

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-029

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

氨茶碱联合特布他林与沙丁胺醇对老年支气管哮喘的治疗作用

武文会¹, 刘琳², 耿贝贝¹

(1.新郑华信民生医院呼吸科,新郑 451100;2.郑州市人民医院呼吸科,郑州 450000)

摘要 **目的** 探讨氨茶碱静脉滴注联合特布他林与沙丁胺醇吸入对老年支气管哮喘(BA)患者的影响。**方法** 将86例老年BA患者随机分为两组,每组43例。常规组采用特布他林、沙丁胺醇吸入治疗,联合组在常规组基础上加用氨茶碱静脉治疗。比较两组治疗的总有效率、临床症状消失时间、肺功能、哮喘控制情况、气道炎症因子水平、免疫功能、不良反应及复发情况。**结果** 治疗后,联合组治疗总有效率93.02%,高于常规组76.74%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组气喘、哮鸣音、咳嗽等症状消失时间均短于常规组($P<0.05$)。治疗后,联合组FEV1、FEV1/FVC、PEF、ACT评分、免疫球蛋白(IgA、IgG和IgM)水平高于常规组($P<0.05$);痰嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)和外周血EOS计数,以及IL-17、TGF- β 和IgE水平低于常规组($P<0.05$)。两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。随访6个月,联合组复发率低于常规组($P<0.05$)。**结论** 氨茶碱联合特布他林与沙丁胺醇治疗老年BA可有效控制哮喘病情,改善肺功能与免疫功能,提高治疗效果。

关键词: 支气管哮喘;氨茶碱注射液;特布他林;沙丁胺醇

中图分类号:R562.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0185-06

Therapeutic effects of aminophylline combined with terbutaline and salbutamol in the elderly patients with bronchial asthma

WU Wenhui¹, LIU Lin², GENG Beibei¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Xinzheng Huaxin People's Hospital, Xinzheng 451100, China;

2. Department of Respiratory Medicine, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective** To investigate the effects of aminophylline injection combined with terbutaline and salbutamol in the elderly patients with bronchial asthma(BA). **Methods** 86 elderly patients with BA were randomly divided into the conventional group and combined group, with 43 cases in each group. The patients in the conventional group were treated with terbutaline and salbutamol inhalation, and the patients in the combined group were treated with

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20221028)。

第一作者:武文会,本科,主治医师,研究方向为呼吸相关疾病的诊断与治疗,yeamojd@tom.com。

aminophylline on the basis of the conventional group. The clinical efficacy, disappearance time of clinical symptoms, lung function, asthma control, airway inflammatory factors, immune function, adverse reactions and recurrence were compared between conventional group and combined group. **Results** After treatment, the total effective rate in combined group was 93.02%, which was higher than 76.74% in conventional group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). The disappearance time of asthma, wheezing sound and cough in combined group were shorter than those in conventional group ($P < 0.05$). FEV1, PEF, FEV1/FVC, ACT scores, IgA, IgG and IgM in combined group were obviously higher than those in conventional group, and the levels of phlegm and peripheral blood eosinophil (EOS), IL-17, TGF- β and IgE in sputum in combined group were obviously lower than those in conventional group ($P < 0.05$). During treatment, the overall incidence of adverse reactions was not different between the conventional group and combined group ($P > 0.05$). After 6 months of follow-up, the recurrence rate in the combined group was obviously lower than that in conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aminophylline combined with salbutamol and terbutaline has definite clinical efficacy in the elderly patients with BA, which controls effectively the progression of asthma, improves lung function, reduces the degree of airway inflammation, corrects immune dysfunction, and reduces the recurrence rate.

