入;两组均根据体重(以 20 kg 为界)用药,用药频次均为每 6 h 1 次,连续 7 d。结果 观察组总有效率为 94.59%,显著高于对照组的 75.68% ($P < 0.05$);观察组患儿治疗后的白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、OPN 水平均显著低于对照组, PON1 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),气喘、咳嗽、哮鸣音消失时间及住院时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(10.81%比 6.76%, $\chi^2 = 0.759$, $P > 0.05$)。结论 布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘,能降低患儿血清炎症因子和 OPN 水平,升高 PON1 水平,缩短临床症状缓解时间及住院时间。

关键词:儿童;中度哮喘;急性发作期;雾化吸入;布地奈德;特布他林;异丙托溴铵;临床疗效;炎症因子

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)02-0052-04

Clinical Study of Aerosol Inhalation of Budesonide Combined with Terbutaline and Ipratropium Bromide in the Treatment of Children with Moderate Asthma During the Acute Attack Stage

ZHENG Leifang¹, CHENG Chun¹, ZHU Jing²

(1. Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare · Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Department of Pediatrics, The First Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of aerosol inhalation of budesonide combined with terbutaline and ipratropium bromide in the treatment of children with moderate asthma during the acute attack stage and its effect on the levels of osteopontin(OPN) and paraoxonase 1(PON1). **Methods** Totally 148 children with moderate asthma during the acute attack stage admitted to our hospital from January 2017 to January 2019 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 74 cases in each group. The children in the two groups were given conventional treatment, and aerosol inhalation of Budesonide

*基金项目:湖北省自然科学基金[2016CFB152]。

第一作者:郑蕾芳,女,大学本科,主治医师,研究方向为儿童呼吸疾病,(电子信箱)xb563yu@163.com。

- [4] 王兆钺,王山喜. 8-表氧-前列腺素 F_{2α} 免疫测定及临床应用[J]. 中华医学检验杂志,1992,15(2):238-239.
- [5] 张瑞霞. 疏血通注射液治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死的临床疗效[J]. 中外医疗,2013,32(1):128-129.
- [6] 刘春霄,王宇彤,郭长义. 疏血通注射液对急性心肌梗死患者左心室重构和心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(16):1758-1760.
- [7] FREISINGER E, MALYAR NM, REINECKE H. Peripheral artery disease is associated with high in-hospital mortality particularly in males with acute myocardial infarction in a nationwide real world setting[J]. Vasa, 2016, 45(2):169-174.
- [8] HANNAN EL, SAMADASHVILI Z, COZZENS K, et al. Appending Limited Clinical Data to an Administrative Database for Acute Myocardial Infarction Patients: The Impact on the Assessment of Hospital Quality[J]. Med Care, 2016, 54(5):538-545.
- [9] 刘金柱,袁相秋,朱刚聚. 疏血通注射液对急性心肌梗死患者心功能和内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,

2015,13(4):544-545.

- [10] CLAESSEN BE, HENRIQUES JP, JAFFER FA, et al. Stent thrombosis: a clinical perspective[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(10):1081-1092.
- [11] REEJHSINGHANI R, LOTFI AS. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 27(11):93-106.
- [12] BRAUNWALD E, ANGIOLILLO D, BATES E, et al. The Problem of Persistent Platelet Activation in Acute Coronary Syndromes and Following Percutaneous Coronary Intervention[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(31):117-120.
- [13] 赵 嫣,林敬阳,岑雪峰,等. 急性心肌梗死后血小板活化因子及脂蛋白相关磷脂酶 A2 的表达[J]. 心电与循环, 2017, 36(1):12-16.
- [14] 吴慧敏,张瑞红,李利强. 银杏提取物对冠心病患者脂质过氧化物作用的研究[J]. 中国微循环, 2004, 8(1):33-34.

(收稿日期:2019-11-26;修回日期:2020-06-26)

Suspension for Inhalation and Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization, on this basis, the children in the observation group were given aerosol inhalation of Ipratropium Bromide Solution for Inhalation. The children in the two groups were given medication according to their body weight (20 kg was taken as the dividing line), and they were continuously treated for 7 d, once every 6 h. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.59%, which was significantly higher than 75.68% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and OPN in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of PON1 in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The disappearance time of asthma, cough, wheezing and hospitalization stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (10.81% vs. 6.76%, $\chi^2 = 0.759$, $P > 0.05$). **Conclusion** Aerosol inhalation of budesonide combined with terbutaline and ipratropium bromide in the treatment of children with asthma can reduce the levels of serum inflammatory factors and OPN, increase the level of PON1, and shorten the relief time of clinical symptom and hospital stay.

