

- 2013, 24(14): 1299-1301.
- [26] 靳蓉, 朱莉, 苏守硕, 等. 纤维支气管镜在儿童肺不张病因诊治及治疗中的应用价值[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(8): 721-723.
- [27] 中华医学会儿科学分会呼吸学组儿科支气管镜协作组. 儿科支气管镜术指南(2009 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(10): 740-744.
- [28] KRAUSE M F, BISMAREK P, OPPERMAN H C, et al. Bronchoscopic surfactant administration in pediatric patients with persistent lobar atelectasis [J]. Respiration, 2008, 75(1): 100-104.
- [29] RIETHMUELLER J, KUMPF M, BORTH-BRUHNS T, et al. Clinical and in vitro effect of dornase alfa in mechanically ventilated pediatric non-cystic fibrosis patients with atelectases [J]. Cell Physiol Biochem, 2009, 23(1-3): 205-210.
- [30] THORNBY K A, JOHNSON A, AXTELL S. Dornase alfa for non-cystic fibrosis pediatric pulmonary atelectasis [J]. Annals of pharmacotherapy, 2014, 48(8): 1040-1049.
- [31] 王甲, 郭洁. 胸部物理治疗在小儿肺不张中的应用[J]. 中国实用医药, 2013, 8(29): 55-56.
- [32] MASSIE J, FINK M. Suspected foreign body inhalation in children: what are the indications for bronchoscopy [J]. J Pediatr, 2010, 156(4): 690-691.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2014-12-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2016.05.022

· 综述 ·

婴幼儿毛细支气管炎的治疗

隆福娟 综述, 李渠北 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)05-0064-03

Treatment of Bronchiolitis in Infants

Long Fujuan, Li Qubei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

毛细支气管炎(简称毛支炎)是婴幼儿时期最常见的下呼吸道感染性疾病之一,多数为病毒感染,少数由肺炎支原体、沙眼衣原体等引起。毛支炎主要见于2岁以下婴幼儿,6个月以下的小婴儿更为常见,其病变部位主要是毛细支气管,可累及肺泡,以喘憋、气促、三凹征及肺部哮鸣音为主要临床表现,是造成婴幼儿住院的重要原因之一。多数患儿预后较好,但少数患儿后期更容易发生哮喘^[1]。对于该病的治疗,尚未形成较为统一的治疗标准。目前临床上主要以纠正缺氧,维持水、电解质及营养物质平衡,促进痰液排出,抗病毒,解痉平喘等对症支持治疗为主。为进一步了解其治疗,现对婴幼儿急性期毛支炎主要治疗方法进行综述。

1 氧疗

毛支炎是由多种病原体感染引起的小气道病变,造成毛细支气管腔狭窄甚至堵塞,引起通换气功能障碍。在毛支炎治疗过程中,维持患儿良好的氧气供应十分重要。Sandweiss D R 等^[2]通过观察发现在急性期患儿通过吸氧可以减少住院率及缩短住院时间。2010 年美国辛辛那提儿童医院关于毛支炎治疗指南中也重点强调了吸氧这一措施,但对于毛支炎患儿吸氧后血氧饱和

度应维持的水平目前尚无统一标准。美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)毛支炎治疗指南(2014 版)^[3]推荐:在既往健康婴儿中,血红蛋白氧饱和度应维持在 90% 或以上。而在英国,通常是使患儿血红蛋白氧饱和度维持在 92%~95%^[4]。当患儿临床症状明显好转后则不再给氧。临床上,可以根据患儿病情严重程度选择不同给氧方式,包括鼻前庭导管给氧、面罩给氧、氧帐等。对于重症患儿,可予以持续正压通气、机械通气。但对于合并有严重心肺疾病、年龄小于 12 周、早产或出生低体质量等患儿,吸氧及停止吸氧均应慎重。

