

【临床评价】

红霉素联合沙丁胺醇治疗小儿喘息性疾病的临床研究

全守东, 丁殿帅, 孙少勇

辽宁省朝阳市第二医院 儿科, 辽宁 朝阳 122000

摘要: **目的** 探讨小儿喘息性疾病应用注射用乳糖酸红霉素联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液治疗的临床效果。**方法** 选取2017年3月—2019年7月辽宁省朝阳市第二医院收治的102例喘息性疾病患儿, 运用随机数字表法将其随机分成观察组($n=51$)和对照组($n=51$)。其中对照组采取硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液氧气驱动雾化吸入治疗, 年龄 <5 岁者, 2.5 mg/次, 3次/d; ≥ 5 岁者, 5 mg/次, 3次/d。观察组在对照组基础上静脉滴注注射用乳糖酸红霉素治疗, 30 mg/(kg·d)加入生理盐水中充分稀释, 1次/d。所有患儿均治疗7 d。比较两组临床疗效及主要临床症状改善时间, 治疗前后的白细胞介素-4 (IL-4)、Clara细胞分泌蛋白 (CCSP)、C反应蛋白 (CRP)、呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平变化。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为94.1%, 较对照组的80.4%显著提高 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组临床症状 (喘息、咳嗽、气促、哮鸣音等) 的改善时间均显著短于对照组 ($P<0.05$)。与治疗前相比, 两组治疗后FeNO浓度及血清IL-4、CRP水平均显著降低 ($P<0.05$), 血清CCSP水平则均显著增高 ($P<0.05$); 且治疗后, 观察组FeNO浓度和血清IL-4、CRP水平均显著低于对照组 ($P<0.05$), 而血清CCSP水平显著高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 应用注射用乳糖酸红霉素联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液治疗小儿喘息性疾病的整体疗效确切, 能迅速消除或缓解患儿喘息等症状, 减轻气道局部及全身炎症反应, 增强内源性抗炎保护作用, 且患儿耐受性较好, 值得临床推广应用。

关键词: 注射用乳糖酸红霉素; 硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液; 小儿喘息性疾病; 炎症标志物

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 02-0264-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.016

Clinical study of erythromycin combined with salbutamol in treatment of asthmatic diseases in children

QUAN Shoudong, DING Dianshuai, SUN Shaoyong

Department of Pediatrics, The Second Hospital of Chaoyang, Liaoning, Chaoyang 122000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Erythromycin Lactobionate for injection combined with Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution in treatment of asthmatic diseases in children. **Methods** A total of 102 children with asthmatic diseases admitted to The Second Hospital of Chaoyang, Liaoning from March 2017 to July 2019 were randomly divided into observation group ($n=51$) and control group ($n=51$) by random number table. The control group was treated with aerosol inhalation of Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution, age < 5 years, 2.5 mg/time, three times daily, and the age ≥ 5 years old, 5 mg/time, three times daily. The observation group were iv administered with Erythromycin Lactobionate for Injection, 30 mg/(kg·d) added into normal saline and dilute thoroughly, once daily. All patients were treated for 7 d. The clinical efficacy and main clinical symptom improvement time in two groups were compared. And the levels of IL-4, CCSP, CRP, and FeNO in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 94.1%, which was significantly higher than 80.4% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of the main clinical symptom (wheezing, cough, shortness of breath, and wheezing rale) in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, FeNO concentration, serum IL-4 and CRP levels in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), while serum CCSP levels were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2019-10-03

基金项目: 辽宁省卫生和计划生育委员会科研课题(201605A2032)

第一作者: 全守东(1978—), 男, 在职研究生, 副主任医师, 研究方向为小儿喘息性疾病。E-mail: mumatijiang@126.com

FeNO concentration, serum IL-4 and CRP levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the serum CCSP level were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Application of Erythromycin Lactobionate for injection combined with Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution in treatment of asthmatic diseases in children has a definite effect, can quickly eliminate or relieve the symptom such as breathing, reduce the local and systemic inflammatory responses in the respiratory tract, and enhance endogenous anti-inflammatory protective effect, and the patient's tolerance is great, it is worthy of clinical application.

