

不同剂量沙丁胺醇雾化治疗儿童支气管哮喘急性发作的临床研究

江瑞娟

安阳市第二人民医院 儿科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 观察不同剂量硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液雾化治疗儿童支气管哮喘急性发作的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 1 月—2020 年 1 月于安阳市第二人民医院就诊的 120 例支气管哮喘急性发作患儿, 采用随机数字表法将所有患儿分为低、中、高剂量组, 每组各 40 例。取硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液适量加生理盐水混合, 使用雾化器吸入, 低、中、高剂量组患儿分别每次 2、3、4 mL。3 组患儿均持续治疗 7 d。观察 3 组的临床疗效, 比较 3 组的炎症因子、免疫功能指标。**结果** 治疗后, 中剂量组患儿的总有效率 (97.50%) 显著高于低剂量组 (85.00%) 和高剂量组 (75.00%), 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组血清白细胞介素-6 (IL-6)、血清生长因子 β_1 (TGF- β_1)、C 反应蛋白 (CRP)、血小板压积 (PCT) 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 并且中剂量组血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平明显低于低剂量组和高剂量组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组血清表面抗原分化簇 3 受体 (CD3⁺)、表面抗原分化簇 4 受体 (CD4⁺) 水平上升, 表面抗原分化簇 8 受体 (CD8⁺) 水平下降 ($P < 0.05$); 中剂量组血清 CD3⁺、CD4⁺ 水平高于低剂量组和高剂量组, CD8⁺ 水平低于低剂量组和高剂量组 ($P < 0.05$)。**结论** 不同剂量沙丁胺醇雾化吸入能有效治疗儿童支气管哮喘急性发作, 改善患儿气道炎症, 增强免疫功能, 并且中剂量沙丁胺醇雾化吸入疗效较好, 不良反应发生率较低。

关键词: 硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液; 支气管哮喘急性发作; 炎症因子; 免疫功能

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0345-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.028

Clinical study on different doses of salbutamol atomization in treatment of acute attack of bronchial asthma in children

JIANG Rui-juan

Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of different doses of salbutamol atomization in treatment of acute attack of bronchial asthma in children. **Methods** Children (120 cases) with acute attack of bronchial asthma in children in the Second People's Hospital of Anyang from January 2018 to January 2020 were randomly divided into low, medium and high dose groups, and each group had 40 cases. Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution was mixed with normal saline, and inhaled with nebulizer, the children in low-dose, medium-dose and high-dose groups were given 2, 3, and 4 mL, respectively. Patients in three groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the inflammatory factor index and the immune function index in three groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of middle-dose group (97.50%) was significantly higher than that of low-dose group (85.00%) and high-dose group (75.00%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, TGF- β_1 , CRP, and PCT in three groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of IL-6, TGF- β_1 , CRP, and PCT in middle-dose group were significantly lower than those in low-dose group and high-dose group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CD3⁺ and CD4⁺ in three groups were increased, but the serum levels of CD8⁺ in three groups were decreased ($P < 0.05$). The serum levels of CD3⁺ and CD4⁺ in middle-dose group were higher than those in low-dose group and high-dose group, while the serum levels of CD8⁺ in middle-dose group was lower than those in low-dose group and high-dose group ($P < 0.05$). **Conclusion** Different doses of Salbutamol atomization inhalation has good clinical efficacy in the treatment of acute attack of bronchial asthma in children, which can effectively reduce the inflammatory reaction of children and enhance the immune function. Middle-dose salbutamol aerosol inhalation has better curative effect and lower incidence of adverse reactions.

Key words: Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution; acute attack of bronchial asthma; inflammatory factor; immune function

收稿日期: 2020-08-14

作者简介: 江瑞娟 (1984—), 女, 河南安阳人, 主治医师, 本科, 研究方向为儿童呼吸道疾病。E-mail: xiandaiyaowu10@163.com

支气管哮喘是临床常见的呼吸道疾病,遗传、空气污染、炎症、药物都可能引发支气管哮喘。支气管哮喘的主要症状为胸闷、喘息、咳嗽,急性发作时可能因为呼吸困难导致缺氧昏迷甚至猝死^[1]。儿童的免疫力较低,所以儿童支气管哮喘的发病率、致死率较高。儿童支气管哮喘急性发作时常用的治疗方法是通过雾化器吸入速效 β_2 受体激动剂,如沙丁胺醇。沙丁胺醇能扩张支气管,缓解气管痉挛,雾化吸入可以使药物快速到达支气管,在数分钟内发挥药效,且局部药物吸入能避免全身不良反应^[2]。但沙丁胺醇使用剂量过大时可能会出现头痛、心率过快、肌肉震颤等不良反应,还可能使患儿对药物上瘾^[3]。本研究探讨不同剂量沙丁胺醇雾化吸入对儿童支气管哮喘急性发作的临床疗效的差异。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月—2020 年 1 月于安阳市第二人民医院就诊的 120 例支气管哮喘急性发作患儿,其中男 59 例,女 61 例,平均年龄(10.65 ± 1.50)岁,平均病程(2.58 ± 1.15)d。

