

## 丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的临床研究

李 凌, 张志红, 张惠琴, 王爱丽, 张月萍\*

第四军医大学第一附属医院 儿科, 陕西 西安 710000

**摘要:**目的 探讨丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合吸入用布地奈德混悬液治疗小儿支气管哮喘的临床疗效。方法 选取2015年1月—2016年1月在第四军医大学第一附属医院治疗的支气管哮喘患儿96例作为研究对象,利用随机数字表法将患儿分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液,0.5 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂,2 撤/次,2次/d。两组患儿均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组肺功能、血气指标和炎症因子情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为83.3%、95.8%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组呼气峰流速值(PEF)、1 s用力呼气容积( $FEV_1$ )、呼气高峰流量(PEFR)和 $FEV_1$ /用力肺活量(FVC)均明显上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血氧分压( $PaO_2$ )和酸碱度(pH)值均显著上升,二氧化碳分压( $PaCO_2$ )均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素8(IL-8)和白细胞介素13(IL-13)水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合吸入用布地奈德混悬液治疗小儿支气管哮喘具有较好的疗效,可改善肺功能,缓解炎症反应,具有一定临床推广应用价值。

**关键词:** 丙酸氟替卡松吸入气雾剂;吸入用布地奈德混悬液;小儿支气管哮喘;肺功能;血气指标;炎症因子

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)10 - 1899 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.019

## Clinical study on fluticasone propionate combined with budesonide in treatment of bronchial asthma in children

LI Ling, ZHANG Zhi-hong, ZHANG Zhi-qin, WANG Ai-li, ZHANG Yue-ping

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol combined with Budesonide Suspension for inhalation in treatment of bronchial asthma in children. **Methods** Children (96 cases) with bronchial asthma in the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University from January 2015 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Children in the control group were nebulization inhalation administered with Budesonide Suspension for inhalation, 0.5 mg/time, twice daily. Children in the treatment group were inhalation administered with Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol on the basis of the control group, 2 presses/time, twice daily. Children in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lung function, blood gas indexes, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.3% and 95.8%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PEF,  $FEV_1$ , PEFR, and  $FEV_1$ /FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $PaO_2$  and pH value in two groups were significantly increased, but the  $PaCO_2$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational

收稿日期: 2017-04-25

作者简介: 李 凌, 男, 安徽人, 硕士, 住院医师, 主要研究方向为儿童呼吸系统。Tel: (029)65851526 E-mail: mmm3www@163.com

\*通信简介 张月萍(1965—), 女, 主任医师, 博士, 主要研究方向: 慢性咳嗽和哮喘、急慢性腹泻、功能性便秘、腹痛、抽动障碍、新生儿呼吸系统疾病以及中西医结合治疗小儿反复呼吸道感染。E-mail: ypzhang@fimmu.edu.cn

indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-4, IL-8, and IL-13 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol combined with Budesonide Suspension for inhalation has clinical curative effect in treatment of bronchial asthma in children, can improve lung function, and relieve inflammation reaction, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol; Budesonide Suspension for inhalation; bronchial asthma in children; lung function; blood gas index; inflammatory factor

小儿支气管哮喘是一种儿科常见的慢性气管炎，主要由肥大细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等参与，可导致患儿出现气促、反复发作的喘息等症状，不及时有效治疗可导致患儿死亡<sup>[1-3]</sup>。布地奈德可有效改善哮喘患儿肺部功能，对于缓解患儿症状具有重要意义<sup>[4]</sup>。丙酸氟替卡松为常用的糖皮质激素类药物，具有强大的抗过敏和局部抗炎活性，可有效提高哮喘症状的控制，并减少其他药物的使用量<sup>[5]</sup>。本研究对 2015 年 1 月—2016 年 1 月在第四军医大学第一附属医院治疗的支气管哮喘患儿 96 例采用丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘，取得了较好的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在第四军医大学第一附属医院治疗的支气管哮喘患儿 96 例作为研究对象。其中男 46 例，女 50 例；年龄 3~14 岁，平均  $(6.1 \pm 1.2)$  岁；病程 0.1~3 年，平均  $(2.1 \pm 0.6)$  年；在支气管哮喘分级中，轻、中、重度哮喘分别为 45、38、13 例。

