

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.010

❖ 临床研究 ❖

硫酸镁静脉注射联合沙丁胺醇对重度哮喘患儿肺功能及 Th1/Th2 细胞因子的影响

刘琳砚, 闫军, 胡玲, 李伟, 万晓嘉, 段晴莹莹, 李娇, 陈旺旺, 甘德建
(重庆市九龙坡区人民医院儿科, 重庆 400050)

【摘要】目的: 探讨硫酸镁静脉注射联合沙丁胺醇对重度哮喘急性发作患儿的肺功能及 Th1/Th2 细胞因子的影响。**方法:** 根据治疗方式将 120 例重度哮喘急性发作患儿分为对照组和观察组, 每组各 60 例; 对照组予以沙丁胺醇雾化吸入, 观察组在对照组基础上加用硫酸镁静脉注射。观察两组临床疗效, 肺功能[第 1 秒用力通气量 (FEV1), 用力肺活量 (FVC), FEV1/FVC, 呼气峰值流速 (PEF)], 血清 Th1/Th2 细胞、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-13 (IL-13) 和免疫球蛋白 E (IgE) 水平。**结果:** 观察组的总有效率 (91.67%) 高于对照组 (73.33%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FEV1、FVC 和 FEV1/FVC 肺功能指标均有升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 Th1 细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$), Th2 细胞水平低于对照组 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组的 IFN- γ 水平升高, 而 IL-13 及 IgE 水平降低 ($P < 0.05$)。对照组和观察组患儿药物不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 硫酸镁静脉注射联合沙丁胺醇在重度哮喘急性发作患儿的治疗中临床疗效较显著, 可明显改善肺功能, 调节机体免疫失衡状态, 抑制炎症反应。

【关键词】 重度哮喘; 硫酸镁; 沙丁胺醇; 肺功能; 细胞因子; 不良反应

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Effects of intravenous injection of magnesium sulfate combined with salbutamol on pulmonary function and Th1/Th2 cytokines in the treatment of severe asthma in children

LIU Lin-yan, YAN Jun, HU Ling, LI Wei, WAN Xiao-jia, DUAN Qing-mingai, LI Jiao, CHEN Wang-wang, GAN De-jian

(Department of Pediatrics, People's Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400050, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effects of intravenous injection of magnesium sulfate combined with salbutamol on pulmonary function and Th1/Th2 cytokines in children with severe asthma attack. **Methods:** 120 children with severe asthma were extracted and divided into the control group and the observation group according to the different treatment methods, with 60 cases in each group. The control group was treated with salbutamol, while the observation group received intravenous injection of magnesium sulfate on the basis of the control group. The clinical efficacy of two groups were compared. Changes of pulmonary function indicators such as forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, maximum expiratory flow rate (PEF) were observed. The levels of Th1/Th2, interferon- γ (IFN- γ), interleukin-13 (IL-13), immunoglobulin E (IgE) and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was 91.67%, which was higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, FEV1, FVC and FEV1/FVC pulmonary function indicators in both groups were increased, and the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Th1 cells in the observation group were higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the Th2 cells were lower than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the level of IFN- γ in the observation groups significant increased, while the levels of IL-13 and IgE significant decreased ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse drug reactions between the control group and the observation group ($P > 0.05$). **Conclusion:** The intravenous injection of magnesium sulfate combined with salbutamol has a definitive clinical efficacy on the children with severe asthma attack, and can significantly improve lung function, regulate the immune imbalance of children, inhibit the inflammatory response.

