

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.022

不同剂量布地奈德联合孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘疗效比较*

刘小菁¹, 陈艳艳², 薛白丽³

(1. 海南省万宁市妇幼保健院药剂科, 海南 万宁 572000; 2. 海南省万宁市人民医院儿科, 海南 万宁 571500; 3. 海南省文昌市人民医院药剂科, 海南 文昌 571300)

摘要:目的 探讨不同剂量布地奈德联合孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的临床疗效。方法 选取万宁市妇幼保健院2018年1月至2020年1月收治的支气管哮喘患儿106例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各53例。两组患儿均予孟鲁司特钠片口服,对照组、观察组患儿分别予低剂量(0.5 mg)、高剂量(1.0 mg)吸入用布地奈德混悬液雾化吸入。两组均连续治疗2周。结果 观察组总有效率为96.23%,显著高于对照组的84.91%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组治疗后的支气管管壁厚度与气管外径之比、气道壁横截面面积占气道总横截面面积的比例均显著降低,用力肺活量、第1秒用力呼气容积、呼气峰流速均显著增加,抗凝血酶Ⅲ水平显著降低,CD5抗原蛋白水平显著升高($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(9.43%比5.66%, $P > 0.05$)。结论 相对于低剂量,高剂量布地奈德治疗儿童支气管哮喘更有助于改善气道重塑及肺功能情况,减轻炎症反应。

关键词:布地奈德;孟鲁司特;剂量;儿童;支气管哮喘;气道重塑;呼吸功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R976

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)14-0095-04

Clinical Efficacy of Different Doses of Budesonide Combined with Montelukast in the Treatment of Children with Bronchial Asthma

LIU Xiaojing¹, CHEN Yanyan², XUE Baili³

(1. Department of Pharmacy, Wanning Maternal and Child Health Hospital, Wanning, Hainan, China 572000; 2. Department of Pediatrics, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan, China 571500; 3. Department of Pharmacy, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China 571300)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of different doses of budesonide combined with montelukast in the treatment of children with bronchial asthma. **Methods** A total of 106 children with bronchial asthma treated in the Wanning Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the control group and the

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200154]。

第一作者:刘小菁,女,大学本科,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)liuxiaojing8075@163.com。

术烯醇、莪术二酮、莪术醇、吉马酮、 β -榄香烯含量降低,可能是由于加工工艺不完善,导致有效成分流失,后续应将温郁金药材醋制工艺优化作为重点发展方向之一。

综上所述,本研究中建立的检测温郁金药材醋制加工前后莪术二酮、莪术醇、莪术烯醇、吉马酮、 β -榄香烯含量变化的HPLC法,具有检测速度快、重复性良好和稳定性高等优势,可对温郁金药材醋制加工进行质量控制。醋制是提升温郁金饮片有效成分的良好方案,可作为温郁金药材产地规范化加工发展的参考方向,但应进一步优化此工艺,同时避免加工过程中温郁金饮片有效成分的流失。

参考文献

- [1] 周爱珍,程斌,陈玉婷. 温郁金加工前后莪术二酮、莪术醇和吉马酮的含量差异研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2377-2379.
- [2] 袁玮,秦宇雯,陆兔林,等. 温郁金、温莪术、片姜黄饮片的炮制工艺沿革及现代研究[J]. 中草药,2018,49(5):1192-1200.
- [3] 黄显芬. 中药五味子醋制前后主要有效成分的变化规律[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(22):116-117.
- [4] 周爱珍,鲍珍贝,程斌,等. 温郁金中5种成分的含量测定及

其产地加工方法优化[J]. 中国药房,2019,30(3):99-104.