诊断标准:参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》中的标准^[4],临床上出现咳嗽、喘息、胸闷等症状,双肺听诊闻及哮鸣音,支气管舒张试验、支气管激发试验阳性。

纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)年龄 6~14 周岁,患儿监护人了解本研究情况并签订知情同意书。

排除标准:(1)对本研究药物有过敏反应和禁忌症;(2)合并与本研究无关的严重疾病,如先天性心脏病、肝肾功能障碍;(3)患儿 7 d 内使用过治疗支气管哮喘的药物,如糖皮质激素。

1.2 分组方法

采用随机数字表法将所有患儿分为低、中、高剂量组,每组各 40 例。其中低剂量组男性患儿 21 例,女性患儿 19 例,平均年龄(10.34 ± 1.56)岁,平均病程时间(2.45 ± 1.13)d。中剂量组男性患儿 20 例,女性患儿 20 例,平均年龄(10.90 ± 1.35)岁,平均病程时间(2.67 ± 1.04)d。高剂量组男性患儿 18 例,女性患儿 22 例,平均年龄(10.63 ± 1.42)岁,平均病程时间(2.59 ± 1.21)d。3 组患儿的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

所有患儿接受同样的基本治疗(糖皮质激素、

环境控制、哮喘防治教育)。取硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液(上海信谊金朱药业有限公司生产,规格 2.5 mL:2.5 mg,产品批号 1811086、1811095、1811101)适量加生理盐水混合,使用雾化器(上海晚成医疗器械有限公司,型号 CN-B-0201)吸入,低、中、高剂量组患儿分别每次 2、3、4 mL。3 组患儿均持续治疗 7 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

显效:患儿哮喘的临床症状消失,肺部啰音、哮鸣音消失。有效:患儿哮喘的临床症状改善,肺部啰音、哮鸣音减轻、减少。无效:患儿临床症状无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后抽取患儿肘部静脉血,采用酶联免疫法测定血清白细胞介素-6(IL-6)、血清生长因子 β_1 (TGF- β_1)、C 反应蛋白(CRP)、血小板压积(PCT)水平。试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司;使用赛默飞世尔科技(中国)有限公司 Attune NxT 流式细胞仪测定患儿血清表面抗原分化簇 3 受体(CD3⁺)、表面抗原分化簇 4 受体(CD4⁺)、表面抗原分化簇 8 受体(CD8⁺)水平。

1.6 不良反应观察

观察治疗后 3 组患儿头痛、口干、多汗、恶心等不良反应发生状况。

1.7 统计学方法

所有数据均由 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 F 检验,组间比较采用 LSD- t 检验,等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

治疗后,中剂量组患儿的总有效率(97.50%)显著高于低剂量组(85.00%)和高剂量组(75.00%),组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组炎症因子指标比较

治疗后,3 组血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平均明显下降($P < 0.05$),并且中剂量组血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平明显低于低剂量组和高剂量组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 3 组免疫功能指标比较

治疗后,3 组血清 CD3⁺、CD4⁺水平上升,CD8⁺水平下降($P < 0.05$);中剂量组血清 CD3⁺、CD4⁺水平高于低剂量组和高剂量组,CD8⁺水平低于低剂

量组和高剂量组 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 3组不良反应比较

治疗后, 中剂量组和高剂量组的不良反应发生

率高于低剂量组, 且高剂量组不良反应发生率也高于中剂量组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
低剂量	40	24	10	6	85.00
中剂量	40	36	3	1	97.50* [▲]
高剂量	40	18	12	10	75.00

与低剂量组比较: * $P < 0.05$; 与高剂量组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs low dosage group; [▲] $P < 0.05$ vs high dosage group

