

布地奈德联合沙丁胺醇治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床观察

杨丽*,金英姬,张亚明*(泰州市人民医院儿科,江苏泰州 225300)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2817-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.23

摘要 目的:探讨在沙丁胺醇基础上加用布地奈德治疗婴幼儿毛细支气管炎的疗效、安全性和经济性。方法:采用前瞻性研究方法,选择2014年10月—2016年4月我院毛细支气管炎的住院患儿160例。按入院号顺序,单号为观察组,双号为对照组,各80例。两组患儿均给予常规治疗。对照组患儿给予吸入用硫酸沙丁胺醇溶液0.25 mL加入0.9%氯化钠注射液3 mL,q8 h;观察组患儿给予吸入用布地奈德混悬液2 mL+吸入用硫酸沙丁胺醇溶液0.25 mL加入0.9%氯化钠注射液1 mL,q8 h;两组患儿均采用氧气驱动雾化吸入,均连续治疗5~7 d。观察两组患儿临床症状消失时间、住院时间、临床疗效,比较治疗药品(雾化吸入药品和其他治疗药品)费用,并记录不良反应发生情况。结果:两组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、啰音消失时间、三凹征消失时间和住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿的临床总有效率(95.00%)与对照组(92.50%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿雾化吸入药品费用[(355.77±10.98)元]明显高于对照组[(26.83±2.86)元],差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿常规治疗药品费用比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:在沙丁胺醇基础上雾化吸入布地奈德治疗婴幼儿毛细支气管炎并不能显著减轻病情、缩短住院时间和提高临床疗效,但增加了治疗费用。

关键词 毛细支气管炎;布地奈德;沙丁胺醇;婴幼儿;雾化吸入;疗效;药品费用

Clinical Observation of Budesonide Combined with Salbutamol in the Treatment of Infant Bronchiolitis

YANG Li, JIN Yingji, ZHANG Yaming (Dept. of Pediatrics, Taizhou People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacy, safety and economics of budesonide for infant bronchiolitis based on salbutamol. METHODS: In prospective study, 160 inpatient children with bronchiolitis during Oct. 2014-Apr. 2016 were divided into observation group and control group according to admission order, with 80 cases in each group. Both groups received conventional treatments. Control group was given Salbutamol solution for inhalation 0.25 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 3 mL, q8 h. Observation group was given Budesonide suspension for inhalation 2 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 1 mL+Salbutamol solution for inhalation 0.25 mL, q8 h. Both groups received oxygen driven inhalation, and treated for 5-7 d. Clinical symptom disappearance time, hospitalization time and clinical efficacy were compared between 2 groups as well as therapy drug cost (aerosol inhalation, other therapy drugs). The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: There was no statistical significance in cough disappearance time, wheezing disappearance time, lung rale disappearance time, tri-retraction sign disappearance time and hospitalization time between 2 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in total response rate between observation group (95.00%) and control group (92.50%) ($P>0.05$). The cost of inhalation drugs in observation group [(355.77±10.98)yuan] was significantly higher than control group [(26.83±2.86)yuan], with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the cost of routine therapy drugs between 2 groups ($P>0.05$). There was no significant ADR between 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: For infant bronchiolitis, aerosol inhalation of budesonide based on salbutamol sulfate can not significantly shorten disease, shorten hospitalization time and improve clinical efficacy, but increase therapy cost.

KEYWORDS Bronchiolitis; Budesonide; Salbutamol; Infant; Aerosol inhalation; Therapeutic efficacy; Drug cost

毛细支气管炎即急性感染性细支气管炎,是婴幼儿常见的下呼吸道感染性疾病,好发于冬季,可引起局部地区流行,也是因呼吸衰竭转入儿童重症监护室(PICU)的常见原因^[1]。毛细支气管炎的临床治疗方案主要包括

*副主任医师。研究方向:儿科。电话:0523-86606265。E-mail: 13626132200@139.com

#通信作者:主任医师。研究方向:小儿呼吸和肾脏疾病。电话: 0523-86606022。E-mail: zym6211226@126.com

供氧和保持水电解质内环境稳定,但临床可供选择的治疗药物有限。近年来,我国临床逐渐推荐雾化吸入布地奈德混悬液治疗毛细支气管炎,但其在联合给药方案中的确切疗效仍有待进一步的研究证实^[2]。鉴于此,本研究探讨了在沙丁胺醇基础上加用布地奈德治疗毛细支气管炎的疗效、安全性和经济性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《诸福棠实用儿科学》中毛细支气管炎诊断标准^[9]者;(2)发病至入院的时间 ≤ 3 d;(3)首次喘息性发作;(4)两肺听诊有广泛哮鸣音;(5)年龄为2~24个月。

