·论著·

溴化异丙托品联合沙丁胺醇雾化治疗儿童哮喘

戴继宏 陈坤华 张儒谊 符州 熊大慧 李芙蓉 袁小平

[摘要] 目的 观察抗胆碱能受体阻滞剂在儿童哮喘治疗中的作用及肺功能呼气峰流速 (PEFR) 的变化。方法 用溴化异丙托品联合沙丁胺醇雾化吸入治疗儿童支气管哮喘急性发作 ($n = 11$), 而对照组单用沙丁胺醇吸入治疗 ($n = 9$), 并监测 PEFR 的变化。结果 治疗组加用溴化异丙托品后 40, 60, 80 min 的 PEFR 值 (占预计值的百分比) 分别为 $68.8 \pm 5.6\%$; $72.0 \pm 3.4\%$, $71.1 \pm 3.7\%$, 与单用沙丁胺醇的 PEFR 值 $60.6 \pm 5.7\%$, $60.8 \pm 6.3\%$, $59.1 \pm 6.7\%$ 比较有显著性差异 (均 $P < 0.01$)。结论 溴化异丙托品与沙丁胺醇联合应用, 其肺功能改善程度较单用沙丁胺醇更明显, 扩张支气管作用时间更长, 副作用少。

[关键词] 异丙托品; 沙丁胺醇; 哮喘; 治疗; 儿童

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2000)01 - 0012 - 03

Combined Salbutamol and Ipratropium Bromide by inhalation in the Treatment of Child Asthma

DAI Ji-Hong, CHENG Kun-Hua, ZHANG Ru-Yi, et al.

Department of Respiratory Diseases, Academy, Chongqing Medical University, Chongqing 400014

Abstract: **Objective** To assess the effect of anticholinergic agent on the treatment of child asthma and to study the changes in peak expiratory flow rate (PEFR). **Methods** In the treatment group ipratropium bromide and salbutamol were combined to treat asthmatic children suffering from an acute attack ($n = 11$), while in the control group only salbutamol by inhalation was used ($n = 9$). The changes in PEFR ipratropium were measured. **Results** After the administration of ipratropium bromide to the treatment group, the percentage of separately measured PEFR compared to the predicted PEFR were $68.8 \pm 5.6\%$, $72.0 \pm 3.4\%$ and $71.1 \pm 3.7\%$ after 40, 60 and 80 minutes, respectively. However, the percentages of the control group were $60.6 \pm 5.7\%$, $60.8 \pm 6.3\%$ and $59.1 \pm 6.7\%$. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusions** Combined ipratropium bromide and salbutamol by inhalation in the treatment of child asthma results in significant improvement in pulmonary function, longer lasting time of bronchodilatory effect and less side effect than salbutamol alone.

Key words: Ipratropium; Salbutamol; Asthma; Treatment; Child

为了解抗胆碱能药物溴化异丙托品的支气管扩张效果, 我们近期对 20 名哮喘患儿急性发作期进行了临床观察, 比较溴化异丙托品联合沙丁胺醇与单用沙丁胺醇雾化吸入治疗后的肺功能呼气峰流速值 (PEFR) 变化情况, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全部 20 名病例均为哮喘急性发作期住院患儿,

符合 1992 年南京会议诊断标准^[1], 其中男 13 例, 女 7 例, 年龄 6~14 岁, 哮喘总病程 1~10 年。采用随机双盲法将患儿分两组进行观察。其中对照组 9 例, 溴化异丙托品 11 例。所有患儿本次发病均未用过₂受体激动剂、氨茶碱等支气管扩张剂, 也未用过肾上腺皮质激素进行抗炎治疗, 观察期间也不使用其它支气管扩张剂及肾上腺皮质激素。两组患儿年龄、病情轻重程度、哮喘总病程、PEFR 基础值及其占预计值的百分比经统计学处理均无差异 ($P > 0.05$)。

[作者简介] 戴继宏, 男, 1970 年出生, 大学本科, 主治医师。
[作者单位] 400014 重庆医科大学儿科学院呼吸科

1.2 方法

患儿于入院时即用袖珍式峰流速仪(英国 HAAG-STREIT 公司生产,Mini-Wright AFS 峰流速仪)检测 PEFR,选择3次中的最高值为 PEFR 基础值,然后将该值换算成占 PEFR 预计值的百分比。两组患儿均进行4次雾化,每次间隔时间为20 min。对照组首次雾化用0.5%沙丁胺醇溶液(英国葛兰素公司生产,商品名:喘乐宁),剂量为0.15 mg/kg,最大量不超过5 mg,第2,3,4次雾化仍用沙丁胺醇,其剂量为0.05 mg/kg,最大量每次1.7 mg。溴化异丙托品组首次及2,3次雾化同对照组,第4次雾化除用沙丁胺醇(剂量与对照组第4次雾化相同)外,并联合0.025%溴化异丙托品溶液(德国勃林格-殷格翰公司生产,商品名:爱喘乐),剂量为每次0.25 mg/kg 雾化吸入。每次雾化溶液均加入生理盐水稀释到2 ml,以氧气为动力,氧流量为6L/min。患儿均于每次雾化后20 min时测其心率、呼吸次数、血压,并用峰流速仪器 PEFR,共7次。

