

β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物治疗儿童哮喘的评价

郭 梅,荆安龙(重庆市合川区人民医院 401520)

【摘要】 目的 评价 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物以及 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物在治疗急诊儿童急性哮喘中的应用。**方法** 搜索自建库至今 Pubmed、Embase 和中国科技期刊数据库关于抗胆碱能药物、 β_2 受体激动剂在治疗儿童急性哮喘中的随机对照试验,对纳入的研究进行质量评价与数据提取,采用 Revman 5.0.2 软件进行统计分析。**结果** β_2 受体激动剂组在治疗失败率和接受治疗 60 min 后 1 s 用力呼气容积(FEV1)变化量占预计值的百分比方面明显优于抗胆碱能药物治疗组,OR 及 95%可信区间(95%CI)分别为 2.27(95%CI:1.08~4.75)和 12.6(95%CI:6.61~18.59),在住院率方面两组差异无统计学意义($P>0.05$),OR 及 95%CI 为 1.11(95%CI:0.66~1.86)。 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物组在治疗失败率、住院率和接受治疗 60min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比方面明显优于抗胆碱能药物治疗组,OR 及 95%CI 分别为 3.67(95%CI:1.41~9.50)、2.28(95%CI:1.39~3.73)、10.65(95%CI:5.87~15.43)。**结论** β_2 受体激动剂以及 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物在治疗急诊儿童急性哮喘中的效果明显优于单独使用抗胆碱能药物。

【关键词】 β_2 受体激动剂; 抗胆碱能药物; β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物; 儿童哮喘; 急诊

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)21-3008-03

Systematic review of β_2 receptor agonists and anticholinergic drugs in children asthma GUO Mei¹, JING An-long²
(Hecuan District People's Hospital, Chongqin 401520, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application of β_2 receptor agonists, anticholinergic drugs and β_2 receptor agonists combined with anticholinergic drugs in children acute asthma. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on the application of β_2 receptor agonists and anticholinergic drugs in children asthma were retrieved from the Pubmed, Embase and CJFD (from database establishment to now). The included RCTs were performed the quality evaluation and data extraction. The Revman 5.0.2 software was adopted to conduct the statistical analysis. **Results** 14 RCTs involving 1028 patients were included. β_2 receptor agonists was significantly superior to the anticholinergic drugs in the aspects of the treatment failure rate and the percentage of FEV1 variation to the expected value at 60 min after treatment, OR and 95%CI were 2.27(95%CI:1.08—4.75) and 12.6(95%CI:6.61—18.59), the hospitalization rate had no statistical difference between the two groups($P>0.05$), OR and 95%CI were 1.11(95%CI:0.66—1.86). β_2 receptor agonists combined with anticholinergic drugs was significantly superior to the anticholinergic drugs treatment group in the aspects of the treatment failure rate, hospitalization rate and the percentage of FEV1 variation to the expected value at 60 min after treatment, OR and 95%CI were 3.67(95%CI:1.41—9.50), 2.28(95%CI:1.39—3.73) and 10.65(95%CI:5.87—15.43). **Conclusion** β_2 receptor agonists and β_2 receptor agonists combined with anticholinergic drugs have better efficacy on children acute asthma than single anticholinergic drugs.

【Key words】 β_2 receptor agonists; anticholinergic drugs; β_2 receptor agonists combined with anticholinergic drugs; children asthma

儿童急性哮喘的治疗包括吸入 β_2 受体激动剂、吸入糖皮质激素和氧疗^[1]。对于严重以及危及生命的儿童急性哮喘,指南推荐使用 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物治疗,但是指南基于小数量的随机对照试验,而新的大样本的随机对照试验已经完成^[2-4]。本系统评价目的在于更新 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物以及 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物在治疗急诊儿童急性哮喘应用方面的证据。

1 材料与方法

1.1 文献检索 以“ β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、儿童急性哮喘”为检索词检索中文科技期刊数据库,以“anticholinergic”、“ β_2 agonists”、“asthma”为检索词进行检索,限定发表类型为随机对照试验,检索 Pubmed 和 Embase 数据库,通过文献追溯方式检索儿童哮喘相关的论著、刊物以及综述作为参考文献。

