

阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎的临床观察

陈金妮^{1*}, 李大伟², 冯小伟¹(1.海南省人民医院儿科,海口 570000;2.海南医学院附属医院内分泌科,海口 570000)

中图分类号 R720.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0756-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.10

摘要 目的:观察阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效和安全性。方法:回顾性分析156例毛细支气管炎患儿资料,按照用药不同分为观察组(78例)和对照组(78例)。所有患儿入院后均接受吸氧、平喘、抗病毒等常规治疗,在此基础上对照组患儿给予布地奈德混悬液0.5~1.0 mg+沙丁胺醇气雾剂0.25 mL,雾化吸入,bid,每次吸入10 min,连续治疗7 d。观察组患儿在对照组治疗基础上加服阿法骨化醇软胶囊0.010~0.015 μg/(kg·d),每周3次,连续治疗3个月。观察并比较两组患儿临床疗效,临床症状及体征改善时间,治疗前后血清维生素D[25-(OH)D₃]、血清瘦素(LEP)、免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM、IgE水平和不良反应发生情况。结果:治疗7 d后观察组患儿总有效率显著高于对照组,咳嗽、喘息缓解时间,哮鸣音及湿啰音消失时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗3个月后,两组患儿25-(OH)D₃、IgA、IgG水平显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患儿LEP、IgE水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗前后IgM水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗过程中均未见明显药物相关的不良反应发生。结论:在常规治疗基础上,阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效较好,可以明显增强患儿免疫功能,降低血清LEP水平,进而缩短患儿临床症状及体征缓解时间,且不增加不良反应的发生,安全性较好。

关键词 维生素D;阿法骨化醇;毛细支气管炎;哮喘;免疫功能;不良反应

Clinical Observation of Alfacalcidol in Adjuvant Treatment of Bronchiolitis in Children

CHEN Jinni¹, LI Dawei², FENG Xiaowei¹(1.Dept. of Pediatrics, the People's Hospital of Hainan, Haikou 570000, China;2.Dept. of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the clinical efficacy and safety of alfacalcidol in the adjuvant treatment of bronchiolitis in children. METHODS: Data of 156 children with bronchiolitis were retrospectively collected and divided into observation group (78 cases) and control group (78 cases) by different medication. All children received oxygen inhalation, relieving asthma, antiviral and other conventional treatment, then control group inhaled Budesonide suspension 0.5-1.0 mg + Salbutamol aerosol 0.25 mL for atomization, bid, 10 min every times, 7-d was a course. Observation group additionally given Alfacalcidol soft capsule 0.010-0.015 μg/(kg·d), 3 times a week, 3-month was a course. They were treated for 3 months. Clinical efficacy, improvement time of clinical symptoms and signs, levels of 25-(OH)D₃ and serum LEP, IgA, IgG, IgM and IgE before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed and compared. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, improvement time of cough, asthma, wheezing and moist rale were significantly shorter than control group with statistical significancce ($P<0.05$) after 7-d treatment; after 3-month treatment, 25-(OH)D₃, IgA and IgG levels were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, LEP and IgE levels were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). There was no significantly difference of the level of IgM in 2 groups before and after treatment. And there were no severe adverse reactions in 2 groups. CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, alfacalcidol shows good efficacy in the adjuvant treatment of bronchiolitis in children, which can obviously enhance immune function, reduce serum LEP level, then shorten remission time of clinical symptoms and signs, with less adverse reactions and good safety.

KEYWORDS Vitamin D; Alfacalcidol; Bronchiolitis; Cough; Immune function; Adverse reactions

小儿毛细支气管炎临床比较常见,典型症状为咳嗽、喘息,严重时可引起心力衰竭^[1]。目前,该病发病机制尚不明确,若处理不当可能发展成哮喘。因此,选择一种安全、有效的方法防治小儿毛细支气管炎成为当下临床研究的一个重点。维生素D不足在2~8个月龄婴儿中比较常见,此类患儿一旦发生毛细支气管炎,病情相对严重;同时,维生素D不足可能导致毛细支气管炎

患儿免疫功能下降,更易发生呼吸道感染^[2]。可见,加强毛细支气管炎患儿维生素D补充对改善其预后具有十分重要的意义。阿法骨化醇是维生素D的类似物,可有效改善机体免疫功能。本研究观察了阿法骨化醇对毛细支气管炎患儿临床症状及免疫功能的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析海南省人民医院儿科2013年2月一

* 主治医师。研究方向:儿科呼吸道疾病及变态反应疾病。
E-mail:jinni99999@163.com

2015年2月收治的156例毛细支气管炎患儿资料,按照用药不同将所有患儿分为观察组(78例)和对照组(78例)。观察组男性44例,女性34例;年龄4~50个月,平均(10.5±2.4)个月;病程2~7d,平均(2.8±0.3)d。对照组男性50例,女性28例;年龄5~48个月,平均(10.8±2.6)个月;病程2~7d,平均(2.7±0.5)d。两组患儿例数、性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《诸福棠实用儿科学》^[3]中小儿毛细支气管炎诊断标准;(2)表现出咳嗽、喘息、肺部湿啰音等临床症状。排除标准:(1)小儿先天性心脏病、呼吸衰竭者;(2)呼吸道发育异常、肺结核者;(3)自身免疫性疾病、凝血性疾病者;(4)相关药物过敏者。

1.3 治疗方法

所有患儿入院后均接受吸氧、平喘、抗病毒等常规治疗,在此基础上对照组患儿给予布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd,规格:2 mL:1 mg/支,批准文号:国药准字H20090902)0.5~1.0 mg, qd+沙丁胺醇气雾剂(葛兰素史克制药有限公司,规格:5 mg:2.5 mL/瓶,批准文号:国药准字H20110457)0.25 mL,雾化吸入, bid,每次吸入10 min,连续治疗7 d。观察组患儿在对照组治疗基础上加服阿法骨化醇软胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,规格:0.25 μg/粒,批准文号:国药准字H20010320)0.010~0.015 μg/(kg·d),每周3次,连续治疗3个月。

1.4 观察指标和疗效判定标准

1.4.1 观察指标 ①治疗7 d后观察并记录两组患儿喘息、咳嗽缓解时间,哮鸣音及湿啰音消失时间。(2)检测治疗前与治疗3个月后两组患儿免疫功能[免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgE、IgG水平]、血清维生素D[25-(OH)D₃]和瘦素(LEP)水平。(3)记录治疗期间不良反应发生情况。

1.4.2 疗效判定标准 临床治愈:治疗7 d后咳嗽、喘息等症状及体征完全消失;好转:治疗7 d后咳嗽、喘息等症状及体征明显改善;无效:治疗7 d后咳嗽、喘息等症状及体征不变或加重^[4]。总有效率=(临床治愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件分析处理数据。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患儿临床症状及体征改善时间比较

治疗后,观察组患儿咳嗽、喘息缓解时间,哮鸣音及

湿啰音消失时间均显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表1 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床治愈	好转	无效	总有效
观察组	78	44(56.4)	28(35.9)	6(7.7)	72(92.3)*
对照组	78	16(20.5)	36(46.2)	26(33.3)	52(66.7)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

表2 两组患儿临床症状及体征改善时间比较($\bar{x} \pm s$,天)

Tab 2 Comparison of the improvement time of clinical symptoms and signs between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	咳嗽缓解时间	喘息缓解时间	哮鸣音消失时间	湿啰音消失时间
观察组	78	6.8±1.2*	3.0±1.1*	4.8±1.0*	5.3±1.2*
对照组	78	8.7±1.5	4.2±1.2	6.3±1.3	6.5±1.3

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患儿治疗前后血清维生素D和LEP水平比较

治疗前,两组患儿25-(OH)D₃和LEP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿LEP水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,对照组患儿25-(OH)D₃水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿25-(OH)D₃水平显著高于同组治疗前,亦显著高于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患儿治疗前后25-(OH)D₃和LEP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the serum of 25-(OH)D₃ and LEP level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时段	25-(OH)D ₃ , nmol/L	LEP, ug/L
观察组	治疗前	23.8±16.2	6.6±1.2
	治疗后	73.9±17.3**	5.0±1.2**
对照组	治疗前	24.2±14.5	6.7±1.3
	治疗后	24.6±12.3	6.0±1.4*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患儿治疗前后免疫功能指标比较

治疗前,两组患儿IgA、IgG、IgE水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿IgA、IgG水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;两组患儿IgE水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗前后IgM水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.5 安全性

观察组有1例患儿口服阿法骨化醇后出现皮疹,给予抗过敏处理后好转,1例患儿出现厌食、吐奶,未予处

理自行好转;对照组有2例患儿出现腹泻,给予对症补液处理后好转。两组患儿治疗过程中均未见明显药物相关的不良反应发生。

表4 两组患儿治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of immune function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时段	IgA, g/L	IgM, g/L	IgE, $\times 10^3$ IU/L	IgG, g/L
观察组	治疗前	0.23 \pm 0.08	0.91 \pm 0.53	165.2 \pm 78.8	5.1 \pm 3.0
	治疗后	0.43 \pm 0.10**	0.97 \pm 0.36	114.3 \pm 25.7**	7.6 \pm 2.5**
对照组	治疗前	0.24 \pm 0.10	0.92 \pm 0.51	176.5 \pm 36.2	5.0 \pm 2.2
	治疗后	0.30 \pm 0.07*	0.96 \pm 0.38	163.4 \pm 50.4*	5.9 \pm 3.0*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

