

强监护,以避免不良预后。

综上所述,氧合指数降低、血清 H₂S 水平降低、血清 HSP70 水平降低是 ARDS 患者 30d 全因死亡的危险因素。H₂S、HSP70 均对肺具有保护作用,其具体机制有待进一步研究。本研究结果为进一步探讨 ARDS 的发病机制及该疾病的治疗提供了实验室依据,同时,血清 H₂S、HSP70 水平可能作为 ARDS 预后的生物标志。

【参考文献】

[1] 刘妍,朱光发.心脏术后急性呼吸窘迫综合征危险因素的研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(10):1893~1896.

[2] 郭彦利,邱颖,陈满秋.急性呼吸窘迫综合征的生物标志物研究进展[J].中华急诊医学杂志,2016,25(4):542~545.

[3] 金伟,夏勇军,李雪榕,等.大鼠脑震荡伤后脑外主要器官热休克蛋白70、C-fos 表达比值与损伤时间关系的研究[J].华西医学,2017,32(10):1539~1543.

[4] 王乐,巴依尔才次克,李明霞.热休克蛋白70对缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺的保护作用[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(6):451~456.

[5] 薛文龙,蔡文杰,陶蓓蓓,等.介导硫化氢生理/病理学效应的靶分子及其分子开关调节的原子生物学机制[J].生理科学进展,2017,48(1):12~21.

[6] 黎檀实,何权瀛.对 AECC 制定的 ARDS 诊断标准的再讨论[J].中华危重病急救医学,2009,21(4):196~198.

[7] 陆任林.急性呼吸窘迫综合征患者肺内和肺外源性因素分析研究[J].当代医学,2014(24):75~76.

[8] 刘佳,朱余兵.血必净对脓毒症急性肺损伤大鼠氧化应激及炎症因子表达的影响[J].现代中药研究与实践,2016,30(1):33~35.

[9] 唐雪峰,李建柱,赵存真,等.热休克蛋白70生物学功能及在家禽组织中的表达[J].畜牧与兽医,2018,50(4):144~148.

[10] 王乐,赵婷,李明霞.腺病毒介导的热休克蛋白70对新生大鼠肺组织热休克蛋白70表达水平的影响[J].新疆医科大学学报,2017,40(7):923~927.

[11] 何森,计高荣,熊旭东,等.炎调方对巨噬细胞中 HSP70 表达及其效应的影响[J].上海中医药大学学报,2017,31(6):76~79.

[12] 周丽芬,林启旺,廖莉,等.外源性 H₂S 干预对 O₃ 致哮喘小鼠气道反应性和气道重塑的影响[J].中国病理生理杂志,2016,32(2):347~351.

[13] Zhao M P, Chu-Lei M, Zhang C C, et al. The effects and mechanisms of ligustrazine injection on pulmonary arterial hypertension in COPD patients[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2016, 32(5):408~412.

【文章编号】1006-6233(2019)08-1265-05

盐酸氨溴索不同给药途径联合孟鲁司特钠治疗对哮喘患儿血清 MMP-9 TIMP-1 IL-6 水平的影响

路芳, 朱艳

(湖北省荆门市第二人民医院儿科, 湖北 荆门 448000)

【摘要】目的:探讨盐酸氨溴索不同给药途径联合孟鲁司特钠治疗对哮喘患儿血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-1)、白介素-6(IL-6)的影响。**方法:**采用随机数字表法,将我院收治的84例哮喘患儿等分为雾化组和静滴组,在常规治疗和孟鲁司特钠咀嚼片治疗的基础上,雾化组予以盐酸氨溴索雾化吸入治疗,静滴组予以盐酸氨溴索静脉滴注治疗,比较两组临床疗效、症状和体征消失时间、肺换气功能及血清指标的变化。**结果:**治疗后,雾化组总有效率为95.24%,显著高于静滴组的76.19%(P<0.05);雾化组发热、气喘、咳嗽和肺啰音消失时间均早于静滴组(P<0.05);两组肺动脉血流阻力指数(RI)、肺内分流率(Qs/Qt)、肺泡-动脉氧分压差值(PA-aDO₂)均明显降低(P<0.05),血清MMP-9、TIMP-1、IL-6、骨桥蛋白(OPN)水平均明显降低(P<0.05),最大吸气压(PIMAX)均明显升高(P<0.05),但雾化组肺换气功能及血清指标变化幅度大于静滴组(P<0.05)。**结论:**盐酸氨溴索联合孟鲁司特钠可有效控制哮喘患儿病情,且雾化吸入的疗效优于静脉滴注,可能与降低血清MMP-9、TIMP-1、IL-6、OPN水平有关。