1.3 统计处理

资料统计结果以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,并作配对 t 检验。

2 结果

所有患儿在治疗前其 PEFR 均小于70%预计值。在用溴化异丙托品前的最初60 min,两组患儿 PEFR 值均较基础值有明显提高,于60 min时溴化异丙托品组为56.4 $\pm$ 6.1%,对照组为55.1 $\pm$ 6.1%,两组间无统计学差异,但均小于70%预计值。在以后的60~140 min,治疗组有进一步提高,于120 min时达到峰值为72.0 $\pm$ 3.4%,较60 min时提高27.7%,140 min时基本维持峰值71.1 $\pm$ 3.7%,而对照组虽然100,120,140 min时 PEFR 较60 min时有所提高,但最大仅提高10.3%,二者间有显著差异($P < 0.01$)。见附表。

溴化异丙托品组有2例患儿出现面色潮红、口干,而血压、心率于整个实验过程中无变化,无咳痰困难等发生。对照组患儿仅2例出现一过性心率加快。

附表 两组间治疗前后 PEFR 的变化

Table Changes of REFR at pre and post-treatment in the both of control and ipratropium groups

组别	n	治疗前	治疗后 (min)						
			20	40	60	80	100	120	140
对照组	9	39.6 $\pm$ 17.9	43.7 $\pm$ 14.3	47.6 $\pm$ 11.4	55.1 $\pm$ 6.0	57.1 $\pm$ 5.4	60.6 $\pm$ 5.7	60.8 $\pm$ 6.3	59.1 $\pm$ 6.7
溴化异丙托品	11	39.8 $\pm$ 13.7	45.4 $\pm$ 9.0	51.0 $\pm$ 7.6	56.4 $\pm$ 6.1	61.5 $\pm$ 3.9	68.8 $\pm$ 5.6 *	72.0 $\pm$ 3.4 *	71.1 $\pm$ 3.7 *

注: *与对照组比较, $P < 0.01$

3 讨论

哮喘的形成和发展中,气道慢性炎症和气道高反应为哮喘发病的两个重要因素,抗炎和降低气道高反应是本质治疗,但哮喘持续状态可致严重呼吸衰竭使病死率增加,因此迅速并且有效持久解除支气管平滑肌痉挛所致气道阻塞极为重要,以往重于用 β_2 受体激动剂,我科联合应用溴化异丙托品后,产生协同作用及减少耐药性。

抗胆碱能药物是西方医学中历史最悠久的吸入性支气管扩张剂,溴化异丙托品即属于这一类药,近20年来,它被广泛应用于成人患者,尤其在海外。尽管我国已开始应用该药,但用于治疗儿童哮喘症方面的研究至今报道较少。本组研究用溴化异丙托

品者 PEFR 明显优于对照组($P < 0.01$),尚未见明显副作用,证实了溴化异丙托品是当前较为理想的支气管扩张剂,以及用于支气管哮喘患儿的安全性及优越性。

大多数研究表明,人类气道主要受胆碱能神经支配,胆碱能神经分布密度随气道管径变小而越来越稀疏,因而抗胆碱能药物对大、中气道作用显著大于小气道。而肾上腺素受体主要分布于周围小气道,并随着气道管径变小,分布密度越来越高。另外,抗胆碱能药物溴化异丙托品作用弱、起效慢(30~90 min),但扩张支气管作用可维持较长时间(5~6 h),而 β_2 受体激动剂沙丁胺醇起效快(5~15 min),但扩张支气管作用持续时间短^[2~4]。因此,根据溴化异丙托品和沙丁胺醇不同的作用机制和药理特征,可以联合治疗儿童支气管哮喘。从本次研

究可看出,两组患儿在接受相同方法的沙丁胺醇雾化达最大剂量后,其PEFR有明显提高,但仍小于70%预计值。而溴化异丙托品组,PEFR有进一步提高,增加了27.7%,对照组仅增加10.3%。提示用大量 β_2 受体激动剂后仍残存气道阻塞,可能与气道粘液分泌,粘膜水肿, M 受体功能下降引起乙酰胆碱释放气道舒缩张力改变有关,只有吸入抗胆碱能药物,才能解除阻塞,使肺功能进一步改善。

我们的实验还证实了溴化异丙托品作用维持时间长特点。在溴化异丙托品组,100 min时(即用溴化异丙托品后40 min),PEFR有明显提高,120~140 min时PEFR仍维持高值,而对照组100 min时达高值,140 min后开始下降。这从另一方面表明抗胆碱能药物可与 β_2 受体激动剂联合应用。

关于溴化异丙托品雾化吸入的剂量,国外研究显示,溴化异丙托品可产生依赖剂量的支气管扩张效应,1次使用75~250 μg ,可使肺功能达最大改善^[5]。本次研究用250 μg 取得满意效果,与国外研究相似。在该剂量副作用少,观察中仅发现2例出现一过性口干、面色潮红,而无心率、血压的变化及咳痰困难等发生,说明该剂量吸入安全有效,但1次

累积剂量不超过750 μg 。

综上所述,抗胆碱能药物与 β_2 受体激动剂联合雾化治疗儿童哮喘症,具有作用强、维持时间长且副作用少的优点,为小儿哮喘治疗提供了新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] 陈育智,华云汉,文昭明,等. 儿童哮喘诊断标准. 中华儿科杂志,1993,4: 222~224.
- [2] Gross NJ. Ipratropium bromide. N Engl J Med, 1988, 319: 486~494.
- [3] 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 Pediatr, 1995, 126: 639~645.
- [4] Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of Nebulized ipratropium in severely asthmatic children. Ann Emerg Med, 1997, 29: 205~211.
- [5] Beck R, Robertson C, Michele GS, et al. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. J Pediatr, 1985, 107: 605~608.

(收稿日期:1999-07-09 修回日期:1999-10-25)

(本文编辑:黄志强)