Keywords: bronchial asthma; aminophylline injection; terbutaline; salbutamol

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 临床表现为呼吸困难、气短、发作性喘息等,老年人易受病毒或细菌感染,其发病率逐年上升,且复发率较高,已严重影响老年人生活质量^[1-2]。目前,支气管哮喘以药物治疗为主,提高治疗效果,降低复发率是急需解决的问题^[3]。沙丁胺醇可控制气道炎性反应,扩张支气管,缓解支气管痉挛,但单一药物治疗效果有限,因而主张联合药物治疗^[4-5]。吸入特布他林可改善肺的换气功能,舒张支气管平滑肌,抑制炎症因子和内源性致痉物质释放,减轻呼吸道反应,提高呼吸道的顺应性^[6-7]。但长期、大剂量使用特布他林易发生耐药性,不良反应增多,远期疗效较差,病情易反复。氨茶碱注射液可有效抑制 BA 引发的支气管痉挛,扩张支气管,有效改善患者的喘息、咳嗽等症状^[8-9]。基于此,本研究探讨氨茶碱注射液联合特布他林、沙丁胺醇对老年 BA 患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取新郑华信民生医院 2021 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 86 例老年 BA 患者作为研究对象,随机分为两组,每组 43 例。常规组男 23 例,女 20 例;年龄 (68.7 \pm 4.4) 岁;体质指数 (22.0 \pm 2.0) kg/m²;病

程 (3.2 \pm 0.8) 年;呼吸道感染引起 20 例,过敏原引起 12 例,其他因素引起 11 例;病情中度 34 例,重度 9 例。联合组男 21 例,女 22 例;年龄 (69.1 \pm 4.0) 岁;体质指数 (21.8 \pm 1.8) kg/m²;病程 (2.9 \pm 0.6) 年;呼吸道感染引起 16 例,过敏原引起 14 例,其他因素引起 13 例;病情中度 33 例,重度 10 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获新郑华信民生医院医学伦理委员会审批,患者及家属知情,签署知情同意书。

纳入标准:符合 BA 诊断标准^[10];年龄 ≥ 60 岁;既往未接受过糖皮质激素和组胺类药物;无激素抵抗或依赖。

排除标准:合并传染病;合并恶性肿瘤;伴肝肾功能异常;合并血液及免疫相关疾病;伴有精神异常;就诊前 24 h 内使用过 BA 相关药物治疗。

1.2 方法

两组均进行抗感染、维持酸碱平衡和抗病毒等对症治疗。常规组:给予特布他林、沙丁胺醇雾化吸入治疗,沙丁胺醇注射液 (健康元药业集团股份有限公司,国药准字:H20193279) 1 mL,加 2.5 mL 浓度为 0.9% 的氯化钠注射液混匀,雾化吸入给药,3 次/日。硫酸特布他林注射液 (AstraZeneca AB, 国药准字:H20090134) 2 mL,加 2.5 mL 浓度为 0.9% 的氯

化钠注射液混匀,雾化吸入给药,3次/日。联合组:在常规组基础上加用氨茶碱治疗,氨茶碱(石药银湖制药有限公司,国药准字:H14022613)静脉滴注给药,每次0.25g,1次/日。两组均连续治疗2周。

1.3 观察指标

①临床疗效。治疗2周后,评估临床疗效^[11]。临床症状基本消失且肺功能明显改善视为显效;临床症状明显改善且肺功能有所改善视为有效;未达到上述标准则视为无效。总有效=显效+有效。
②临床症状消失时间。气喘、哮鸣音、咳嗽等临床症状消失时间。
③肺功能、哮喘控制情况。采用肺功能仪(购自德国耶格公司,型号:MS-Oiffusion)检测第1秒用力呼气容积(FEV_1)、呼吸峰值流速(PEF)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)。采用哮喘控制测试量表(ACT)^[12]评估哮喘病情控制情况,总分25分,分值越高表明病情控制程度越好。
④气道炎症因子。采集空腹静脉血8mL,分为2份;采集痰液2mL。采用J13全血细胞分类技术仪(美国Coulter公司)检测外周血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数、痰液