【关键词】 盐酸氨溴索; 给药途径; 孟鲁司特钠; 哮喘

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.009

Effects of Ambroxol Hydrochloride combined with Montelukast Sodium on

【基金项目】湖北省卫生厅科研项目,(编号:150217054)

【通讯作者】朱艳

Serum Levels of MMP-9 TIMP-1 and IL-6 in Children with Asthma

LU Fang, ZHU Yan

(Jingmen Second People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China)

[Abstract] Objective: To explore the different administration routes of ambroxol hydrochloride combined with montelukast sodium on serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-6 (IL-6) in children patients with asthma. **Methods:** 84 cases of children patients with asthma admitted to our hospital were evenly divided into atomization group and intravenous drip group according to the random number table method. On the basis of conventional treatment and montelukast sodium chewable tablets, atomization group was given atomization inhalation of ambroxol hydrochloride, and intravenous drip group was given intravenous drip of ambroxol hydrochloride. Clinical efficacy, disappearance times of symptoms and signs, pulmonary ventilation function and serum markers were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate in atomization group was significantly higher than that in intravenous drip group (95.24% vs 76.19%) ($P < 0.05$). The disappearance times of fever, asthma, cough and lung rale in atomization group were earlier than that in intravenous drip group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of pulmonary artery resistance index (RI), pulmonary shunt rate (Qs/Qt), partial pressure difference of alveolar-arterial oxygen (PA-aDO₂), maximal inspiratory pressure (PIMAX), serum MMP-9, TIMP-1, IL-6 and osteopontin (OPN) between the two groups before treatment ($P > 0.05$), but the differences of above indexes before and after treatment in atomization group were greater than those in intravenous drip group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Ambroxol hydrochloride combined with montelukast sodium can effectively control the condition of children with asthma, and the efficacy of aerosol inhalation is better than intravenous drip, which may be related to the reduction of serum levels of MMP-9, TIMP-1, IL-6 and OPN.

[Key words] Ambroxol hydrochloride; Administration routes; Montelukast sodium; Asthma

支气管哮喘(简称哮喘)是以反复气促、咳喘、呼吸困难为主要临床症状的呼吸道疾病,小儿呼吸道狭窄、粘膜组织柔软,加之免疫力低下,易受各种细菌和病毒的感染,引发哮喘,4-5岁儿童尤甚,占哮喘患儿的80%-90%^[1]。白三烯是儿童哮喘中重要的致病原因,可促进气道炎症反应,加重哮喘,糖皮质激素无法抑制白三烯的合成和释放,故临床常使用白三烯拮抗剂孟鲁司特钠^[2]。盐酸氨溴索是常用于呼吸系统疾病的粘液溶解剂,能有效溶解过多的痰液,减少痰液粘度,改善呼吸道内部状况,但由于给药途径的不同,其疗效存在差异^[3]。本研究对我院收治的84例哮喘患儿予以盐酸氨溴索(雾化吸入或静脉滴注)联合孟鲁司特钠治疗,旨在寻找盐酸氨溴索治疗儿童哮喘最佳的给药途径,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2016年8月至2017年8月期间我院收治的84例哮喘患儿为研究对象,纳入标准:①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(2016年版)里有哮喘的诊断标准^[4];②年龄3-12岁;③经临床症状、X线胸片等检查确诊为哮喘;④轻、中度哮喘,发病时间<1周;⑤无肺结核、支气管肺炎等其他肺部疾病;⑥近期未接受过影响本研究相关药物治疗;⑦经我院

的医学伦理委员会批准;⑧患儿监护人均签署知情同意书。排除标准:①合并免疫系统疾病者;②合并心、肝、肾功能不全者;③合并咽喉部疾病或呼吸系统结构异常者;④重度哮喘;⑤对本研究用药过敏者;⑥入组前1个月使用过盐酸氨溴索或孟鲁司特钠者;⑦依从性差者。采用随机数字表法,按入院先后顺序将84例哮喘患儿等分为雾化组和静滴组。雾化组男22例,女20例;平均年龄(6.21±2.05)岁;平均病程(12.05±3.88)月;轻度16例,中度26例。静滴组男25例,女17例;平均年龄(6.13±1.98)岁;平均病程(11.84±3.81)月;轻度16例,中度26例。两组性别($\chi^2 = 0.43, P = 0.51$)、年龄($t = 0.18, P = 0.86$)、病程($t = 0.25, P = 0.80$)等一般资料的对比,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法:所有患儿入院后都接受止咳化痰、糖皮质激素、抗感染、吸氧等常规治疗,同时注意对并发症的预防,并予以孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药有限公司,国药准字H20064828,5mg)睡前口服,3-6岁4mg/次,6岁以上5mg/次,1次/d。雾化组加用氧气驱动盐酸氨溴索注射液(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字J20080083,2mL:15mg)+生理盐水4mL雾化吸入,7.5mg/次,15min/次,2次/d。静滴组