- [5] XIAO B, JIE D, YAN M, et al. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of five isoflavonoids and seven neurochemicals in rat brain dialysate and its application to a pharmacological study[J]. Journal of Separation Science, 2019, 41(11):2321-2330.
- [6] 卢辛成,蒋剑春,孙康,等. 热解工艺对木醋液制备及性质的影响[J]. 林产化学与工业,2018,38(5):61-69.
- [7] 童黄锦. 温郁金不同饮片化痰止咳效应物质及作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [8] 汪国玉,张蕾,耿亚迪,等. β -榄香烯诱导人结肠癌细胞DLD-1的增殖抑制和凋亡研究[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(4):491-497.
- [9] 赵志梅,张立杰,夏天,等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. 药物评价研究,2017,40(1):119-124.
- [10] 马银宇,卢金清,彭博. HS-SPME-GC-MS分析温郁金不同炮制品的挥发性成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):144-149.

(收稿日期:2021-08-16;修回日期:2022-01-12)

observation group by the random number table method, with 53 cases in each group. The children in the two groups were given with Montelukast Sodium Tablets orally, and the children in the control group and the observation group were inhaled with low - dose (0.5 mg) and high - dose (1.0 mg) Budesonide Suspension for Inhalation respectively. Both groups were continuously treated for two weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.23%, which was significantly higher than 84.91% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the ratio of bronchial tube wall thickness to the tracheal outer diameter (WT%), the ratio of airway wall cross - sectional area to the total airway cross - sectional area (WA%) in the observation group were significantly lower, the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and peak expiratory flow rate (PEFR) were significantly higher, the level of serum anticoagulant enzyme Ⅲ (AT - Ⅲ) was significantly lower, and the level of CD5 antigen protein (CD5L) was significantly increased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (9.43% vs. 5.66%, $P > 0.05$). **Conclusion** Compared with low - dose budesonide, high - dose budesonide is more helpful to improve airway remodeling and pulmonary function in children with bronchial asthma, and reduce the inflammatory response.

Key words: budesonide; montelukast; dose; children; bronchial asthma; airway remodeling; respiratory function; clinical efficacy

儿童为支气管哮喘常见发病群体,当前,我国儿童支气管哮喘发病率呈逐年升高趋势,威胁患儿生命健康^[1-2],治疗的关键在于消除或减轻气道炎症,降低气道高反应性,改善气道重塑^[3-4]。既往临床多使用孟鲁司特缓解临床症状,改善肺功能,但疗效欠佳^[5]。近年来,糖皮质激素在抑制气道炎性反应、降低气道高反应性方面取得了一定效果,其中以布地奈德雾化吸入疗效最显著。但临床关于不同剂量布地奈德对儿童支气管哮喘气道重塑的影响尚存争议^[6],故本研究中对此展开探讨,旨在为临床用药提供参考。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标准并确诊^[7];年龄 ≤ 12 岁;近30 d内无糖皮质激素类药物、抗胆碱能药物及长效 β_2 受体激动剂治疗史;生命体征平稳。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他过敏性疾病;存在智力障碍或精神疾病史;近60 d内发生过呼吸道感染;脏器功能受损严重。

病例选择与分组:选取万宁市妇幼保健院2018年1月至2020年1月收治的支气管哮喘患儿106例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各53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($n = 53$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ($n = 53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	发作频率 ($\bar{X} \pm s$,次/周)
观察组	27/26	6.95 $\pm$ 1.52	6.84 $\pm$ 2.11	5.94 $\pm$ 2.15
对照组	26/27	6.83 $\pm$ 1.16	6.47 $\pm$ 2.33	6.11 $\pm$ 2.06
χ^2/t 值	0.037	0.456	0.856	0.415
P 值	0.845	0.648	0.393	0.678

1.2 方法

两组患儿均予孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130047,规格为每片10 mg)口服,每次5 mg,每日1次。对照组、观察组患儿分别予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)0.5 mg、1.0 mg雾化吸入,每次12 min,每日2次。两组均连续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)气道重塑相关指标,采用SOMATOM Force高分辨CT测量支气管管壁外径(D)、内径(L)及气道腔面积(A_i)、气道总横截面面积(A_0),计算气道壁厚度(T), $T = (L - D) / 2$; T 占 D 的百分比(WT%) = $T / D \times 100\%$;气道壁面积(WA), $WA = A_0 - A_i$;气道壁面积占气道总横截面面积的比例(WA%), $WA\% = WA / A_0 \times 100\%$ ^[7]。2)肺功能指标,采用肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEFR)。3)实验室指标,采用全自动生化分析仪,以酶联免疫吸附法测定患儿治疗前后血清抗凝血酶Ⅲ(AT - Ⅲ)、CD5抗原蛋白(CD5L)水平。