3 讨论

小儿毛细支气管炎好发于不满6个月婴儿,而此年龄段婴儿易出现维生素D缺乏现象;婴儿喉骨软化严重,纤毛运动能力差,增加了毛细支气管炎发病风险。维生素D一方面能有效调节钙、磷代谢及骨稳定等,另一方面在机体防御、炎症变化、免疫调节等相关病理生理过程中起着重要参与作用^[5];此外,维生素D在机体T淋巴细胞等相关细胞增殖分化及其功能变化中亦有一定的作用^[6]。一旦机体缺乏维生素D,调节型T细胞功能随之降低,Th1/Th2细胞失衡,致使IgE增多,易引发气道高反应,最终导致哮喘发作^[7]。因此,补充维生素D对预防小儿毛细支气管炎发生,减轻毛细支气管炎症状具有十分重要意义。

阿法骨化醇软胶囊可在肝脏被迅速转化成25-(OH) D_3 ,提高血液中25-(OH) D_3 的浓度。25-(OH) D_3 被公认为是人体内维生素D营养状况评价的重要指标。它对单核细胞有介导作用,可将其分化成巨噬细胞并刺激其产生前列腺E₂,从而对粒细胞-巨噬细胞集落下调刺激因子表达和局部细胞炎症因子分泌发挥抑制作用^[8]。LEP作为临床一种常见内分泌代谢激素,具有抑制进食、促进代谢作用。临床发现LEP与白细胞介素-2功能类似,能有效促进天然T细胞及记忆T细胞增殖,促进TH1细胞因子产生,抑制TH2细胞因子,在一定程度上参与炎症反应及免疫应答过程调节。动物实验表明,早期补充维生素D能有效抑制幼年哮喘大鼠肺组织炎症因子^[9]。

本研究结果显示,观察组患儿总有效率显著高于对照组,咳嗽、喘息缓解时间,哮鸣音及湿啰音消失时间显著短于对照组,差异均有统计学意义。这说明阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效较好,可以缩短患儿临床症状及体征缓解时间。治疗后,观察组患儿25-(OH) D_3 水平显著高于对照组,LEP水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎可以提高患儿血清维生素D水平,降低LEP水平,进而减轻毛细支气管炎反应,最终有效

改善患儿临床症状。此外,机体免疫功能与血清免疫球蛋白密切相关,临床常见指标包括IgA、IgG、IgE、IgM等。其中,IgA参与呼吸道黏膜抵抗过程,而IgG、IgM参与抗感染过程,起到防御作用。本研究结果显示,治疗后观察组患儿IgA、IgG水平显著高于对照组,IgE水平显著低于对照组,差异均有统计学意义,这表明阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎能显著增强患儿机体免疫功能。这亦是本研究中观察组患儿服用阿法骨化醇后咳嗽、喘息、哮鸣音、湿啰音等临床症状快速改善的原因。两组患儿治疗前后IgM水平无明显变化,可能与IgM在整个免疫过程中首先出现,但在血清中持续时间不长有关。安全性方面,两组患儿治疗过程中均未见明显药物相关的不良反应发生,说明阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎不增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,在常规治疗基础上,阿法骨化醇辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效较好,可以明显增强患儿免疫功能,降低LEP水平,进而缩短患儿临床症状及体征缓解时间;同时,不增加不良反应的发生,安全性亦较好。由于本研究样本量较小,同时并未对所有患儿进行长期跟踪随访,所得结论仍需大样本、高质量的随机对照试验加以证实。

参考文献

- [1] 李树鱼,冯巧荣.维生素E联合沙丁胺醇辅助治疗重症毛细支气管炎疗效观察[J].河北医药,2010,32(24):3485-3486.
- [2] 杜秋影,于立君,范慧子,等.维生素D缺乏与小婴儿毛细支气管炎发病的关系[J].实用儿科临床杂志,2011,26(4):304-305.
- [3] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1174-1215.
- [4] 李兴华,王国荣.儿科疾病治疗标准[M].上海:上海医科大学出版社,1997:119.
- [5] 曾文娟,张卫平.毛细支气管炎与维生素D的研究进展[J].广东医学,2013,34(16):2587-2588.
- [6] 林莉,王桂兰.氟替卡松气雾剂联合维生素AD预防婴幼儿毛细支气管炎后哮喘的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2014,11(5):163-165.
- [7] 高慧.维生素D缺乏与儿童呼吸系统疾病新进展[J].中国儿童保健杂志,2014,22(7):719-720,726.
- [8] 陆晓萍,冯俊杰,顾再研,等.毛细支气管炎患儿血清25-(OH)D和TIgE联合测定的意义[J].浙江临床医学,2014,16(9):1426-1427.
- [9] 刘佩意,陈相,蒋卓勤,等.早期补充维生素D对幼年哮喘大鼠肺组织炎症因子的影响[J].中华预防医学杂志,2011,45(7):645-649.

(收稿日期:2016-04-04 修回日期:2016-12-13)

(编辑:申琳琳)