

多索茶碱与氨茶碱治疗儿童毛细支气管炎的临床观察

何旭露^{1*}, 汪洋², 王章阳^{1#} (1. 第三军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038; 2. 第三军医大学第一附属医院小儿科, 重庆 400038)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2478-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.10

摘要 目的: 比较多索茶碱与氨茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性。方法: 将120例毛细支气管炎患儿随机均分为观察组和对照组。两组患儿均给予常规吸氧、吸痰、补液支持治疗。在此基础上, 观察组患儿给予多索茶碱4 mg/kg加入15%葡萄糖注射液50 ml中缓慢滴注, qd; 对照组患儿给予氨茶碱4 mg/kg加入15%葡萄糖注射液50 ml中缓慢滴注, bid。两组患儿均治疗7 d后评价疗效, 并观察两组患儿治疗前后毛细支气管炎严重程度评分、各临床症状消失时间和住院时间、糖皮质激素使用率及不良反应发生情况。结果: 观察组患儿总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗48、72 h后, 两组患儿毛细支气管炎严重程度评分均显著低于同组治疗前, 且治疗72 h后观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿咳嗽消失时间和住院时间显著短于对照组, 糖皮质激素使用率、不良反应发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 在常规治疗基础上采用多索茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性均显著优于氨茶碱。

关键词 毛细支气管炎; 多索茶碱; 氨茶碱; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Doxofylline and Aminophylline in the Treatment of Children with Capillary Bronchitis

HE Xu-lu¹, WANG Yang², WANG Zhang-yang¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compared the efficacy and safety of doxofylline and aminophylline in the treatment of children with capillary bronchitis. METHODS: Totally 120 children with capillary bronchitis were randomly divided into observation group and control group. All children were given routine treatment, including oxygen inhalation, sputum suction and infusion supporting. Based on it, the observation group was treated by doxofylline 4 mg/kg adding into 15% glucose injection 50 ml by infusion, qd; control group was treated by aminophylline 4 mg/kg adding into 15% glucose injection 50 ml by infusion, bid. The course was 7 d. The capillary bronchitis severity scores, remission time of clinical symptoms, hospitalization time, utilization rate of glucocorticoid and the incidence of adverse reactions were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with significant difference ($P < 0.05$). After 48 h and 72 h, the capillary bronchitis severity scores were significantly lower than before, and observation group was lower than control group after 72 h, with significant differences ($P < 0.05$). The cough disappeared time and hospitalization time in observation group were significantly shorter than control group, and the utilization rate of glucocorticoid and the incidence of adverse reactions were significantly lower than control group, with significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Based on the routine treatment, doxofylline has better efficacy and safety than aminophylline in the treatment of children with capillary bronchitis.

KEYWORDS Capillary bronchitis; Doxofylline; Aminophylline; Efficacy; Safety

初步探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.

[4] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, *et al.* Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 830.

[5] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗共识意见: 2012年: 广州[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(1): 61.

[6] D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R, *et al.* Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(12): 1 289.

[7] Truelove SC, Witt LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial[J]. *Br Med J*, 1995, 2(4 947): 1 041.

[8] 李志晋. 乌司他丁治疗溃疡性结肠炎的实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2003.

[9] 张霆. 溃疡性结肠炎肠道屏障与STAT3信号转导通路关系的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

(收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-05-05)
(编辑: 陈宏)

* 主管药师。研究方向: 临床药理。电话: 023-68765994。E-mail: hexulu916@sina.com
通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物代谢和制剂研究。电话: 023-68754498。E-mail: cqwangzy@163.com