EOS。另取1份血液样本,以3200r/min离心10min,分离血清。采用ELISA法检测血清白介素-17(IL-17)、转化生长因子- β (TGF- β)水平。
⑤免疫功能。免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG、IgE。
⑥不良反应。不良反应包括皮疹、恶心呕吐、手指震颤等。
⑦复发。治疗后6周随访,出现复发情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗2周后,联合组总有效率为93.02%,高于常规组的76.74%,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组临床疗效比较

组别	n /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
联合组	43	31	9	3	93.02
常规组	43	22	11	10	76.74
χ^2					4.440
P					<0.05

2.2 临床症状消失时间

联合组气喘、哮鸣音、咳嗽等症状消失时间短于

常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表2 两组临床症状消失时间比较

组别	n /例	气喘消失时间/d	哮鸣音消失时间/d	咳嗽消失时间/d
联合组	43	4.03 \pm 1.12	5.19 \pm 1.24	5.85 \pm 1.62
常规组	43	6.42 \pm 2.03	9.02 \pm 2.13	10.08 \pm 3.16
t		6.760	10.190	7.811
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 肺功能、ACT 评分

治疗后,两组 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF、ACT 评分

高于治疗前,且联合组高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

表3 两组肺功能、ACT 评分比较

组别	n/例	FEV ₁ /L		(FEV ₁ /FVC)/%		PEF/(L/s)		ACT 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	43	1.26±0.24	2.01±0.47*	59.62±10.03	69.32±7.33*	2.16±0.52	3.59±0.82*	15.24±4.08	22.15±1.15*
常规组	43	1.30±0.38	1.70±0.46*	60.21±11.47	65.85±8.25*	2.07±0.49	2.84±0.64*	14.92±3.85	19.02±1.34*
<i>t</i>		0.584	3.091	0.254	2.062	0.826	4.728	0.374	11.623
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 气道炎症情况

治疗后,联合组痰 EOS、外周血 EOS 计数少于常

规组,IL-17、TGF- β 水平低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表4所示。

表4 两组气道炎症情况比较

组别	n/例	痰 EOS/%		外周血 EOS 计数/($\times 10^9$ /L)		IL-17/(ng/L)		TGF- β /(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
联合组	43	32.63±4.84	18.02±3.62*	0.68±0.12	0.18±0.04*	44.63±8.63	20.03±4.67*	352.69±85.64	128.54±39.52*
常规组	43	33.02±5.03	25.01±4.33*	0.71±0.20	0.30±0.08*	45.18±10.03	26.67±5.19*	362.37±100.79	200.09±56.64*
<i>t</i>		0.366	8.121	0.843	8.798	0.273	6.236	0.480	6.793
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 免疫功能

治疗后,两组 IgA、IgG、IgM 水平高于治疗前,且联合组高于常规组;IgE 水平低于治疗前,且联合组

低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表5所示。

表5 两组免疫功能比较

组别	n/例	IgA/(g/L)		IgG/(g/L)		IgM/(g/L)		IgE/(IU/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
联合组	43	2.13±0.51	3.42±0.94*	8.16±1.72	13.25±2.41*	2.11±0.50	2.93±0.47*	522.34±114.21	113.24±27.41*
常规组	43	2.20±0.53	3.01±0.75*	8.07±1.69	10.18±2.39*	2.08±0.43	2.61±0.50*	536.54±128.04	200.96±56.91*
<i>t</i>		0.624	2.236	0.245	5.931	0.298	3.058	0.543	9.106
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.6 不良反应及复发率

治疗期间,常规组发生恶心呕吐2例、皮疹1

例、手指震颤1例,不良反应总发生率为9.30%(4/43);联合组发生恶心呕吐3例、皮疹1例、手指

震颤2例,不良反应总发生率为13.95%(6/43)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后随访6个月,联合组复发率20.93%低于常规组41.86%,差异有统计学意义($\chi^2=4.373, P<0.05$)。

3 讨论

BA的发生与呼吸道感染、气道炎性反应、变态反应、嗜酸性粒细胞浸润、局部免疫应答失衡等有关,其中炎症因子可引起气道缩窄,反复发作可导致气道慢性不可逆病理改变,形成慢性阻塞性肺疾病^[13-15]。

