

氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作的临床研究

刘友红, 焦贝蓓

河南科技大学第一附属医院 开元院区 儿科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作的临床效果。**方法** 选取2015年1月—2017年1月河南科技大学第一附属医院开元院区收治的哮喘急性发作患儿78例, 随机分成对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 1 mg/kg加入5%葡萄糖注射液100 mL, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注盐酸氨溴索注射液, 15 mg加入5%葡萄糖注射液100 mL, 2次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状体征缓解时间、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、FEV1/用力肺活量(FVC)值、呼出气一氧化氮(FeNO)水平、儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)和辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)比值。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为79.5%, 显著低于治疗组的94.9%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿喘息、咳嗽、气促、哮鸣音、湿罗音症状体征缓解时间比对照组显著缩短($P < 0.05$)。治疗后, 两组FEV1%、FEV1/FVC值和C-ACT评分均明显增加($P < 0.05$), FeNO水平显著下降($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些理化指标及C-ACT评分比对照组改善更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IFN- γ 浓度显著升高($P < 0.05$), 血清IL-4水平及外周血Th17/Treg比率显著降低($P < 0.05$), 且治疗组IFN- γ 、IL-4和Th17/Treg比对照组改善更明显($P < 0.05$)。**结论** 氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作疗效显著, 可迅速减轻患儿症状, 提高肺通气功能, 改善气道炎症, 缓解哮喘病情。

关键词: 盐酸氨溴索注射液; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠; 哮喘急性发作; 用力肺活量; 呼出气一氧化氮; 儿童哮喘控制测试; 辅助性T细胞17

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0115-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.026

Clinical study on ambroxol combined with methylprednisolone in treatment of acute asthma attack in children

LIU You-hong, JIAO Bei-bei

Department of Pediatrics, Kaiyuan District of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective to explore the clinical effect of ambroxol combined with methylprednisolone in treatment of acute asthma attack in children. **Methods** Children (78 cases) with acute asthma attack in Kaiyuan District of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology from January 2015 to January 2017 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Children in the control group were iv administered with Methylprednisolone Sodium Succinate for injection, 1 mg/kg added into 5% glucose injection 100 mL, once daily. Children in the treatment group were iv administered with Ambroxol Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 15 mg added into 5% glucose injection 100 mL, twice daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the relief time of symptoms and signs, FEV1%, FEV1/FVC, FeNO levels, C-ACT scores, IFN- γ , IL-4, and Th17/Treg ratios in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.5%, which was significantly lower than 94.9% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of wheezing, cough, shortness of breath, wheezing rale, and wet rales in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1%, FEV1/FVC, and C-ACT scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the FeNO levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these physical and chemical indexes and C-ACT scores in the treatment

收稿日期: 2018-04-19

作者简介: 刘友红(1982—), 女, 河南洛阳人, 主治医师, 硕士, 主要研究呼吸系统及神经系统疾病。E-mail: liuyouhongwe@163.com

group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IFN- γ concentration in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but serum IL-4 and Th17/Treg ratio of peripheral blood were significantly decreased ($P < 0.05$), and the IFN- γ , IL-4, Th17/Treg levels in treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Ambroxol combined with methylprednisolone has significant curative effect in treatment of acute asthma attack in children, can quickly relieve the symptoms, improve the pulmonary ventilation function, improve the airway inflammation, and alleviate asthma.

Key words: Ambroxol Hydrochloride Injection; Methylprednisolone Sodium Succinate for injection; acute asthma attack; FVC; FeNO; C-ACT; Th17

支气管哮喘是一种慢性气道疾病, 儿童时期最为常见, 哮喘急性发作期患儿以原有症状急剧加重或突然发生胸闷、咳嗽、喘息、气促等症状为主^[1]。急性发作支气管哮喘若处理不当, 可造成呼吸衰竭、肺部感染、酸碱失衡、心力衰竭等, 更甚者并发多脏器功能不全/衰竭、猝死等。目前临床对哮喘急性发作期的治疗手段以抗炎、平喘等为主, 可快速缓解患儿症状^[2]。甲泼尼龙属中效糖皮质激素, 具有强大抗炎、免疫抑制、提高中枢兴奋性、抗过敏等药理作用, 是治疗哮喘急性发作的一线药物^[3]。氨溴索是祛痰药, 具有抗氧化、抗炎、修复肺损伤、促进痰液稀释/排出等作用, 已广泛用于儿科呼吸系统疾病的治疗^[4]。因此, 本研究对儿童哮喘急性发作采取氨溴索联合甲泼尼龙进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月河南科技大学第一附属医院开元院区收治的 78 例哮喘急性发作患儿为研究对象, 均满足儿童哮喘急性发作诊断标准^[5]。其中男 43 例, 女 35 例; 年龄 6~12 岁, 平均年龄 (8.3 ± 1.4) 岁; 病情程度: 中度 49 例, 重度 29 例; 哮喘病程 6 个月~3 年, 平均病程 (1.3 ± 0.4) 年; 体质量 17.4~55.8 kg, 平均体质量 (25.1 ± 3.7) kg。