疗效判定^[8]:显效,夜间不再发作,胸闷、喘息等临床症状消失,每周日间药物使用 ≤ 1 次;有效,每晚发作次数 ≤ 3 次,日常活动有一定受限,临床症状减轻,每周日间药物使用 ≤ 3 次;无效,临床症状无变化,或有加重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患儿治疗期间胸痛、皮疹、支气管痉挛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,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采取配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 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(%), $n = 53$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(58.49)	20(37.74)	2(3.77)	51(96.23)
对照组	20(37.74)	25(47.17)	8(15.09)	45(84.91)
χ^2 值				3.975
P 值				0.046

表3 两组患儿气道重塑情况比较($\bar{X} \pm s$, %, $n = 53$)

Tab. 3 Comparison of airway remodeling between the two groups ($\bar{X} \pm s$, %, $n = 53$)

组别	WT%		WA%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28.82 $\pm$ 6.51	22.42 $\pm$ 4.31*	70.49 $\pm$ 6.06	60.20 $\pm$ 5.02*
对照组	28.79 $\pm$ 6.06	25.14 $\pm$ 4.39*	70.48 $\pm$ 6.05	66.31 $\pm$ 5.03*
t 值	0.024	3.218	0.008	6.259
P 值	0.980	0.001	0.993	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患儿肺功能比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 4 Comparison of pulmonary function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	FVC(L)		FEV ₁ (L)		PEFR(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.11 $\pm$ 0.42	3.96 $\pm$ 0.71*	1.39 $\pm$ 0.51	2.69 $\pm$ 0.74*	3.46 $\pm$ 1.48	5.08 $\pm$ 2.08*
对照组	2.09 $\pm$ 0.46	2.41 $\pm$ 0.35*	1.45 $\pm$ 0.63	1.88 $\pm$ 0.69*	3.87 $\pm$ 1.57	4.22 $\pm$ 1.11*
t 值	0.233	14.255	0.538	5.828	1.383	2.655
P 值	0.815	0.000	0.591	0.000	0.169	0.009

表5 两组患儿AT-Ⅲ和CD5L水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 5 Comparison of AT-Ⅲ and CD5L levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	AT-Ⅲ(μ g/L)		CD5L(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	458.16 $\pm$ 20.11	413.25 $\pm$ 12.06*	166.44 $\pm$ 18.06	184.77 $\pm$ 10.22*
对照组	457.83 $\pm$ 20.15	426.98 $\pm$ 18.47*	165.94 $\pm$ 17.96	172.41 $\pm$ 11.41*
t 值	0.084	4.531	0.142	5.874
P 值	0.932	0.000	0.886	0.000

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n = 53$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 53$]

组别	胸痛	皮疹	支气管痉挛	合计
观察组	1(1.89)	2(3.77)	2(3.77)	5(9.43)
对照组	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	3(5.66)
χ^2 值				0.540
P 值				0.462

3 讨论

支气管哮喘会引起呼吸道的功能性改变,严重时

会改变气道结构,即为气道重塑^[9]。气道重塑会导致机体出现不可逆的气流阻塞和持续性的气道高反应性。气道重塑或为顽固性哮喘的病理学基础,故及时有效、安全的干预措施对于保障支气管哮喘患者的生活质量十分关键^[10]。既往临床针对支气管哮喘患儿多给予常规化痰止咳、抗病毒药、抗生素等治疗,同时配合孟鲁司特干预,但对患者气道重塑的改善不明显^[11]。近年来,临床多采用孟鲁司特联合布地奈德雾化吸入疗法,对气道重塑有一定改善,但后者的用药剂量尚存争议^[12]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,表明高剂量布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管哮喘疗效较低剂量更佳。这与吴小雄等^[13]的研究结果相似。究其原因,低剂量布地奈德在局部气道处难以在较短时间内达到激活非基因途径的有效浓度,故疗效欠佳,且高剂量布地奈德可有效降低血管壁通透性,收缩气道黏膜血管,雾化吸入时能快速缓解气道黏膜充血性水肿,有效缓解胸闷、气喘等临床症状,提高疗效。

本研究结果显示,观察组治疗后的WT%和WA%均明显低于对照组,提示高剂量布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿的气道重塑有积极影响。吴晓虞等^[14]的研究结果表明,重度哮喘患者的WT%及WA%均高于中、轻度哮喘患者,提示WT%及WA%可作为哮喘患者气管壁增厚程度的重要观察指标。儿童支气管哮喘是由多种细胞及细胞组分引起的慢性气道炎症,气道在炎症因子的长期刺激下,会增高气道反应性,引起气管出现特征性改变,如支气管壁增厚等,导致气道重塑^[15],进而加重夜间咳嗽、气喘及胸闷等临床症状。多种炎性介质、细胞因子参与了气道重塑,且气道重塑仅能通过形态学方法评估^[16]。但也有学者提出,形态学方法虽可评估气道重塑,但无法准确判断支气管壁增厚程度^[17]。随着临床影像学技术的飞速发展,高分辨率CT判断支气管壁增厚程度价值升高^[18]。高剂量布地奈德雾化吸入治疗有助于控制支气管哮喘患儿的临床症状,缓解气道高反应性,有效抑制炎症因子水平,降低气管壁增厚程度,从而改善气道重塑。

本研究结果显示,观察组治疗后的FVC, FEV₁, PEFR均明显高于对照组,提示高剂量布地奈德雾化吸入治疗可改善支气管哮喘患儿的肺功能,与既往报道^[19]相似,证实本研究结果有一定的可靠性。治疗小儿支气管哮喘应以解除气流受限、促进肺功能恢复为主^[20]。既往临床采用孟鲁司特抑制支气管痉挛、预防气道嗜酸性粒细胞浸润,而高剂量布地奈德可在快速平喘的同时恢复肺功能。AT-Ⅲ及CD5L均为小儿哮喘常见的生物标志物。AT-Ⅲ为巨核细胞、肝脏细胞及血管内皮细胞合成的糖蛋白,参与人体凝血及抗凝作用,小

儿支气管哮喘多表现为慢性缺氧状态,会损伤血管内皮细胞,引起血管内皮细胞功能紊乱,释放大量的AT-Ⅲ。CD5L是炎症细胞功能调节因子,能维持免疫细胞亚群的稳定性,参与抵抗外界抗原入侵,可评估小儿支气管哮喘病情发展及预后效果。观察组患儿治疗后的AT-Ⅲ水平明显低于对照组,CD5L水平明显高于对照组,提示高剂量布地奈德可在较短时间内提高药物抗炎作用,抑制免疫反应,有效减少AT-Ⅲ释放,并提高CD5L水平,改善患者临床症状,提高疗效。

本研究中,观察组不良反应发生率略高于对照组,表明高剂量布地奈德雾化吸入治疗会增加不良反应发生风险,但两组无明显差异,或与本研究所选样本量太小有关。研究发现,布地奈德不良反应发生率与用药剂量呈正相关^[21]。布地奈德为局部高效抗炎糖皮质激素类药物,可减少过敏活性介质的释放,抑制免疫反应,对支气管哮喘、支气管炎等疾病有明显的疗效,但长期使用糖皮质激素类药物会引起皮疹、皮炎及支气管痉挛等不良反应;且高剂量用药会抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,增加不良反应发生风险,故临床应用布地奈德治疗小儿支气管哮喘时,需结合患儿实际病情控制剂量,做到合理用药。

综上所述,高剂量布地奈德治疗小儿支气管哮喘对患儿气道重塑有一定积极影响,可改善肺功能,提升其生活质量。但长期高剂量用药会增加不良反应发生风险,临床需注意。本研究也存在一定局限性,如所选样本量过小,今后可适当扩大样本量进行深入研究,以获得更佳用药方案。