本研究将氨茶碱注射液联合特布他林与沙丁胺醇用于老年BA患者治疗,结果显示,联合组总有效率高于常规组,临床症状消失时间短于常规组,提示采用氨茶碱可提高治疗效果,加快病情康复进程。可能是因为,沙丁胺醇可加快呼吸道黏膜的纤毛运动,分泌物可快速排出,带走呼吸道内炎症因子和病原菌,改善肺功能,但长期使用可形成耐药性^[16]。特布他林可缓解气道痉挛,扩张支气管,稀释支气管内痰液,提高激素受体兴奋性,提高腺苷环化酶活性,抑制致痉物质生成,抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞浸润气道,促进受损气道修复^[17-18]。上述两种药物虽然起效较快,近期疗效较好,但长期使用易产生耐药性。BA是易复发性疾病,提升远期疗效,减少复发至关重要。氨茶碱可增加环磷酸腺苷含量,能较好地松弛支气管平滑肌,抑制支气管痉挛,提升治疗的临床疗效;同时,氨茶碱可缓解BA患者喘息、咳嗽等症状^[19-20]。氨茶碱与特布他林、沙丁胺醇联合使用,可快速提高局部药物浓度,舒张支气管平滑肌,有效解痉、平喘,促进病情康复。

本研究结果显示,治疗后,联合组FEV1、FEV1/FVC、PEF、ACT评分高于常规组,提示采用氨茶碱联合治疗可有效控制病情,改善肺功能。这与何成建等^[21]研究结果相似。这可能是因为,氨茶碱可有效对抗腺嘌呤引发的痉挛,松弛呼吸道平滑肌,减轻气道高反应性,改善患者肺功能^[22]。氨茶碱与特布他林、沙丁胺醇联用,可协同抑制气道炎症和气道高反应性,更有效地控制哮喘病情。

BA患者炎症因子水平升高,评估炎症因子水平有助于了解病情变化。BA患者中痰EOS、IL-17、TGF- β 水平升高,可激活中性粒细胞,促使细胞钙离子通道过度开放,诱发气道收缩,进而参与气道炎症发生与发展^[23]。BA发生、发展过程中,机体免疫水平可影响疾病转归及预后,免疫球蛋白可评估体液免疫功能,BA患者临床表现为IgA、IgG、IgM水平降低,IgE水平升高^[24]。本研究结果显示,治疗后,联合组痰EOS、外周血EOS计数降低,IL-17、TGF- β 、IgE水平低于常规组,IgA、IgG、IgM水平高于常规组,提示氨茶碱注射液联合治疗,可抑制气道炎症反应,改善机体免疫功能。分析原因可能为,特布他林可抑制气道重塑,增强激素受体敏感性,缓解平滑肌收缩和气道炎症。氨茶碱可松弛气道平滑肌,促进纤毛运动,从而快速清除痰液中的炎症因子,减轻炎性反应。另外,氨茶碱本身具有较好的抗炎和提升免疫功能作用^[25],与特布他林、沙丁胺醇联用能有效抑制炎症细胞因子释放,减轻呼吸道炎症反应,改善呼吸道阻塞症状。同时,本研究结果显示,联合组复发率较常规组低,表明氨茶碱联合治疗的远期效果更好。

4 结论

氨茶碱静脉滴注联合特布他林、沙丁胺醇吸入治疗老年BA,可有效控制哮喘病情,改善肺功能,减轻气道炎症反应,纠正免疫功能紊乱状态,提高治疗效果。

参考文献

- [1] 冯敏娟,安太,闫海花,等.肺泡气一氧化氮、血清S100A4、LXA4在成人支气管哮喘中的诊断价值[J].检验医学与临床,2023,20(10):1354-1357.
- [2] SAVIN IA, ZENKOVA M A, SEN' KOVA A V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16042.
- [3] 赵蕊,王薇,王拓,等.孟鲁司特联合舒利迭治疗老年支气管哮喘的效果[J].河北医药,2023,45(16):2468-2471.
- [4] 陈阿阮,程元辉,陈静.沙丁胺醇与酮替芬联合治疗对小儿哮喘血清ET-1 NO CEC水平的影响[J].河北医学,