入选标准: 年龄 6~12 岁; 哮喘病程 ≥ 6 个月; 患儿及其监护人自愿受试, 签订知情同意书; 入院前 2 周内未有免疫抑制剂、糖皮质激素、祛痰药等相关药物使用史; 患儿依从性良好, 能积极配合肺功能、气道炎症等相关检查。

排除标准: 临床缓解期或慢性持续期哮喘者; 对多种药物过敏或过敏体质者; 喘息、气促等症状由心源性哮喘、支气管淋巴结结核、支气管异物等其他疾患所致者; 伴有心理焦虑、变应性鼻炎、胃食管反流或鼻窦病变等诱发哮喘加重的危险因子

者; 合并肝肾功能不全、心脑血管疾病、精神疾病等其他疾病者; 难治性哮喘者。

1.2 药物

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠由国药集团容生制药有限公司生产, 规格 40 mg/瓶, 产品批号 141003、160512; 盐酸氨溴索注射液由山东罗欣药业集团股份有限公司生产, 规格 2 mL: 15 mg, 产品批号 140805、160302。

1.3 分组及治疗方法

随机将 78 例患儿分成对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例), 其中对照组男 23 例, 女 16 例; 年龄 7~12 岁, 平均年龄 (8.6 ± 1.2) 岁; 中度 23 例, 重度 16 例; 哮喘病程 6 个月~3 年, 平均病程 (1.4 ± 0.4) 年; 体质量 17.7~55.8 kg, 平均质量 (25.3 ± 3.4) kg。治疗组男 20 例, 女 19 例; 年龄 6~11 岁, 平均年龄 (8.1 ± 1.5) 岁; 中度 26 例, 重度 13 例; 哮喘病程 9 个月~3 年, 平均病程 (1.2 ± 0.5) 年; 体质量 17.4~55.3 kg, 平均体质量 (24.8 ± 3.9) kg。两组患儿一般临床资料相比差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患儿均给予相同的氧疗、镇静、祛痰、平喘、补液等基础治疗。对照组在此基础上静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 1 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 100 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注盐酸氨溴索注射液, 15 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 100 mL, 2 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

发作控制: 肺功能正常, 肺部哮鸣音及胸闷、咳嗽等症状消失; 好转: 急性发作严重程度降级, 肺功能改善, 自觉症状减轻; 无效: 未达以上标准, 甚或加重者。

总有效率 = (发作控制 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征缓解时间 记录每位患儿喘息、咳

嗽、气促、哮鸣音、湿罗音等各症状体征缓解时间。

1.5.2 理化指标 运用儿童肺功能仪对患儿治疗前后第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、FEV1与用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)各进行1次测定,呼出气一氧化氮(FeNO)水平采取Exhaled NO分析仪检测。

1.5.3 儿童哮喘控制测试(C-ACT):共包括7个问题,总分0~27分,患儿哮喘控制状况越佳则C-ACT评分越高^[7]。

1.5.4 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)和辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)比值(Th17/Treg) IFN- γ 、IL-4血清浓度均采用酶联免疫法测定,选用流式细胞仪分析Th17/Treg。

1.6 不良反应

用药期间对每位患儿体液潴留、失眠、眩晕、胃部灼热等副反应进行详细记录。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 20.0处理数据,计数资料以%表示,运用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采

用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组发作控制12例,好转19例,无效8例,临床总有效率为79.5%;治疗组发作控制15例,好转22例,无效2例,临床总有效率为94.9%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组症状体征缓解时间比较

治疗后,治疗组患儿喘息、咳嗽、气促、哮鸣音、湿罗音症状体征缓解时间比对照组显著缩短,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组理化指标及C-ACT评分比较

治疗后,两组FEV1%、FEV1/FVC值和C-ACT评分均明显增加,FeNO水平显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些理化指标及C-ACT评分明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical efficacy between two groups