Key words: Erythromycin Lactobionate for injection; Salbutamol Sulfate Nebules Inhalation Solution; asthmatic diseases in children; inflammatory markers

喘息性疾病是小儿时期常见病,如支气管炎、支气管哮喘(简称哮喘)等很多小儿呼吸道疾病都可表现为以呼吸过程中发出持续、高调、粗糙的声音(即喘息)为主的临床特征,这是由于气体通过患儿狭窄气道形成湍流所致,此外还伴有气促、咳嗽、两肺哮鸣音等主要表现^[1]。国外数据显示,在小儿群体中3周岁之前出现过 ≥ 1 次喘息者的占比约为34%,6岁前则接近50%^[2]。鉴于小儿喘息性疾病的发病机制主要涉及支气管痉挛和气道高反应性、气道炎症、气道重塑4个方面,故而其治疗原则是保持呼吸道通畅和针对支气管痉挛等主要发病机制的对症支持治疗,旨在快速缓解患儿喘息等症状,改善通气,维护内环境和生命体征稳定,防止并发症^[3]。沙丁胺醇属于短效 β_2 受体激动剂(SABA),有减轻气道黏膜充血水肿、松弛气道平滑肌、缓解喘息症状等作用,是小儿喘息性疾病临床治疗的常用支气管舒张剂^[4]。红霉素属于第一代大环内酯类抗生素,除具有良好的抗微生物(包括革兰阳性菌、肺炎支原体、嗜肺军团菌、衣原体等多种病原体)活性外,还兼有免疫调节、非特异性抗炎平喘等作用,适用于喘息性疾病^[5]。因此,本研究对小儿喘息性疾病采取红霉素联合沙丁胺醇进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年7月辽宁省朝阳市第二医院收治的102例喘息性疾病患儿,其中男55例,女47例;年龄1~12岁,平均年龄(5.4 $\pm$ 2.0)岁;体质量8.5~36.7 kg,平均体质量(19.3 $\pm$ 7.1)kg;原发疾病:哮喘23例,毛细支气管炎49例,喘息性支气管炎30例。利用随机数字表法将患儿随机分成观察组($n=51$)和对照组($n=51$)。其中观察组男26例,女25例;年龄1~12岁,平均年龄(5.7 $\pm$ 2.1)岁;体质量8.8~36.7 kg,平均体质量(19.8 $\pm$ 7.3)kg;原发疾病:哮喘10例,毛细支气管炎27例,喘息性支气管炎14例。对照组男29例,女22例;年龄1~11岁,平均年

龄(5.1 $\pm$ 1.8)岁;体质量8.5~35.8 kg,平均体质量(18.2 $\pm$ 6.9)kg;原发疾病:哮喘13例,毛细支气管炎16例。两组一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

纳入标准:(1)满足喘息性疾病诊断标准^[6];(2)年龄1~12岁;(3)入组前无针对当前喘息等临床表现的治疗史;(4)患儿法定监护人自愿签订知情同意书;(5)无气管及支气管发育异常和异物。

排除标准:(1)对肾上腺素能受体激动药(包括沙丁胺醇等)或红霉素类药物过敏者;(2)既往有呼吸道手术史者;(3)肝肾功能不全者;(4)伴有甲状腺机能亢进、心血管疾病或惊厥等其他不宜使用沙丁胺醇的情况者;(5)喘息症状由呼吸系统外疾病引起者;(6)依从性差而无法有效配合本研究者;(7)近期有手术或外伤史者。

1.2 治疗方法

所有患儿均采取相同的保持呼吸道通畅、止咳镇静、吸氧、维持酸碱平衡等基础治疗。对照组在此基础上联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液[上海信谊金朱药业,规格2.5 mL:2.5 mg(按沙丁胺醇计),产品批号1611503、1805049]氧气驱动雾化吸入治疗,具体为年龄 < 5 岁者,2.5 mg/次,3次/d; ≥ 5 岁者,5 mg/次,3次/d。观察组在对照组基础上缓慢静脉滴注注射用乳糖酸红霉素[国药集团国瑞药业,规格0.3 g(30万单位)/瓶,产品批号66161203、66180605]治疗,30 mg/(kg·d)加入生理盐水中充分稀释,1次/d。两组均连续治疗7 d。

1.3 疗效判定标准^[7]

治愈:喘息及其他症状(如气促、咳嗽等)消失;呼吸平稳,停药后随诊2周无复发。好转:喘息及其他症状(如气促、咳嗽等)减轻。无效:喘息及其他症状(如气促、咳嗽等)无改善。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状改善时间 统计两组患儿主要临床表现的缓解或消失时间,包括喘息缓解时间、咳

嗽消失时间、气促缓解时间和哮鸣音消失时间。

1.4.2 炎症标志物 治疗前后采患儿静脉血 5 mL, 静置分层后以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清并于 -20 °C 环境下保存待测; 血清白细胞介素-4 (IL-4)、Clara 细胞分泌蛋白 (CCSP) 水平采取酶联免疫法 (上海沪鼎生物) 检测, 仪器为酶标仪 (美国 Bio-Tek, 型号 ELx800); 运用速率散射比浊法 (南京卡博生物) 测定血清 C 反应蛋白 (CRP), 仪器使用特定蛋白分析仪 (深圳锦瑞电子, 型号 PA50), 操作均按说明书。