Key words: children; moderate asthma; acute attack stage; aerosol inhalation; budesonide; terbutaline; ipratropium bromide; clinical efficacy; inflammatory factors

儿童哮喘为儿科常见疾病, 主要特征为慢性气道炎症和气道高反应性, 临床表现多为胸闷、气短、咳嗽、喘息等反复发作, 且在夜间或凌晨加剧, 根据其临床特征可分为急性发作期、慢性持续期、临床缓解期 3 个阶段^[1]。目前国内外儿童哮喘主要控制药物有吸入性糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、长效 β_2 受体激动剂等, 临床缓解药物有吸入性抗胆碱能药物、短效 β_2 受体激动剂、短效茶碱等^[2-3]。联合用药在儿童哮喘治疗中优势明显, 其中以糖皮质激素联合 β_2 受体激动剂为主, 但联合用药仍无法改善夜间治疗效果, 同时疾病易反复发作, 且长期使用 β_2 受体激动剂易产生耐受性^[4]。林冬丽等^[5]的研究证实, 对哮喘患儿使用 M 受体拮抗剂, 能有效阻断交感神经作用, 相对增强夜间副交感神经作用, 且对支气管平滑肌有较强舒张作用。基于此, 本研究中探讨了布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》^[6] 中急性发作期中度哮喘诊断标准; 年龄 3 ~ 14 岁; 入组前 1 个月内未使用全身糖皮质激素。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患儿监护人签署知情同意书。

排除标准: 其他原因诱发的呼吸系统疾病, 如咳嗽、胸闷、气短等; 合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全; 入组前 2 周内出现严重呼吸道感染、真菌感染、肺结核等严重全身感染; 对本研究拟用药物过敏; 治疗期间病情加重并发展为重度或危重度哮喘。

病例选择与分组: 选取医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的急性发作期中度哮喘患儿 148 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 74 例。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($n = 74$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 74$)

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量 (例)	
				< 20 kg	≥ 20 kg
观察组	43/31	6.64 $\pm$ 2.21	3.52 $\pm$ 2.16	40	34
对照组	39/35	7.05 $\pm$ 2.18	3.60 $\pm$ 2.33	38	36
χ^2/t 值	0.438	1.136	0.217	0.108	
P 值	0.508	0.258	0.829	0.742	

1.2 方法

两组患儿入组后均予常规治疗, 包括吸氧、抗感染、止咳化痰等, 同时均予 1.0 mg 吸入用布地奈德混悬液 (AstraZeneca Pty Ltd, 进口药品注册证号 H20140475, 规格为每支 2 mL: 1 mg), 体质量 < 20 kg 及 ≥ 20 kg 的患儿分别给予 2.5 mg 和 5.0 mg 硫酸特布他林雾化吸入用溶液 (AstraZeneca AB, 进口药品注册证号 H20140108, 规格为每支 2 mL: 5 mg)。在此基础上, 观察组体质量 < 20 kg 及 ≥ 20 kg 的患儿分别加用 0.25 mg 或 0.50 mg 吸入用异丙托溴铵溶液 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 进口药品注册证号 H20150159, 规格为按 $C_{20}H_{30}BrNO_3$ 计每支 2 mL: 0.5 mg)。两组均以雾化吸入方式给药, 给药频次均为每 6 h 1 次, 连续 7 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 抽取患儿空腹静脉血 5 mL, 离心, 分离得血清, 采用双抗酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、骨桥蛋白 (OPN)、对氧磷酶 1 (PON1) 水平。试剂盒均购自南京建成生物试剂公司, 按试剂盒说明书操作。统计患儿治疗后气喘、咳嗽、哮鸣音消失时间及住院时间。

疗效判定: 显效, 治疗 3 d 后临床症状 (咳嗽、咳痰、喘息、呼吸困难) 基本消失, 肺部听诊几乎听不到哮鸣音; 有效, 治疗 3 d 后临床症状明显减轻, 日常呼吸平

稳,肺部听诊哮鸣音明显减少,但剧烈活动仍有哮喘症状;无效,治疗 3 d 后临床症状无明显变化,需增加其他药物配合治疗或治疗 7 d 内临床症状反复发作。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患儿治疗期间口干、恶心呕吐、头晕头痛、腹痛腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 74$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	显效	好转	无效	总有效
观察组	56(75.68)	14(18.92)	4(5.41)	70(94.59)
对照组	34(45.95)	22(29.73)	18(24.32)	56(75.68)
χ^2 值				10.465
P 值				0.001

表 3 两组患儿炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{mol/L}, n = 74$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \mu\text{mol/L}, n = 74$)