2 水、维生素

毛支炎患儿由于水分摄入减少以及发热、呼吸频率加快使水分散失增加,引起不同程度的脱水^[5],而且毛支炎患儿由于奶量小、消化吸收功能不良,病程中不能维持营养供给,所以在治疗过程中应重点关注维持水、电解质平衡,保证充足的能量摄入。研究显示,脂溶性维生素可以促进毛细支气管炎黏膜修复,同时可以增强机体免疫功能。杜淑仙等^[6]研究表明,脂溶性维生素可以改善毛支炎患儿症状、缩短病程及住院时间。在急性期,使患儿保持较好的营养状态,更有利于疾病恢复。在

我国,对于急性期患儿多采用静脉滴注的方式补充营养物质。但近年来,在一些西方国家更倾向于通过胃管喂养的方式保证营养摄入^[7-8],在苏格兰的一项研究中也证实了胃管喂养安全有效^[9],而澳大利亚学者研究显示,上述两种方式对于患儿疾病恢复的影响没有显著差异^[10]。

3 高渗盐水雾化

毛细支气管炎多由呼吸道合胞病毒感染引起,其主要病理改变是上皮细胞坏死脱落和淋巴细胞浸润,黏膜下充血水肿和腺体分泌增加^[11]。高渗盐水雾化吸入是指通过吸入浓度 $\geq 3\%$ 的氯化钠溶液,提高气道内的局部渗透压而发挥渗透性脱水的作用,稀释痰液、减轻水肿、刺激咳嗽反射等增加气道的清除能力^[12-13];同时高渗盐水产生的高张信号通过抑制细胞外信号的传递,发挥抗炎作用,改善喘憋症状^[14]。基于长期科学研究及临床实践,APP 最新治疗指南^[3]推荐,对于非重症患儿建议使用高渗盐水雾化吸入。Chen Y J 等^[15]分析证明了雾化吸入高渗盐水可以减少毛细支气管炎患儿住院率及住院时间。但高渗盐水的最佳浓度及最佳治疗频率没有明确标准。李光璞等^[16]研究认为,通过增加治疗次数或提高总剂量的方法可以有效改善毛细支气管炎患儿临床严重程度评分。但由于高渗盐水刺激可以引起急性支气管痉挛,目前有研究者倾向于联合使用支气管扩张剂,研究显示其疗效较为确切^[17-18],但其具体作用机制还需进一步研究。

4 支气管扩张剂

支气管扩张剂主要通过受体结合-cAMP 增多-支气管扩张发挥作用,并可通过信号逐级放大效应,使气道平滑肌松弛而缓解喘息症状。主要包括三类: β_2 受体激动剂、抗胆碱能药及甲基黄嘌呤类。但由于缺乏统一判定标准和多中心对照试验研究来进一步确定其疗效,对于支气管扩张剂的应用还存在争议。廖景文^[19]发现,通过雾化吸入支气管扩张剂可快速缓解患儿的症状、体征,是一种安全、有效的治疗手段;Gadomski A M 等^[20]、Seehusen D A 等^[21]的分析也显示,吸入 β 受体激动剂可以显著改善临床症状,但这种效果是短期的,不会降低住院率、缩短住院时间及病程。AAP 指南^[3]中也不推荐使用支气管扩张剂,同时指出肾上腺素可能会影响患儿血氧饱和度,强调了不使用肾上腺素这一观点。

5 糖皮质激素

气道炎症和水肿是毛细支气管炎的主要病理改变,糖皮质激素可以抑制炎症反应、减轻气道水肿,这为其用于治疗毛细支气管炎提供了一定理论依据。糖皮质激素主要作用机制包括以下三方面:(1)抑制炎症物质合成及炎症细胞活性;(2)减轻黏膜水肿,抑制腺体分泌;(3)促进免疫活性细胞的功能等。陈妍妍等^[22]研究发现,激素对于毛细支气管炎治疗有效,且局部吸入较全身应用起效更快、疗效更显著。但目前在急性毛细支气管炎治疗中,对于激素的

