

## 【 临床评价 】

## 单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗毛细支气管炎患儿的疗效及对血清样淀粉蛋白A的影响

姜平<sup>1</sup>, 赵兰玉<sup>1</sup>, 屠志强<sup>2</sup>, 张群<sup>2</sup>, 姚泽忠<sup>1\*</sup>

1. 上海复旦大学附属闵行医院 儿科, 上海 201100

2. 上海交通大学附属仁济医院 儿科, 上海 201100

**摘要:** 目的 评价单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗小儿毛细支气管炎疗效及对血清样淀粉蛋白A (SAA) 水平的影响。方法 选取2016年2月—2017年12月收治的毛细支气管炎患儿110例, 随机分为观察组和对照组, 每组55例。对照组给予布地奈德混悬液0.5 mg联合复方异丙托溴铵1.25 mL溶于3 mL生理盐水中雾化吸入。观察组在对照组的基础上加用单磷酸阿糖腺苷10 mg溶于5%葡萄糖溶液100 mL中iv。两组均治疗7 d, 比较两组临床疗效(包括发热、咳喘、啰音等)以及治疗前后血清SAA、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 以及IL-8水平。结果 观察组和对照组的总有效率分别为96.4%和83.6%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组症状体征消失时间和住院时间与对照组相比明显缩短, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患儿血清SAA表达水平及血清TNF- $\alpha$ 、IL-6及IL-8水平均较治疗前明显下降, 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗小儿毛细支气管炎疗效确切, 可改善机体免疫功能及降低炎症指标, 值得临床推广应用。

**关键词:** 单磷酸阿糖腺苷; 布地奈德; 复方异丙托溴铵; 血清样淀粉蛋白A

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0671-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.013

## Effects of adenosine monophosphate combined with ipratropium bromide and budesonide on children with bronchiolitis and its effects on serum amyloid A levels

JIANG Ping<sup>1</sup>, ZHAO Lanyu<sup>1</sup>, TU Zhiqiang<sup>2</sup>, ZHANG Qun<sup>2</sup>, YAO Zezhong<sup>1</sup>

1. Department of Pediatrics, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

2. Department of Pediatrics, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201100, China

**Abstract: Objective** To study the effect of adenosine monophosphate combined with ipratropium bromide and budesonide on pediatric bronchiolitis and its effect on serum and serum amyloid A (SAA) levels. **Methods** A total of 110 children with bronchiolitis who were admitted to our hospital from February 2016 to December 2017 were randomly divided into observation group and control group, 55 cases in each group. Both groups received conventional treatment, and the control group was given budesonide suspension 0.5 mg combined with compound ipratropium bromide 1.25 mL dissolved in 3 mL saline aerosol inhalation. The observation group was given intravenous injection of adenosine monophosphate 10 mg dissolved in 100 mL 5% glucose solution on the basis of the observation group. All patients were treated for 7 days. The patient's condition was observed and recorded, including the time of fever, the disappearance time of wet rales, the time of wheezing disappeared, the time of disappearance of cough, and the time of hospitalization. The curative effect and levels of SAA, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 were compared between the two groups. **Results** The total effective rates of the observation group and the control group were respectively 96.4% and 83.6%. There was a statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The treatment time and hospitalization time for the improvement of clinical symptoms were significantly lower than the control group, and there was a statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The levels of SAA, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 in the observation group were significantly lower than those in the control group and before treatment, and the difference between the two groups was statistically

收稿日期: 2018-08-16

第一作者: 姜平, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸、哮喘、变态反应等。Tel: 18221652072 E-mail: cbemh000@aliyun.com

\*通信作者: 姚泽忠, 研究方向为小儿呼吸、哮喘、变态反应等。E-mail: 234904722@qq.com

significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Adenosine monophosphate combined with ipratropium bromide and budesonide has a definite curative effect on pediatric bronchiolitis, it can improve immune function and reduce inflammation index. It is worthy of clinical application.