参考文献

- [1] 郭 赞,苏维维,冬 梅,等. 无锡地区儿童支气管哮喘流行病学调查及其与空气质量的相关性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(4):271-274.
- [2] 刘亚昆,杨 颖,苟旭蕾,等. 北京市大兴区0~14岁小儿过敏性支气管哮喘流行病学特征及影响因素分析[J]. 河北医药,2020,42(11):1739-1742.
- [3] 冯 博,黄 学,庞学问,等. 金荞麦胶囊联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗儿童支气管哮喘临床疗效研究[J]. 中国药业,2021,30(7):46-48.
- [4] RAHMAN MA, CHAKRABORTY R, FERDOUSI KR, et al. New therapeutic approach to treat allergic rhinitis & bronchial asthma, considering these two as one united airway disease[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(1):216-221.
- [5] 郭 青,沈照波,孙晓敏,等. 肥浆型磷脂酶A2多态性与儿童支气管哮喘发生及孟鲁司特疗效的相关性[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(2):155-160.
- [6] CHEN WQ, XIE ZZ, WANG X, et al. Influences of pon1 on airway inflammation and remodeling in bronchial asthma[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1):793-805.
- [7] 张建梅,张粉霞,加 妍,等. 支原体肺炎患儿接受顺尔宁联合丙卡特罗治疗后的气道重塑、炎症反应的评估[J]. 海南医学院学报,2016,22(17):1983-1988.
- [8] 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. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [9] LIU MW, LIU R, WU HY, et al. Atorvastatin has a protective effect in a mouse model of bronchial asthma through regulating tissue transglutaminase and triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2):917-930.
- [10] FEHRENBACH H, WAGNER C, WEGMANN M. Airway remodeling in asthma: what really matters[J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(3):551-569.
- [11] 潘 彬,孙 建,郑鹏城,等. 孟鲁司特联合糖皮质激素对支气管哮喘患者血清MPO、ENO₁水平及肺功能的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版),2021,22(2):226-230.
- [12] 庞 博,高栋梁,王 琴. 多索茶碱静滴联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗支气管哮喘的效果及其对患者血气分析指标的影响[J]. 贵州医药,2021,45(1):41-42.
- [13] 吴小雄,林兆茂. 不同剂量布地奈德混悬液雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效及安全性对比[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(7):96-97.
- [14] 吴晓度,何六涛,陈华春. 高分辨螺旋CT对不同严重程度哮喘患者的气道结构和炎症水平的评估价值[J]. 浙江医学,2018,40(6):643-664.
- [15] LANZA GM, JENKINS J, SCHMIEDER AH, et al. Anti-angiogenic nanotherapy inhibits airway remodeling and hyper-responsiveness of dust mite triggered asthma in the brown norway rat[J]. Theranostics, 2017, 7(2):377-389.
- [16] YE L, YAN M, JIAN W, et al. Effects of microRNA-19b on airway remodeling, airway inflammation and degree of oxidative stress by targeting TSLP through the Stat3 signaling pathway in a mouse model of asthma[J]. Oncotarget, 2017, 8(29):47533-47546.
- [17] 夏亭亭,赖政道,尤晓婷,等. 低剂量CT扫描对COPD及哮喘患者近端气道重塑的对比研究[J]. 临床放射学杂志,2017,36(1):49-53.
- [18] 杨晓桐,成孟瑜. 高分辨率CT在评价支气管哮喘患者气道重塑与病情程度中的作用[J]. 实用医学影像杂志,2018,19(4):338-339.
- [19] 陈翠林,冯军军. 大剂量布地奈德对哮喘急性发作患儿哮喘症状控制时间及肺功能的影响[J]. 中国药物与临床,2020,20(17):2937-2939.
- [20] 蒋卡丽,汤建梅,黄丽萍. FeNO检测在儿童支气管哮喘吸入性糖皮质激素治疗剂量调整中的作用[J]. 广州医科大学学报,2021,49(1):78-84.
- [21] JENKINS CR, ERIKSSON G, BATEMAN ED, et al. Efficacy of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1):65.

(收稿日期:2021-08-07;修回日期:2021-12-23)