表2 3组血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on serum levels of IL-6, TGF- β_1 , CRP, and PCT among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β_1 /(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·mL ⁻¹)	PCT/(pg·mL ⁻¹)
低剂量	治疗前	25.46 $\pm$ 5.24	16.24 $\pm$ 5.56	24.95 $\pm$ 3.98	163.36 $\pm$ 27.40
	治疗后	16.44 $\pm$ 5.02*	11.75 $\pm$ 4.49*	14.42 $\pm$ 2.78*	124.60 $\pm$ 20.19*
中剂量	治疗前	26.86 $\pm$ 5.79	16.96 $\pm$ 5.60	25.15 $\pm$ 3.24	167.24 $\pm$ 26.83
	治疗后	12.47 $\pm$ 4.24* ^{▲#}	8.03 $\pm$ 3.85* ^{▲#}	6.34 $\pm$ 1.68* ^{▲#}	85.25 $\pm$ 16.74* ^{▲#}
高剂量	治疗前	25.68 $\pm$ 5.60	16.45 $\pm$ 5.83	25.06 $\pm$ 3.41	166.50 $\pm$ 27.58
	治疗后	20.61 $\pm$ 5.13*	13.68 $\pm$ 4.37*	20.25 $\pm$ 3.08*	148.83 $\pm$ 21.28*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与低剂量组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与高剂量组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs low dosage group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs high dosage group after treatment

表3 3组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on serum levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%
低剂量	治疗前	52.25 $\pm$ 9.20	27.68 $\pm$ 5.96	29.65 $\pm$ 4.18
	治疗后	64.35 $\pm$ 9.54*	35.25 $\pm$ 4.53*	23.39 $\pm$ 3.88*
中剂量	治疗前	52.82 $\pm$ 9.14	27.75 $\pm$ 5.57	29.26 $\pm$ 4.80
	治疗后	71.58 $\pm$ 9.79* ^{▲#}	38.08 $\pm$ 6.86* ^{▲#}	20.18 $\pm$ 3.02* ^{▲#}
高剂量	治疗前	52.43 $\pm$ 9.81	27.14 $\pm$ 5.40	30.35 $\pm$ 4.09
	治疗后	58.45 $\pm$ 9.37*	30.56 $\pm$ 4.45*	26.24 $\pm$ 4.73*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与低剂量组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与高剂量组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs low dosage group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs high dosage group after treatment

表4 3组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions among three groups

组别	n/例	头痛/例	口干/例	多汗/例	恶心/例	发生率/%
低剂量	40	0	0	0	1	2.50
中剂量	40	1	2	0	1	10.00*
高剂量	40	3	4	2	2	27.50* [▲]

与低剂量组比较: * $P < 0.05$; 与中剂量组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs low dosage group; [▲] $P < 0.05$ vs middle dosage group

3 讨论

近年来,因为空气质量的下降和雾霾天气的增多,儿童支气管哮喘的发病率不断上升,成为严重威胁儿童健康的重要疾病^[6]。支气管哮喘发病机制至今未明确,一般认为是由环境因素、遗传共同造成。据调查,直系血亲有支气管哮喘病史的人,其发病率远高于平均水平。粉尘、雾霾等致敏原可导致气道过敏,引起炎症反应,使嗜酸性细胞、T 淋巴细胞迅速增多,大量 IL-6、TGF- β_1 等炎症因子被释放入血,引起气道平滑肌收缩、气道黏液分泌增多、肺通气受阻,重度的气道炎症反应严重会导致支气管哮喘急性发作,气道炎症反应越严重,血液中 IL-6、TGF- β_1 水平越高。血液中 CRP、PCT 水平在支气管哮喘发作缓解期变化幅度较低,在支气管哮喘发作急性期时,气道炎症反应加剧,气道组织细胞出现较重的损伤,血液中 CRP、PCT 水平急剧上升^[7]。沙丁胺醇具有抗炎作用,能缓解慢性气道炎症^[8]。本研究结果表明,在治疗后 3 组患儿血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平均下降,炎症均有改善;治疗后中剂量组血清 IL-6、TGF- β_1 、CRP、PCT 水平明显低于低剂量组和高剂量组,表明中剂量沙丁胺醇对患儿的炎症改善程度高于低、高剂量。

支气管哮喘至今仍无有效根治方法,主要依靠机体免疫功能自愈,但儿童免疫力较低,防御能力差,患支气管哮喘后病情易拖延反复,大部分儿童随着年龄的增长,身体发育,免疫力提高,支气管哮喘自然痊愈,因此提高免疫功能对于治疗支气管哮喘具有重要作用。当支气管哮喘急性发作时,气道炎症反应加重,机体免疫应答反应增强,血液中 CD3⁺、CD4⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平上升^[9-11]。本研究表明,治疗后,3 个剂量组血清 CD3⁺、CD4⁺ 上升,CD8⁺ 下降 ($P < 0.05$);中剂量组血清 CD3⁺、CD4⁺ 高于低剂量组和高剂量组,CD8⁺ 低于低剂量组和高剂量组 ($P < 0.05$),提示中剂量沙丁胺醇对患儿免疫功能的改善程度高于低、高剂量。