组别	n/例	发作控制/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	12	19	8	79.5
治疗	39	15	22	2	94.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组症状体征缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on relief time of symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	喘息缓解时间/d	咳嗽缓解时间/d	气促缓解时间/d	哮鸣音缓解时间/d	湿罗音缓解时间/d
对照	39	4.37 \pm 1.41	5.46 \pm 1.32	4.52 \pm 1.51	5.28 \pm 1.43	5.57 \pm 1.36
治疗	39	3.63 \pm 1.25*	4.75 \pm 1.18*	3.48 \pm 1.13*	4.45 \pm 1.09*	4.63 \pm 1.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组理化指标及C-ACT评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on physical and chemical indexes and C-ACT scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/%	FEV1/FVC/%	FeNO/($\times 10^{-9}$ mol L ⁻¹)	C-ACT评分
对照	39	治疗前	58.43 \pm 10.51	65.67 \pm 9.28	54.39 \pm 7.65	16.21 \pm 2.45
		治疗后	75.74 \pm 11.63*	77.68 \pm 10.74*	41.21 \pm 6.87*	19.52 \pm 2.30*
治疗	39	治疗前	60.25 \pm 9.78	66.94 \pm 10.13	57.01 \pm 6.98	15.34 \pm 2.28
		治疗后	83.31 \pm 8.52* [▲]	89.53 \pm 9.24* [▲]	35.38 \pm 5.47* [▲]	21.13 \pm 1.87* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 IFN- γ 、IL-4、Th17/Treg 比率比较

治疗后, 两组血清 IFN- γ 浓度较治疗前显著升高, 血清 IL-4 水平及外周血 Th17/Treg 比率显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 IFN- γ 、IL-4 和 Th17/Treg 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 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组失眠 1 例, 不良反应发生率为 2.6%, 治疗组胃部灼热 1 例, 恶心 1 例, 不良反应率为 5.1%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 IFN- γ 、IL-4、Th17/Treg 比率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IFN- γ , IL-4 and Th17/Treg ratios between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(ng·mL ⁻¹)	Th17/Treg
对照	39	治疗前	22.47 ± 5.28	17.68 ± 3.23	0.24 ± 0.06
		治疗后	27.95 ± 6.30*	13.57 ± 2.48*	0.21 ± 0.05*
治疗	39	治疗前	20.91 ± 6.15	18.21 ± 3.05	0.26 ± 0.05
		治疗后	31.23 ± 5.86* [▲]	9.06 ± 1.54* [▲]	0.17 ± 0.03* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃部灼热/例	恶心/例	失眠/例	发生率/%
对照	39	0	0	1	2.6
治疗	39	1	1	0	5.1

3 讨论

哮喘属气道慢性炎症性疾病, 是由细胞组分和多种细胞共同参与所致, 典型哮喘的症状具有可逆性、时间节律性、诱因多样性、反复发作性、季节性等特征。哮喘急性发作是一个症状呈进行性加重的过程, 其特征为呼气流量降低, 多与接触变应原、化学/物理性刺激、运动、冷空气、呼吸道感染、过度通气等有关^[8]。该病急性期治疗的目的在于迅速解除低氧血症与气流受限、缓解症状。当前临床对于儿童哮喘急性发作期的治疗已形成规范的诊疗流程, 其中治疗药物包括氨茶碱、硫酸镁、异丙托溴铵、雾化吸入布地奈德悬液、甲泼尼龙、泼尼松龙、沙丁胺醇等。甲泼尼龙为人工合成的糖皮质激素, 可通过减少前列腺素产生、稳定溶酶体膜、减少免疫活性细胞 (位于炎症病灶周围)、减少血管扩张、抑制吞噬作用等途径, 发挥抗过敏、免疫调节、抑制炎症反应等特性, 本品具有起效快、作用强等优势, 是治疗儿童哮喘急性发作的首选药物^[9]。

氨溴索属黏液溶解剂, 可通过减少呼吸道内黏液滞留、促进黏稠分泌物的排出, 加速排痰, 从而使呼吸状况显著改善, 并能有效减少痰量和缓解咳

嗽、恢复呼吸道黏膜表面活性物质的保护功能、促使黏液分泌恢复正常等, 适用于伴排痰功能不良和痰液分泌不正常的呼吸系统患者^[10]。本研究中, 治疗组治疗后临床总有效率为 94.9%, 较对照组的 79.5% 明显升高, 同时治疗组各主要症状体征缓解时间较对照组均显著缩短, 说明采用氨溴索联合甲泼尼龙方案治疗儿童哮喘急性发作在减轻患儿症状、缓解病情方面优势突出。此外本研究中受试患儿药物副作用均以轻微失眠、胃部灼热等症状为主, 可见哮喘急性发作患儿对氨溴索联合甲泼尼龙方案的耐受性较高。