纳入标准：(1) 年龄在 3~14 岁的患儿；(2) 根据中华医学会制定的《支气管哮喘防治指南》<sup>[6]</sup> 中相关诊断标准，确诊为急性期小儿支气管哮喘的患儿；(3) 经医院伦理委员会批准，且监护人同意参与和配合本研究，并签署知情同意书的患儿。

排除标准：(1) 在参加本研究的 3 个月内接受过其他激素类药物治疗的患儿；(2) 同时患有其他的严重感染或呼吸道疾病的患儿；(3) 对药物严重过敏的患儿。

### 1.2 分组和治疗方法

利用随机数字表法将患儿分为对照组和治疗组，每组各 48 例。对照组男 24 例，女 24 例；年龄 3~14 岁，平均  $(6.5 \pm 1.3)$  岁；病程 0.1~3 年，平均  $(2.4 \pm 0.7)$  年；在支气管哮喘分级中，轻、中、重度哮喘分别为 23、19、6 例。治疗组男 22 例，女

26 例；年龄 3~14 岁，平均  $(6.0 \pm 1.1)$  岁；病程 0.1~3 年，平均  $(2.0 \pm 0.6)$  年；在支气管哮喘分级中，轻、中、重度哮喘分别为 22、19、7 例。两组患儿年龄、性别、平均病程和分级情况等一般情况比较，差异均无统计学意义，具有可比性。

对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液（阿斯利康公司生产，规格 2 mL : 1 mg，产品批号 98079214），0.5 mg/次，2 次/d。治疗组在对照组基础上吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂（葛兰素史克制药有限公司生产，规格 50  $\mu$ g/揆，产品批号 98082123），2 揆/次，2 次/d。两组患儿均连续治疗 12 周。

### 1.3 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>

显效：患儿哮喘症状均完全消失，或上述哮喘症状为间歇性发作，但不需要给药治疗能够自行缓解，且患儿 1 s 用力呼气容积 ( $FEV_1$ ) 大于预计值 80%，呼气峰流速值 (PEF) 变异率  $< 20\%$ ；改善：患儿哮喘症状基本消失，且患儿  $FEV_1$  为预计值的 60%~80%，PEF 变异率为 20%~30%；无效：患儿症状无明显改善甚至有加重趋势。

总有效率 = (显效 + 改善) / 总例数

### 1.4 检测指标

**1.4.1 肺功能评价** 治疗前后使用日本岛津 KL-09 型肺功能检测仪检测各组患儿  $FEV_1$ 、呼气高峰流量 (PEFR)、PEF，计算  $FEV_1$ /用力肺活量 (FVC)。

**1.4.2 血气指标检测** 治疗前后分别使用全自动血气分析仪对患儿血氧分压 ( $PaO_2$ )、二氧化碳分压 ( $PaCO_2$ ) 和酸碱度 (pH 值) 进行检测。

**1.4.3 血清炎症因子检测** 治疗前后分别抽取患儿静脉血，采用酶联免疫吸附试验法对其中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 8 (IL-8) 及白细胞介素 13 (IL-13) 水平进行检测，所用试剂盒均购自武汉博士德生物科技有限公司。

### 1.5 不良反应观察

治疗期间对各组患儿发生的不良反应情况进行

密切观察,若出现严重不良反应,则需要立即停药,并给予对症治疗。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行分析,以率表示计数资料,采用  $\chi^2$  检验,  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料,采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 21 例,改善 19 例,总有效率为 83.3%; 治疗组显效 28 例,改善 18 例,总有效率为 95.8%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肺功能比较