**Key words:** adenosine monophosphate; budesonide; compound ipratropium bromide; serum-like amyloid A

毛细支气管炎是一种婴幼儿常见的下呼吸道感染,常表现为喘息、气促、三凹症等下呼吸道梗阻症状,主要由病毒感染引起,发病机制尚不明确,可能与机体免疫系统不完善、免疫应答失衡等因素有关<sup>[1]</sup>。血清样淀粉蛋白A (serum amyloid protein A, SAA)是一种急性时相反应蛋白,在病毒感染的早期即升高,可作为一种敏感的炎症指标。目前毛细支气管炎治疗多采用支气管扩张剂、皮质类固醇激素、抗生素等,但疗效并不理想<sup>[2]</sup>。

单磷酸阿糖腺苷为一种常用抗病毒类药物,可减少病毒的复制、转录和翻译<sup>[3]</sup>,减轻患者临床症状,但其对小兒毛细支气管炎患者的SAA影响尚不明确。复方异丙托溴铵是沙丁胺醇和异丙托溴铵的复方制剂,其中沙丁胺醇具有兴奋小气道 $\beta_2$ 受体的作用,异丙托溴铵具有拮抗大、中气道胆碱能受体的效果,二者协同作用能够扩张气道<sup>[4]</sup>。布地奈德是一种糖皮质激素,具有高效的局部抗炎效果<sup>[5]</sup>。本研究采用单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗儿童毛细支气管炎,观察其临床疗效,探讨其对SAA的影响,以期为临床治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选用2016年2月—2017年12月上海复旦大学附属闵行医院儿科院住院治疗的毛细支气管炎患儿110例,所有患儿均符合毛细支气管炎的诊断标准<sup>[6]</sup>,同时排除并发心力衰竭、呼吸衰竭、肾功能不全、结核、先天性支气管畸形的患儿。按随机数字表法将患儿分为观察组和对照组各55例,并采用信封法隐匿随机分组方案。其中观察组男28例、女27例,年龄2~11个月、平均年龄(6.99±4.30)月;临床疾病轻度11例、中度27例、重度17例;Apgar评分 $\leq 3$ 分者3例、 $> 3$ 分者52例;对照组男26例、女29例,年龄3~12个月、平均年龄(7.89±4.45)月;临床疾病轻度11例、中度29例、重度16例;Apgar评分 $\leq 3$ 分者2例、 $> 3$ 分者53例。其中Apgar评分是对新生儿娩出后是否需要干预的呼吸快速评分方法,评分越高,新生儿呼吸状态越好,评分在3分及以下者,考虑有重度窒息可能<sup>[7]</sup>。采集所有患者一般资料及病

情状况,两组比较无统计学差异,具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审核,且所有患儿家属均签署知情同意书。

### 1.2 样本量计算

根据既往的治疗经验及查阅文献,预估对照组治疗有效率约为70%,对照组治疗的有效率约为90%。双侧检验 $\alpha=0.05$ ,把握度在75%。以两独立组随机1:1分配,样本率差异性检验设计计算样本量,采用Z-Pooled正态近似法进行估算<sup>[8]</sup>。

### 1.3 治疗方法

所有研究对象入院后都进行常规检查,临床诊断明确。确诊后立即展开相应治疗,给予吸氧、平喘、补液、抗感染等常规治疗。对照组在常规治疗基础上采用布地奈德混悬液(Astra Zeneca Pty Ltd公司产品,生产批号20151224;规格为2 mL:0.5 mg/支)0.5 mg及复方异丙托溴铵(Laboratoire Unither公司产品;生产批号20151204;规格为2.5 mL/支)1.25 mL溶于3 mL生理盐水中雾化吸入,2次/d。观察组在对照组基础上加用单磷酸阿糖腺苷[双鹤药业(海南)有限责任公司产品;生产批号20151217;规格为0.2 g/瓶]10 mg溶于100 mL 5%葡萄糖溶液中iv,1次/d,两组患者均治疗7 d。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[9]</sup>

治愈:主要临床症状(包括咳嗽、发热、喘息等临床症状)、三凹症和肺部体征均消失。显效:患儿主要临床症状明显缓解或消失、三凹症和肺部体征明显缓解或消失。有效:患儿主要临床症状缓解,肺部体征好转。无效:患儿病情无改善甚至加重。

总有效率=(治愈+显效+有效)/本组例数

### 1.5 观察指标

治疗后记录两组患儿症状、体征消失的时间,包括退热时间、湿啰和咳喘消失时间以及住院时间;治疗前和治疗7 d后采集两组患儿得静脉血。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清SAA,用试剂盒检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6、IL-8水平,对比治疗前后得变化情况。

### 1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间可能出现的消化系统、皮肤红肿、皮疹等不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学处理,计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料频数和百分率(%)表示,组间比较 $t$ 检验,率比较 $\chi^2$ 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96.4%,明显高于对照组的83.6%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明观察组的治疗效果优于对照组。用药后两组疗效见表1。

### 2.2 症状体征及住院时间比较

治疗后两组患者症状体征均呈现明显好转趋势,其中观察组症状体征消失时间(包括发热、咳嗽、啰音等)和住院时间与对照组相比明显缩短,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 症状体征消失时间及住院时间比较( $n=55, \bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison on disappearance time of symptoms and signs and hospitalization time ( $n=55, \bar{x}\pm s$ )

