

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.021

硫酸沙丁胺醇联合布地奈德对哮喘患儿血清氧化因子、炎症因子水平及肺功能的影响

张亚妮¹, 刘佳璐^{2△}

1. 西北妇女儿童医院药剂科, 陕西西安 710061; 2. 渭南市中心医院药剂科, 陕西渭南 714000

摘要:目的 分析硫酸沙丁胺醇联合布地奈德对哮喘患儿血清氧化因子、炎症因子水平及肺功能的影响。方法 将 100 例哮喘患儿随机分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组采用硫酸沙丁胺醇治疗, 观察组在硫酸沙丁胺醇治疗基础上加用布地奈德治疗。比较两组症状评分、肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、呼气流量峰值(PEF)、FEV1/FVC]、CD5 抗原样蛋白(CD5L)、降钙素原(PCT)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平, 并统计两组临床治疗总有效率和药物不良反应情况。结果 观察组和对照组的总有效率分别为 92.00%(46/50)和 76.00%(38/50), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前, 两组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后, 两组 CD5L、SOD、GSH-Px、FVC、FEV1、PEF、FEV1/FVC 水平较治疗前上升, PCT 水平较治疗前下降, 观察组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前, 两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后, 两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分较治疗前下降, 观察组咳嗽、喘息、呼吸困难评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组和对照组的不良反应发生率分别为 6.00% 和 4.00%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 硫酸沙丁胺醇联合布地奈德可改善哮喘患儿肺功能, 调节 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px 的表达水平, 减轻症状, 提高疗效。

关键词:硫酸沙丁胺醇; 布地奈德; CD5 抗原样蛋白; 降钙素原; 肺功能

中图分类号: R725.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)12-1664-04

Effect of salbutamol sulfate combined with budesonide on the levels of serum oxidative factors, inflammatory factors and lung function in children with asthma

ZHANG Yani¹, LIU Jialu^{2△}

1. Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Pharmacy, Weinan Central Hospital, Weinan, Shaanxi 714000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of salbutamol sulfate combined with budesonide on the levels of serum oxidative factors, inflammatory factors and lung function in children with asthma. **Methods** A total of 100 children with asthma were randomly divided into control group and observation group, 50 cases in each group. The control group was treated with salbutamol sulfate, and the observation group was treated with budesonide in addition to salbutamol sulfate. The symptom scores, lung function indexes [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), peak expiratory flow (PEF), FEV1/FVC], CD5 antigenic protein (CD5L), procalcitonin (PCT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels were compared between the two groups, and the total effective rate of clinical treatment and adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** The total effective rate in the observation group and the control group was 92.00%(46/50) and 76.00%(38/50), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); before treatment, there was no significant difference in the levels of CD5L, PCT, SOD, GSH-Px and lung function indexes between the two groups ($P > 0.05$), after treatment, the levels of CD5L, SOD, GSH-Px, FVC, FEV1, PEF and FEV1/FVC in the two groups increased compared with before treatment, while the level of PCT decreased compared with before treatment, the levels of CD5L, PCT, SOD, GSH-Px and lung function indexes in the observation group were better than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in scores of cough, wheeze and dyspnea between the two groups ($P > 0.05$), after treatment, scores of cough,

wheeze and dyspnea in the two groups were lower than those before treatment, and scores of cough, wheeze and dyspnea in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and control group was 6.00% and 4.00%, respectively, with no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Salbutamol sulfate combined with budesonide can improve lung function, regulate the expression levels of CD5L, PCT, SOD and GSH-Px in children with asthma, alleviate symptoms and improve curative effect.

Key words: salbutamol sulfate; budesonide; CD5 antigenic protein; procalcitonin; lung function

哮喘是一种临床常见的慢性呼吸系统疾病,儿童是其高发人群,反复发作的哮喘严重影响患儿健康,是目前儿科领域的研究热点^[1]。临床治疗儿童哮喘的药物主要包括吸入性糖皮质激素、 β 受体激动剂、抗胆碱能药物、白三烯受体拮抗剂等,均可取得一定的临床疗效,但单独应用时也存在一定的缺陷,如不良反应大、停药后易复发等^[2]。联合用药是目前临床治疗儿童哮喘的趋势,可减少剂量、提高疗效^[3]。布地奈德是一种吸入性糖皮质激素,可迅速控制气道炎症反应。硫酸沙丁胺醇是一种 β 受体激动剂,可扩张支气管、解除气道痉挛。临床上常将二者联合应用,在哮喘症状的控制方面具有良好的效果^[4]。已有研究发现,过氧化损伤、过度免疫炎症反应是哮喘发病的机制之一,通过检测氧化因子及炎症因子水平可在一定程度上反映病情变化^[5]。本研究分析了硫酸沙丁胺醇联合布地奈德对哮喘患儿氧化因子、炎症因子水平及肺功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性、随机、对照、单中心的方法设计。选取 2018 年 9 月至 2020 年 3 月西北妇女儿童医院收治的哮喘患儿 100 例为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 50 例。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]中小儿哮喘的诊断标准;(2)年龄 3~13 岁;(3)病程>6 个月;(4)4 周内未进行相关药物治疗;(5)患儿家属知情同意。排除标准:(1)合并严重躯体疾病者;(2)精神异常者;(3)合并其他呼吸道疾病者;(4)过敏体质者。两组性别、年龄、体质量、心率等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医学伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	心率 (次/分)
对照组	50	29/21	7.86 $\pm$ 2.06	41.36 $\pm$ 4.02	79.36 $\pm$ 12.02
观察组	50	26/24	7.82 $\pm$ 2.12	40.23 $\pm$ 4.12	81.04 $\pm$ 10.55

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检

测患儿血清 CD5 抗原样蛋白(CD5L)、降钙素原(PCT)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。于治疗前、治疗 2 周后等时间节点抽取患儿清晨空腹静脉血 4 mL,在 4℃条件下离心,离心参数设置为:转速 3 000 r/min、离心半径 8 cm、离心时间 10 min,取血清后按照试剂盒说明书要求检测上述指标。分别于治疗前、治疗 2 周后检测患儿的肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、呼气流量峰值(PEF),计算 FEV1/FVC。仪器:MR III 型酶标仪,美国 Hyperion 公司;MasterScope 肺功能检测仪,德国耶格公司;试剂:CD5L、PCT、SOD、GSH-Px 试剂盒,北京中杉金桥生物有限公司。

1.2.2 治疗方法 对照组给予硫酸沙丁胺醇治疗,将硫酸沙丁胺醇(四川普瑞特药业有限公司,国药准字 H20203547,规格:2.5 mL:5 mg)2.5 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 10 mL 后雾化吸入 10 min,每日 2 次,疗程 2 周。观察组给予硫酸沙丁胺醇联合布地奈德(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H20140475,规格:2 mL:1 mg)治疗,将硫酸沙丁胺醇 2.5 mg、布地奈德 1 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 10 mL 后雾化吸入 10 min,每日 2 次,疗程 2 周。

1.3 观察指标 (1)疗效判定按《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]的方法进行评价,分为痊愈、显效、有效和无效。痊愈:哮喘相关症状消失,可闻及轻度哮鸣音,且肺功能恢复正常;显效:哮喘相关症状明显好转,哮鸣音明显减轻,肺功能明显改善;有效:哮喘相关症状有所缓解,哮鸣音有所减轻,肺功能有所改善;无效:未达到上述标准。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。(2)比较两组治疗前、治疗 2 周后的 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标的水平。(3)症状评分标准:包括咳嗽、喘息、呼吸困难,按照症状严重程度分为无(计 0 分)、轻(计 1 分)、中(计 2 分)、重(计 3 分)。(4)安全性:记录两组治疗期间的不良反应,并监测两组患者治疗前后的心电图、肝功能、肾功能、血常规、尿常规等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组

间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗后,观察组和对照组的总有效率分别为 92.00% (46/50) 和 76.00% (38/50),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组疗效比较 [n (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	7(14.00)	23(46.00)	8(16.00)	12(24.00)	38(76.00)
观察组	50	11(22.00)	29(58.00)	6(12.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2						4.762
P						0.029

2.2 两组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平比较 治疗前,两组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 CD5L、SOD、GSH-Px、FVC、FEV1、PEF、FEV1/FVC 水平较治疗前上升,PCT 水平较治疗前下降,观察组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平均优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分比较 治疗前,两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分较治疗前下降,观察组咳嗽、喘息、呼吸困难评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px、肺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD5L(ng/L)		PCT(μ g/L)		SOD(U/mL)		GSH-Px(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	164.24 $\pm$ 10.98	175.22 $\pm$ 12.57*	3.58 $\pm$ 1.01	1.05 $\pm$ 0.24*	58.22 $\pm$ 5.78	67.14 $\pm$ 6.95*	165.25 $\pm$ 22.14	198.65 $\pm$ 25.84*
观察组	50	166.85 $\pm$ 9.54	192.33 $\pm$ 14.78*#	3.61 $\pm$ 1.05	0.68 $\pm$ 0.18*#	59.01 $\pm$ 6.32	82.98 $\pm$ 7.88*#	162.04 $\pm$ 27.23	237.48 $\pm$ 30.11*#