加用盐酸氨溴索注射液 7.5mg + 5% 葡萄糖注射液 50mL 静脉滴注, 2次/d。两组均连续治疗 7d。

1.3 观察指标:①临床疗效: 治疗 7d 后, 若患儿气喘、咳嗽等临床症状均消失, 听诊确认无哮鸣音或湿罗音则判定为显效; 若患儿上述临床症状明显减轻, 偶有发作, 哮鸣音明显降低, 无湿罗音则判定为有效; 若患儿上述临床症状无明显好转甚至加重, 哮鸣音和湿罗音无明显降低则判定为无效, 总有效率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%^[5]。②临床症状和体征: 观察两组患儿发热、气喘、咳嗽、肺啰音消失时间。③肺换气功能: 分别于治疗前和治疗后采用麦邦 99 型肺功能测试仪检测患儿肺换气功能, 包括肺动脉血流阻力指数 (RI)、肺内分流率 (Qs/Qt)、肺泡-动脉氧分压差值 (PA-aDO₂) 和最大吸气压 (PIMAX)。④血清指标: 分别采集治疗前和治疗后两组患儿的清晨空腹静脉血, 静置离心后取血清待测, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清骨桥蛋白 (OPN)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平 (试剂盒购于南京建成生物研究所)。

1.4 数据分析: 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 计数数据以 n (%) 表示, 行 χ^2 检验, P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较: 雾化组总有效率为 95.24%, 显著高于静滴组的 76.19% (P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	总有效率 (%)
雾化组	42	22	18	40 (95.24)
静滴组	42	15	17	32 (76.19)
χ^2				6.22
P				0.01

2.2 两组临床症状、体征情况比较: 雾化组发热、气喘、咳嗽和肺啰音消失时间均早于静滴组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组临床症状体征情况比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	发热消失时间	气喘消失时间	咳嗽消失时间	肺啰音消失时间
雾化组	42	1.34 ± 0.42	2.95 ± 0.88	5.82 ± 1.79	4.38 ± 1.42
静滴组	42	1.66 ± 0.53	4.12 ± 1.30	7.34 ± 2.36	6.27 ± 2.03
t		3.07	4.83	3.33	4.94
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 两组治疗前后肺换气功能比较: 两组治疗前 RI、Qs/Qt、PA-aDO₂、PIMAX 均无明显差异 (P > 0.05), 雾

化组各肺换气功能指标治疗前后差值大于静滴组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后肺换气功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别		RI	Qs/Qt (%)	PIMAX (kPa)	PA-aDO ₂ (kPa)
雾化组	治疗前	0.38 ± 0.11	11.28 ± 2.75	57.64 ± 9.76	4.22 ± 0.71
静滴组	治疗前	0.39 ± 0.12	11.39 ± 2.78	57.39 ± 9.72	4.17 ± 0.69
t/P		0.40/0.69	0.18/0.86	0.12/0.91	0.33/0.74
雾化组	治疗前后差值	0.21 ± 0.06	4.74 ± 1.35	28.48 ± 8.32	1.91 ± 0.56
静滴组	治疗前后差值	0.13 ± 0.04	2.76 ± 0.81	17.22 ± 5.03	0.74 ± 0.22
t/P		7.19 / < 0.001	8.15 / < 0.001	7.51 / < 0.001	12.60 / < 0.001

2.4 两组治疗前后血清 MMP-9、TIMP-1、IL-6、OPN

水平比较: 两组治疗前血清 MMP-9、TIMP-1、IL-6、

OPN 水平均无明显差异 ($P>0.05$), 雾化组上述指标治疗前后差值大于静滴组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 MMP-9、TIMP-1、IL-6、OPN 水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=42$)