组别	退热时间/d	啰音消失时间/d	喘息消失时间/d	咳嗽消失时间/d	住院时间/d
对照	2.43±0.51	6.23±1.35	5.18±0.89	6.12±1.74	7.93±1.45
观察	1.81±0.42*	4.89±1.17*	3.12±0.67*	4.33±1.37*	5.97±1.15*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表3 两组血清SAA水平比较( $n=55, \bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison on SAA levels between two groups

( $n=55, \bar{x}\pm s$ )

组别	SAA/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后
对照	163.57±43.25	75.36±17.29*
观察	159.98±48.67	68.26±15.19#

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 两组炎症指标比较

治疗后两组患儿血清炎症指标(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8)水平明显低于治疗前,且观察组的水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。可见治疗后两组的炎症反应明显降低,且观察组的炎症反应低于对照组。

### 2.5 不良反应发生情况

治疗过程中,两组患儿均出现了不良反应,给予及时处理后症状消失。不良反应发生情况记录

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	25	11	10	9	83.6
观察	55	42	8	3	2	96.4*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

### 2.3 两组血清SAA水平比较

治疗后两组患儿血清SAA表达水平明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。表明治疗后两组的炎症水平均降低,且观察组低于对照组。

见表5,结果显示差异无统计学意义,说明观察组的治疗方案安全性较好。

## 3 讨论

毛细支气管炎主要由呼吸道合胞病毒(RSV)引起,多发生在2岁以下婴幼儿,以小气道急性炎症、黏液增多、黏膜上皮水肿坏死、支气管痉挛为主要特征。其发病机制复杂,除病毒感染外,免疫功能紊乱及局部炎症反应也是毛细支气管炎发生的重要因素。毛细支气管炎患儿主要表现为下呼吸道梗阻所致的憋喘症状,严重者可表现为呼吸困难、烦躁不安、面色苍白、气促等症状,甚至发展为呼吸衰竭或心力衰竭而危及生命<sup>[10]</sup>。

目前治疗毛细支气管炎尚无特效药物,多采用以支持治疗为主的综合治疗,其他治疗包括支气管扩张剂、糖皮质激素等方法。复方异丙托溴铵为沙丁胺醇和异丙托溴铵的复方制剂,可有效缓解气道平滑肌痉挛,改善气道高反应,舒张支气管。布地奈德为一种长效糖皮质激素,可干扰花生四烯酸和白三烯的合成,通过抑制免疫细胞的激活及炎性物质的分泌,达到局部抗炎作用。临床常用复方异丙

表4 两组炎症指标比较( $n=55, \bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on inflammatory indexes between two groups ( $n=55, \bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	86.37±13.45	43.87±10.32*	19.89±5.21	13.25±3.77*	241.98±38.67	156.32±18.21*
观察	83.24±12.82	34.22±9.94*#	21.41±5.67	8.98±3.19*#	235.67±40.23	111.46±15.33*#

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	恶心腹 泻/例	皮疹/例	注射部位 红肿/例	不良反应 率/%
对照	55	1	1	2	7.27
观察	55	1	2	2	9.09

托溴铵联合布地奈德治疗毛细支气管炎,可有效的减轻患者体内的炎症反应,改善患者的临床症状<sup>[11]</sup>。但因多项系统评价及荟萃分析显示复方异丙托溴铵的常规使用与安慰剂相比并无明显获益,且糖皮质激素在多项设计良好的研究中并未显示出有效,其疗效仍存在争议<sup>[12]</sup>。由于毛细支气管炎通常是病毒感染,因此有学者建议加用抗病毒药物来减轻患儿症状<sup>[12]</sup>。单磷酸阿糖腺苷常用于疱疹病毒、巨细胞病毒感染的治疗,为DNA聚合酶抑制剂,可与DNA聚合酶结合减少病毒的活性。本研究结果显示观察组的症状消失时间及住院时间均明显低于对照组,且对照组总有效率为83.6%,观察组为96.4%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析认为,由于患儿抵抗力低下,病毒侵犯呼吸道后不易被局限,从而导致病原体向下蔓延至支气管、毛细支气管等部位引起充血水肿而引发憋喘现象。而单磷酸阿糖腺苷可以和病毒DNA聚合酶结合,使其活性降低、抑制病毒DNA合成,同时也可抑制mRNA和tRNA的甲基化<sup>[3]</sup>,从而减少病毒的合成、释放,减轻下呼吸道病毒负荷,改善机体的炎症反应。同时隋登宇等<sup>[13]</sup>研究中显示观察组在对照组使用布地奈德雾化吸入的基础上加用单磷酸阿糖腺苷,治疗效果明显提高。进一步说明单磷酸阿糖腺苷能有效缓解细支气管炎患儿的临床症状,缩短住院时间,在治疗上起到了协同作用。

流行病学研究表明反复多次毛细支气管炎可

能是哮喘的高危因素,其发病机制尚未完全明确<sup>[14]</sup>。目前认为与毛细支气管炎的患者中存在Th1/Th2免疫应答调节的失衡、巨噬细胞分泌趋化因子的刺激和活化导致气道高反应的发生等机制有关<sup>[15]</sup>,TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8等作为衡量机体的炎症反应严重程度的指标有重要参考意义。SAA为一种急性时相反应蛋白,当机体受到刺激(如细菌、病毒感染、肿瘤、创伤、自身免疫疾病等)情况下,即产生IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子等促炎细胞因子,促进SAA在肝脏中的合成<sup>[16]</sup>。有研究表明,病毒感染时血清SAA水平较C反应蛋白变化更为敏感,是毛细支气管炎的敏感的炎症诊断指标<sup>[17]</sup>。本研究结果显示观察组该项指标水平明显较低;且两组患儿血清炎症因子水平较治疗前均明显下降,观察组显著低于对照组,这说明单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德可以显著降低患儿炎症因子水平与SAA表达水平,显著改善毛细支气管炎患儿体内炎症状态。分析认为TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8等均是参加炎症反应的细胞因子,单磷酸阿糖腺苷能通过抑制促SAA因子如:IL-6、TNF- $\alpha$ 的产生来降低SAA的水平。隋登宇等<sup>[13]</sup>研究也显示血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8水平在单磷酸阿糖腺苷治疗后显著降低,与本文结果一致。但由于本研究仅为单中心研究,且样本量较少,因此得出的结论尚有待积累更多患者后进行多中心、大样本量的验证。同时由于本研究观察时间较段,在今后的研究中尚需进一步对患者进行随访,以期得到更为准确的结果。

综上,单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗小儿毛细支气管炎不论在临床疗效、症状体征以及住院时间改善方面,还是在血清SAA水平上,均优于复方异丙托溴铵联合布地奈德治疗,且安全性好,值得临床应用。

#### 参考文献

- [1] 张海邻,吕芳芳.病毒性细支气管炎与哮喘相关性研究

- 进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 895-900.
- [2] 罗征秀, 徐秀娟. 毛细支气管炎诊治进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(4): 253-255.
- [3] Yamaguchi H, Maruyama T, Urade Y, et al. Immunosuppression via adenosine receptor activation by adenosine monophosphate released from apoptotic cells [J]. eLife, 2014, 3(11): e02172. DOI: 10.7554 / eLife.02172.
- [4] 王永芳, 王爱平, 王璇, 等. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效 [J]. 儿科药学杂志, 2018(2): 30-32.
- [5] 兰伟平, 王婧, 代传林, 等. 丙酸氟替卡松气雾剂或布地奈德混悬液干预对毛细支气管炎反复喘息的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 316-319.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [7] 刘平, 樊尚荣. "Apgar评分共识(2015)"解读 [J]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 4(4): 214-218.
- [8] Chow S C, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research [M]. New York: Taylor & Francis Group, 2003: 469-469.
- [9] 李兴华. 儿科疾病诊疗标准 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997.
- [10] 熊雪芹, 罗健. 616例毛细支气管炎患儿临床特征分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1961-1964.
- [11] 孙元杰, 杜学丽, 牛银萍, 等. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素对重症支原体肺炎患儿的疗效分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 860-862.
- [12] 康利娜, 成芳, 安红, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗小儿毛细支气管炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(6): 758-760.
- [13] 隋登宇. 单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 241-244.
- [14] 刘雄诚, 李琴丽. 毛细支气管炎发展为支气管哮喘的相关因素分析 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2016, 12(2): 216-220.
- [15] Morenosolis G, Torresborrego J, Mj T A, et al. Analysis of the local and systemic inflammatory response in hospitalized infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. Allergol Et Immunopathol, 2015, 43(3): 264-271.
- [16] Getz G S, Krishack P A, Reardon C A. Serum amyloid A and atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 531-535.
- [17] 赵昕峰, 吴亦栋, 高扬, 等. 血清淀粉样蛋白A联合C反应蛋白检测在手足口病患儿中的诊断价值 [J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(7): 419-421.