

· 全科医学论著 ·

妥洛特罗贴剂佐治婴幼儿毛细支气管炎的疗效观察

王文辉¹, 张阵², 彭万胜², 赵武²

1. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院儿科, 安徽 蚌埠 233004

摘要:目的 研究妥洛特罗贴剂(阿米迪)佐治婴幼儿毛细支气管炎的临床疗效和安全性分析。方法 选取2017年11月—2018年2月在蚌埠医学院第一附属医院儿科就诊的毛细支气管炎的患儿共103例,按照就诊日期的单双日分为治疗组52例(单日就诊)和对照组51例(双日就诊)。2组患儿均给予雾化吸入布地奈德混悬液及热毒宁注射液抗病毒治疗,若合并有细菌感染加用敏感抗菌药物,必要时给予吸氧、镇静、止咳、化痰等对症支持治疗。治疗组患儿在常规治疗的基础上加用妥洛特罗贴剂,而对照组患儿在常规治疗的基础上加用硫酸沙丁胺醇溶液雾化吸入;比较治疗前后2组患儿临床表现改善情况、住院时间,同时通过临床表现及相关实验室检查观察是否出现其他严重不良反应。**结果** 治疗组的有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患儿的咳嗽好转时间、喘憋缓解时间、肺部哮鸣音消失时间、患儿住院时间均显著短于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);且治疗组患儿不良反应发生例数较对照组明显少,程度亦相对较轻,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 妥洛特罗贴剂佐治婴幼儿毛细支气管炎疗效显著,安全性较高,使用方便且不良反应相对较少,值得在临床上推广。

关键词:毛细支气管炎;妥洛特罗贴剂;吸入用布地奈德混悬液;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液

中图分类号: R725.6 R562.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)01-0029-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000591

Clinical efficacy of Tulobuterol Patch on bronchiolitis in infants

WANG Wen-hui, ZHANG Zhen, PENG Wan-sheng, et al.

Graduate Department of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and safety of Tulobuterol patch (Amiaid) in the treatment of bronchiolitis in infants. **Methods** The 103 infants with bronchiolitis in Department of Pediatrics of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from November 2017 to February 2018 were enrolled into this study, and divided into treatment group ($n = 52$) and control group ($n = 51$) according to the date of the doctor's day. The patients in both groups received atomized inhalation of Budesonide suspension and Reduning injection, and sensitive antibiotics were administrated if combined with bacterial infections. When necessary, oxygen therapy, sedation, controlling cough, dilution phlegm and other symptomatic support treatment were performed. The children in the treatment group received additional tulobuterol patch, while the children in the control group received additional atomized inhalation of Albuterol sulfate inhalation solution. The improvement of clinical performance, hospitalization time and the incidence of severe adverse reactions were compared between the two groups before and after the treatment. **Results** The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. The time for improvement of the cough, the duration of asthma, the loss of asthma in the lungs, and the length of hospital stay in the treatment group were significantly shorter those in the control group, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The incidence and severity of adverse reactions in the treatment group was lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Tulobuterol patch on the bronchiolitis of infants is significant, with highly secure, convenient and few adverse reaction, and it is worth spreading in clinical practice.

Key words: Bronchiolitis; Tulobuterol patch; Budesonide inhalation suspension; Albuterol sulfate inhalation solution

毛细支气管炎是婴幼儿常见的呼吸系统疾病,尤其多见于2~6个月的小婴儿,其发病机制尚不清楚,可能和病毒感染、遗传因素、免疫反应及环境等相关。其临床特点主要是喘憋、气促及三凹征。目前,毛细支气管炎尚无特效的治疗方法,主要是改善症状和防治并发症,因此,改善通气、控制喘憋就成为了治疗中的关键^[1-4]。临床上最常用的治疗方法是糖皮质激素及短效 β_2 受体激动剂雾化吸入等治疗^[5-6],但有部分患儿不能很好地配合雾化吸入治疗,降低雾化效果。妥

洛特罗贴剂作为新型长效 β_2 受体激动剂,具有独特的经皮给药系统,与其他给药方法相比具有更高的优势,与传统雾化治疗相结合,能够取得更好地疗效^[7-9]。本研究采用妥洛特罗贴联合布地奈德雾化吸入治疗毛细支气管炎取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年11月—2018年2月于我科就诊的毛细支气管炎患儿103例作为研究对象,按照就诊日期的单双日分为治疗组52例(单日就诊)和对照组51例(双日就诊),均详细告知患儿家长本次研究治疗的情况,取得家长同意,并签署知情同意

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085QH188)

通信作者:赵武, E-mail: jellifish@163.com

书。其中治疗组男 29 例,女 23 例,年龄 4 ~ 15 个月,平均(1.1 ± 0.3)岁;对照组男 26 例,女 25 例,年龄 4 ~ 16 个月,平均(1.2 ± 0.4)岁;经检验 2 组在年龄、性别、体重、病程等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组毛细支气管炎患儿临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 平均年龄(岁) | 男/女(例) | 体重(kg) | 咳嗽时间(d) | 病程时间(d) |
|-----|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 治疗组 | 52 | 1.1 ± 0.3 | 29/23 | 10.6 ± 1.3 | 3.3 ± 0.8 | 3.8 ± 1.1 |
| 对照组 | 51 | 1.2 ± 0.4 | 26/25 | 10.3 ± 1.1 | 3.5 ± 0.9 | 4.0 ± 1.2 |
| 统计量 | | 1.439 ^a | 0.237 ^b | 1.266 ^a | 1.193 ^a | 0.883 ^a |
| P 值 | | 0.051 | 0.386 | 0.098 | 0.771 | 0.959 |

注:^a为 t 值,^b为 χ^2 值。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:均符合毛细支气管炎诊断标准^[1]。排除标准:①排除支气管异物、慢性肺疾病、结核感染、先天性心脏病的患儿;②排除器官功能障碍或合并有其他并发症的患儿;③排除近 1 周内用糖皮质激素使用史的患儿^[10];④排除对本研究所使用药物过敏的患儿。

1.3 治疗方法 2 组均给予热毒宁注射液(生产企业:江苏康缘药业股份有限公司,规格:10 mL/支,批准文号:国药准字 Z20050217)抗病毒及吸入用布地奈德混悬液(生产企业:Astra Zeneca Pty Ltd,规格 2 mL:1 mg,进口药品注册证号:H20140475)氧气驱动雾化吸入治疗(1 mg/次,2 次/d)。治疗组在常规治疗基础上加用妥洛特罗贴剂(生产企业:日东电工株式会社,规格:0.5 mg/贴,批准文号:国药准字 H20110366),贴于上臂皮肤或胸背部,睡前贴 1 片,每 24 h 更换一次。对照组在常规治疗基础上加用吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(生产企业:葛兰素史克集团公司,规格 2.5 mL:5 mg,进口药品注册证号:H20110457)氧气驱动雾化吸入(2.5 mg/次,2 次/d)。观察咳嗽、喘憋缓解及肺部哮鸣音消失时间、住院时间,同时观察 β_2 受体激动剂相关不良反应发生情况。

1.4 疗效判断标准 以治疗 7 d 后的症状、体征,必要时复查胸片来判定疗效,①治愈:治疗时间 < 7 d,体温正常、呼吸平稳、睡眠质量好,临床症状、体征完全消失;②好转:治疗时间 7 ~ 10 d,咳嗽明显好转、无喘憋、睡眠尚可,肺部湿啰音、哮鸣音明显好转;③无效:治疗时间 > 10 d,咳嗽、喘憋无明显好转,肺部湿啰音、哮鸣音无明显改善、睡眠质量差,胸片检查无好转甚至加重。有效率 = 治愈率 + 好转率。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 治疗组治愈 45 例,好转 6 例,有

效率为 98.07%;对照组治愈 34 例,好转 9 例,有效率为 84.31%,2 组比较,经检验(Yates 校正法), $\chi^2 = 4.512, P = 0.034$,差异有统计学意义,见表 2。

表 2 2 组毛细支气管炎患儿临床疗效比较(例)

| 组别 | 例数 | 治愈 | 好转 | 无效 | 有效率(%) |
|-----|----|----|----|----|--------------|
| 治疗组 | 52 | 45 | 6 | 1 | 98.07(51/52) |
| 对照组 | 51 | 34 | 9 | 8 | 84.31(43/51) |

注:2 组总有效率比较, $\chi^2 = 4.512, P = 0.034$ 。

2.2 2 组咳嗽、喘憋、肺部哮鸣音消失时间、患儿住院时间比较 治疗组咳嗽、喘憋、肺部哮鸣音消失时间、患儿住院时间均短于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组毛细支气管炎患儿咳嗽、喘憋、肺部哮鸣音消失时间、患儿住院时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

| 组别 | 例数 | 咳嗽消失时间 | 喘憋缓解时间 | 哮鸣音消失时间 | 住院时间 |
|-------|----|-------------|-------------|-------------|------------|
| 治疗组 | 52 | 4.37 ± 1.32 | 3.03 ± 1.05 | 5.21 ± 1.17 | 6.1 ± 2.21 |
| 对照组 | 51 | 7.86 ± 1.55 | 5.01 ± 1.33 | 7.69 ± 1.92 | 8.9 ± 2.95 |
| t 值 | | 12.319 | 8.401 | 7.939 | 5.462 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 2 组不良反应发生率比较 治疗组不良反应发生率为 7.69%,对照组为 56.86%,2 组比较, $\chi^2 = 16.979, P = 0.002$,差异有统计学意义,见表 4。

表 4 2 组毛细支气管炎患儿不良反应发生情况比较(例)

| 组别 | 例数 | 心率增快 | 烦躁 | 哭闹 | 震颤 | 皮肤发红 | 合计 [例(%)] |
|-----|----|------|----|----|----|------|-----------|
| 治疗组 | 52 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4(7.69) |
| 对照组 | 51 | 2 | 2 | 22 | 3 | 0 | 29(56.86) |

注:2 组不良反应发生率比较, $\chi^2 = 16.979, P = 0.002$ 。

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿时期常见的呼吸道疾病,其发病机制尚不清楚,可能和病毒感染、遗传因素、免疫反应、环境等相关。多为病毒感染所致,以呼吸道合胞病毒(RSV)感染最为常见^[3,4,11-13],病毒感染不仅可以直接损伤气道黏膜,而且还可以作为变应原诱发机体产生免疫反应,这种免疫反应本身可以清除病毒感染,但是也会引起自身免疫功能的紊乱和损伤,使组织细胞变性、坏死等,造成自身组织结构的改变及气道重塑。同时由于婴幼儿免疫功能的不完善,使得气道黏膜上的 IgA 处于较低水平,不能发挥足够的保护作用,易于感染病原微生物,因此,婴幼儿容易发生毛细支气管炎^[3,6,14]。毛细支气管炎的主要临床特点是咳嗽、喘憋、呼吸急促、三凹征、听诊时可闻及广泛的呼气相哮鸣音等,这与婴幼儿呼吸道的解剖、生理特点密切相关。婴幼儿的气管、支气管、细支气管腔的半径相对较小,而且血管丰富、黏膜柔嫩,导致气道上皮黏膜细胞水肿、气流的速度减慢,故而增加了气流的阻力,易出现喘憋症状^[15]。流行病学证实毛细支气管炎患儿易

反复发生喘息,甚至可演变为哮喘^[16-17]。

喘憋是毛细支气管炎最为突出的临床表现,目前治疗多应用解痉平喘、止咳化痰、氧疗、抗感染、免疫疗法等,其中改善通气、控制喘憋是治疗的关键。吸入用布地奈德混悬液(普米可令舒)抗炎作用强大,雾化吸入经黏膜吸收后可直接作用于靶器官,有助于缓解黏膜水肿,使气道的高反应性降低,减小呼吸道阻力^[18-19]。目前喘憋的控制多应用 β_2 受体激动剂,给药途径主要包括雾化吸入、口服、静脉输入等。作为 β 受体激动剂的代表药物,沙丁胺醇气雾剂可用于支气管痉挛的治疗,改善通气功能,但该药舒张支气管作用时间较短,急性期发作的患儿需多次用药。对于部分小婴儿和 β 受体激动剂易耐受者,在用药期间,经常出现面色潮红、眼睛不适、结膜充血、心动过速、震颤、皮疹及易哭闹等不良反应,从而影响治疗效果。口服给药有一定疗效,但由于部分婴幼儿不能很好配合和肝脏的首过效应,导致实际用药量不足及血药浓度易出现波动,从而影响临床疗效。静脉给药途径容易出现心律失常、震颤、头晕、头痛、恶心、呕吐、低钾血症等不良反应,因此临床使用较少。

妥洛特罗贴剂,又称阿米迪,是世界上第一个透皮吸收型长效 β_2 受体激动剂,通过其独特的药物结晶储存系统、择时释药系统和经皮吸收系统,可以持续均匀释放药物,吸收率达82%~90%,血药浓度峰为9~12h,药效持续24h^[19-21]。毛细支气管炎患儿夜间及晨起时喘憋容易加重,原因在于夜间时副交感神经兴奋,乙酰胆碱由神经末梢释放而出,作用于M受体,使支气管平滑肌收缩,另外,交感神经抑制,降低 β_2 肾上腺素能受体功能。研究表明^[11,14],妥洛特罗贴剂睡前使用,清晨血药浓度达到高峰,有效的缓解“晨降”问题,且血药浓度稳定,药效持久。妥洛特罗贴剂用于治疗儿童哮喘疗效显著,能明显改善哮喘患儿咳嗽、喘憋等症状,尤其能有效控制憋醒等夜间症状。经皮吸收可避免药物受胃肠道等生理因素的影响,减少给药次数,减轻不良反应。目前,有研究报道发现妥洛特罗贴剂可出现局部皮肤瘙痒、发红、红疹等,但程度轻微,去除后能很快恢复正常,偶见烦躁、震颤、呕吐等^[14,22]。

本研究发现,妥洛特罗贴剂联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗毛细支气管炎,可明显改善患儿咳嗽、喘憋症状,加快患儿哮鸣音的消失,缩短住院时间,晚间入睡使用妥洛特罗贴剂,减轻咳嗽、喘憋等症状,提高睡眠质量,且不良反应轻微,治疗组中,少数患儿有轻度震颤(仅1例)、哭闹(仅1例),仅2例患儿出现粘贴部位皮肤发红,停药后消失,并未出现皮肤瘙痒、皮疹等。

综上所述,妥洛特罗贴剂对于毛细支气管炎的治疗,应用方便、疗效显著、不良反应少、依从性好,可在临床中推广使用。

参考文献

- [1] 刘恩梅,陈慧中,钱渊,等. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- [2] NENNA R, FERRARA M, NICOLAI A, et al. Viral Load in Infants Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Correlates with Recurrent Wheezing at Thirty-Six-Month Follow-Up[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2015,34(10):1131-1132.
- [3] SIMOES E A F, BONT L, MANZONI P, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children[J]. *Infect Dis Ther*,2018,7(1):87-120.
- [4] KYLER K E, MCCULLOH R J. Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis[J]. *Infect Dis Clin North Am*,2018,32(1):35-45.
- [5] 鲍一笑,包军. 婴幼儿喘息联合治疗方案[J]. 中国实用儿科杂志,2014,29(6):411-417.
- [6] 钟勇勋. 80例0~3岁毛细支气管炎患儿临床病例分析[J]. 中华全科医学,2014,12(9):1415-1416.
- [7] 姚臻,李欣辉. 妥洛特罗贴剂在毛细支气管炎中的应用进展[J]. 当代医学,2015,21(16):8-9.
- [8] 金佩丽,张解宁,杨戎威. 妥洛特罗贴剂辅助治疗毛细支气管炎56例疗效观察[J]. 浙江实用医学,2014,19(2):127-129.
- [9] 胡岩,薛洁,吴红波,等. 妥洛特罗贴剂治疗婴幼儿毛细支气管炎临床观察[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(1):48-49.
- [10] 李鹏程,梁洁竞,张磊. 妥洛特罗贴剂联合激素吸入治疗婴幼儿喘息性疾病的临床观察[J]. 中国继续医学教育,2016,8(21):151-153.
- [11] LE SOUËF P. Viral infections in wheezing disorders[J]. *Eur Respir Rev*,2018,27(147):10-17.
- [12] FONSECA W, LUKACS N W, PTASCHINSKI C. Factors Affecting the Immunity to Respiratory Syncytial Virus: From Epigenetics to Microbiome[J]. *Front Immunol*,2018,9(226):10-19.
- [13] 陆映昭,冯婉萍,程青,等. 妥洛特罗贴剂和常规方法在儿童喘息性疾病治疗中的疗效对比观察[J]. 北方药学,2016,13(6):28-29.
- [14] 洪建国,李臻. 透皮吸收型 β_2 受体激动剂在小儿喘息性疾病中的临床应用[J]. 中华儿科杂志,2015,51(2):106-108.
- [15] 张秀秀,曲书强. 毛细支气管炎发病中细胞因子作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2015,34(6):365-367.
- [16] SIGURS N, GUSTAFSSON P M, SJARNASON R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2015,171(2):137-141.
- [17] BACKMAN K, PIIPPO-SAVOLAINEN E, OLLIKAINEN H, et al. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy[J]. *Pediatric Pulmonology*,2014,49(4):318-325.
- [18] 乔凌燕,刘玉圣,刘颖,等. 布地奈德异丙托溴铵与沙丁胺醇联合氧气雾化治疗小儿喘息性肺炎的临床疗效分析[J]. 西部医学,2017,29(5):636-638.
- [19] MICHALOPOULOS A, METAXAS E I, FALAGAS M E. Aerosol delivery of antimicrobial agents during mechanical ventilation: current practice and perspective[J]. *Curr Drug Deliv*,2011,8(2):208-212.
- [20] 谢志超,康春华,谢玉香,等. 45例妥洛特罗贴剂佐治小儿喘息性疾病疗效及安全性的研究[J]. 中华全科医学,2013,11(4):573-574.
- [21] TAMURA G, ICHINOSE M, FUKUCHI Y, et al. Transdermal tulobuterol patch, a long-acting β_2 -agonist[J]. *Allergol Int*,2012,61(2):219-229.
- [22] 范新风,潘家华. 小儿重症肺炎临床特征分析[J]. 中国基层医药,2015,22(11):1661-1665.