组别	时间	MMP-9 (pg/L)	TIMP-1 (ng/mL)	IL-6 (ng/L)	OPN (ng/L)
雾化组	治疗前	324.71±	184.52±31.27	251.74±81.26	65.11±14.69
静滴组	治疗	308.18±99.41	190.70±32.39	255.62±82.45	66.28±14.75
t/P		0.74/0.46	0.89/0.38	0.22/0.83	0.36/0.72
雾化组	治疗前后差值	191.43±54.56	60.83±17.06	133.92±39.12	28.62±8.37
静滴组	治疗前后差值	112.39±32.83	41.05±11.19	83.04±24.25	20.47±5.96
t/P		8.04/<0.001	6.28/<0.001	7.16/<0.001	5.14/<0.001

3 讨论

目前, 儿童哮喘发病机制仍未明确, 可能与遗传、免疫、内分泌、环境等因素有关, 反复发作的咳嗽、气喘等症状可引起患儿氧供障碍, 若治疗不及时或不规范可能危及患儿生命^[6]。临床主要通过药物治疗来缓解或控制患儿的气道重塑和, 孟鲁司特钠是可竞争性拮抗白三烯与其受体的结合, 从而降低气道炎症反应, 扩张呼吸道, 抑制气道重塑, 有效缓解哮喘病情。哮喘患儿抵抗力较差, 上呼吸道的分泌物明显变多, 影响其通气的功能, 纤毛的运动能力明显下降, 因此, 改善呼吸道的自我清洁能力也是哮喘治疗的重点。盐酸氨溴索能促进哮喘患儿纤毛上皮功能的复原和再生, 促进呼吸道自我清洁能力的恢复, 有助于痰液的排出, 清除呼吸道内的细菌和病毒, 缓解患儿病情, 但对于盐酸氨溴索治疗儿童哮喘的给药途径仍存在争议^[7]。本研究对我院收治的 84 例哮喘患儿予以盐酸氨溴索(雾化吸入或静脉滴注)联合孟鲁司特钠治疗, 发现雾化吸入给药的临床疗效优于静脉滴注给药。

静脉滴注是直接让氨溴索参与血液循环, 而雾化吸入是先将氨溴索停留在呼吸道内, 再经毛细血管流入血液循环, 雾化吸入是将药物转化为细小雾粒, 直达患儿病灶, 一方面, 局部给药可使充分发挥药效, 提高治疗效果; 另一方面, 可避免药物血液吸收, 快速缩短起效时间。从本研究结果来看, 雾化组总有效率为 95.24%, 显著高于静滴组的 76.19%; 雾化组发热、气喘、咳嗽和肺啰音消失时间均早于静滴组; 说明雾化吸入给药能显著提高药效, 更有助于控制哮喘患儿的临床症状和体征。RI 是反映患儿肺氧合功能的指标, RI 越低表示氧合功能越好, 预后越好; Qs/Qt 是准确反映肺内分流程度的指标, Qs/Qt 过大时可能引起低氧血症; PA-aDO₂ 可反映肺换气功能; PIMAX 反映患儿中枢呼吸驱动力的指标, PIMAX 越大, 驱动越大, 呼吸状况越

好^[8]。本研究中, 两组患儿治疗前 RI、Qs/Qt、PA-aDO₂、PIMAX 均无显著差异, 但雾化组各肺换气功能指标治疗前后差值大于静滴组; 说明雾化吸入给药有利于改善患儿肺换气功能。

众所周知, IL-6 是哮喘气道炎症反应中重要的促炎因子, 呈高表达; 而 OPN 是哮喘 Th1 型免疫反应中的关键细胞因子, 可影响嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的聚集和迁移, 与哮喘的疾病严重程度呈正相关。大量研究表明, 细胞外基质 (ECM) 与气道重塑密切相关, 而 MMP-9 是 ECM 代谢过程中最重要的限速酶, MMP-9 的高表达可引起气道壁中 ECM 的过度沉积, 造成气道壁纤维化; 同时还能加速生长因子前体的降解, 促使气道平滑肌增殖、增厚, 并参加气道的重塑。TIMP-1 是 MMP-9 的高特异性抑制剂, 与 MMP-9 等量释放, 因此, MMP-9、TIMP-1 在哮喘的气道重塑中发挥重要作用。本研究结果显示, 两组治疗前血清 MMP-9、TIMP-1、IL-6、OPN 水平均无明显差异, 但雾化组上述指标治疗前后差值大于静滴组; 提示盐酸氨溴索联合孟鲁司特钠能有效减轻哮喘患儿气道重塑, 雾化吸入疗效更佳。