β_2 受体在气道平滑肌细胞、肥大细胞等细胞的细胞膜上大量分布。沙丁胺醇是一种 β_2 受体激动剂,能与 β_2 受体结合并相互作用,激活兴奋性 G 蛋白,从而激活腺苷酸活化酶,腺苷酸活化酶能促使细胞内腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 向环磷酸腺苷 (cAMP) 转化,细胞内 cAMP 水平上升,cAMP 促使依赖蛋白激酶 (PKA) 脱磷酸激活,降低肌球蛋白轻链激酶 (MCLK) 活性,增强细胞钙泵作用,

使细胞内钙离子流失到细胞外,减轻气道平滑肌收缩,从而起到扩张气道,改善肺通气的作用^[12-13]。沙丁胺醇雾化吸入能通过呼吸道直接作用于肺部,进入肺泡后借助肺换气被肺毛细血管吸收,在数分钟内快速起效,起到急救的作用^[14]。在患儿支气管哮喘急性发作时,使用沙丁胺醇雾化吸入能及时缓解呼吸困难,停止气道痉挛,恢复机体供氧,同时雾化吸入与全身用药相比,药效作用于局部,避免了全身不良反应^[15-16]。本研究表明,中剂量组治疗的总有效率高于低、高剂量组,提示中小剂量沙丁胺醇对患儿的疗效优于大剂量,表明沙丁胺醇的作用机制复杂,其药效与剂量并不一定呈正相关。

沙丁胺醇在大剂量下会造成严重的不良反应,使 β_2 受体过度兴奋,导致心肌过度收缩、心率过快、血压升高,临床上表现为患者头痛、心悸、肌肉震颤。且 β_2 受体兴奋有增强细胞钙泵功能的作用,细胞钙泵可使细胞内钙离子外流和细胞内钾离子进入, β_2 受体过度兴奋会使机体血液内的钾离子大量流入细胞内,降低血钾浓度,引发低血钾症,临床上表现为患者肌无力、恶心呕吐^[17]。本研究表明高剂量组不良反应发生率大于低剂量组和中剂量组,提示沙丁胺醇雾化吸入剂量越大,不良反应越严重程度。

综上所述,不同剂量沙丁胺醇雾化吸入能有效治疗儿童支气管哮喘急性发作,改善患儿气道炎症,增强免疫功能,并且中剂量沙丁胺醇雾化吸入疗效较好,不良反应发生率较低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴涛. 北京市某医院 202 名支气管哮喘患者控制现状及影响因素分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [2] 马高原, 肖琼, 李喆. 喘舒片联合布地奈德与沙丁胺醇治疗支气管哮喘急性发作患儿症状的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 287-290.
- [3] 朱祥丰. 沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入对慢性阻塞性肺疾病炎症因子及肺功能的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(6): 714-715.
- [4] 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.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 130-131.
- [6] 刘传合. 我国儿童哮喘患病与诊治现状 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(1): 28-32.

- [7] 刘春红, 完艳勋. 血清 IL-4、hs-CRP、IL-17、IL-33 及 Ang-2 浓度变化在儿童支气管哮喘中的意义 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1035-1037, 1049.
- [8] 刘 菲. 左旋硫酸沙丁胺醇的抗炎作用及其机制研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [9] 马少康. 支气管哮喘患者外周血 CD3+、CD4+、CD8+、HLA-DR 细胞含量与疾病严重程度的关系研究 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(3): 38-39.
- [10] 孙 玉. 支气管哮喘患儿体内体液免疫与细胞免疫功能的变化探讨 [J]. 中国农村卫生, 2019, 11(2): 87-88.
- [11] 王 艳, 张 华, 关 丽, 等. 支气管哮喘患儿血清心肌酶及免疫功能水平检测及临床价值分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 316-318, 321.
- [12] 袁 江, 李 娟, 邓晓燕. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入佐治毛细支气管炎疗效观察 [J]. 首都食品与医药, 2019, 26(14): 63-64.
- [13] 罗燕军. 布地奈德联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果研究 [J]. 药品评价, 2020, 17(3): 63-64.
- [14] 魏 鹏, 武卫东, 李彦斌. 沙丁胺醇联合布地奈德氧气驱动雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作的效果研究 [J]. 中国急救医学, 2018, 38(z2): 159.
- [15] 张 京, 李 静, 周晓静. 沙丁胺醇雾化吸入联合孟鲁司特治疗小儿哮喘急性发作临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(12): 81-83.
- [16] 杨立娟, 田艳辉. 沙丁胺醇与硫酸镁联合雾化吸入治疗支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 289-292.
- [17] 吴乾东. 沙丁胺醇联合硫酸特布他林雾化吸入治疗小儿支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(3): 144-146.

[责任编辑 解学星]