毛细支气管炎多由呼吸道合胞病毒(RSV)感染引起,是冬春季婴幼儿急诊住院的常见疾病,临床主要表现为呼吸急促、喘息、咳嗽、肺部哮鸣音和湿啰音、三凹征等^[1]。目前,在毛细支气管炎的临床治疗中,支气管扩张药的应用仍存有争议。研究表明,每4例应用支气管扩张药的患儿中最多有1例可获得短暂性临床改善^[2]。但目前并没有对茶碱类药物的临床效果进行系统评价的高质量的研究证据。茶碱类药物应用于临床已有半个世纪之久,但因不良反应较多、安全治疗窗窄,其临床应用率低于 β_2 受体激动药等其他支气管扩张药物。多索茶碱为茶碱N-7位上增加了二氧戊环结构的衍生物,其松弛支气管平滑肌的作用较氨茶碱强10~15倍,且具有氨茶碱没有的镇咳作用;与氨茶碱相比,其可较少引起中枢、胃肠道、心血管等肺外系统的不良反应^[3]。在本研究中,笔者比较了多索茶碱与氨茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年11月—2014年12月我院住院治疗的120例急性毛细支气管炎患儿。纳入标准:(1)均符合《实用儿科学》中急性毛细支气管炎的诊断标准^[4];(2)年龄 <2 岁。排除标准:(1)年龄 <1 个月的患儿,早产儿,出生时体质量 <2500 g的患儿;(2)有哮喘反复发作史、囊性纤维化病史、支气管肺发育不良史、免疫缺陷、需进入重症监护中心(ICU)、需呼吸机治疗的患儿;(3)严重先天性心脏病及其他严重并发症患儿;(4)严重营养不良、佝偻病、贫血、支气管哮喘和合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病患儿;(5)近1个月内使用过免疫抑制剂或免疫增强药,就诊前14d内使用过类固醇类、嘌呤类及茶碱类药物患儿;(6)对试验用药过敏或过敏体质患儿;(7)研究者认为存在任何不适合入选或者影响参与或完成研究相关因素的患儿;(8)3个月内参加了其他临床试验的患儿。将所有患儿按随机数字表法均分为观察组和对照组。观察组男性32例、女性28例,年龄 (3.9 ± 1.9) 个月,发病时间 ≤ 2 d;对照组男性36例、女性24例,年龄 (3.6 ± 1.2) 个月,发病时间 ≤ 2 d。两组患儿性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患儿监护人均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患儿均给予常规吸氧、吸痰、补液支持治疗,并采用床旁监护记录患儿心跳、呼吸及血氧饱和度等常规措施。在此基础上,观察组患儿给予多索茶碱(西南药业股份有限公司,规格:0.1g)4mg/kg加入15%葡萄糖注射液50ml中缓慢滴注,qd;对照组患儿给予氨茶碱(天津金耀药业有限公司,规格:250mg/10ml)4mg/kg加入15%葡萄糖注射液50ml中缓慢滴注,bid。两组患儿均治疗7d后评价疗效。治疗期间可使用利巴韦林,有细菌感染时可应用抗菌药物,毛细支气管炎临床严重程度评分升高者可使用糖皮质激素,禁止使用 β_2 受体激动药等其他任何支气管扩张药。

1.3 观察指标

观察两组患儿治疗前后毛细支气管炎严重程度评分^[5]、各临床症状(咳嗽、发热)消失时间和住院时间^[6]、糖皮质激素使用率及不良反应发生情况。毛细支气管炎严重程度评分标准详见表1。

表1 毛细支气管炎严重程度评分标准

症状	0分	1分	2分	3分
呼吸,次/min	<30	30~45	46~60	>60
喘息	无	呼气末(需或不需听诊器)	整个呼气相(需要听诊器)或吸气相(不需要听诊器)	吸气相和呼气相(不需要听诊器)
三凹征	无	仅肋间隙凹陷	胸骨上窝凹陷	明显三凹征并伴有鼻翼煽动

1.4 疗效判定标准

显效:治疗3d内呼吸困难,咳嗽,喘憋缓解,肺部哮鸣音及湿啰音减少;有效:治疗3~7d呼吸困难,咳嗽,喘憋有所好转,肺部哮鸣音及湿啰音有所减少;无效:治疗7d后仍咳嗽,喘憋明显,肺部哮鸣音及湿啰音无减少或增多。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 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2。

表2 两组患儿临床疗效比较(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	60	37	21	2	96.7
对照组	60	31	15	14	76.7

2.2 两组患儿治疗前后毛细支气管炎严重程度评分比较

治疗前,两组患儿毛细支气管炎严重程度评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗48、72h后,两组患儿毛细支气管炎严重程度评分均显著低于同组治疗前,且治疗72h后观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患儿治疗前后毛细支气管炎严重程度评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of capillary bronchitis severity scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

时间	观察组($n=60$)	对照组($n=60$)
治疗前	4.96 ± 1.31	5.06 ± 1.47
治疗48h后	$3.50 \pm 2.03^*$	$3.92 \pm 2.26^*$
治疗72h后	$2.38 \pm 1.73^{**}$	$3.11 \pm 1.85^*$

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, ** $P < 0.05$

2.3 两组患儿各临床症状消失时间和住院时间比较

观察组患儿咳嗽消失时间和住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),发热消失时间与对照组比较

差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患儿各临床症状消失时间和住院时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 4 Comparison of clinical symptoms disappeared time and hospitalization time between 2 groups($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	咳嗽消失时间	发热消失时间	住院时间
观察组	60	10.21±2.93 ^a	3.36±1.43	9.42±2.86 ^a
对照组	60	12.66±3.57	3.52±1.58	13.48±2.85

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

Note: vs. control group, ^a $P<0.05$

2.4 两组患儿糖皮质激素使用率比较

观察组患儿有2例使用糖皮质激素,使用率为3.3%;对照组患儿有8例使用糖皮质激素,使用率为13.3%。观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

观察组患儿不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患儿不良反应比较(例)

Tab 5 Comparison of adverse reactions between 2 groups (case)

组别	n	呕吐	心动过速	烦躁不安	总发生率, %
观察组	60	4	0	3	11.7
对照组	60	12	5	7	40.0

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿最常见的下呼吸道感染疾病,仅见于2岁以下婴幼儿,多数发生于6个月以内的婴儿^[7]。有90%的婴幼儿在2岁以内感染过RSV,其中约40%发展为下呼吸道感染。其他病毒如人类偏肺病毒、流感病毒、腺病毒和副流感病毒也可导致毛细支气管炎。由于RSV感染后机体不会出现长期或永久的免疫力,故易出现重复感染。此外,有研究显示毛细支气管炎对哮喘的发生、加重及慢性化起着十分重要的作用,其可刺激免疫细胞增殖,最终导致气道高反应性,有可能进一步发展为哮喘^[8]。毛细支气管炎的治疗主要包括抗病毒、镇静平喘以及免疫治疗,此外,还有液体疗法、雾化、吸氧、减少呼吸道分泌物、保持呼吸道通畅等支持治疗,危重患者必要时可行气管插管和机械通气^[9]。

2014年美国儿科学会最新指南指出,对于12~23个月婴幼儿毛细支气管炎的诊治不再推荐特殊病毒检测或支气管扩张试验,也不推荐常规应用支气管扩张药,可谨慎地试验性应用 α 肾上腺素或 β 肾上腺素类药物^[2]。但茶碱类药物在美国并未使用,因此并没有纳入评价。此外,该指南还指出不推荐常规应用皮质类固醇,也不推荐常规应用利巴韦林;仅在合并细菌感染时才应用抗菌药物,合并细菌感染者的治疗方法与无细菌感染者相同;并应评价患儿脱水情况及是否能口服补液;同时,对早产儿(<35 周)或先天性心脏病患儿可给予帕利珠单抗预防治疗^[2]。有研究显示,利巴韦林可改善重症患儿的临床症状,促进肺部啰音消失,缩短住院时间,但对轻症患儿疗效不确切^[10]。因此,利巴韦林在国内患儿中应用的意义还需

要进一步的研究证实。此外,在治疗过程中病情恶化者可用糖皮质激素进行治疗,有研究显示联合应用糖皮质激素有利于提高疗效^[11]。而茶碱类药物除了具有支气管舒张作用外,还具有抗炎和免疫调节等作用,而后者很可能才是氨茶碱治疗哮喘的重要的机制^[12]。

本研究结果显示,观察组患儿总有效率显著高于对照组,治疗48、72 h后两组患儿毛细支气管炎严重程度评分均显著低于同组治疗前,且治疗72 h后观察组低于对照组,差异均有统计学意义。观察组患儿咳嗽消失时间和住院时间显著短于对照组,糖皮质激素使用率、不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。

综上所述,在常规治疗基础上采用多索茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性均显著优于氨茶碱。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 宫淑琴.毛细支气管炎的研究进展[J].长春中医药大学学报,2010,26(3):457.
- [2] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5):e1 474.
- [3] 王飞,李毅.多索茶碱与氨茶碱对喘息患者心功能影响的比较[J].中国现代药物应用,2010,4(11):8.
- [4] 诸福棠.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1 119.
- [5] Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, et al. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 24(6): 633.
- [6] 陈锐.毛细支气管炎临床路径:2010年版[J].中国社区医师,2011(15):15.
- [7] 项素素,杨康治,陈正珊.静脉丙种球蛋白治疗毛细支气管炎疗效观察[J].实用医学杂志,2007,23(7):1 055.
- [8] 王东进.毛细支气管炎与哮喘的关系及相关治疗[J].上海医药,2012,33(7):21.
- [9] 卢競.毛细支气管炎病因及临床治疗[J].中国实用儿科杂志,2006,21(4):243.
- [10] 宁建英,刘莹,陈波.利巴韦林雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床观察[J].临床和实验医学杂志,2013,12(13):1 010.
- [11] 庄旭琴,马永驰.甲基强的松龙联合盐酸溴己新治疗儿童毛细支气管炎的疗效观察[J].中国药房,2013,24(48): 4 567.
- [12] 代菊英.氨茶碱药理作用与临床应用[J].中国现代药物应用,2009,3(2):120.

(收稿日期:2015-03-07 修回日期:2015-04-27)

(编辑:陈 宏)