

氨溴特罗联合沙丁胺醇治疗儿童支气管哮喘的临床研究

赵会茹¹, 苏春娅²

1. 郑州大学第三附属医院 儿内科, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第三附属医院 儿童康复科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 研究氨溴特罗口服溶液联合吸入用硫酸沙丁胺醇溶液治疗儿童支气管哮喘的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2016年12月郑州大学第三附属医院收治的80例支气管哮喘患儿作为研究对象,采用随机数字表法将患儿随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组雾化吸入吸入用硫酸沙丁胺醇溶液,0.03 mL/kg加入2 mL生理盐水,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服氨溴特罗口服溶液,2.5~15 mL/次,2次/d。两组患者均连续使用7 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的肺功能指标、圣乔治呼吸疾病问卷(SGRQ)评分、血清细胞因子水平和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为80.00%、90.00%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患儿第一秒用力呼吸容积占预计值百分比(FEV₁%)和FEV₁/用力肺活量(FVC)水平均显著升高,SGRQ评分显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组患儿的肺功能和SGRQ评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、降钙素原(PCT)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组细胞因子水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,对照组的不良反应发生率为40.00%,显著高于治疗组的10.00%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 氨溴特罗口服溶液联合吸入用硫酸沙丁胺醇溶液治疗儿童支气管哮喘的临床疗效显著,可改善患者的肺功能指标,减轻机体的炎性反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 氨溴特罗口服溶液;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液;支气管哮喘;肺功能;血清细胞因子

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1034-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.032

Clinical study on ambroxol and clenbuterol combined with salbutamol in treatment of bronchial asthma in children

ZHAO Hui-ru¹, SU Chun-ya²

1. Department of Pediatrics, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Child Rehabilitation, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To study the clinical study of Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution combined with Salbutamol Sulfate Inhalation Solution in treatment of bronchial asthma in children. **Methods** Children (80 cases) with bronchial asthma in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2016 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Children in the control group were aerosol inhalation administered with Salbutamol Sulfate Inhalation Solution, 0.03 mL/kg added into normal saline 2 mL, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution on the basis of the control group, 2.5—15 mL/time, twice daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the lung function indexes, SGRQ scores, serum cytokine levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 90.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, FEV₁% and FEV₁/FVC in two groups were significantly increased, but SGRQ scores were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). After treatment, the lung function indexes and SGRQ scores were significantly better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of MMP-2, PCT, and TIMP-1 in two groups were significantly decreased, and there

收稿日期: 2019-01-18

作者简介: 赵会茹(1978—),女,河南洛阳人,主治医师,硕士,主要研究方向为中医儿科呼吸消化系统疾病。E-mail: 2304052508@qq.com

were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 40.00%, which was significantly higher than 10.00% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution combined with Salbutamol Sulfate Inhalation Solution has remarkable clinical effect in treatment of bronchial asthma in children, can improve the lung function indexes of patients, and reduce the inflammatory reaction of the body, which has a certain clinical application value.

Key words: Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution; Salbutamol Sulfate Inhalation Solution; bronchial asthma; lung function; serum cytokine

支气管哮喘是儿童最常见的慢性呼吸道疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,其呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点,并常伴有可变的呼气气流受限^[1]。因此,选取一种早期、高效、快速缓解气道炎症、气道解痉的方法对于治疗哮喘发作、控制病情恶化具有十分重要的意义。目前临床治疗支气管哮喘的最有效方法为药物的雾化治疗或吸入治疗。吸入沙丁胺醇能够较强地舒张支气管平滑肌,增强纤毛运动清除呼吸道分泌物功能,减少微血管渗出,并调节肥大细胞、嗜酸性细胞炎性介质的释放,达到抗炎、降低气道高反应的效果^[2]。氨溴特罗是一种新型复方制剂,由盐酸克伦特罗、盐酸氨溴索组成,其中盐酸克伦特罗为 β_2 受体激动剂,可使支气管平滑肌处于松弛状态,加速纤毛摆动,利于痰液排出;而盐酸氨溴索是一种黏液溶解剂,可加速患儿呼吸道黏膜浆的分泌,稀释痰液黏度,并可促进肺表面活性物质分泌和支气管纤毛运动,达到排痰、止咳的目的^[3]。本研究选取郑州大学第三附属医院收治的 80 例支气管哮喘患儿作为研究对象,研究氨溴特罗口服溶液联合吸入用硫酸沙丁胺醇溶液的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 12 月郑州大学第三附属医院收治的支气管哮喘患儿 80 例作为研究对象。其中男 42 例,女 38 例;年龄 1~11 岁,平均年龄 (7.53 ± 2.45) 岁。符合支气管哮喘诊断标准^[4]。本研究经医院伦理委员会批准,患者或其监护人均签订知情同意书。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 22 例,女 18 例;年龄 1~11 岁,平均年龄 (7.67 ± 2.51) 岁。治

疗组男 20 例,女 20 例;年龄 1~11 岁,平均年龄 (7.38 ± 2.36) 岁。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均进行对症治疗,如吸氧、抗生素、支气管扩张药物、维持液体和酸碱平衡等。对照组吸入吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(葛兰素史克公司生产,规格 5 mg:2.5 mL,产品批号 C071874、C071950),0.03 mL/kg 加入 2 mL 生理盐水放进面罩式雾化器,通过 6 L/min 氧气驱动雾化,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服氨溴特罗口服溶液(北京韩美药品有限公司生产,规格 100 mL/瓶,产品批号 C352649、C352758),2.5~15 mL/次,2 次/d。两组患儿均连续使用 7 d。

1.3 临床疗效标准^[5]

痊愈:停止治疗 2 年以上哮喘无发作;好转:哮喘发作次数明显减少,程度减轻;无效:经治疗哮喘发作无明显减轻或发作加重。

总有效率 = (痊愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能指标 比较两组患儿治疗前后肺功能指标,包括第一秒用力呼吸容积占预计值百分比($FEV_1\%$)、第一秒用力呼吸容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)。

1.4.2 圣乔治呼吸疾病问卷^[6](SGRQ)评分 由医务人员担任调查员,负责发放问卷,问卷由受调查者独立完成,如患者有疑问,调查者不能做任何暗示性提醒。SGRQ 包括 3 个功能区共 50 个项目:(1)症状:咳嗽,咳痰和气喘发作等;(2)日常活动能力:爬坡,日常活动,家务,游戏等受限;(3)疾病影响:焦虑,痛苦,失望及社交活动等。每道题的答案均有预置分数,调查结束后调查员计算出每一部分分值和整张问卷总分值,每一部分分值等于该部分阳性选项得分与该部分总预计值比值的 100 倍,总分分值等于所有阳性选项得分与全卷答题总

预计分比值的 100 倍, 分值范围为 0~100, 分值越高表示患者健康状况越差。

1.4.3 细胞因子水平 治疗前后分别抽取两组患儿 6 mL 清晨空腹静脉血, 低温离心, 留取患者血清待检。采用 ELISA 法测定患儿血清基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、降钙素原 (PCT) 和基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患儿在治疗过程中出现的声音嘶哑、头晕、胃肠道反应等不良反应发生情况, 并及时记录下来。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 22.0 软件处理, 计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用 Bonferroni's Multiple Comparison Test, 计数资料采用例数表示, 组间差异采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 2 例, 好转 30 例, 总有效

率为 80.00%; 治疗组痊愈 4 例, 好转 32 例, 总有效率为 90.00%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能指标和 SGRQ 评分比较

治疗后, 两组患儿 FEV₁%、FEV₁/FVC 水平均显著升高, SGRQ 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患儿的肺功能和 SGRQ 评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组的 MMP-2、PCT 和 TIMP-1 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组细胞因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组不良反应发生率为 40.00%; 治疗组不良反应发生率为 10.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	2	30	8	80.00
治疗	40	4	32	4	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺功能指标和 SGRQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lung function indexes and SGRQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV ₁ /%		FEV ₁ /FVC/%		SGRQ 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	70.62 ± 11.57	81.95 ± 12.50*	53.85 ± 9.17	62.60 ± 7.66*	62.59 ± 5.57	55.85 ± 4.63*
治疗	40	70.59 ± 12.63	93.74 ± 10.65*▲	54.23 ± 8.86	74.20 ± 8.03*▲	62.84 ± 5.32	43.29 ± 4.97*▲

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 3 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMP-2/(mg·L ⁻¹)		PCT/(mmol·L ⁻¹)		TIMP-1/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	36.75 ± 4.69	25.42 ± 1.70*	16.92 ± 2.43	12.55 ± 1.20*	32.69 ± 4.51	26.55 ± 2.36*
治疗	40	37.16 ± 5.32	17.59 ± 1.64*▲	17.36 ± 2.38	7.89 ± 1.38*▲	33.20 ± 4.41	20.17 ± 2.00*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	声音嘶哑/例	头晕/例	胃肠道反应/例	总发生率/%
对照	40	5	4	7	40.00
治疗	40	1	2	1	10.00*