使用还存在争议。Cochrane 数据库中一项关于糖皮质激素治疗急性毛细支气管炎的系统评价显示,全身应用糖皮质激素治疗组患儿在临床评分、住院率、住院时间和再次就诊率方面均与安慰剂组无显著性差异^[23]。Bentur L 等^[24]对于局部吸入糖皮质激素的随机双盲实验中也发现,激素组与安慰剂组疗效无显著差异。而且目前尚无足够证据证明短期使用激素一定是安全的。所以,AAP 治疗指南^[3]亦反对将激素治疗作为常规选择。

6 抗感染治疗

呼吸道合胞病毒(RSV)是现已公认的引起婴幼儿毛细支气管炎的主要病因。所以,抗病毒亦是临床中常用的治疗手段之一。目前较多使用的抗病毒制剂主要有干扰素、利巴韦林及一些中药提取物。干扰素是一种广谱抗病毒制剂,可以影响细胞生长分化,同时还起到调节免疫的作用^[25]。熊琴等^[26]通过观察发现加用干扰素有助于患儿疾病恢复。利巴韦林是目前临床上应用较广的一类合成的核苷类抗病毒药。陈继男等^[27]发现利巴韦林对于毛细支气管炎患儿有效,且雾化吸入给药优于静脉滴注。但一篇纳入 11 项随机临床试验的综述分析结果显示,有 4 篇文献认为利巴韦林对于急性期 RSV 感染患儿治疗无效^[28]。因此,利巴韦林对毛细支气管炎的治疗作用并不确定。AAP 指南^[3]建议利巴韦林不作为毛细支气管炎的常规治疗药物。炎琥宁(穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐)作为一种常用的中药提取抗病毒药,不仅对呼吸道合胞病毒具有较强的灭活作用,同时能抑制早期气道炎症改变^[29]。有研究显示,炎琥宁治疗毛细支气管炎具有安全性高、疗效显著、方便经济等特点^[30]。而抗生素不作为毛细支气管炎的常规治疗药物^[31]。AAP 指南^[3]中指出,一般情况下毛细支气管炎继发细菌感染可能性较低,故建议不常规使用抗生素;但对于有明确细菌感染证据、气管插管及呼吸机辅助呼吸的患儿,可以合理使用抗生素。

7 其他

动物模型及人类研究中均发现,RSV 感染后体内人半胱氨酰白三烯(CysLTs)水平明显升高,CysLTs 可以引起气道平滑肌的收缩、血管通透性增加及炎症细胞浸润等,导致小气道阻塞。白三烯受体拮抗剂可以阻断白三烯与其受体结合,达到抗炎、治疗喘憋的作用^[32]。Petrusella F D 等^[33]研究显示,短期内(4 周)使用白三烯受体拮抗剂可以显著缩短症状持续时间,因此在临床上常常将其作为重要的辅助治疗。此外,生物制剂、氨氧混合体、外源性表面活性物质、重组人脱氧核糖核酸酶等均有一定临床价值^[3,34-35],但具体作用及机制还需进一步研究。

儿童毛细支气管炎是一种婴幼儿时期常见的下呼吸道感染性疾病,急性期患儿尤其是 1 岁以下的患儿多数需要住院治疗。目前临床上主要是对症治疗,包括氧疗、补充水分及维生素、高渗盐水雾化促进排痰,其他如支气

管扩张剂、糖皮质激素、抗感染、白三烯受体拮抗剂等可以作为辅助治疗手段联合使用。

参考文献:

- [1] BEIGELMAN A, BACHARIER L B. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(2): 211-216.
- [2] SANDWEISS D R, MUNDORFF M B, HILL T, et al. Decreasing hospital length of stay for bronchiolitis by using an observation unit and home oxygen therapy [J]. *JAMA Pediatrics*, 2013, 167(5): 422-428.
- [3] American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): e1474-1502.
- [4] NAGAKUMAR P, DOULL I. Current therapy for bronchiolitis [J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97(9): 827-830.
- [5] KUGELMAN A, RAIBIN K, DABBAH H, et al. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): 640-642.
- [6] 杜淑仙, 胡民, 白丽亚, 等. 脂溶性维生素辅助治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(33): 334-335.
- [7] BABL F E, SHERIFF N, NEUTZE J, et al. Bronchiolitis management in pediatric emergency departments in Australia and New Zealand: a PREDICT study [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2008, 24(10): 656-658.
- [8] KUGELMAN A, RAIBIN K, DABBAH H, et al. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): 640-642.
- [9] UNGER S, CUNNINGHAM S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): 470-475.
- [10] OAKLEY E, BORLAND M, NEUTZE J, et al. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT): Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(2): 113-120.
- [11] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199-1200.
- [12] WU A, BAKER C, LANG M E, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(7): 657-663.
- [13] 刘恩梅, 彭才静. 呼吸道合胞病毒感染防治进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8): 705-707.
- [14] 刘梅梅, 邓莉莉, 刘剑锋, 等. 雾化吸入高张盐水对病毒相关性支气管炎患儿气道炎症细胞的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(9): 849-851.
- [15] CHEN Y J, LEE W L, WANG C M, et al. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis [J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(6): 431-438.
- [16] 李光璞, 赵京. 雾化吸入高渗盐水治疗毛细支气管炎的效果观察[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(8): 607-610.
- [17] AL-ANSARI K, SAKRAN M, DAVIDSON B L, et al. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants [J]. *J Pediatr*, 2010, 157(4): 630-634.
- [18] 王军华, 范承武, 刘胜, 等. 高渗盐水雾化吸入对婴幼儿轻中度毛细支气管炎的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(8): 1343-1344.
- [19] 廖景文. 支气管扩张剂氧驱动雾化吸入辅助治疗小婴儿毛细支气管炎疗效比较[J]. *临床医学*, 2014, 34(8): 39-40.
- [20] GADOMSKI A M, BHASALE A L. Bronchodilators for bronchiolitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3: CD001266.
- [21] SEEHUSEN D A, YANCEY J R. Effectiveness of bronchodilators for bronchiolitis treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2011, 83(9): 1045-1047.
- [22] 陈妍妍, 石太新. 糖皮质激素在毛细支气管炎治疗中的应用 [M]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(18): 1-3.
- [23] FERNANDES R M, HARTING L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children [J]. *JAMA*, 2010, 311(1): 87-88.
- [24] BENTUR L, SHOSEYOV D, FEIGENBAUM D, et al. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(7): 866-871.
- [25] 周立霞. 毛细支气管炎的治疗进展[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(16): 213-214.
- [26] 熊琴, 晏伟钊, 程黎, 等. $\alpha 1b$ 干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床疗效[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(3): 153-154.
- [27] 陈继男, 孙乾辉. 利巴韦林雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2012, 14(12): 1549-1550.
- [28] KING V J, VISWANATHAN M, BORDLEY W C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(2): 127-137.
- [29] 冯维斌, 刘伟胜. 呼吸科专病中医临床诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 130.
- [30] 廖汇昌. 炎琥宁治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(5): 58-59.
- [31] SPURLING G K, DOUST J, DEL MAR C B, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 6: CD005189. doi: 10.1002/14651858.
- [32] 李晓玲, 徐金霞, 王雪兰. 孟鲁司特钠治疗呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的临床研究[J]. *临床论坛*, 2010, 20(12): 44-45.
- [33] PETRUZZELLA F D, GORELICK M H. Current therapies in bronchiolitis [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2010, 26(4): 302-307.
- [34] CHOWDHURY M M, MCKENZIE S A, PEARSON C C, et al. Heliox therapy in bronchiolitis: phase III multicenter double-blind randomized controlled trial [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(4): 661-669.
- [35] GONZÁLEZ DE DIOS J, OCHOA SANGRADOR C. Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): Treatment of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2010, 72(4): 285.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-02-08)