1.2 文献纳入标准 (1)研究人群应为小于 18 岁的急性哮喘患者,并确诊为哮喘;(2)干预组吸入 β_2 受体激动剂或 β_2 受体

激动剂联合抗胆碱能药物治疗,对照组吸入抗胆碱能药物治疗;(3)试验类型为随机对照试验,无语言限制;(4)包含以下终点指标:治疗失败率、接受治疗 60 min 后 1 s 用力呼气容积(FEV1)变化量占预计值的百分比、住院率。

1.3 文献排除标准 (1)未包含终点指标;(2)非急诊条件下的研究。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的风险偏倚工具对文献进行评价^[5]。包括 7 项内容,即随机方法、盲法、分配隐藏、不完全数据、结局评估中的盲法、选择性报告结局和其他偏倚来源^[6]。对纳入的文献进行以上 7 项评价,做出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)。上述评价标准均为“正确或充分”者,发生各种偏倚的可能性最小,评价其质量为“A”级;有 1 项或 1 项以上评价标准未描述则为不清楚,部分满足,有发生相应偏倚的中度可能性,评价质量为“B”级;有 1 项或 1 项以上评价标准不

正确或未使用,有发生相应偏倚的高度可能性,评价质量为“C”级。

1.5 终点指标选择 根据文献主要内容,选择治疗失败率、住院率和接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比作为评价指标。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.0.2 软件进行 Meta 分析^[7-8]。计数资料采用 OR 及其 95%CI 表示、计量资料采用 MD 及其 95%CI 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各研究间的异质性采用 Q 检验,存在异质性 ($P < 0.05$) 则采用随机效应模型进行分析,无异质性则采用固定效应模型进行分析。采用 I^2 对异质性进行定量分析, $I^2 < 25\%$ 为低度异质性, $25\% \leq I^2 < 50\%$ 为中度异质性, $I^2 \geq 50\%$ 为高度异质性,异质性来源于低质量文献,进行敏感性分析,两组间异质性较大而无法寻找数据来源时,采用描述性分析 ENREF_5。通过观察“漏斗图”判断文献的发表偏倚。

2 结 果

2.1 纳入文献及收集的资料情况 根据检索式和纳入、排除标准,最终有 14 篇文献入选,入选 1 028 例患者。其中报道 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物比较患者治疗失败率 4 篇^[5-8],住院率 4 篇^[7-10],接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比 3 篇^[8,11-12]。报道抗胆碱能药物与 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物进行比较患者治疗失败率 3 篇^[9-10,12],住院率 6 篇^[4,11-14,17-18],接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比 7 篇^[2-3,12,14-16,19]。

2.2 纳入文献的质量评价 基线资料比较结果显示两组基线资料差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。所有纳入研究均提及随机分配,但部分未提供盲法或分配隐藏等信息,笔者尝试与纳入研究作者信件联系,询问一些缺失的必要信息,但均未获得回信。

2.3 终点指标变化

2.3.1 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物的治疗失败率比较 其中 4 篇文章报道了 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物的治疗失败率,发现 β_2 受体激动剂的治疗失败率明显优于抗胆碱能药物,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),OR 及 95%CI 为 2.27(95%CI:1.08~4.75)。

2.3.2 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物治疗的患者入院率 其中 4 篇文章报道了 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物治疗的患者入院率,发现 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物相比,患者入院率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),OR 及 95%CI 为 1.11(95%CI:0.66~1.86)。

2.3.3 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物相比患者接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比 其中 3 篇文章报道了接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比,发现 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物相比患者接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比明显优于后者,结果差异有统计学意义,OR 及 95%CI 为 12.6(95%CI:6.61~18.59)。

2.3.4 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆碱能药物相比的患者治疗失败率 其中 3 篇文章报道了 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆碱能药物相比的患者治疗失败率,发现 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物在患者治疗失败率方面明显优于抗胆碱能药物,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),OR 及 95%CI 为 3.67(95%CI:1.41~9.50)。

2.3.5 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆碱能药物相比患者接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比 其中 7 篇文章报道了 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆

碱能药物相比患者接受治疗 60 min 后 FEV1 变化量占预计值的百分比,结果显示前者明显优于后者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),OR 及 95%CI 为 10.65(95%CI:5.87~15.43)。

2.3.6 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆碱能药物治疗的患者住院率 其中 6 篇文章报道 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物与抗胆碱能药物治疗的患者住院率,结果显示前者明显优于后者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),OR 及 95%CI 为 2.28(95%CI:1.39~3.73)。

3 讨 论

β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物在治疗儿童哮喘中有着广泛的应用, β_2 受体激动剂可通过激动气道平滑肌上的 β_2 受体使气道扩张,抑制肥大细胞释放过敏反应介质,改善哮喘状态下的气道痉挛^[19-21]。抗胆碱能药物可通过抑制胆碱能药物作用而使支气管平滑肌松弛,改善通气^[22-23]。本研究通过纳入 14 篇随机对照试验证明了 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物以及 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物联合应用在治疗急诊儿童急性哮喘中的效果。结果显示, β_2 受体激动剂在治疗失败率以及气道反应方面效果明显优于抗胆碱能药物,在入院率方面效果与抗胆碱能药物相似。 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物联合应用在以上三方面均优于抗胆碱能药物。对于严重急性哮喘儿童,急诊可采用 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物进行治疗,以缓解急性哮喘症状,改善呼吸,减少严重并发症的出现。

部分急诊儿童雾化吸入 β_2 受体激动剂后,出现恶心、心率增快以及胸闷等症状^[24],吸入抗胆碱能药物后出现口干和面部潮红^[25]。Calvo 等^[5]通过随机对照试验证明两种药物不良反应的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

本研究尚存在不足之处。(1)本研究所纳入试验均为小样本随机对照试验,无大样本、多中心的随机对照试验;(2)部分研究未明确患者发病前的治疗史,一些特殊用药可能对试验结果产生影响。Meta 分析是对相互独立的多个研究进行严格评价和分析,并用定量合成的方法对资料进行统计学处理,以得到综合结论的统计学方法。本研究通过对 14 篇随机对照试验的合并,说明了 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物以及 β_2 受体激动剂联合抗胆碱能药物在急诊儿童哮喘中的治疗效果,希望本研究结果能对临床有所指导,并期待更多大样本、多中心随机对照试验的完成。

参考文献

- [1] Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(1):1-17.
- [2] Frey U, Barben J, Hammer J. Obstructive air way disease in infants and children[J]. *Ther Umsch* 2013, 70(11): 669-79.
- [3] Upham BD, Mollen CJ, Scarfone RJ, et al. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial[J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18(7):665-673.
- [4] Iramain R, López-Herce J, Coronel J, et al. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children[J]. *J Asthma*, 2011, 48(3):298-303.
- [5] Calvo GM, Calvo AM, Marin HF, et al. Is it useful to add an anticholinergic treatment to beta 2-adrenergic medication in acute asthma attack? [J]. *J Investig Allergol Clin*