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

3 讨论

硫酸沙丁胺醇是一种选择性 β_2 受体激动剂,具有阻止炎症介质释放、减轻支气管黏膜水肿和促进炎症物质排出的作用,单纯雾化吸入亦能较好地缓解支气管哮喘的急性症状^[7]。盐酸氨溴索与克仑特罗组成的复方制剂氨溴特罗能有效促进肺表面活性物质的分泌和气道液体分泌,加速痰溶解,增强支气管黏膜纤毛运动,并可持续松弛支气管平滑肌,缓解气道狭窄,并能对抗过敏物质,减少咳嗽诱因,二者协同作用,增强疗效^[8]。与抗生素合用,可增加抗生素在肺组织中的浓度,减少抗生素使用时间。可减少气道分泌物,缓解支气管平滑肌痉挛,减少炎性细胞在气道壁上的浸润,改善气道顺应性,对患儿的咳嗽敏感性均有抑制作用,显著减轻咳嗽症状及改善肺功能^[9]。本研究中,治疗后,治疗组总有效率明显高于对照组;治疗组 FEV₁%预计值、FEV₁/FVC 均显著降低;说明氨溴特罗联合沙丁胺醇雾化溶液可以有效改善儿童哮喘的肺功能水平,且临床疗效较好,同时可有效降低患儿 SGRQ 评分和不良反应发生情况,促进患儿的临床恢复。

PCT 是降钙素的前体激素,在健康人体血清当中 PCT 水平是较低的,只有当细菌性疾病发生或高度感染以后才会出现明显的 PCT 上升情况^[10]。MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 均在哮喘患儿局部病变组织和血清中表达升高,引起炎症细胞逐渐穿过基底膜,并趋化炎症细胞向炎症部位迁移、聚集和活化,参与气道重构的整个病理过程^[11-12]。TIMP-1 活性最强,能特异性抑制 MMP-9 的活性,被认为是气道重构的标志,反映了气道的修复、重构过程^[13]。本研究结果表明,治疗后,对照组和治疗组 MMP-2、PCT 和 TIMP-1 水平均显著下降;治疗后治疗组显著低于对照组,说明氨溴特罗联合沙丁胺醇雾化溶液可以有效改善哮喘儿童体内炎症水平。

综上所述,氨溴特罗口服溶液联合吸入用硫酸沙丁胺醇溶液治疗儿童支气管哮喘的临床疗效显

著,可改善患者的肺功能指标,减轻机体的炎性反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵梦雅,刘传合. 年幼儿童哮喘诊断的临床现状与研究进展 [J]. 中国医刊, 2016, 51(11): 3-6.
- [2] 彭林强,马春利,薛 满,等. 不同剂量沙丁胺醇雾化吸入对支气管哮喘患儿肺功能及心率的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 175-177.
- [3] 谭 鑫. 孟鲁司特联合氨溴特罗治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 515-516.
- [4] 支气管哮喘诊断标准 [J]. 新医学, 2003, 34(2): 66.
- [5] 陈永红. 儿科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 57-58.
- [6] 陈 浩,王 莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值 [J]. 安徽医学, 2014, 35(8): 1052-1054.
- [7] 金玉子. 玉屏风颗粒联合硫酸沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 190-194.
- [8] 宋 兵,侯春蕾,邵慧敏. 易坦静及孟鲁司特治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效观察 [J]. 当代医学, 2013, 19(14): 154.
- [9] 蔡卓宏,杨俏兰,李晓东. 顺尔宁联合易坦静在治疗毛细支气管炎中的疗效研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(29): 63-64.
- [10] 张卫东,冬 兰. PCT、CRP 在支气管哮喘合并呼吸道感染中的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(Supp 11): 359-360.
- [11] 金 哲,秦培顺,张志军. TIMP-1 与 MMP-9, MMP-3 的平衡与哮喘患儿病情之间关系的研究以及糖皮质激素对其影响 [J]. 吉林医学, 2005, 26(10): 1052-1053.
- [12] 牟丽萍,田玉峰,王桂菊,等. 哮喘急性发作期患儿血清 MMP-2、MMP-9、 α_2 -巨球蛋白的表达及意义 [J]. 山东医药, 2008, 48(28): 51-52.
- [13] 朱 洪,覃 西,彭江龙,等. 108 例支气管哮喘患者 MMP-9 和 TIMP-1 血清水平变化及相关性分析 [J]. 重庆医学, 2011, 40(25): 2560-2562.