排除标准:(1)入院前使用过糖皮质激素者;(2)胎龄不足34周的早产儿;(3)既往有喘息史、湿疹史者,或有过敏性疾病家族史者;(4)重度毛细支气管炎(极度烦躁不安、嗜睡、昏迷或血氧饱和度 $< 88\%$)患者;(5)存在心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、免疫缺陷疾病、神经系统或代谢性疾病、严重营养不良者。

1.2 研究对象

采用前瞻性研究方法,选择2014年10月—2016年4月我院毛细支气管炎的住院患儿160例,按入院号顺序,单号为观察组,双号为对照组,各80例。其中,观察组患儿男性42例,女性38例;平均年龄 (7.32 ± 2.42) 个月,年龄分布为2~ < 6 个月51例,6~12个月21例, > 12 个月8例;平均病程 (2.46 ± 0.93) d;伴有发热症状28例。对照组患儿男性41例,女性39例;平均年龄 (8.01 ± 2.71) 个月,年龄分布为2~ < 6 个月48例,6~12个月21例, > 12 个月11例;平均病程 (2.38 ± 1.02) d;伴有发热症状22例。两组患儿的性别、年龄和发热症状等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予祛痰止咳、退热等常规对症治疗。对照组患儿给予吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(Glaxo Wellcome UK Limited,注册证号:H20140029,规格:5 mg/mL)0.25 mL加入0.9%氯化钠注射液3 mL,q8 h;观察组患儿给予吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚Astra Zeneca Pty Ltd,注册证号:H20140475,规格:2 mL:1 mg)2 mL+吸入用硫酸沙丁胺醇溶液0.25 mL加入0.9%氯化钠注射液1 mL,q8 h。两组患儿均采用氧气驱动雾化吸入,氧流量设定为6~8 L/min,每次吸入时间为5~10 min。两组患儿均连续治疗5~7 d。

1.4 观察指标与疗效评价标准

(1)观察两组患儿咳嗽、喘息、啰音、三凹征消失时间和住院时间。(2)观察两组患儿临床疗效。疗效判断标准^[9]——显效:治疗3 d咳嗽减轻,喘息、气促、肺部啰音消失;有效:治疗7 d咳嗽、喘息、气促减轻,肺部啰音减少;无效:治疗7 d上述症状均无好转。总有效=显效+有效。(3)比较两组患儿治疗药品(雾化吸入药品和其他治疗药品)费用。(4)记录两组患儿治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床症状消失时间和住院时间比较

两组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、啰音消失时间、三凹征消失时间和住院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患儿临床症状消失时间和住院时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 1 Comparison of clinical symptom disappearance time and hospitalization time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	<i>n</i>	咳嗽消失时间	喘息消失时间	啰音消失时间	三凹征消失时间	住院时间
观察组	80	6.08±0.82	4.09±0.26	5.34±0.67	3.68±0.81	7.88±0.66
对照组	80	6.12±0.79	4.11±0.28	5.41±0.66	3.75±0.78	8.01±0.70
<i>t</i>		0.314	0.468	0.666	0.982	1.209
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.2 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿的临床总有效率(95.00%)与对照组(92.50%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	80	7(8.75)	69(86.25)	4(5.00)	76(95.00)
对照组	80	6(7.50)	68(85.00)	6(7.50)	74(92.50)
<i>T</i>					0.427
<i>P</i>					> 0.05

2.3 两组患儿治疗药品费用比较

观察组患儿雾化吸入药品费用 $[(355.77 \pm 10.98)$ 元]明显高于对照组 $[(26.83 \pm 2.86)$ 元],差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患儿常规治疗药品费用比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患儿治疗药品费用比较($\bar{x} \pm s, 元$)

Tab 3 Comparison of drug cost between 2 groups($\bar{x} \pm s, yuan$)

组别	<i>n</i>	雾化吸入药品费用	常规治疗药品费用
观察组	80	355.77±10.98	1 423.33±99.89
对照组	80	26.83±2.86	1 419.82±108.25
<i>t</i>		259.301	0.213
<i>P</i>		< 0.05	> 0.05

2.4 不良反应

两组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

毛细支气管炎主要发生于2岁以下的婴幼儿,其峰值发病年龄为2~6月龄;以流涕、咳嗽、阵发性喘息、气促、呼气相延长、三凹征、肺部听诊可闻及哮鸣音和细湿啰音为主要临床表现。毛细支气管炎主要由病毒感染所致,其中呼吸道合胞病毒易引起重症和暴发流行^[14-15]。目前,毛细支气管炎尚无有效的治疗方法,尽管有些治疗方案能适当缓解患儿的短期临床症状,但并不能改善