肺通气功能检查是诊断哮喘的重要手段, 可为评估哮喘控制水平及病情严重程度提供客观依据。阻塞性通气功能障碍是哮喘患儿常见的临床表现, 尤其在本病急性发作期间患儿多以 FEV1%、FEV1/FVC 等参数降低为主^[11]。气道重塑和炎症是哮喘气道的基本病理改变, 呼吸道中的一氧化氮 (NO) 是一种小分子物质, 由炎性细胞、上皮细胞、内皮细胞等生成, FeNO 是一种无创检查手段, 其浓度与气道炎性病变程度相关, 随哮喘发作程度的加重而增高^[12]。C-ACT 是一个简易测试工具, 主要是基于患儿临床

表现,既包括生物学指标,也包含社会活动能力评估、精神心理学测评,可全面、准确地反映患儿哮喘实际控制状况^[13]。研究显示, Th1、Th2 细胞参与了哮喘的发生发展, Th1/Th2 比率失衡是诱发哮喘的重要机制, 呈现为 Th1 细胞功能减低、Th2 细胞亢进,其中 Th1 细胞可分泌 IFN- γ 等细胞因子, IFN- γ 具有抑制哮喘的作用, Th2 细胞则可分泌 IL-4 等,通过活肥大细胞,促进血清素、组胺等毒素成份释放,导致气道收缩^[14]。Th17 亚群具有促炎作用,可通过介导炎症反应,破坏体内免疫平衡; Treg 亚群能通过下调免疫球蛋白 (Ig) E 表达、抑制促炎因子分泌、阻断 Th 细胞增殖与活化等方式,改善呼吸道炎症^[15]。本研究中,治疗组治疗后 FEV1%、FEV1/FVC 值和 C-ACT 评分及血清 IFN- γ 浓度较对照组明显升高, FeNO 水平、血清 IL-4 水平和外周血 Th17/Treg 比率显著降低,说明氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作的效果切实。

综上所述,氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作,可迅速减轻患儿症状,提高肺通气功能,改善气道炎症,调控机体免疫平衡,缓解哮喘病情,疗效显著,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 时国朝, 侯小霞. 临床症状在哮喘诊断及评估中的作用 [J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(3): 209-211.
 [2] 李昌崇, 朱丽丽. 儿童支气管哮喘急性发作期治疗进展—各国支气管哮喘防治指南比较 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1209-1214.
 [3] 郑秀凤, 潘启超. 糖皮质激素的临床药理学进展 [J]. 国外医学内科学分册, 1982, 9(6): 298-302.
 [4] 董晓莉, 高武红. 氨溴索口服液联合酮替芬治疗小儿

哮喘的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 439-442.
 [5] 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 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
 [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 43-44.
 [7] Liu A H, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 817-825.
 [8] 文 辉, 周金艳, 李 云. 儿童哮喘流行病学现状及其危险因素研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(4): 667-670.
 [9] 刘恩梅, 黄海霞. 儿科糖皮质激素的全身合理应用: 儿科全身性糖皮质激素应用概述 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(11): 803-805.
 [10] 窦国朝. 氨溴索的药理作用及临床应用研究新进展 [J]. 中国处方药, 2017, 15(5): 22-23.
 [11] 刘秀蜀, 黄铁喆, 邓灵东. 肺功能检测在儿童哮喘的临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(11): 86-87.
 [12] 丁 静, 赵德育, 吴美思. 支气管哮喘患儿呼出气一氧化氮的变化及其与肺功能的相关性 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(22): 1729-1731.
 [13] 杨一民, 曾谷兰, 李雅心, 等. 儿童支气管哮喘控制测试的临床应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1248-1252.
 [14] 高 阳, 杨 帆. 支气管哮喘患者外周血 Th1、Th2 与 Th17 细胞表达水平及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(1): 76-79.
 [15] 苗 青, 王 燕, 任亦欣, 等. 支气管哮喘患儿外周血不同 T 淋巴细胞亚群的表达及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4438-4441.