- 2020,26(3):437-441.
- [5] PEREZ-GARCIA J, PINO-YANES M, PLENDER E G, et al. Epigenomic response to albuterol treatment in asthma-relevant airway epithelial cells[J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1):156.
- [6] 吴亲芳,陈宇.吸入布地奈德联合特布他林在小儿哮喘中的临床疗效及对嗜碱性粒细胞的影响应用[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(23):2697-2700.
- [7] 杜春艳,杨洁,江逊.布地奈德联合特布他林雾化吸入对小儿支气管哮喘的疗效[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(19):55-58.
- [8] ROGERSON C M, HOGAN A H, WALDO B, et al. Wide institutional variability in the treatment of pediatric critical asthma;a multicenter retrospective study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2024, 25(1):37-46.
- [9] 汪继胜.多索茶碱和氨茶碱治疗支气管哮喘的效果和对患者肺功能的改善情况比较[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(5):36-39.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):675-697.
- [11] 付薇,陈平,周娅娅,等.支气管哮喘急性发作期患者呼出气一氧化氮的诊断价值及与肺功能和血清 ECP、IL-13 的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11):2049-2052.
- [12] LEE L K, RAMAKRISHNAN K, SAFIOTI G, et al. Asthma control is associated with economic outcomes, work productivity and health-related quality of life in patients with asthma[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1):e000534.
- [13] 杨璐,朱玉梅,陈信义.龙香平喘胶囊治疗支气管哮喘临床疗效观察[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(6):66-69.
- [14] BARGE-CABALLERO E, SIEIRA-HERMIDA J, BARGE-CABALLERO G, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma in patients with heart failure[J]. *Rev Clin Esp*, 2024, 224(3):123-132.
- [15] 栗娜,王海山,韩巧玲,等.思力华联合信必可都保治疗支气管哮喘伴慢阻肺的疗效及对 IL-6、CRP 水平的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(2):30-33.
- [16] 窦迎婷.疏风通络方联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘的疗效及对炎症因子、免疫功能的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(9):130-133.
- [17] 李清香,王起,方喆,等.布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗对毛细支气管炎患儿潮气呼吸肺功能、T 细胞亚群及血清炎症因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(22):4266-4269.
- [18] ADAIR E, DIBABA D, FOWKE J H, et al. The impact of terbutaline as adjuvant therapy in the treatment of severe asthma in the pediatric emergency department[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2022, 38(1):e292-e294.
- [19] 丘灿明,刘隽,廖珍珠.氨茶碱联合噻托溴铵治疗支气管哮喘急性发作期的效果及对肺功能和凝血功能的影响[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(17):5-8.
- [20] KASSISSE E, JIMÉNEZ J, MAYO N, et al. Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial[J]. *Andes Pediatr*, 2021, 92(3):367-374.
- [21] 何成建,龚雪清.氨茶碱注射液联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘患者的临床效果[J]. *临床医学工程*, 2023, 30(10):1363-1364.
- [22] 肖一佳,周若兰,晏木云.氨茶碱注射液联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗老年支气管哮喘的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(22):51-53.
- [23] 禹阳明,王丹,张亚莉.支气管哮喘患者血清 lncRNA PVT1 表达与气道炎症、重塑的相关性[J]. *海南医学*, 2021, 32(24):3144-3148.
- [24] 潘林海,刘晓俊,李珊珊,等.苓桂咳喘宁胶囊结合孟鲁司特治疗成人哮喘急性发作期疗效及安全性探究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8):229-232.
- [25] 谭贤明.氨茶碱与多索茶碱在支气管哮喘治疗中的应用价值分析[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(8):43-44.

[收稿日期:2024-03-28]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:周寿红]