组别	IL-6		IL-8		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	134.45 $\pm$ 124.43	78.10 $\pm$ 11.52*	116.65 $\pm$ 14.74	65.54 $\pm$ 12.33*	2.54 $\pm$ 1.06	1.20 $\pm$ 0.82*
对照组	135.06 $\pm$ 125.50	95.54 $\pm$ 12.84*	115.72 $\pm$ 14.86	78.94 $\pm$ 12.97*	2.43 $\pm$ 1.15	1.46 $\pm$ 0.69*
t 值	0.030	8.697	0.382	6.441	0.605	2.087
P 值	0.976	0.000	0.703	0.000	0.546	0.039

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患儿 OPN 及 PON1 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 74$)

Tab. 4 Comparison of OPN and PON1 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 74$)

组别	OPN(ng/L)		PON1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.84 $\pm$ 8.10	7.85 $\pm$ 2.25*	114.57 $\pm$ 20.14	129.98 $\pm$ 12.20*
对照组	12.57 $\pm$ 7.92	9.94 $\pm$ 3.01*	113.96 $\pm$ 20.23	119.97 $\pm$ 14.56*
t 值	0.205	4.784	0.184	4.533
P 值	0.838	0.000	0.854	0.000

3 讨论

哮喘是由多种细胞、细胞因子及炎症因子参与的呼吸系统炎症性疾病,同时具有明显遗传倾向,儿童易受环境、气候、过敏等因素影响,导致其哮喘发病率居高不下^[7]。儿童急性期哮喘是指突发哮喘相关症状或原有症状突

表 5 两组患儿临床症状恢复时间比较($\bar{X} \pm s, d, n = 74$)

Tab. 5 Comparison of recovery time of clinical symptom between the two groups ($\bar{X} \pm s, d, n = 74$)

组别	气喘消失	咳嗽消失	哮鸣音消失	住院时间
观察组	3.45 $\pm$ 1.44	5.42 $\pm$ 1.46	3.71 $\pm$ 1.09	5.69 $\pm$ 1.55
对照组	5.57 $\pm$ 1.62	7.11 $\pm$ 1.58	5.44 $\pm$ 1.25	7.12 $\pm$ 1.36
t 值	8.414	6.758	8.973	5.966
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n = 74$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	口干	恶心呕吐	头晕头痛	腹痛腹泻	合计
观察组	4(5.41)	2(2.70)	1(1.35)	1(1.35)	8(10.81)
对照组	2(2.70)	1(1.35)	2(2.70)	0(0)	5(6.76)
χ^2 值					0.759
P 值					0.384

然加剧,起病突然且进展较快,严重时会诱发气胸、脓气胸等。现阶段,尚未出台儿童哮喘根治性药物治疗方案,临床主张使用吸入性糖皮质激素与支气管扩张药物联用,常用药物为布地奈德联合特布他林,但两药联用夜间治疗效果欠佳,易反复发作^[8-9]。

布地奈德是非卤化糖皮质激素,无氟类糖皮质激素易导致的不良反应,且亲脂性较全身糖皮质激素强,局部抗炎活性高^[10]。特布他林为短效 β_2 受体激动剂,可松弛小气道平滑肌、降低血管通透性、改善肺功能,但长期用药会降低药物敏感性^[11]。异丙托溴铵为强效抗胆碱药物,对支气管平滑肌 M 受体有较高选择性,可强效松弛支气管平滑肌,且具有较高生物利用度^[12]。故本研究三药联用治疗儿童哮喘效果较好,与董淑红等^[13]的研究结果基本一致。

IL-6 作为机体炎症反应重要促炎细胞,在支气管哮喘中呈过度表达,刺激炎症细胞,增加 IL-8、TNF- α 细胞因子的分泌,从而加重了急性支气管哮喘症状^[14]。OPN 为在组织及细胞中分布较广的蛋白质,属 Th1 型免疫反应细胞因子,主要参与气道纤维化及炎症细胞的迁移,在哮喘患儿血清中呈高表达状态^[15]。OPN 主要与微血管、血管内皮改变性疾病有关,目前有 3 种异构体,哮喘患儿体内 PON1 水平相对较低,易出现脂质过氧化反应,从而引起气道炎症反应^[16]。本研究结果显示,三药联用能有效调节哮喘患儿体内 IL-6、IL-8、TNF- α 、OPN、PON1 水平,同时缩短患儿气喘、咳嗽、哮鸣音的消失时间及住院时间,且与两药联用相比未明显增加不良反应。

综上所述,布地奈德联合特布他林及异丙托溴铵雾化吸入治疗急性发作期中度儿童哮喘,能降低患儿血清炎症因子和 OPN 水平,升高 PON1 水平,缩短临床症状