治疗后,两组 PEF、FEV<sub>1</sub>、PEFR 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均明显上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血气指标比较

治疗后, 两组 PaO<sub>2</sub> 和 pH 值均显著上升, 而两组 PaCO<sub>2</sub> 均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-4、IL-8 和 IL-13 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	改善/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	21	19	8	83.3
治疗	48	28	18	2	95.8*

与对照组比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 2 Comparison on lung function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	PEF/(L·s <sup>-1</sup> )	FEV <sub>1</sub> /L	PEFR/(L·s <sup>-1</sup> )	FEV <sub>1</sub> /FVC/%
对照	治疗前	4.16 ± 1.12	1.61 ± 0.24	1.31 ± 0.18	53.11 ± 8.71
	治疗后	5.13 ± 1.21*	2.13 ± 0.31*	2.93 ± 0.36*	58.23 ± 8.63*
治疗	治疗前	4.26 ± 1.06	1.63 ± 0.21	1.36 ± 0.17	53.81 ± 8.44
	治疗后	6.33 ± 1.43* <sup>▲</sup>	2.71 ± 0.35* <sup>▲</sup>	3.73 ± 0.44* <sup>▲</sup>	64.24 ± 9.53* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血气指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	PaO <sub>2</sub> /mmHg	PaCO <sub>2</sub> /mmHg	pH 值
对照	治疗前	60.9 ± 6.2	47.1 ± 3.8	7.22 ± 0.12
	治疗后	69.1 ± 6.6*	36.9 ± 3.1*	7.29 ± 0.17*
治疗	治疗前	61.1 ± 5.9	48.1 ± 3.7	7.23 ± 0.13
	治疗后	81.4 ± 7.7* <sup>▲</sup>	29.3 ± 2.2* <sup>▲</sup>	7.39 ± 0.19* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$  (1 mmHg = 133 Pa)  
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 4 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-4/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-13/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	1.97±0.46	168.2±18.3	55.5±15.2	216.4±33.6	9.5±2.2
	治疗后	1.22±0.33*	105.4±9.5*	47.7±12.3*	143.8±18.7*	7.2±1.4*
治疗	治疗前	1.93±0.42	169.3±18.5	56.3±14.3	211.3±32.2	10.1±2.2
	治疗后	0.82±0.24* <sup>▲</sup>	85.4±8.4* <sup>▲</sup>	39.4±11.2* <sup>▲</sup>	121.3±15.1* <sup>▲</sup>	5.4±1.3* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 各组患儿不良反应观察

各组患儿均未出现严重不良反应, 对照组中出现 2 例恶心呕吐等胃肠道反应、1 例皮疹的不良反应, 总不良反应发生率为 6.3%。治疗组中出现 3 例恶心呕吐等胃肠道反应、1 例皮疹的不良反应, 总不良反应发生率为 8.3%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

小儿支气管哮喘主要是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞以及淋巴细胞等多类型炎性细胞参与的一种气道慢性炎性疾病, 急性发作时患儿支气管平滑肌产生剧烈痉挛, 毛细血管的通透性增加, 气道腺体分泌增多, 加重气道阻塞, 最终导致呼吸困难<sup>[1, 8]</sup>。丙酸氟替卡松是临床常用的新一代糖皮质激素, 具有高脂溶性、对受体具有较高亲和力等特点, 在气道局部可产生较强的抗炎活性, 是国外防治小儿支气管哮喘最常用药物之一<sup>[9-10]</sup>。布地奈德则是治疗小儿哮喘常用的一种吸入型肾上腺皮质激素, 可对炎症因子的合成产生较强的抑制活性, 还能够有效抑制机体嗜酸细胞的活化及趋化, 减少呼吸道微血管渗漏, 降低患儿气道的高反应性, 最终发挥抗炎作用<sup>[11]</sup>。国内外对丙酸氟替卡松与布地奈德联合用药展开了部分研究, 结果显示, 在包括成人哮喘在内的多种呼吸系统疾病的治疗中, 两种激素类药物的联合用药治疗方法较单一用药具有更好的疗效<sup>[12-13]</sup>, 但其未观察研究对象的血清炎症因子变化情况, 且研究并未针对小儿哮喘的治疗, 上述问题均可能影响该用药方法的推广。为此, 本研究采用丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘, 并对患儿肺部功能、血气指标和炎症因子水平的变化情况展开探讨, 并得到了较为科学的结果, 为该疾病的治疗提供了一定的参考。

本研究结果表明, 治疗组总有效率均明显高于对照组, 提示丙酸氟替卡松的使用可明显提高治疗

效果。PEF、FEV<sub>1</sub>、PEFR 及 FEV<sub>1</sub>/FVC 均能够有效反映出哮喘患儿的肺功能, 是用于评价该疾病的常用指标; PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 和 pH 值则能够有效反映出机体的缺氧和缺氧程度。此外, 由于哮喘实质性是一种炎症反应, 并由嗜酸性粒细胞、肥大细胞以及淋巴细胞等多类型炎性细胞参与, 故在疾病进展过程中上述细胞大量合成并释放 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-4、IL-8、IL-13 等炎症因子, 并引发炎症级联效应, 进一步加剧疾病的恶化。因此, 通过检测患儿血清上述炎症因子水平对于评价药物治疗的效果具有重要意义。在本研究中, 治疗后治疗组患儿肺功能、血气指标的改善情况均显著优于对照组, 提示丙酸氟替卡松联合布地奈德能够有效改善哮喘患儿的肺功能, 对其出现的缺氧症状和呼吸困难等亦具有较好的缓解作用<sup>[14]</sup>。此外, 本研究炎症因子水平检测结果显示, 治疗后, 治疗组 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-4、IL-8、IL-13 水平明显低于对照组, 提示加用丙酸氟替卡松能够有效地缓解和改善哮喘患儿炎症情况。

综上所述, 丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘具有较好的疗效, 可改善肺功能, 缓解炎症反应, 具有一定临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 贺娟梅, 李小荣, 李复红. 支气管哮喘流行病学观察以及危险因素分析 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(12): 1224-1227.
- [2] 孙慧媛, 孙瑞华, 张秀艳, 等. 基于临床流行病学的支气管哮喘慢性持续期证候特征研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4494-4498.
- [3] Kamekura R, Shigehara K, Miyajima S, et al. Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association of allergic rhinitis with bronchial asthma [J]. *Clin Immunol*, 2015, 158(2): 204-211.
- [4] 于超, 王斌全. 孟鲁司特联合布地奈德治疗过敏性

- 鼻炎-哮喘综合征临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11): 84-86.
- [5] 段武琼, 赵 斌, 田培军. 氟替卡松联合孟鲁司特钠对儿童支气管哮喘肺功能及细胞因子的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(16): 3279-3283.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(2): 132-138.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- [8] 韦晓燕. 小儿哮喘的治疗与护理研究进展 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(18): 11-12.
- [9] 穆亚宁, 康淑红, 焦爱萍, 等. 参贝北瓜膏联合丙酸氟替卡松治疗小儿哮喘合并过敏性鼻炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1417-1422.
- [10] Papi A, Price D, Sastre J, *et al.* Efficacy of fluticasone propionate/formoterol fumarate in the treatment of asthma: a pooled analysis [J]. *Respir Med*, 2015, 109(2): 208-217.
- [11] Lichtenstein G R. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(2): 358-370.
- [12] 覃善芳, 张庆团, 张 凯. 吸入性布地奈德、丙酸氟替卡松治疗 COPD 的临床疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6): 1014-1015.
- [13] 马金海, 刘 静, 刘 玢. 沙美特罗/丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗支气管哮喘 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(21): 1673-1674.
- [14] 师国强, 丁晨光. 支气管哮喘患者炎症因子水平与气道重构关系探讨 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(8): 86-88.