病情进展^[6],故治疗主要以缓解喘息等症状为主。

沙丁胺醇是一种高度选择的 β_2 受体激动剂,经雾化吸入后直接作用于支气管平滑肌,可迅速、有效地使平滑肌扩张,平喘作用快,能够早期抑制哮喘发作,且不良反应较轻^[7]。吸入用布地奈德混悬液是美国FDA于2000年批准上市的第一个可用于雾化的吸入型糖皮质激素(ICS)类药物^[7]。其具有高效的局部抗炎作用,通过阻滞细胞因子的合成和气道上皮细胞的增生、损伤来减轻气道炎症,与糖皮质激素受体结合力强,吸入后可直接作用于支气管病变部位而产生局部抗炎作用;还可修复气道炎性损伤组织,减轻气道黏膜的水肿和出血,降低其对外界刺激的敏感性^[8]。吸入用布地奈德混悬液具有在肺内沉积率高、滞留时间长、局部抗炎作用强、安全有效等优点,成为目前支气管哮喘等慢性气道炎症长期抗炎治疗的首选药物,并被推荐用于毛细支气管炎的治疗^[9]。

本研究结果显示,两组患儿临床症状消失时间、住院时间和临床总有效率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。表明观察组患者治疗方案中增加的布地奈德并不能增加对毛细支气管炎的临床疗效,与文献[10-11]相似,其原因可能为:布地奈德吸入后,对哮喘症状的改善出现于开始治疗后的2~8 d,并于4~6周获得最高的治疗收益,适用于慢性气道炎症疾病的长期治疗^[12-13]。毛细支气管炎属于急性气道炎症疾病,通常为自限性,在咳喘发生后2~3 d病情较严重,经过正确的治疗可迅速恢复,并在数日内痊愈,病程一般为5~15 d^[14]。在毛细支气管炎发生咳喘后开始雾化吸入布地奈德进行治疗,在布地奈德显示出对毛细支气管炎症状的改善作用时,其疾病高峰期也随之结束,再继续雾化吸入布地奈德治疗并无太大获益。

雾化吸入布地奈德属于局部用药,通过特制的气溶胶发生装置,药液被吸入并沉积于气道表面与气道黏膜上皮细胞接触而发挥治疗作用,故诸多因素影响其治疗效果:如气道内分泌物较多时,增加气道阻力,降低临床疗效^[14];还可形成气-液相界面,使吸入的药物在分泌物表面大量沉积,难以与气道黏膜上皮细胞接触而发挥局部抗炎作用^[15]。毛细支气管炎主要侵犯直径75~300 μm 的细支气管,表现为上皮细胞坏死和周围淋巴细胞浸润,黏膜下充血、水肿和腺体增生,黏液分泌增多,病理改变以上皮细胞凋亡、脱落并阻塞细支气管为主^[3]。因此,雾化吸入布地奈德后药物难以沉积于病变部位并发挥作用。

本研究结果显示,两组患儿常规治疗药品费用的差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组患儿雾化吸入药品费用明显高于对照组,可见加入吸入用布地奈德混悬

液的治疗方案的经济性欠佳。安全性方面,两组患儿治疗过程中均未见明显不良反应发生,提示两组给药方案的安全性均较高。

综上所述,雾化吸入布地奈德治疗毛细支气管炎并不能显著减轻病情、缩短住院时间和提高临床疗效,但增加了治疗费用。本研究纳入的样本量较小,且未纳入重度毛细支气管炎患儿,结果可能存在一定偏倚,有待扩大样本进一步探讨。

参考文献

- [1] Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis[J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(9): 793-798.
- [2] 刘恩梅,陈慧中. 努力提高中国儿科医生规范诊治毛细支气管炎的水平[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 161-163.
- [3] 申昆玲,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 1199-1201.
- [4] 胡海云. 沙丁胺醇与布地奈德溶液泵雾化吸入治疗毛细支气管炎[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(16): 1278-1279.
- [5] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): 782.
- [6] Schuh S. Update on management of bronchiolitis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23(1): 110-114.
- [7] 王兆东,邓家华,周建平,等. 呼吸道药物递送:雾化吸入剂的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2011, 32(5): 316-320.
- [8] 胡涛,卢玉润. 布地奈德联合特布他林治疗支气管哮喘的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(6): 748-750.
- [9] 申昆玲,邓力,李云珠,等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(6): 504-509.
- [10] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 1990-2001.
- [11] Hedlin G, Konradsen J, Bush A. An update on paediatric asthma[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(125): 175-185.
- [12] 沈刚,李智平. 新编实用儿科药物手册[M]. 3版. 北京:人民军医出版社, 2013: 455-456.
- [13] 晏路标,韩树萍. 对“雾化吸入布地奈德效果的质疑”的答复[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(4): 315-316.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 雾化治疗专家共识:草案[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(11): 805-808.
- [15] 周晓光,肖昕,农绍汉. 新生儿机械通气治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004: 511-515.

(收稿日期:2016-06-01 修回日期:2017-04-21)

(编辑:陶婷婷)