1.5 不良反应

汇总患儿因用药而引起的不良反应。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 24.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 观察组总有效率为 94.1%, 较对照组的

80.4% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 观察组主要临床表现 (如喘息、咳嗽、气促、哮鸣音等) 的改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症标志物水平比较

与治疗前相比, 两组治疗后血清 IL-4、CRP 及 FeNO 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 血清 CCSP 水平则均显著增高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组血清 IL-4、CRP 水平和 FeNO 浓度均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而血清 CCSP 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组有 1 例头晕; 观察组患儿则出现腹泻 1 例、恶心 1 例。观察组不良反应发生率为 3.9%, 与对照组的不良反应率 2.0% 相比差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	22	19	10	80.4
观察	51	30	18	3	94.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptoms improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	喘息缓解时间/d	咳嗽消失时间/d	气促缓解时间/d	哮鸣音消失时间/d
对照	51	3.87±1.24	5.52±1.16	3.61±1.05	4.18±1.39
观察	51	2.74±0.80*	4.43±0.91*	2.39±0.82*	3.27±0.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组炎症标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory markers levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	CCSP/(μg·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	FeNO/(×10 ⁻⁹ mol·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	127.63±42.85	5.88±2.16	18.20±5.41	27.76±4.89
		治疗后	68.30±20.71*	7.24±3.07*	5.57±1.52*	16.95±3.02*
观察	51	治疗前	133.28±44.69	5.95±2.20	19.09±5.73	28.83±4.47
		治疗后	41.85±12.04**	8.47±2.73**	3.88±1.07**	14.25±2.36**

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

3 讨论

喘息性疾病是儿科常见的一类疾患, 这主要是由小儿呼吸系统解剖生理特点[表现为早期呼吸系

统发育不完善(如气管软骨和肺弹力组织发育较差、气道平滑肌相对薄弱等), 气道管腔狭小, 纤毛运动差, 黏膜柔嫩且血管丰富、呼吸代偿能力不足

等]所决定的,故在疾病状态下,患儿通气功能易因其气道塌陷而受到影响,且气道易继发感染,以致黏膜充血水肿、黏液过度分泌、气道平滑肌异常收缩等病理改变,继而易发生黏液阻塞,从而出现喘息、咳嗽等症状。研究指出^[8], β_2 肾上腺素能受体(β_2 -AR)是与喘息发生和治疗相关的一类呼吸系统受体,其广泛分布于远端气道组织,因此选择性激活呼吸系统中 β_2 -AR对调节远端气道功能意义重大。沙丁胺醇作为短效 β_2 受体激动剂的代表性药物,首先可通过作用于自气管至终末细支气管平滑肌上的 β_2 -AR,激活腺苷环化酶,以增加环磷腺苷生成,继而引起气道平滑肌松弛,而扩张气道;其次能通过作用于气道上皮细胞上较高水平的 β_2 -AR,而使其纤毛运动和黏液纤毛清除能力得到增强,进而促进排痰;再者通过作用于肺组织中的 β_2 -AR,以促进肺泡内的液体转运和吸收、降低肺泡张力、增加肺表面活性物质分泌等,继而改善气体交换;可见本品能通过以上作用过程而最终达到防治喘息性疾病的^[9]。

红霉素作为14元环大环内酯类抗生素(是大环内酯类药物的典型代表),主要可能通过可逆性结合病原体核糖体的50s亚基,以阻断病原体的转肽作用及转移核糖核酸(tRNA)位移,使得微生物蛋白质的合成被干扰,从而发挥广谱、强效的抗感染效应;还能通过下调由肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等气道上皮细胞分泌的促炎因子所诱导的黏液基因[如人黏蛋白/黏液素5AC基因(MUC5AC)]表达、抑制中性粒细胞弹力蛋白酶活性、阻断气道上皮细胞氯离子通道等方式,以显著减少气道黏液分泌,并可促进气道纤毛运动,同时通过抑制中性粒细胞(NEUT)等免疫炎症细胞向气道内募集、抑制内皮素-1(ET-1)表达和释放、诱导NEUT凋亡,而最终发挥其抗炎平喘作用;此外本品亦能通过促进巨噬细胞分化、提高自然杀伤细胞活性等途径,起到免疫调节作用^[10]。徐利^[11]研究表明小儿喘息性疾病采取红霉素治疗的有效性是值得肯定的,有助于迅速缓解患儿气促、咳嗽等临床表现,提高总有效率。本研究显示观察组在主要临床表现(喘息、咳嗽等)的改善时间、总有效率上均显著优于对照组,提示小儿喘息性疾病采取红霉素联合沙丁胺醇治疗是有效的。另外所有患儿均无严重副反应产生,说明患儿对红霉素联合沙丁胺醇的耐受性较好。