- Immunol 1998,8(1):30-34.
- [6] Cook JJ, Fergusson DM, Dawson KP. Ipratropium and fenoterol in the treatment of acute asthma[J]. *Pharmatherapeutica*, 1985, 4(6):383-386.
 - [7] Guill MF, Maloney MJ, Durant RH. Comparison of inhaled metaproterenol, inhaled atropine sulfate, and their combination in treatment of children with acute asthma[J]. *Ann Allergy*, 1987, 59(5):367-371.
 - [8] Watson WT, Becker AB, Simons FE. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 82(6):1012-1018.
 - [9] Ducharme FM, Davis GM. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma[J]. *J Pediatr*, 1998, 133(4):479-485.
 - [10] Schuh S, Johnson DW, Callahan S, et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma[J]. *J Pediatr*, 1995, 126(4):639-645.
 - [11] Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaladt M, et al. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma[J]. *J Pediatr*, 1985, 107(4):605-608.
 - [12] Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F, et al. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 81(1):16-20.
 - [13] Benito Fernandez J, Mintegui Raso S, Sanchez Echaniz J, et al. Efficacy of early administration of nebulized ipratropium bromide in children with asthmatic crisis[J]. *An Esp Pediatr*, 2000, 53(3):217-222.
 - [14] Qureshi F, Pestian J, Davis P, et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(15):1030-1035.
 - [15] Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, et al. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department[J]. *Pediatrics*, 1999, 103(4):748-752.
 - [16] Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulporn C. Comparison of inhaled terbutaline and inhaled terbutaline plus ipratropium bromide in acute asthmatic children[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 1990, 8(1):45-48.
 - [17] Sharma A, Madaan A. Nebulized salbutamol vs salbutamol and ipratropium combination in asthma[J]. *Indian J Pediatr*, 2004, 71(2):121-124.
 - [18] Sienra Monge JJ, Bermejo GM, del Rio navarro BE, rosas vargas Ma, reyes Ruiz NI[J]. *Rev Alerg Mex*, 2000, 47(1):26-29.
 - [19] Schofield ML. Asthma pharmacotherapy[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2014, 47(1):55-64.
 - [20] Jones BP, Paul A. Management of acute asthma in the pediatric patient: an evidence-based review [J]. *Pediatr Emerg Med Pract*, 2013, 10(5):1-23.
 - [21] Meurs H, Oenema TA, Kistemaker LE, et al. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airways diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3):316-323.
 - [22] Guyer AC, Long AA. Long-acting anticholinergics in the treatment of asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(4):392-398.
 - [23] Haahtela T, Lehtimäki L, Ahonen E, et al. Update on current care guidelines: asthma[J]. *Duodecim*, 2013, 129(9):994-995.
 - [24] Papwijitsil R, Pacharn P, Areegarnlert N, et al. Risk factors associated with poor controlled pediatric asthma in a university hospital[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31(3):253-257.
 - [25] Hossain AS, Barua UK, Roy GC, et al. Comparison of salbutamol and ipratropium bromide versus salbutamol alone in the treatment of acute severe asthma[J]. *Mymensingh Med J*, 2013, 22(2):345-352.

(收稿日期:2014-03-26 修回日期:2014-05-29)

(上接第 3007 页)

- index and dose-length product displayed during CT: what good are they? [J]. *Radiology*, 2011, 258(1):236-242.
- [2] 王平, 范红侠. 低辐射剂量螺旋 CT 在胸外伤诊断中的应用[J]. *中华现代影像学杂志*, 2007, 4(1):39-40.
 - [3] Kalra MK, Maher MM, Toth TL, et al. Strategies for CT radiation dose optimization[J]. *Radiology*, 2004, 230(3):619-628.
 - [4] 关丽明, 高振龙, 高思佳, 等. 成人颅脑 CT 低剂量平扫成像的临床初步研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2009, 17(5):336-339.
 - [5] 朱源义, 张毅, 马万辉, 等. 探讨成人颅脑 CT 检查的低剂量扫描条件[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(9):1748-1751.
 - [6] 鲍莉, 李学胜, 李军, 等. 小儿头部 CT 扫描中 mAs 变化对辐射剂量的影响[J]. *生物医学工程与临床*, 2009, 13(6):513-515.
 - [7] 张太生, 王书智, 殷信道. 螺旋 CT 低剂量扫描技术与扫描参数的设置[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(12):2410-2411.
 - [8] 罗焕江. 低剂量与常规剂量 CT 在头颅检查中的对比研究[J]. *北京生物医学工程*, 2010, 29(1):153-157.
 - [9] 莫景雄, 孙捷, 吴惠凤, 等. 头部体模扫描试验对成人头颅 CT 低剂量扫描的优化初探[J]. *放射学实践*, 2011, 26(8):886-889.
 - [10] 肖丽萍, 周仕年, 谢县林, 等. 小儿头部 CT 扫描中 mAs 变化对辐射剂量的影响[J]. *中国医药指南*, 2013, 13(6):457-459.
 - [11] 鲍莉, 李学胜, 李军, 等. 影响婴幼儿头颅低剂量 CT 图像质量的客观因素的研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2010, 30(4):314-316.

(收稿日期:2014-01-02 修回日期:2014-03-07)