【Key words】 Severe asthma; Magnesium sulfate; Salbutamol; Lung function; Cytokines; Adverse reactions

基金项目: 重庆市区域医学重点学科建设项目 (zdxk201622); 重庆市卫生计生委医学科研项目 (2017MSXM149)

作者简介: 刘琳砚 (1982 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: 497631871@qq.com

通讯作者: 闫军。E-mail: 1220722100@qq.com

哮喘是儿童最常见的呼吸系统慢性疾病之一,发病率逐年上升,给社会和家庭带来较大的经济负担^[1],儿童哮喘是一种气道非特异性炎性改变疾病,以反复发作的气道阻塞、气道炎症及气道高反应性为特点。沙丁胺醇具有扩张支气管平滑肌的作用,在临床哮喘急性发作的治疗中发挥积极作用。目前对于常规治疗哮喘发作不能控制者,可使用硫酸镁进行缓解^[2]。哮喘的发生发展与 Th1/Th2 水平失衡以及炎症因子合成释放障碍有关,而硫酸镁在哮喘的治疗中是否具有调节 Th1/Th2 平衡及细胞因子的作用尚未清楚。因此,本研究拟通过检测肺功能、Th1 细胞、Th2 细胞及细胞因子水平观察静脉注射硫酸镁联合沙丁胺醇雾化治疗重度哮喘急性发作患儿的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经重庆市九龙坡区人民医院伦理委员会批准,患儿监护人均签署知情同意书。收集 2019 年 1 月至 2020 年 12 月重庆市九龙坡区人民医院儿科及重庆市九龙坡区杨家坪街道社区卫生服务中心 120 例重度哮喘急性发作患儿作为研究对象,根据治疗方式分为对照组和观察组,每组各 60 例。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》诊断标准及重度哮喘标准^[3]:①儿童哮喘诊断标准:反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,发作时双肺可闻及散在或弥漫性的哮鸣音,抗哮喘治疗有效或自行缓解,除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷^[3]。②重度哮喘标准:休息时发生气短、端坐呼吸,常有焦虑、烦躁、大汗淋漓,呼吸频率常 >30 次/min,伴有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音响亮、弥散,脉搏 >120 次/min^[3]。③急性发作期:突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状或原有症状急剧加重^[3]。(2)年龄 3~14 岁;(3)既往诊断为哮喘,此次表现为重度哮喘急性发作;(4)患儿监护人愿意配合本研究,并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并先天性肺部发育不良及疾病、先天性心脏病和其他系统严重疾病;(2)治疗过程中依从性不佳;(3)已知对硫酸镁过敏;(4)需要呼吸机辅助通气者。对照组中,男性 38 例,女性 22 例;年龄 3.0~14.0 岁,平均(5.75±0.78)岁;病程 4~31 个月,平均(15.49±2.35)个月。观察组中,男性 35 例,女性 25 例;年龄 3.1~13.9 岁,平均(5.89±0.82)岁;病程 5~33 个月,平均(16.12±2.60)个月。对照组和观察组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患儿均予以常规治疗包括吸氧、吸痰、糖皮质激素、心电监护、营养支持等治疗,必要时使用抗生素。对照组在常规治疗基础上加硫酸沙丁胺醇(上海信谊金朱药业有限公司)雾化吸入,每次 2.5 mg,2 次/d。观察组在对照组的基础上,给予以静脉滴入 25% 硫酸镁(成都倍特药业有限公司),每次 25 mg/kg,1 次/d。治疗周期均为 5 d。

1.3 评价指标

1.3.1 临床疗效评价 哮喘急性发作治疗评价:显著[呼气峰值流速(PEF)或第一秒用力呼气容积(FEV1)达到预期值的 60% 以上],有效(PEF 或 FEV1 达到预期值的 40%~60%),无效(PEF 或 FEV1 低于预期值的 40%)。总有效率=(显著+有效)/总例数×100%^[3]。

1.3.2 肺功能检查 呼吸专科护士采用 Power Cube-Body 肺功能仪(德国康讯公司)测量两组患儿 FEV1、用力肺活量(FVC)、PEF,计算 FEV1/FVC 值。

1.3.3 外周血 Th1、Th2 细胞 于入院当天和治疗 5 d 后,空腹采集外周静脉血 2 mL,经肝素锂抗凝,使用 Ficoll-Hypaque 分离液(武汉安特捷生物技术有限公司)分离提取外周血单个核细胞,采用 Cyt-oFLEX 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)测定 Th1 和 Th2 水平。

1.3.4 血清细胞因子及 IgE 于入院当天和治疗 5 d 后,清晨空腹抽取外周静脉血 2 mL,常规 3 000 rpm 离心 10 min,取血清于 -80 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法测定血清 IFN- γ 、IL-13、IgE(均为北京四正柏生物科技有限公司)水平,操作步骤严格按照试剂盒内所附说明书进行,制作标准曲线、加样、配液、显色、终止,用酶标仪于 450 nm 波长下测吸光度 OD 值,根据标准曲线确定最终数值。

1.3.5 安全指标 治疗期间观察两组患儿药物不良反应的发生情况,如过敏反应、消化道反应、低血压、呼吸衰竭,统计不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用 [$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效的比较

观察组总有效率(91.67%)高于对照组(73.33%),具有统计学差异($\chi^2 = 6.984, P =$

0.008)。见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效的比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组(n=60)	25(41.67)	19(31.67)	16(26.67)	44(73.33)
观察组(n=60)	33(55.00)	22(36.67)	5(8.33)	55(91.67)

2.2 两组患儿治疗前后肺功能的比较

治疗前,观察组和对照组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 和 PEF 均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组和对照组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 和 PEF 水平均较治疗前升高(均 $P < 0.05$)。治疗后,观察组的 FEV1、FVC、FEV1/FVC 和 PEF 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后肺功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=60)	观察组(n=60)	t 值	P 值
FEV1(L)				
治疗前	1.21 ± 0.68	1.22 ± 0.91	0.068	0.945
治疗后	1.99 ± 0.73 *	2.71 ± 0.82 *	5.080	<0.001
FVC(L)				
治疗前	1.97 ± 0.84	1.98 ± 0.84	0.065	0.948
治疗后	2.59 ± 1.93 *	4.62 ± 1.90 *	5.806	<0.001
FEV1/FVC(%)				
治疗前	62.98 ± 17.32	61.04 ± 17.27	0.614	0.540
治疗后	71.75 ± 18.46 *	88.35 ± 19.62 *	4.773	<0.001
PEF(L/s)				
治疗前	3.41 ± 0.50	3.59 ± 0.63	1.733	0.085
治疗后	4.12 ± 0.54 *	5.77 ± 0.60 *	15.702	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患儿治疗前后 Th1、Th2 水平的比较

治疗前,观察组和对照组 Th1、Th2 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组和对照组 Th1 水平均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组 Th2 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后 Th1、Th2 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标(%)	对照组(n=60)	观察组(n=60)	t 值	P 值
Th1				
治疗前	8.16 ± 0.93	8.24 ± 1.01	0.451	0.652
治疗后	11.35 ± 1.26 *	16.48 ± 1.79 *	18.153	<0.001
Th2				
治疗前	7.07 ± 0.84	7.01 ± 0.92	0.373	0.709
治疗后	4.64 ± 0.50 *	2.75 ± 0.36 *	23.761	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患儿血清细胞因子及 IgE 的比较

治疗前,观察组和对照组 IFN- γ 、IL-13、IgE 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观

察组和对照组 IFN- γ 水平升高,而 IL-13 及 IgE 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 IFN- γ 水平高于对照组,IL-13 和 IgE 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿血清细胞因子及 IgE 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标(ng/L)	对照组(n=60)	观察组(n=60)	t 值	P 值
IFN- γ				
治疗前	136.29 ± 19.16	140.37 ± 18.08	1.199	0.232
治疗后	184.69 ± 22.31 *	236.13 ± 24.58 *	12.003	<0.001
IL-13				
治疗前	29.41 ± 3.04	30.20 ± 3.62	1.294	0.198
治疗后	22.69 ± 2.57 *	16.35 ± 2.71 *	13.149	<0.001
IgE				
治疗前	254.39 ± 27.20	261.83 ± 24.92	1.5622	0.120
治疗后	192.15 ± 16.49 *	134.57 ± 18.25 *	18.133	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 安全性评价

观察组和对照组均未发生严重不良反应,对照组出现恶心 2 例,发热 1 例,观察组出现腹痛 1 例,皮疹 1 例,两组患儿的药物不良反应发生率分别为 5.00% 和 3.33%,差异无统计学意义($P = 1.000$)。

3 讨论

哮喘急性发作是儿童常见的急症,且易发生危重症,重症可表现为严重的低氧血症和意识障碍,甚至危及患儿生命,对家庭和社会造成巨大的损失。目前临床常用 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、氨茶碱、抗胆碱能药物治疗哮喘急性发作,但对于重症的哮喘患儿治疗效果却不尽理想^[4]。

硫酸镁静脉注射是支气管哮喘病情加重时的治疗方案之一,既往研究证实了其对支气管哮喘急性发作的疗效,目前对于硫酸镁治疗支气管哮喘的机制尚不十分明确,可能原因如下:第一,镁离子是钙通道的一种拮抗剂,镁离子可降低细胞内的钙离子浓度,使支气管及细小支气管平滑肌松弛,从而扩张支气管,减轻哮喘症状;第二,降低气道高反应性,抑制肥大细胞内组胺释放生物学效应;第三,镁离子能激活细胞膜上的腺苷酸环化酶,从而稳定膜电位,抑制过敏物质的释放;第四,硫酸镁是抗炎因子;第五,硫酸镁具有镇静作用,减轻焦虑,减少机体消耗,改善全身缺氧^[5-6]。硫酸镁可明显改善哮喘急性发作重症患儿的临床症状及肺功能,降低住院率,以及具有调节免疫和炎症因子水平的作用^[8]。

羊礼荣等^[9]报道硫酸镁联合 β_2 受体激动剂治疗儿童哮喘后,可明显改善气促、咳嗽及哮鸣音时间,显著缩短患儿出院时间,PEF、FEV1 等肺功能指标明显提高。潘海峰等^[10]研究普米克令舒雾化吸入联合硫酸镁静脉注射治疗后患儿喘息、咳嗽呼吸困难、哮鸣音消失时间均显著缩短,PEF、FEV1/FVC

显著高于对照组。在中小剂量糖皮质激素的基础上加不同剂量硫酸镁治疗重症哮喘对患者的紫绀、呼吸困难、肺部哮鸣音有明显改善,且大剂量组改善得更快更多,表明硫酸镁可促进哮喘患儿临床症状体征好转和肺功能的改善。本研究发现 120 例重症哮喘患儿在硫酸镁联合沙丁胺醇治疗的观察组总有效率高于单用沙丁胺醇治疗的总有效率($P < 0.05$)。经硫酸镁治疗后,观察组患儿的 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF 均高于对照组($P < 0.05$),说明硫酸镁和沙丁胺醇联用能改善肺功能,在缓解临床症状方面具有较好的临床疗效,可能与硫酸镁松弛支气管平滑肌,扩张支气管,减轻气道阻塞的作用有关。

哮喘是一种 Th 细胞亚群免疫失衡所致的变态反应性疾病,支气管哮喘患儿可能与外周血 Th1 亚群功能低下及 Th2 亚群功能亢进有关(外周血 Th1 减少,Th2 升高),哮喘发病过程与 Th1/Th2 比例和功能失衡亦存在密切关系^[11-12]。本研究发现治疗后,观察组 Th1 水平高于对照组,Th2 水平低于对照组($P < 0.05$),表明硫酸镁联合沙丁胺醇雾化吸入可有效改善 Th1/Th2 比例失衡,且作用优于单用沙丁胺醇雾化吸入。Th1/Th2 水平失衡可导致体内炎症因子分泌紊乱,从而加重气道炎症,促进哮喘的发生发展,哮喘急性发作时血清中 Th1 相关细胞因子如 IFN- γ 释放减少,而 Th2 细胞相关细胞因子如 IL-13 分泌增多^[11]。IFN- γ 具有较强的免疫调节作用,可促进细胞因子的产生和巨噬细胞活性,增强 NK 细胞杀伤活性,增强免疫应答,抑制 IL-4、IL-13 的产生,缓解气道炎症反应^[12]。IL-13 可通过激活嗜酸性粒细胞,提高 IgE 分泌水平,调节凋亡进程,诱导并维持气道高反应及炎症反应,而且抗 IL-13 单克隆抗体对重症哮喘的控制作用呈现剂量依赖关系^[13]。本研究显示,观察组患儿经硫酸镁治疗后血清 IFN- γ 水平高于对照组,IL-13 及 IgE 水平则低于对照组($P < 0.05$),提示硫酸镁联合沙丁胺醇在儿童哮喘重度急性发作的治疗中增加 IFN- γ 的分泌,降低 IL-13 分泌,可能通过使 Th1/Th2 趋于平衡状态,从而纠正体内细胞因子紊乱,减少 IgE 的合成,有效缓解了临床症状,达到治疗哮喘的目的。

