

孟鲁司特联合布地奈德治疗支气管哮喘患儿的临床观察

莫丽慧^{1*}, 钟丽花^{2#}(1.海南省妇幼保健院药剂科,海口 570206;2.海南省妇幼保健院儿科,海口 570206)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1981-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.31

摘要 目的:探讨孟鲁司特联合布地奈德治疗支气管哮喘(BA)患儿的临床疗效和安全性,以及对BA患儿临床症状、炎症因子和免疫功能的影响。方法:选取2014年1月—2015年12月在我院儿科住院治疗的BA患儿106例,采用随机数字表法分为观察组与对照组,各53例。在对症治疗基础上,对照组患儿给予吸入用布地奈德混悬液400 μg吸入治疗,bid;观察组患儿在对照组治疗基础上给予孟鲁司特钠片口服,5岁以下患儿每次4 mg,qd,5岁及以上患儿每次5 mg,qd。两组患儿疗程均为8周。比较两组患儿的临床疗效,治疗前后的临床症状积分、炎症因子和免疫因子水平,以及不良反应发生情况等。结果:观察组患儿的总有效率(94.34%)明显高于对照组(77.36%),症状缓解时间和肺部体征消失时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患儿的临床症状积分、炎症因子和免疫因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿日间和夜间症状积分、白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 和免疫球蛋白(Ig)E水平均较治疗前明显降低,IgA、IgG水平均较治疗前明显升高,且观察组均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率(5.66% vs. 7.55%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:孟鲁司特联合布地奈德有助于下调BA患儿血清炎症因子水平,提高其免疫功能,改善其临床症状,且安全性好。

关键词 孟鲁司特;布地奈德;支气管哮喘;患儿;炎症因子;免疫功能

会引起细菌耐药^[10-11]。血必净为中药提取物,主要成分为红花、赤芍、当归、川芎、丹参,具有活血化瘀、扶正祛邪、清热解毒等功效,可抑制机体炎性因子和内毒素的释放,增强并调节机体免疫功能^[12-13]。本研究通过对血必净注射液治疗COPD合并CAP患者的临床疗效及肺功能进行观察,结果表明在常规抗感染治疗基础上加用血必净,抗感染效果增强,抗菌药物的使用时间缩短,这可能与血必净抑制炎性因子和内毒素的释放、增强并调节机体免疫功能、增强了机体对毒素的清除能力有关。同时,肺通气功能指标FEV₁、VC等较治疗前明显改善,且观察组显著优于对照组,可能与血必净参与控制机体炎症反应,减少气道分泌物,改善微循环,减少血管壁通透性,改善通气/血流比值,促进呼吸肌肌力恢复等因素相关^[14]。两组患者治疗中均未见不良反应发生,提示安全性好。

综上所述,血必净注射液治疗COPD合并CAP疗效显著,能明显缩短抗菌药物使用时间,改善患者肺功能,且安全性较好。但本研究样本较小,观察时间不够长,后续有待大样本、多中心研究进一步探讨其长期疗效和预后。

参考文献

- [1] 张曦,王绍安.血必净治疗老年性重症肺炎的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2015,35(7):1785-1786.
- [2] 王萍,曾玉兰.血必净对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症介质及氧化/抗氧化的影响[J].临床内科杂志,2015,32(12):818-820.
- [3] Mandell LA, Wunderink RD, Anzuto A, et al. Infections Diseases Society of America/American Thoracic Society co-

nsensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (suppl 2):S27-S72.

- [4] 连宝涛,刘枚芳,徐景利,等.血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价[J].中成药,2016,38(3):519-527.
- [5] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].2版.北京:人民军医出版社,2002,46.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651-655.
- [7] Valencia M, Sellares J, Torres A. Emergency treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Respiratory Emergencies*, 2006, 10(9):183-199.
- [8] Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia[J]. *Am Fam Physician*, 2006, 73(3):442-450.
- [9] Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA, et al. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(3):602-612.
- [10] 方志成,周昌娥,郑翔,等.血必净与乌司他丁配伍治疗重症肺炎237例[J].陕西医学杂志,2013,42(5):601-603.
- [11] 张淑兰,刘卫静,章宏伟,等.血必净治疗重症肺炎的疗效观察[J].中国基层医药,2013,20(14):2152-2154.
- [12] 黄彩芝,莫丽亚,杨娟,等.重症肺炎患儿血清N末端脑钠素原和肌钙蛋白I水平变化及意义[J].临床儿科杂志,2014,32(8):724-726.
- [13] 李乔,连博,刘文剑,等.血必净注射液对AECOPD肺功能及C-反应蛋白的影响[J].中国实用医刊,2012,39(16):106-107.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0898-36689303。E-mail:2722607575@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:儿科学。电话:0898-36689105。E-mail:13519800820@163.com

(收稿日期:2016-09-21 修回日期:2016-11-29)

(编辑:黄欢)

Clinical Observation of Montelukast Combined with Budesonide in the Treatment of Bronchial Asthma in Children

MO Lihui¹, ZHONG Lihua² (1. Dept. of Pharmacy, Hainan Hospital of Maternal and Child Health Care, Haikou 570206, China; 2. Dept. of Pediatrics, Hainan Hospital of Maternal and Child Health Care, Haikou 570206, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of montelukast combined with budesonide in the treatment of bronchial asthma (BA), and its effects on clinical symptom, inflammatory factor and immune function of BA children. METHODS: Totally 106 BA children selected from pediatrics department of our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015 were divided into observation group and control group according to random number table, with 53 cases in each group. Based on routine treatment, control group was given Budesonide suspension for inhalation 400 μg , bid. Observation group was additionally given Montelukast sodium tablets orally, 4 mg for under 5 years old, qd, 5 mg for 5 years old or older, qd, on the basis of control group. Treatment courses of 2 groups lasted for 8 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were compared as well as clinical symptom scores, inflammatory factor and immune factor levels before and after treatment. The occurrence of ADR was also compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate of observation group (94.34%) was significantly higher than that of control group (77.36%); the symptom relief time and lung signs disappearance time were significantly shorter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in clinical symptom scores, inflammatory factor and immune factor levels between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, daytime and nighttime symptom scores, the levels of IL-6, IL-8, TNF- α and IgE in 2 groups were significantly decreased, while the levels of IgA and IgG were increased significantly; the observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups (5.66% vs. 7.55%) ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Montelukast combined with budesonide help to reduce the level of serum inflammatory cytokines in BA children, improve immune function and clinical symptoms with good safety.

KEYWORDS Montelukast; Budesonide; Bronchial asthma; Pediatric patient; Inflammatory factor; Immune function

支气管哮喘(Bronchial asthma, BA)是临床常见的呼吸系统疾病,系由多种炎症细胞参与的气道高反应性慢性炎症反应,临床表现为反复发作的咳嗽、喘息、气促、胸闷等^[1],迁延难愈。儿童是BA的高发人群,BA患儿除呼吸功能异常外,肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(Interleukin, IL)等大量炎症因子可导致气道炎症及气道高反应性加重,使其免疫功能明显低于正常水平^[2]。吸入用布地奈德混悬液是目前唯一用于雾化吸入治疗的糖皮质激素,可以起到局部抗炎作用,缺点是对白三烯炎症介质不起作用。孟鲁司特为白三烯典型受体拮抗药,不仅可以改善哮喘患者的肺功能,而且在抗炎、免疫等诸多方面也有重要的应用价值^[3]。国内外关于上述两种药物联合应用治疗BA患儿的文献报道较多,但大多仅从有效性与安全性展开研究。本研究在此基础上,探讨了孟鲁司特联合布地奈德对BA患儿临床症状、炎症因子和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中相关诊断标准及分级标准^[4]者;(2)年龄 < 14 岁;(3)患儿近4周无免疫调节剂应用史;(4)患儿家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)对布地奈德或孟鲁司特过敏者;(2)患有其他严重器官疾病者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会批准后,选择

2014年1月—2015年12月在我院儿科住院治疗的BA患儿106例为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,各53例。其中,观察组男性30例、女性23例;年龄2~11岁,平均年龄 (5.89 ± 2.36) 岁;病程4个月~6年,平均病程 (3.96 ± 1.42) 年;病情分级:轻度13例、中度25例、重度15例。对照组男性31例、女性22例;年龄2~12岁,平均年龄 (5.92 ± 2.28) 岁;病程5个月~6年,平均病程 (3.75 ± 1.38) 年;病情分级:轻度13例、中度26例、重度14例。两组患儿的性别、年龄、病程和病情程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予吸氧、祛痰止咳、支气管扩张及抗感染等对症治疗。在此基础上,对照组患儿给予吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚AstraZeneca Pty Ltd,注册证号:H20140474,规格:2 mL:0.5 mg)400 μg 吸入治疗, bid。观察组患儿在对照组治疗基础上给予孟鲁司特钠片(鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H20083372,规格:10 mg)口服,5岁以下患儿每次4 mg, qd;5岁及以上患儿每次5 mg, qd^[5]。两组患儿疗程均为8周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患儿的临床疗效。参照文献[6]拟订疗效判断标准——临床控制:症状完全缓解,偶尔轻度发作可自行缓解;显效:症状明显缓解,但仍需应用糖皮质激素或支气管扩张药;好转:症状有所缓解,但仍需应用

糖皮质激素和/或支气管扩张药;无效:症状无明显改善甚至加重。总有效=临床控制+显效+好转。(2)比较两组患儿治疗前后的临床症状积分,同时观察症状缓解时间和肺部体征消失时间。参照文献[7]评定临床症状积分——日间症状积分:无气喘、胸闷等哮喘症状计0分;出现轻微喘鸣症状计1分;哮喘症状发作较频繁且影响正常活动计2分;哮喘症状持续发作且严重影响正常生活计3分。夜间症状积分:夜间无哮喘症状计0分;夜间憋醒1次或因哮喘症状早醒1次计1分;夜间经常憋醒但能间断入睡计2分;哮喘症状持续发作而致失眠、不能平卧休息计3分。(3)检测两组患儿治疗前后血清IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的表达水平。(4)检测两组患儿治疗前后血清免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)A、IgE、IgG等免疫因子的表达水平。(5)观察两组患儿不良反应发生情况。

1.5 检测方法

采集患儿晨起空腹静脉血2 mL,以离心半径3 cm、转速3 000 r/min离心10 min,取血清,采用日立7600型全自动生化分析仪、以酶联免疫吸附试验法检测血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平,所用试剂均购自北京晶美生物工程有限公司;以免疫比浊法检测血清IgA、IgE、IgG水平,所用试剂均购自上海明华体外诊断试剂有限公司。

1.6 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者行 χ^2 检验,后者行方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿的总有效率为94.34%,明显高于对照组的77.36%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

时间	<i>n</i>	临床控制	显效	好转	无效	总有效
观察组	53	28(52.83)	15(28.30)	7(13.21)	3(5.66)	50(94.34)
对照组	53	21(39.62)	13(24.53)	7(13.21)	12(22.64)	41(77.36)
<i>F</i>						6.290
<i>P</i>						0.021

2.2 两组患儿临床症状积分及改善时间比较

治疗前,两组患儿日间和夜间症状积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿日间和夜间症状积分均较治疗前明显降低,且观察组均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿的症状缓解时间和肺部体征消失时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患儿血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较,

差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿上述血清炎症因子水平均较治疗前明显降低,且观察组均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表2 两组患儿临床症状积分及改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of clinical symptom scores and improvement time between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	日间症状积分,分		夜间症状积分,分		症状缓解时间,d	肺部体征消失时间,d
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
观察组	53	2.84 \pm 0.45	0.78 \pm 0.12*	2.85 \pm 0.54	0.68 \pm 0.12*	3.62 \pm 0.54	5.32 \pm 0.68
对照组	53	2.82 \pm 0.51	1.25 \pm 0.24*	2.83 \pm 0.48	1.18 \pm 0.32*	5.52 \pm 0.67	7.12 \pm 0.83
<i>t</i>		0.214	12.752	0.202	10.651	16.074	15.212
<i>P</i>		0.685	<0.001	0.712	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较, $t=18.770\sim 32.204$,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, $t=18.770\sim 32.204$, * $P < 0.05$

表3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab 3 Comparison of serum inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6		IL-8		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	46.56 \pm 14.93	20.25 \pm 13.72	17.88 \pm 9.57	9.57 \pm 5.36*	50.39 \pm 11.78	27.58 \pm 9.96*
对照组	53	46.85 \pm 14.76	27.25 \pm 12.61*	17.47 \pm 9.92	13.84 \pm 5.18*	50.68 \pm 11.83	34.72 \pm 10.75*
<i>t</i>		0.447	2.734	0.217	4.170	0.126	3.547
<i>P</i>		0.656	0.007	0.829	<0.001	0.899	<0.001

注:与治疗前比较, $t=2.361\sim 10.764$,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, $t=2.361\sim 10.764$, * $P < 0.05$

2.4 两组患儿治疗前后血清免疫因子水平比较

治疗前,两组患儿血清IgA、IgE、IgG水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清IgA、IgG水平明显高于治疗前,IgE水平明显低于治疗前,且观察组均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患儿治疗前后血清免疫因子水平比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

Tab 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	<i>n</i>	IgA		IgE		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	0.61 \pm 0.11	0.77 \pm 0.13*	0.27 \pm 0.05	0.19 \pm 0.06*	0.20 \pm 0.06	0.38 \pm 0.07*
对照组	53	0.62 \pm 0.13	0.68 \pm 0.12*	0.26 \pm 0.06	0.23 \pm 0.06*	0.21 \pm 0.04	0.28 \pm 0.06*
<i>t</i>		0.428	3.703	0.932	3.431	1.009	7.896
<i>P</i>		0.670	<0.001	0.353	0.001	0.315	<0.001

注:与治疗前比较, $t=2.456\sim 14.213$,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, $t=2.456\sim 14.213$, * $P < 0.05$

2.5 不良反应

观察组患儿共发生头痛3例,对照组患儿发生头痛2例、恶心呕吐1例、神经症1例,均为轻度症状,无需停药治疗。两组患儿不良反应发生率(5.66% vs. 7.55%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.153$, $P=0.768$)。

3 讨论

BA多发于小儿,表现为长期严重咳嗽、胸闷气促,甚至伴有呼吸困难症状,若不及时有效治疗,可严重影响患儿的生长发育及生活质量。BA的致病原因及发病机制目前尚未完全探明,主要认为与遗传因素、气道慢性炎症反应等有关^[8]。研究发现,有多种细胞因子和免疫因子参与了BA的发生发展过程——哮喘患儿的气道黏膜中IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子浸润,成为诱发并加重气道炎症及气道高反应性的炎症介质,致使气道黏膜水肿、充血、渗出液增加,导致患儿咳嗽、喘息及胸闷气促等临床症状加重^[9];哮喘患儿的机体通常处于应激性反应状态,其免疫功能下降,大量免疫球蛋白被消耗,表现为IgA、IgG水平下降,而IgE水平升高,造成患儿机体免疫功能紊乱^[10]。因此,治疗哮喘的原则是在对症基础上,既要抑制炎症因子的释放以控制炎症反应,又要同时调节机体的免疫功能。

吸入用布地奈德混悬液是一种有着较强活性的吸入型肾上腺皮质激素,可通过结合糖皮质激素受体而达到抑制炎症细胞及炎症介质释放的目的,通过口腔吸入后迅速扩散至全肺,可降低气道高反应性,抑制腺体分泌,从而发挥抗炎、抗感染、抗过敏的作用,改善BA患儿肺功能,减轻其哮喘症状^[11]。孟鲁司特能够竞争性地与半胱氨酰白三烯受体相结合,从而抑制受体与白三烯结合,进而抑制白三烯的活性,有效改善血管通透性,缓解气管痉挛,降低气道高反应性,减轻哮喘症状,改善肺功能,阻止哮喘进一步恶化^[12]。本研究中,观察组患儿联合应用孟鲁司特和吸入用布地奈德混悬液,与单一使用吸入用布地奈德混悬液的对照组比较,临床疗效更优,临床症状积分更低,症状缓解时间和肺部体征消失时间更短,说明两种药物联用可起到协同作用,使临床疗效增强;同时,治疗后观察组患儿的血清炎症因子和免疫因子水平改善程度均明显优于对照组,与国内外报道^[13-14]基本相似。

综上所述,孟鲁司特联合布地奈德有助于下调BA患儿血清炎症因子水平,提高其免疫功能,改善其临床症状,且安全性好。本研究的局限性在于样本对象来源于同一家医院、样本量较小、观察指标较为单一,可能会影响所得结论的准确性,有待于今后扩大样本展开进一步研究。

参考文献

[1] 吴艳巧,杨智芳.普米克令舒联合孟鲁司特治疗老年支气管哮喘的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(9):1471-1472.

[2] 张莉,李冬,周晔,等.崇明地区儿童哮喘患儿免疫功能与微量元素的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2010,25(6):68-70.

[3] Lajqi N, Ilazi A, Kastrati B, *et al.* Comparison of glucocorticoid (budesonide) and antileukotriene (montelukast) effect in patients with bronchial asthma determined with body plethysmography[J]. *Acta Inform Med*, 2015, 23(6):347-351.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.

[5] 李玲,苟洪波,文亚娜,等.孟鲁斯特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J].重庆医学,2013,42(34):4198-4199.

[6] 干灵敏,汪玲娟.孟鲁司特辅助治疗儿童支气管哮喘疗效及对复发的影响观察[J].中国药师,2015,18(5):807-808.

[7] 王晓丽,任玲君.激素联合孟鲁司特对支气管哮喘患儿调节性T细胞表达的影响及临床效果观察[J].儿科药学杂志,2015,21(5):30-33.

[8] 王琳英,韩丽,于晓震,等.自拟理肺化痰方剂对支气管哮喘患儿气道高反应性及免疫功能的调节作用[J].山东医药,2014,54(35):68-69.

[9] 卢惠伦,何海春,游世伦,等.支气管哮喘患儿血清炎症因子与肺功能相关性研究[J].临床肺科杂志,2014,19(1):51-53.

[10] 余红霞,凌杰.孟鲁司特治疗和预防儿童哮喘急性发作的疗效观察[J].中国药物与临床,2012,12(9):1179-1180.

[11] Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(4):526-533.

[12] 黄艳春,肖强.孟鲁司特钠对哮喘患儿免疫指标及促炎因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(29):3252-3254.

[13] 林道炯.普米克令舒雾化吸入治疗儿童哮喘的疗效及对IL-1 β 和IL-12水平的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(20):3273-3276.

[14] Szeffer SJ, Carlsson LG, Uryniak T, *et al.* Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(1): 58-64

(收稿日期:2016-06-02 修回日期:2016-08-03)

(编辑:胡晓霖)