组别	n	FVC(L)		FEV1(L)		PEF(L/s)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	1.72 $\pm$ 0.21	2.02 $\pm$ 0.28*	1.55 $\pm$ 0.20	2.15 $\pm$ 0.29*	4.58 $\pm$ 0.46	5.67 $\pm$ 0.64*	57.22 $\pm$ 4.96	62.14 $\pm$ 5.11*
观察组	50	1.73 $\pm$ 0.23	2.49 $\pm$ 0.32*#	1.52 $\pm$ 0.29	2.68 $\pm$ 0.34*#	4.53 $\pm$ 0.47	6.38 $\pm$ 0.57*#	57.51 $\pm$ 5.85	69.78 $\pm$ 5.74*#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 4 两组咳嗽、喘息、呼吸困难评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	咳嗽评分		喘息评分		呼吸困难评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	2.31 $\pm$ 0.34	0.94 $\pm$ 0.24*	2.24 $\pm$ 0.39	0.82 $\pm$ 0.22*	2.12 $\pm$ 0.42	0.89 $\pm$ 0.27*
观察组	50	2.33 $\pm$ 0.38	0.85 $\pm$ 0.18*#	2.21 $\pm$ 0.42	0.61 $\pm$ 0.16*#	2.07 $\pm$ 0.48	0.67 $\pm$ 0.21*#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 安全性评价 治疗期间,观察组发生皮疹 2 例、头晕 1 例,对照组发生皮疹 2 例。观察组和对照组的不良反应发生率分别为 6.00% 和 4.00%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

哮喘是儿科临床常见疾病,表现为呼吸困难、咳嗽、气喘,并伴气道高反应性,抑制气道炎症、缓解气道痉挛是其治疗的关键环节^[7]。硫酸沙丁胺醇是一种 β 受体激动剂,可作用于气道 β_2 受体而扩张支气管,解除气道痉挛,缓解哮喘症状,是目前临床治疗儿童哮喘的常用药物^[8]。但硫酸沙丁胺醇对哮喘患儿的气道炎症反应无明显改善作用,有研究发现,单用硫酸沙丁胺醇治疗后患儿肺泡组织单核细胞、巨噬细

胞浸润仍然存在,这就导致了硫酸沙丁胺醇停药后哮喘症状易复发^[9]。

吸入性糖皮质激素布地奈德是治疗哮喘的常用药物,通过雾化吸入在气道局部形成较高的药物浓度,可迅速控制气道炎症反应而缓解症状^[10]。局部给药生物利用度高,半衰期长,无肝脏的首关效应,因此具有疗效好、全身不良反应小的优点^[11]。药理学研究证实,布地奈德可有效抑制炎症因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平,抑制其对肺泡上皮细胞的损伤,保护肺间质细胞^[12]。还有研究发现,布地奈德可改善哮喘患儿气道局部免疫炎症反应,调节辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 免疫紊乱状态,进而减轻气道炎症损伤^[13]。

本研究中观察组总有效率高于对照组,治疗后咳嗽、喘息、呼吸困难评分低于对照组,提示硫酸沙丁胺醇联合布地奈德可更好地控制哮喘症状,提高疗效,这一结果与已有的临床研究结论一致^[14]。这是由于布地奈德可抑制小气道平滑肌细胞中的前列腺素合成,减轻水肿程度,并抑制炎症细胞因子合成和释放,减轻气道炎性损伤所致的气道高反应性,同时布地奈德还可重建气道平滑肌 β_2 受体,增强其对 β_2 受体激动剂沙丁胺醇的敏感性,与沙丁胺醇产生协同增效的作用^[15-16]。

已有的研究认为,支气管哮喘的发生和进展与气道平滑肌高氧化应激反应、局部炎性反应有关,炎症介质的释放可刺激氧自由基的合成,引起生物膜脂质过氧化损伤^[17]。CD5L 是近年来研究较多的哮喘标志物,可与 IgM 结合,参与调节 Th17 的功能^[18]。PCT 是常用的炎症标志物,在感染性、炎症性疾病中具有良好的鉴别诊断意义^[19]。SOD、GSH-Px 均是人体重要的抗氧化酶,可清除氧自由基,减轻其引起的过氧化损伤^[20]。本研究中观察组治疗后 CD5L、SOD、GSH-Px 水平高于对照组,PCT 水平低于对照组,提示硫酸沙丁胺醇联合布地奈德可更有效地减轻哮喘患儿体内氧化应激反应与炎性反应,这与布地奈德强大的抗炎效应有关。

哮喘患儿肺功能下降是影响其生活质量的重要因素,保护肺功能是儿童哮喘治疗的目标之一^[21]。本研究中观察组治疗后 FVC、FEV1、PEF、FEV1/FVC 水平高于对照组,提示硫酸沙丁胺醇联合布地奈德可更好地改善哮喘患儿肺功能,使阻塞性通气功能障碍、小气道阻塞明显改善,考虑与布地奈德减轻气道黏膜水肿、降低气道高反应性有关。

综上所述,硫酸沙丁胺醇联合布地奈德可改善哮喘患儿肺功能,调节 CD5L、PCT、SOD、GSH-Px 的表达水平,减轻症状,提高疗效。

参考文献

- [1] 李跃凯,黄帅,雷艳菲.影响哮喘控制水平的相关危险因素探究[J].临床肺科杂志,2019,24(10):1799-1803.
- [2] 刘春涛.过敏性哮喘防治的重要性与特殊性[J].中华内科杂志,2019,58(9):628-629.
- [3] 林莉莉,姚囡囡,吴珏,等.糠酸氟替卡松/维兰特罗复方剂治疗哮喘疗效与耐受性的 Meta 分析[J].药学实践杂志,2019,37(5):473-480.
- [4] 舒冬冬,宋乃宝.布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效观察[J].新乡医学院学报,2018,35(12):1101-1103.
- [5] SOUMA R, SUGIYAMA K, MASUDA H, et al. Effect of adjusting the combination of budesonide/formoterol on

- the alleviation of asthma symptoms[J]. Asthma Res Pract, 2018, 4(1):7.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [7] 邵洁.探讨儿童过敏性哮喘的若干问题[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2019,33(1):25-27.
- [8] 张国伟,林志强,庄锡彬.沙丁胺醇注射液联合硫酸镁注射液雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(2):99-101.
- [9] 杨骅,马继琴,刘进.沙丁胺醇气雾剂联合激素治疗哮喘的效果[J].中国医药导报,2017,14(15):152-155.
- [10] 黎敏.孟鲁司特联合布地奈德对哮喘急性发作患儿炎症因子和肺功能的影响[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(3):112-115.
- [11] O'BYRNE P M, FITZGERALD J M, BATEMAN E D, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma[J]. New Engl J Med, 2018, 378(20):1865-1876.
- [12] 姜舒亚,杨霞,陈小桥.布地奈德雾化吸入对哮喘患儿血液调节性 T 细胞的影响[J].西北药学杂志,2019,34(1):98-101.
- [13] 谢逸民,莫国欢,程国冠.孟鲁司特联合布地奈德对缓解期小儿哮喘气道反应性及哮喘控制的影响[J].海南医学,2019,30(7):859-861.
- [14] 陈祥瑞,简国江,张晓霞.硫酸沙丁胺醇联合布地奈德雾化治疗小儿哮喘的临床效果及相关机制分析[J].中国妇幼保健,2018,33(6):1331-1334.
- [15] 杨丽,金英姬,张亚明.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[J].中国药房,2017,28(20):2817-2819.
- [16] 杨倩,余瑶,刘树青.布地奈德和沙丁胺醇雾化吸入对小儿支气管肺炎的治疗效果[J].基因组学与应用生物学,2019,38(5):2388-2392.
- [17] WOLTERS O D. Budesonide + formoterol fumarate dihydrate for the treatment of asthma[J]. Expert Opin Pharmacol, 2016, 17(7):1023-1030.
- [18] 战海涛,刘丰遂,范志强,等.CD5L 及 PaCO₂ 检测在重症哮喘机械通气患者预后判断中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(11):1505-1506.
- [19] 郭方,郭红,蔡玮,等.支气管哮喘合并肺部感染患者 PCT、炎症指标检测及其病原菌分析[J].海南医学,2019,30(18):2341-2344.
- [20] 周涛,韩兵,路琴.布地奈德联合沙丁胺醇对支气管哮喘患儿氧化应激及炎症因子的影响[J].中国基层医药,2017,24(20):3112-3115.
- [21] 孙彩虹,刘晓萌,姜勇,等.呼出一氧化氮、儿童哮喘控制测试、肺功能与儿童支气管哮喘病情关系的研究[J].中国医师进修杂志,2019,42(8):682-685.