本研究中的患儿在硫酸镁治疗过程中均未出现严重不良反应,提示两者药物联合应用并未增加不良反应的发生风险,静脉注射 25% 硫酸镁联合沙丁胺醇在儿童重度哮喘急性发作患儿治疗中具有较好的安全性。但是,本研究也存在一定的局限性,入组患儿均严格执行纳入标准和排除标准,且因患儿年龄

小,肺功能检测依从性差等因素,因此入组样本量小,且入组患儿年龄跨度大,未考虑不同年龄段患儿肺功能水平的差异,治疗后期未进行进一步随访,缺乏后期肺功能检测的资料,因此未来需要收集更多的病例,并纳入更多的研究方法和评价指标予以观测。

综上所述,硫酸镁静脉注射联合沙丁胺醇治疗重度哮喘急性发作患儿可显著改善肺功能,调节免疫功能,抑制炎症反应,临床疗效优于单用沙丁胺醇,且安全性好,值得临床推广。

参考文献

- [1] FerreiraMM, Amaral R, Pereria AM, *et al.* Cost of asthma in children: a nationwide, population-based, cost-of-illness study[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2017, 28(7): 683 - 691.
- [2] 周光红, 龙怀聪. 硫酸镁用于支气管哮喘急性发作: 老药新问题[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2): 181 - 185.
- [3] 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.
- [4] McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, *et al.* Diagnosis and management of asthma in adults: A review[J]. *JAMA*, 2017, 318(3): 279 - 290.
- [5] Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatric Emergency Care*, 2018, 34(6): 390 - 395.
- [6] 孙宇星, 代继宏. 硫酸镁在儿童喘息性疾病中的应用[J]. *儿科药理学*, 2014, 20(1): 56 - 59.
- [7] Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, *et al.* IV Magnesium sulfate for bronchiolitis: A randomized trial[J]. *Chest*, 2017, 152(1): 113 - 119.
- [8] 张国伟, 林志强, 庄锡彬. 沙丁胺醇注射液联合硫酸镁注射液雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(2): 99 - 101.
- [9] 羊礼荣, 顾倩, 杨晓光, 等. 硫酸镁联合硫酸沙丁胺醇雾化吸入治疗小儿重度支气管哮喘急性发作的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(23): 3252 - 3254.
- [10] 潘海峰, 徐云. 普米克令舒雾化吸入联合硫酸镁注射液对中度哮喘急性发作患儿 Th1 和 Th2 细胞及相关细胞因子水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(21): 4966 - 4969.
- [11] Trevor TH, Tanushree T, Maria TT, *et al.* A comprehensive evaluation of nasal and bronchial cytokines and chemokines following experimental rhinovirus infection in allergic asthma: increased interferons (IFN- γ and IFN- λ) and type 2 inflammation (IL-5 and IL-13)[J]. *EBioMedicine*, 2017, 19(5): 128 - 138.
- [12] 吴彪, 庄探月, 程东良, 等. 支气管哮喘合并感染性肺炎患儿对血小板指标、炎症因子水平及 Th1/Th2 比值的影响观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(24): 5716 - 5719.
- [13] Baverel PG, White N, Vicini P, *et al.* Dose exposure-response relationship of the investigational anti-interleukin-13 monoclonal antibody tralokinumab in patients with severe, uncontrolled asthma[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 103(5): 826 - 835.

(收稿日期: 2021 - 05 - 20

修回日期: 2021 - 07 - 05)