综上所述, 盐酸氨溴索联合孟鲁司特钠可有效控制哮喘患儿病情, 且雾化吸入的疗效优于静脉滴注, 可能与降低血清 MMP-9、TIMP-1、IL-6、OPN 水平有关。

【参考文献】

[1] 王亚琴, 蔡海燕, 杨夏, 等. 支气管哮喘患儿行为特征的研究[J]. 医学临床研究, 2017, 34(7): 1393~1394.
 [2] 饶敏, 李娟. 舒利迭与吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特钠治疗儿童中度持续性哮喘的疗效对比研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(3): 123~126.
 [3] 陈楠, 李晓华, 刘平, 等. 盐酸氨溴索雾化吸入与静脉注射的临床药代动力学和药效学研究[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(1): 113~116.

- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.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.
- [5] 林亚发,程宏宁.氨溴索联合孟鲁斯特钠治疗难治性哮喘的效果观察[J].医学综述,2016,22(15):3084~3087.
- [6] 彭芬,黄华,钱炜.糖皮质激素对哮喘患儿的临床疗效及作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(1):3~5.
- [7] 邵双珠.孟鲁斯特钠联合布地奈德治疗缓解期哮喘患儿临床疗效评估[J].临床肺科杂志,2016,21(03):556~558.
- [8] 杜春华,黎家金,廖全辉.盐酸氨溴索联合止咳平喘糖浆治疗小儿咳嗽的临床研究[J].药物评价研究,2017,40(8):1117~1121.
- [9] 马振勇,刘克祥,张建军.AECOPD患者盐酸氨溴索静脉滴注与雾化的效果差异[J].河北医药,2017,39(16):2451~2454.
- [10] 王芳,贾莹莹,杨臻,等.加味射干麻黄汤治疗哮喘患儿的临床评价及对血清TGF- β -1、NGF、白介素族及肺换气功能的影响[J].中药材,2017,40(08):1969~1971.

【文章编号】1006-6233(2019)08-1269-04

肾上腺皮质激素联合头孢呋辛治疗重症肺炎患儿的疗效及对免疫功能的影响

刘运军, 刘士虎

(湖北省荆门市第二人民医院儿科, 湖北 荆门 448000)

【摘要】目的:探究肾上腺皮质激素联合头孢呋辛治疗重症肺炎患儿的疗效及对免疫功能的影响。**方法:**将我院2015年1月至2017年12月收治的180例重症肺炎患儿,按照简单随机分组法分为观察组($n=90$)与对照组($n=90$),两组均给予祛痰、平喘、止咳等常规对症治疗,对照组每日静脉滴注头孢呋辛,观察组联合甲泼尼龙静脉滴注,比较两组临床疗效、炎症因子水平[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]及免疫功能指标,并记录两组退热、肺啰音消失症状改善时间及ICU住院时间、总住院时间与治疗过程中的不良反应。**结果:**观察组疗效总有效率88.89%(80/90)显著高于对照组77.78%(70/90),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组IL-10、CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平显著高于对照组,IL-6、TNF- α 、CRP及CD8+水平显著低于对照组,观察组退热时间、肺啰音消失时间显著早于对照组,ICU住院时间及总住院时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应发生率5.56%(5/90)略低于对照组12.22%(11/90),但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**肾上腺皮质激素联合头孢呋辛治疗重症肺炎患儿的临床疗效确切,可显著改善患儿炎症反应及临床症状,提高机体免疫功能,缩短住院时间,具有较高安全性。

【关键词】 重症肺炎; 肾上腺皮质激素; 头孢呋辛; 免疫功能

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.010

Effect of Adrenocortical Hormone combined with Cefuroxime on Children with Severe Pneumonia and its Influence on Immune Function

LIU Yunjun, LIU Shihu

(Jingmen Second People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China)

【Abstract】Objective: To explore the therapeutic effect of adrenal cortex hormones combined with cefuroxime in children with severe pneumonia and its effects on immune function. **Methods:** 180 cases of children with severe pneumonia admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were divided into the observation group ($n=90$) and the control group ($n=90$) according to the simple random grouping method. The two groups were given the removing phlegm, relieving asthma and cough and other conventional symptomatic treatment, and the control group was given the daily intravenous drop of cefuroxime, and the observation group was additionally given the intravenous drop of methylprednisolone. The clinical efficacy, the inflammatory factors levels [interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive