

孟鲁司特钠治疗儿童百日咳的临床观察[△]

刘 铮*(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

中图分类号 R272 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)07-0845-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.07.16

摘要 目的:研究在常规治疗基础上加用孟鲁司特钠治疗儿童百日咳的效果。方法:选取我院2017年1月—2018年7月收治的160例6个月~6岁的百日咳患儿,采用区组随机分组法分为对照组和观察组,各80例。对照组患儿给予抗菌药物等常规治疗;观察组患儿在对照组治疗基础上口服孟鲁司特钠颗粒或咀嚼片(年龄<2岁者给予颗粒剂,温水冲服;年龄≥2岁者给予咀嚼片),4 mg/d,每晚给药1次。两组患儿的疗程均为2周。比较两组患儿的临床症状、疗效、不良反应发生情况等临床指标以及肺功能[达峰容积比(VPEF/VE)、达峰时间比(TPTEF/TE)或第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV1/FVC)]、T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)水平、免疫球蛋白(IgE、IgG、IgA)水平、血清白三烯(LTB4、LTC4、LTD4)水平等实验室指标的变化。结果:观察组患儿的总有效率(95.00%)较对照组(80.00%)显著升高($P<0.05$),痉挛样咳嗽时间、鸡鸣样回声时间、咳嗽导致面色青紫时间、咳嗽导致呕吐时间、闻及肺部啰音时间及住院时间较对照组均显著缩短($P<0.05$),且观察组患儿出院后新发呼吸道感染率较对照组显著更低($P<0.05$),但两组患者治疗后的药品不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者肺功能指标VPEF/VE、TPTEF/TE或FEV1、FVC、FEV1/FVC水平和外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平以及血清IgG、IgA水平较对照组均显著升高,而外周血CD8⁺水平以及血清IgE、LTB4、LTC4、LTD4水平较对照组均显著降低($P<0.05$)。结论:在常规治疗百日咳的基础上加用孟鲁司特钠,可改善患儿的临床症状、提高患儿肺功能,并且可调节患儿免疫及抑制其气道白三烯类炎症介质的释放,有一定的临床应用价值。

关键词 百日咳;孟鲁司特钠;儿童;肺功能;临床症状;炎症介质;免疫功能;白三烯

Clinical Observation of Montelukast Sodium in the Treatment of Pertussis in Children

LIU Zheng (Dept. of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University/ Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base for Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of montelukast sodium in the treatment of pertussis in children. METHODS: A total of 160 children aged 6 months-6 years with pertussis admitted to our hospital from Jan. 2017 to Jul. 2018 were randomly divided into control group and observation group, with 80 cases in each group. Control group received routine treatment such as antibiotics. Observation group was additionally given Montelukast sodium granule or chewable tablets orally (granule for age below 2 years old, taking with warm water; chewable tablets for age more than 2 years old), 4 mg/d, once a night. Treatment course of 2 groups lasted for 2 weeks. The changes of clinical indexes as clinical symptoms, clinical efficacy, the occurrence of ADR, and lab indexes as lung function [VPEF/VE, TPTEF/TE, FEV1, FVC, FEV1/FVC], T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺) level, immunoglobulin (IgE, IgG, IgA) level, serum leukotriene (LTB4, LTC4, LTD4) level were compared between 2 groups. RESULTS: Compared with control group (80.00%), total effective rate rate of observation group (95.00%) was significantly increased ($P<0.05$); the cough time of spasm, the echo time of cockcrow, the blue and purple time of face caused by cough, the time of vomit caused by cough, the time of lung rale and the time of hospitalization were significantly shorter ($P<0.05$); new respiratory tract infection incidence of observation group was lower than that of control group ($P<0.05$); but there was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups after treatment ($P>0.05$). The levels of VPEF/VE, TPTEF/TE or FEV1, FVC, FEV1/FVC, the levels of peripheral CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, serum levels of IgG and IgA in observation group were significantly increased, compared with control group; the level of peripheral CD8⁺ and the serum levels of IgE, LTB4, LTC4 and LTD4 were significantly decreased, compared with control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The addition of montelukast sodium to the routine treatment of pertussis can improve clinical symptoms and lung function of children, regulate immune function of children and inhibit the release of airway leukotrienes, which has certain clinical application value.

[△] 基金项目:重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目
(No.cstc2018jscx-msybX0021)

* 主治医师,硕士。研究方向:儿童呼吸道感染性疾病与变态反应性疾病的诊治。E-mail:524402@163.com

KEYWORDS Pertussis; Montelukast sodium; Children; Lung function; Clinical symptom; Inflammatory medium; Immune function; Leukotriene

百日咳是由百日咳博德特菌感染引起的一种发病率高、传染性强的呼吸道疾病,可引起长达数月之久的咳嗽,好发于婴幼儿和学龄前儿童^[1]。近些年,即使在百日咳疫苗覆盖率较高的国家和地区,每间隔3~5年仍会出现百日咳的流行^[2]。我国从2011年就有学者开始报道“百日咳再现”,且近几年来情况愈加明显,平均每年的发病率为0.34/10万,其中1岁以下儿童发病数约占总数的64.33%^[3]。由此可见,有效控制和治疗百日咳对儿童的健康尤为重要。

白三烯(LT)是一种强效的炎症介质,主要包括LTB₄、LTC₄、LTD₄等。人类的呼吸道中分布着大量的LT受体,LT通过与其结合,产生气道炎症,这是患者出现咳嗽症状的主要原因之一^[4]。孟鲁司特钠为目前最重要的LT调节剂^[5],可阻止LT与其特异性受体结合,从而抑制LT的生物学效应。在儿科临床工作中,孟鲁司特钠作为一种非激素类抗炎药物,主要用于儿童支气管哮喘和过敏性鼻炎等气道慢性炎症性疾病的治疗^[6-7]。百日咳虽是一种急性起病的呼吸道疾病,但其咳嗽症状持续期亦有2~3个月,属儿童慢性咳嗽病因中的感染后咳嗽范畴,提示气道仍有慢性炎症。研究表明,气道慢性炎症期间,体内LT水平亦会升高^[8]。传统的百日咳治疗方法多是使用阿奇霉素等抗生素杀灭百日咳博德特菌,或采用单纯雾化止咳等对症治疗,而对此类患者的气道慢性炎症未予重视,时常导致咳嗽尤其是痉挛样咳嗽时间迁延,或咳嗽症状退而复发,甚至诱发其他呼吸道疾病产生,影响患者生活质量。尤其是儿童,百日咳所导致的慢性咳嗽时常会干扰睡眠、食欲及活动,从而影响机体正常发育;而家属多因患儿反复咳嗽,常给予药效、种类不同且用药时间不等的药物,一定程度上造成药物对身体的危害。由此,可设想如针对百日咳患儿LT升高使用孟鲁司特钠,是否会减轻临床症状或改善相关生理指标?但目前国内外对此研究较匮乏,对象为儿童的研究更是罕见。虽有研究涉及了孟鲁司特钠与百日咳,但也仅仅是简要地分析了患者用药前后呼吸道症状的某些变化,并没有明确阐述孟鲁司特钠对百日咳患者体内LT水平的影响,亦无全面分析诸如肺功能、细胞免疫、体液免疫等重要的生理生化指标。本文基于对我院160例百日咳患儿的治疗,从多角度初步探讨孟鲁司特钠在治疗百日咳患儿中的积极意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)年龄范围:选择年龄在6个月~6岁的患儿。(2)临床表现(伴有下列症状1项或1项以上):咳嗽持续时间5 d及以上,且咳嗽呈痉挛样;咳嗽末吸气伴鸡鸣样回声;持续咳嗽因换气困难导致面色青紫;咳嗽引发频繁呕吐。(3)实验室检查:痰液百日咳博

德特菌DNA核酸聚合酶链式反应(PCR)检测呈阳性。

1.1.2 排除标准 (1)合并重症肺炎、百日咳脑病、肺不张、气胸、肺大疱、胸腔积液、支气管扩张、间质性肺疾病、先天性气道发育异常、支气管肺发育不良、支气管异物等肺部严重疾病或并发症者。(2)有自身免疫性疾病或免疫缺陷者。(3)合并呼吸衰竭者。(4)除百日咳杆菌感染外,还合并有其他病原菌感染者。(5)既往有肺部手术史者。(6)近期应用过全身激素者。(7)对阿奇霉素治疗不能耐受者。(8)近1月内使用过孟鲁司特钠者。(9)合并有其他重要脏器疾病者。

1.2 研究对象

收集2017年1月—2018年7月在我院呼吸一病房接收治疗的疑似百日咳患儿,入院时即行痰液百日咳博德特菌DNA核酸PCR、胸部影像学(CT或X光片)、血常规、肝肾功能、痰呼吸道7种病毒抗原(呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒A、流感病毒B、副流感病毒1/2/3)、痰呼吸道病原检测I(肺炎支原体、沙眼衣原体、肺炎衣原体DNA核酸PCR)检测及痰培养;同时行结核菌素试验(PPD)、 γ -干扰素释放试验、痰抗酸杆菌DNA PCR检测,排除外结核杆菌感染;行真菌孢子菌丝涂片、1,3- β -D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验),除外真菌感染。若检测病原菌有且仅有百日咳博德特菌,即确定为研究对象。

按上述标准筛选出160例百日咳患儿作为研究对象。其中男性83例,女性77例;年龄6个月~6岁,平均年龄(1.55±0.57)岁;病程为5 d~2周,平均病程为(1.49±0.24)周。采用区组随机、双盲和平行对照的方法将160例患儿分为对照组和观察组,各80例。对照组中男性42例,女性38例;年龄6个月~6岁,平均年龄(1.38±0.41)岁;病程5 d~2周,平均病程(1.50±0.28)周。观察组中男性41例,女性39例;年龄6个月~6岁,平均年龄(1.29±0.37)岁;病程5 d~2周,平均病程(1.46±0.22)周。两组患儿性别、年龄、病程等差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准同意,受试患儿家属均了解受试内容并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患儿进行常规治疗,包括阿奇霉素抗感染1周[静脉输注,剂量:10 mg/(kg·d)]、氧疗、雾化、吸痰、维持水电解质酸碱平衡、机械排痰等。观察组患儿在常规治疗基础上,口服孟鲁司特钠颗粒或咀嚼片[杭州默沙东制药有限公司,批准文号:国药准字J20130053(咀嚼片)、国药准字H20110596(颗粒),规格均为4 mg],4 mg/d,每晚给药1次。给药剂型根据年龄选择:年龄<2岁者,给予颗粒剂,温水冲服;年龄≥2岁者,给予咀嚼片。两组患儿的疗程均2周。

1.4 评价指标

1.4.1 临床指标 疾病评价标准主要参考《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》^[9]。(1)临床症状及疗效。临床症状:①记录患儿病程中痉挛样咳嗽时间、鸡鸣样回声时间、咳嗽导致面色青紫时间,以及咳嗽致呕吐时间(以上时间单位均为“d”);②每天记录患儿肺部干、湿啰音的变化,并记录其肺部存在啰音的天数等肺部体征。临床疗效:临床症状基本消失,记为痊愈;临床症状明显好转,记为显著;临床症状得到一定改善,记为有效;临床症状较之前无变化甚至有加重倾向,记为无效。总有效率(%)=(显著例数+有效例数)/总例数×100%。(2)用药不良反应。记录是否出现皮疹、口干、腹泻、干呕等情况。(3)住院时间。记录两组患儿的住院天数。(4)预后情况。出院后2周,电话随访并记录两组患儿出院后有无新发呼吸道感染情况(判定依据为伴有发热、咳嗽、喘息、气促等中的1种或数种症状)。

1.4.2 实验室指标 (1)肺功能。在我国儿童肺功能检测指南中,对不同年龄段检测方式不同:4岁以下儿童以潮气呼吸检测为主,以达峰容积比(VPEF/VE)、达峰时间比(TPTEF/TE)为主要指标;4岁及以上儿童以通气肺功能检测为主,以第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV1/FVC)为主要指标^[10]。在本研究中,以4岁为界,分别比较两组患儿肺功能情况,检测仪器为Master-Screen PFT System型肺功能仪(德国Jaeger公司)。对照组年龄<4岁者48人,年龄≥4岁者32人;观察组年龄<4岁者45人,年龄≥4岁者35人。(2)免疫功能及LT水平。①采用流式细胞术检测外周血T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)水平,检测仪器为BD FACS Canto II型流式细胞仪;②采用免疫比浊法测血清中免疫球蛋白(IgE、IgG、IgA水平)水平,检测仪器为Olympus AU640型全自动生化分析仪;③采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中LTB4、LTC4、LTD4水平,试剂盒由美国ADL公司生产。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对实验数据进行处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标评价结果

2.1.1 临床症状、住院时间及预后比较 治疗后,观察组患儿痉挛样咳嗽时间、鸡鸣样回声时间、咳嗽导致面色青紫时间以及咳嗽导致呕吐时间、闻及肺部啰音时间和住院时间均较对照组显著缩短($P < 0.05$)。出院后2周电话随访,对照组中9例患儿新发呼吸道感染,而观察

组中仅2例,发生率显著低于对照组($P < 0.05$),其余患儿的病情均好转。两组患儿临床症状和住院时间比较详见表1。

表1 两组患儿临床症状和住院时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 1 Comparison of clinical symptoms and hospitalization time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	痉挛样咳嗽时间	鸡鸣样回声时间	咳嗽导致面色青紫时间	咳嗽导致呕吐时间	闻及肺部啰音时间	住院时间
对照组	80	8.02±2.01	7.01±1.76	6.72±1.27	5.78±1.34	7.27±1.62	19.33±2.98
观察组	80	6.33±1.37*	5.58±1.21*	4.98±1.16*	4.17±0.98*	6.06±1.02*	16.02±2.01*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.1.2 临床疗效比较 观察组患儿的总有效率为95.00%,显著高于对照组的80.00%($P < 0.05$)。两组患儿的疗效比较详见表2。

表2 两组患儿的临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical therapeutic efficacy between 2 groups

组别	例数	痊愈,例(%)	显著,例(%)	有效,例(%)	无效,例(%)	总有效率, %
对照组	80	64(80.00)	10(12.50)	5(6.25)	1(1.25)	80.00
观察组	80	76(95.00)	1(1.25)	3(3.75)	0(0.00)	95.00
χ^2						21.445
P						<0.01

2.1.3 不良反应发生情况比较 两组患儿在治疗过程中均未见严重不良反应发生,且其血常规和肝、肾功能等也均未见明显异常。两组患儿均部分出现了皮疹、口干、腹泻、干呕等症状,但发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组患儿未予特殊处理,症状均自行消失。两组患儿药品不良反应发生情况比较详见表3。

表3 两组患儿药品不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	例数	皮疹	口干	腹泻	干呕
对照组	80	4(5.00)	3(3.75)	1(1.25)	2(2.50)
观察组	80	3(3.75)	2(2.50)	2(2.50)	3(3.75)
χ^2		0.149	0.206	0.340	0.206
P		0.699	0.650	0.560	0.650

2.2 实验室指标评价结果

2.2.1 治疗前后肺功能水平比较 治疗前,两组患儿FEV1、FVC、FEV1/FVC或TPTEF/TE、VPEF/VE比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿FEV1、FVC、FEV1/FVC或TPTEF/TE、VPEF/VE均显著提高,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后肺功能指标比较详见表4、表5。

2.2.2 治疗前后外周血中T淋巴细胞亚群水平比较 治疗前,两组患儿外周血中CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿外周血中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,CD8⁺水平均显著降低,且观察组显著高于(CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平)

或显著低于(CD8⁺水平)对照组($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后外周血中T淋巴细胞亚群水平比较详见表6。

表4 两组患儿(≥ 4 岁)治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of pulmonary function indicators between 2 groups (≥ 4 years old) before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1,L		FVC,L		FEV1/FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	0.75±0.18	0.91±0.23*	0.85±0.18	1.03±0.29*	63.18±7.65	71.12±8.25*
观察组	80	0.76±0.19	0.96±0.28**	0.88±0.20	1.12±0.37**	64.76±7.17	80.43±9.13**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$; vs. the control group after treatment, ** $P < 0.05$

表5 两组患儿(< 4 岁)治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of pulmonary function indicators between 2 groups (< 4 years old) before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TPTEF/TE,%		VPEF/VE,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	17.42±3.35	20.01±3.77*	16.12±3.65	21.33±3.89*
观察组	45	17.61±3.51	26.32±4.31**	16.48±3.71	27.42±4.39**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$; vs. the control group after treatment, ** $P < 0.05$

表6 两组患儿治疗前后外周血中T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison of peripheral T cell subsets levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ ,%		CD8 ⁺ ,%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	27.98±7.07	31.67±8.01	35.01±5.47	29.07±6.31	0.88±0.30	1.08±0.37
观察组	80	28.26±6.67	35.51±8.32**	35.58±5.86	23.63±4.12**	0.85±0.33	1.67±0.41**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$; vs. the control group after treatment, ** $P < 0.05$

2.2.3 治疗前后血清中免疫球蛋白水平比较 治疗前,两组患儿血清中IgE、IgG、IgA比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清中IgG、IgA水平均显著升高,IgE水平均显著降低,且观察组显著高于(IgG、IgA水平)或低于(IgE水平)对照组($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后血清中免疫球蛋白水平比较详见表7。

2.2.4 治疗前后血清中LT水平比较 治疗前,两组患儿血清中LTB4、LTC4、LTD4水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清中LTB4、LTC4、LTD4水平均显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患儿治疗前后血清中LT水平比较详见表8。

表7 两组患儿治疗前后血清中免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

Tab 7 Comparison of immunoglobulin levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	例数	IgE		IgG		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	0.29±0.07	0.22±0.06*	0.20±0.06	0.28±0.08*	0.61±0.09	0.69±0.11*
观察组	80	0.27±0.10	0.18±0.09**	0.18±0.09	0.33±0.16**	0.62±0.13	0.78±0.12**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$; vs. the control group after treatment, ** $P < 0.05$

表8 两组患儿治疗前后血清中LT水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 8 Comparison of serum leukotriene levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LTB4,ng/L		LTC4,ng/L		LTD4,pg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	4.02±0.74	3.12±0.63*	16.72±3.13	12.12±2.75*	168.14±38.44	106.52±29.47*
观察组	80	3.85±0.66	2.19±0.52**	17.02±3.17	7.26±1.83**	172.25±35.18	61.33±18.64**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗后与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P < 0.05$; vs. the control group after treatment, ** $P < 0.05$

3 讨论

近年来,我国百日咳报告病例数,尤其是儿童百日咳报告病例呈上升趋势,主要原因包括:百日咳传染能力强,基本再生数(R_0)为12~17^[11];人群普遍易感,1年内全人群百日咳校正感染率约9.6%^[11],且传播模式较为复杂,易引起家庭聚集性发病;百日咳自然感染和接种疫苗均不能获得终生免疫,百日咳成分疫苗保护力在接种4~12年后逐渐减弱^[12],人的一生可多次感染发病;临床医师对百日咳的认识提高,医疗机构的相关DNA核酸PCR检测技术能力显著增强,使得百日咳病例的发现能力水平提高^[13]。

LT是花生四烯酸的代谢产物,其不仅可通过调控气道平滑肌受体引起支气管平滑肌的强力收缩,而且能导致炎症细胞在气道大量集聚,并释放炎症介质,在气道炎症中扮演重要角色^[14-15]。在本研究中,与对照组比较,观察组患儿痉挛样咳嗽时间、鸡鸣样回声时间、咳嗽导致面色青紫时间和咳嗽导致呕吐时间及住院时间显著缩短,出院后呼吸道新发感染率显著降低。这可能是由于机体感染百日咳博德特菌后,产生了LT,所以使患儿出现了明显的咳嗽症状。观察组治疗2周后血清LTB4、LTC4和LTD4水平下降幅度更明显,这可能是孟鲁司特钠通过与LT受体结合,阻断了LT的生物学效应,致LT的代谢增加有关。这提示,孟鲁司特钠可通过减轻气道炎症反应,进而促进呼吸道症状的缓解。

肺功能可反映呼吸系统功能状态,肺功能变化可用于评估患者呼吸道疾病情况及用药后疗效^[16]。4岁以下

儿童检测的肺功能指标主要是VPEF/VE、TPTEF/TE,4岁以上儿童检测的肺功能指标主要是FVC、FEV1、FEV1/FVC,上述指标均可较敏感地反映早期气流受限的情况。本研究结果表明,孟鲁司特钠在治疗百日咳的过程中,患儿的肺功能可得到明显改善,气道阻塞情况得到一定程度的恢复,气道高反应性降低,从而减少了患儿罹患支气管哮喘等疾病的风险。

T淋巴细胞亚群中,CD4⁺为T辅助淋巴细胞,在机体免疫中起辅助作用,CD8⁺为T杀伤淋巴细胞,起免疫抑制作用^[17]。本研究通过检测T淋巴细胞亚群,发现百日咳患儿外周血中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平下降,表明T辅助淋巴细胞和T杀伤细胞比例失调,T淋巴细胞表达异常。服用孟鲁司特钠后,能够使T淋巴细胞亚群比例恢复平衡,观察组患儿外周血中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较对照组均显著升高。IgG、IgA是机体的抗菌抗病毒的重要成分,呼吸道感染者的IgG水平明显低于健康者,患儿机体免疫球蛋白的消耗增多,造成免疫力的进一步降低,从而造成“感染-免疫低下-再感染”的恶性循环。百日咳博德特菌本身是一种特异性的抗原,会刺激机体产生IgE。在IgE的作用下,炎症细胞会释放较多的细胞因子以及炎性介质,使得免疫效应得以发挥,导致气道炎症的进一步恶化。本研究发现,孟鲁司特钠能上调IgG、IgA水平,抑制炎症介质的释放,改善患者的免疫功能,从而降低百日咳后再次继发呼吸道感染的风险^[18]。

综上所述,在常规治疗百日咳的基础上加用孟鲁司特钠,可改善患儿的临床症状、提高患儿肺功能,并且可调节患儿免疫及抑制其气道LT类炎症介质的释放,有一定的临床应用价值。本研究不足之处:一是在于虽然孟鲁司特钠为短时间治疗用药(本研究疗程定为2周,是综合考虑家属及患儿对住院日期的接受程度、药效的连续观察需要以及孟鲁司特钠的起效相对较慢的临床摸索结果),但该药本身为支气管哮喘和过敏性鼻炎等慢性气道炎症的长期控制用药,说明书中并没有针对百日咳的用药指征,为此需要更多更大样本的研究,以拓展孟鲁司特的临床应用指征,以便于在临床上普遍推广。二是在于因孟鲁司特钠在6个月以下幼儿服用安全性欠文献支持,故本研究暂未纳入此年龄段患儿,因此6个月以内患儿使用此药还需谨慎。

参考文献

[1] 吴丹遐,陈强,李岚,等.百日咳感染在儿童慢性咳嗽中的地位及其临床特征研究[J].中国当代儿科杂志,2019,21(1):18-23.

[2] 孟成艳,张文宏.全球百日咳疾病负担的现状与展望[J].中国疫苗和免疫,2006,12(4):318-321.

[3] 黄海涛,高志刚.百日咳再现及其应对策略的研究进展

[J].医学综述,2015,21(9):1630-1632.

[4] 陈强,何美娟,刘建梅.白三烯与哮喘关系研究进展[J].实用儿科临床杂志,2008,23(16):1284-1286.

[5] 董琳.白三烯受体拮抗剂的作用机制及临床应用的研究进展[J].中华儿科杂志,2005,43(4):266-268.

[6] KAY W, SURINDER B, KATHRYN T, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Resp Med*, 2014,2(1):35-43.

[7] 刘德二.布地奈德雾化吸入联合孟鲁司特钠口服佐治小儿支原体肺炎的临床研究[J].中国妇幼保健,2014,29(20):3256-3258.

[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南:2013年修订[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.

[9] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J].中华儿科杂志,2017,55(8):568-572.

[10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺功能系列指南:二:肺容积和通气功能[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):744-750.

[11] 汪海波,罗会明,温宁,等.我国2006-2010年百日咳流行病学分析[J].中国疫苗和免疫,2012,18(3):207-210.

[12] 李玉峰,尹遵栋,李艺星,等.百日咳疫苗保护效果及持久性的研究进展[J].中国疫苗和免疫,2017,23(2):230-234.

[13] 刘凤燕,邵峰.百日咳患儿临床特点及危险因素分析[J].中国当代儿科杂志,2018,20(12):1034-1039.

[14] 王龙,丁群力,马红映,等.孟鲁司特联合莫西沙星治疗急性细菌性支气管炎咳嗽的临床观察[J].中国药房,2017,28(29):4096-4099.

[15] 冯文涛,易红,袁浩宇.沙美特罗替卡松联合孟鲁司特对比沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的Meta分析[J].中国药房,2018,29(5):699-703.

[16] 刘铮,符州,刘莎.孟鲁司特联合沙美特罗/氟替卡松吸入剂对哮喘患儿气道重塑作用研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(5):418-420,424.

[17] 邢丽娜,任金海,王颖,等.孟鲁司特对ITP模型小鼠T淋巴细胞亚群及晚期氧化蛋白产物的影响[J].中国免疫学杂志,2018,34(6):826-829.

[18] 杨会兰.孟鲁司特对反复呼吸道感染患儿炎症相关指标水平的影响[J].中国当代医药,2019,26(15):94-96.

(收稿日期:2019-10-09 修回日期:2020-02-26)

(编辑:林静)