当炎症细胞(包括肥大细胞、中性粒细胞等)活化后,会大量释放IL-4等炎症因子,继以活化、募集

其他效应细胞,进而刺激白三烯、组胺等炎性介质的二次释放,导致气道炎症的加重和持续,而气道炎症又是支气管痉挛、气道高反应性、气道重塑等病理改变的重要诱发因素之一^[12]。Clara细胞是一种主要分布于人细支气管、呼吸性支气管中的无纤毛的上皮细胞,CCSP则是其主要分泌产物,在喘息性疾病患儿呼吸道炎症中起内源性保护作用;该分泌蛋白可通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白表达和活性、抑制磷脂酶 A_2 活性、降低2型辅助性T细胞(Th2)对前炎症刺激的反应等多种方式,发挥抗炎及免疫调节作用,此外CCSP还参与呼吸道和肺损伤的修复过程^[13]。当机体出现组织损伤或遭受感染时,CRP作为非特异性但敏感性强的全身炎症标志物,其血中水平会短期内急剧上升,但血中CRP水平不受激素、抗生素等其他因素的影响,因此一旦炎症吸收或原发病得到控制,该急性时相蛋白血中浓度即趋于或恢复正常,故该标记物可用于判断小儿喘息性疾病病情变化与预后情况^[14]。FeNO是直接量化喘息性疾病患儿气道炎症状况可靠、客观的非创伤性标志物,其浓度与患儿气道炎症程度呈正相关^[15]。本研究中观察组治疗后血清CCSP水平均显著高于对照组,而FeNO水平和血清IL-4、CRP水平均显著更低,可见红霉素联合沙丁胺醇在抑制喘息性疾病患儿机体炎症反应、增强其内源性抗炎效应等方面的优势突出。

综上所述,应用注射用乳糖酸红霉素联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液治疗小儿喘息性疾病的整体疗效确切,能迅速消除或缓解患儿喘息等症状,减轻气道局部及全身炎症反应,增强内源性抗炎保护作用,且患儿耐受性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 刘苗,薛东生,姜毅. 儿童喘息性疾病的临床研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(4): 314-316.
- [2] Martinez F D, Wright A L, Taussig L M, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates [J]. N Engl J Med, 1995, 332(3): 133-138.
- [3] 赵玉歧,孙宝华. 小儿喘息性疾病的诊断与治疗进展[J]. 新医学, 2006, 37(8): 543-545.
- [4] 徐隽,陈冠容. 沙丁胺醇的药理作用及临床新用[J]. 中国社区医师, 2007, 23(11): 14-15.
- [5] 孙强. 红霉素的非抗菌作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(6): 391-392.
- [6] 董宗祈. 儿童喘息性疾病的诊治要点[J]. 中国乡村医药, 2011, 18(4): 5-6.

- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准(第2版) [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 314.
- [8] Ikeda T, Anisuzzaman A S, Yoshiki H, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β -adrenoceptors in human airways [J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(6): 1804-1814.
- [9] 徐德琴, 汪 骏, 徐学君, 等. 沙丁胺醇药理作用及检测技术研究进展 [J]. 武警医学, 2008, 19(2): 179-180.
- [10] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 546-557.
- [11] 徐 利. 红霉素治疗小儿喘息性疾病疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2002, 23(12): 1337-1338.
- [12] 颜 婷, 孙 萍, 陈婷婷, 等. IL-4、IFN- γ 及 LTE₄ 浓度在婴幼儿喘息性疾病中的变化及其意义 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(18): 1873-1876.
- [13] 温志红, 周薇雅, 胡琼燕, 等. Clara 细胞分泌蛋白在喘息性疾病发病中的作用及其诊断价值 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(16): 1259-1261.
- [14] 文锐光, 黄碧梅, 邓文霖. C-反应蛋白、降钙素原及多种免疫球蛋白在儿童喘息性疾病中的差异表达及临床意义研究 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(4): 112-128.
- [15] 刘 俊. 呼出气一氧化氮浓度检测在婴幼儿喘息性疾病诊疗中的意义 [J]. 吉林医学, 2016, 37(12): 2891-2892.