

布地奈德福莫特罗粉吸入剂与孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效比较

刘海燕¹, 杨旭东², 侯伟¹

1. 西安交通大学第二附属医院儿科, 陕西 西安 710004

2. 西安交通大学医学部基础医学院生物化学与分子生物学系, 陕西 西安 710004

摘要:目的 比较布地奈德福莫特罗粉吸入剂与孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效。方法 以2012年1月—2016年5月西安交通大学第二附属医院儿科收治的100例咳嗽变异性哮喘患儿为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组50例。观察组患儿给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗,对照组患儿给予孟鲁司特钠治疗。比较两组治疗后临床疗效、咳嗽积分、肺功能[一秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF),计算FEV1/FVC、PEF/预计值*100%(PEF pred%)]、血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血液总IgE及全血嗜酸性粒细胞计数(EOS),不良反应及半年复发率。结果 观察组的总有效率为80.00%,显著高于对照组的64.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组的咳嗽积分较治疗前显著降低,FEV1、FEV1/FVC及PEF pred%均较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组治疗后的咳嗽积分显著低于对照组,FEV1/FVC及PEF pred%显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组的TNF- α 、总IgE及EOS均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的TNF- α 、总IgE及EOS显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的总不良反应发生率和治疗后半年内复发率比较,差异均无统计学意义。结论 布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效显著优于孟鲁司特钠,对患儿的咳嗽、肺功能、血清TNF- α 、总IgE及EOS的改善效果更佳。

关键词: 咳嗽变异性哮喘; 儿童; 孟鲁司特钠; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1761-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.018

Comparison of clinical effect of Budesonide Formoterol Powder Inhaler and Montelukast Sodium Chewable Tablets in cough variant asthma in children

LIU Hai-yan¹, YANG Xu-dong², HOU Wei¹

1. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Budesonide Formoterol Powder Inhaler and Montelukast Sodium Chewable Tablets in cough variant asthma in children. **Methods** 100 cases of children with cough variant asthma in Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2012 to May 2016 were divided into observation group and control group, 50 cases in each group. Children in the observation group were treated with Budesonide Formoterol Powder Inhaler, and in control group were treated with Montelukast Sodium Chewable Tablets. The cough symptoms, lung function, including a second forced expiratory volume (FEV1) and forced vital capacity (FVC), the largest out front velocity of flow (PEF), calculate the FEV1/FVC, PEF/*100% expected value (PEF Pred%), clinical efficacy, serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), a blood total IgE and whole blood eosinophil count (EOS), adverse reactions and half year relapse were compared. **Results** The clinical effect of the observation group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cough score of the two groups was significantly lower than that before treatment, FEV1, FEV1/FVC and PEF pred% were significantly higher than before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The cough score of observation group after treatment was significantly

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 刘海燕(1971—),女,本科,主治医师,研究方向为儿童呼吸过敏性疾病。Tel: 13991922232 E-mail: liuhanyan_197102@163.com

lower than the control group, FEV1/FVC and PEF pred% was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TNF- α , total IgE and EOS in the two groups were significantly lower than those before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The TNF- α , total IgE and EOS in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of adverse reactions and recurrence rate within six months after treatment. **Conclusion** Budesonide Formoterol Powder Inhaler has remarkable clinical effect in cough variant asthma.

Keywords: cough variant asthma; children; Montelukast Sodium Chewable Tablets; Budesonide Formoterol Powder Inhaler

咳嗽变异性哮喘是一种特殊类型的哮喘, 其主要的或唯一的临床症状为患儿刺激性干咳持续或反复超过4周, 无哮鸣音和呼吸困难的症状, 但存在气道高反应性^[1]。近年来随着我国社会生活环境的变化, 儿童咳嗽变异性哮喘的发病率日渐升高, 该病的咳嗽时间往往较长, 不仅直接影响患儿的学习、生活、睡眠和睡眠质量, 且若未得到及时有效的干预, 其中40%的患儿会发展为典型哮喘^[2]。目前临床上常采用吸入性糖皮质激素、长效 β_2 受体阻断剂、白三烯受体拮抗剂等常规支气管哮喘的治疗药物治疗咳嗽变异性哮喘, 但目前国内外相关指南中尚未提供具体的治疗方案, 且关于合适治疗方案选择的循证医学证据较少^[3]。因此本研究拟对比分析布地奈德福莫特罗粉吸入剂与孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效, 以期儿童咳嗽变异性哮喘合理临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2012年1月—2016年5月西安交通大学第二附属医院儿科收治的100例咳嗽变异性哮喘患儿为研究对象, 所有病例均符合咳嗽变异性哮喘的相关诊断标准^[4], 拟定干咳持续时间 >4 周, 年龄4~14岁, 肺通气功能正常, 支气管激发试验或支气管舒张试验阳性, 呼气峰流速日间变异率在20%及以上, 所有患儿家属知情同意。排除标准: 入组时正在使用安秀特罗、孟鲁斯特、吸入性糖皮质激素等药物治疗者; 胸部X线检查显示异常者; 有严重的全身系统性疾病者; 反流性食管炎、药物等其他原因导致的慢性咳嗽者。将100例患儿根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组50例。观察组中男29例, 女21例; 年龄4~14岁, 平均年龄(6.9 \pm 1.1)岁; 病程1~12月, 平均病程(5.0 \pm 0.8)月; 对照组中男28例, 女22例; 年龄4~13岁, 平均年龄(6.8 \pm 1.0)岁; 病程1~12月, 平均病程(4.9 \pm 0.8)月。两组一般资料比较, 差异不具有统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

观察组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典AstraZeneca AB, 规格80 μ g/4.5 μ g, 60吸/支, 批号为LALB2011111805)治疗, 用法用量: 1吸/次, 2次/d, 连续用药2个月。

对照组: 给予孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司, 规格4 mg, 批号为L049987), 用法用量: 6岁以下患儿4 mg/次, 6~9岁患儿5 mg/次, 10岁以上患儿10 mg/次, 每天1次, 睡前服用, 连续用药2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 咳嗽 依据相关诊断标准^[4]对患儿的白天、夜间的咳嗽强度、频率以及对日常生活和睡眠的影响程度分别进行评分, 分0~3分4个等级, 0分表示患儿无咳嗽症状, 3分表示咳嗽剧烈, 严重影响日常生活和睡眠。

总分=白天积分+夜间积分

1.3.2 肺功能 采用德国耶格公司的Master Screen Paed型肺功能仪检测患儿治疗前后的一秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF), 计算FEV1/FVC、PEF/预计值(PEF pred%)。

1.3.3 临床疗效 控制: 接受治疗1周后咳嗽症状完全消失, 治疗结束后2周内无复发; 显效: 接受治疗1周后咳嗽症状偶有发生, 治疗结束后2周内出现轻微咳嗽; 有效: 接受治疗1周后咳嗽次数明显较治疗前减少; 无效: 接受治疗2周后咳嗽无改善甚至加重, 后停药后复发。

总有效率=(控制+显效+有效)/总例数

1.3.4 血清相关指标 治理前和治疗结束后分别采集患儿外周空腹静脉血5 mL, 检测患儿血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血液总IgE及全血嗜酸性粒细胞计数(EOS), 其中TNF- α 采用酶联免疫吸附法检测, 总IgE采用免疫荧光法测定, EOS采用全自动血细胞分析仪测定(济南汉方医疗器械有限公司, 型号为HF-3800)。

1.4 不良反应和复发情况

统计两组患儿治疗期间发生的腹泻、呕吐、皮疹等发生率；治疗结束后对所有患儿进行6个月的随访，统计复发情况，复发判断标准：咳嗽积分较治疗结束是升高2分或以上。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异比较采用 t 检验，计数资料以%表示，组间差异比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组的总有效率为80.00%，显著高于对照组的64.00%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后咳嗽积分及肺功能比较

治疗前两组的咳嗽积分、FEV1、FEV1/FVC及PEF pred%比较，差异均无统计学意义；治疗后，

两组的咳嗽积分较治疗前显著降低，FEV1、FEV1/FVC及PEF pred%均较治疗前显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且观察组治疗后的咳嗽积分显著低于对照组，FEV1/FVC及PEF pred%显著高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血清相关指标比较

治疗前两组的TNF- α 、总IgE及EOS比较，差异均无统计学意义；治疗后，两组的TNF- α 、总IgE及EOS均较治疗前显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且观察组的以上指标显著低于对照组的，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应和复发情况比较

两组的总不良反应发生率和治疗后半年内复发率比较，差异均无统计学意义，见表4。

表1 两组治疗后临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	20	7	5	18	64.00
观察	50	31	8	6	10	80.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后咳嗽积分及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cough score and lung function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽积分		FEV1/L		FEV1/FVC/%		PEF pred%/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	5.49 \pm 0.55	2.58 \pm 0.71*	1.42 \pm 0.35	1.59 \pm 0.40*	69.07 \pm 9.57	75.20 \pm 10.03*	62.59 \pm 6.78	76.11 \pm 7.35*
观察	50	5.51 \pm 0.52	1.03 \pm 0.36*#	1.41 \pm 0.39	1.70 \pm 0.43*	69.55 \pm 9.31	79.82 \pm 10.85*#	62.26 \pm 6.59	82.19 \pm 7.93*#

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后血清相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α / (ng·mL ⁻¹)		总IgE/ (ng·L ⁻¹)		EOS/ ($\times 10^9$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	106.11 \pm 15.60	52.35 \pm 11.42*	235.96 \pm 20.23	198.35 \pm 22.64*	1.26 \pm 0.58	1.01 \pm 0.41*
观察	50	105.63 \pm 15.32	31.09 \pm 10.73*#	236.85 \pm 20.17	163.66 \pm 21.50*#	1.25 \pm 0.63	0.66 \pm 0.35*#

表4 两组不良反应和复发情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions and recurrence between two groups

组别	n/例	不良反应/例			总不良反应发生率/%	复发率/%
		腹泻	呕吐	皮疹		
对照	50	5	2	1	16.00	34.00
观察	50	3	1	3	14.00	24.00

3 讨论

咳嗽变异性哮喘虽是哮喘的一种特殊类型,但目前临床普遍认为其发病机制与典型哮喘相似,本质为气道炎症、可逆性气道受阻和气道高反应性^[5],病理变化为炎性细胞浸润、细胞黏膜水肿、平滑肌痉挛、气道分泌物阻塞等^[6]。儿童咳嗽变异性哮喘的临床症状以咳嗽为主,无喘息症状,可能原因为患儿支气管上皮细胞发生慢性炎症,致使迷走神经暴露,易受外界刺激,引起小气道收缩痉挛,但气道未发生极度狭窄的情况,因此喘息较少见^[7]。相关指南中指出^[4],对于咳嗽变异性哮喘应按照哮喘治疗原则进行长期规范化的治疗。临床治疗咳嗽变异性哮喘的药物包括氨茶碱、沙丁胺醇等支气管扩张剂,布地奈德等吸入性糖皮质激素,孟鲁司特钠等白三烯受体调节剂,酮替芬等抗过敏药物。但目前对于咳嗽变异性哮喘具体治疗药物的选择尚无明确、统一的意见^[8-9]。

孟鲁司特钠属白三烯受体拮抗剂,具有高选择性和长效性,其口服吸收迅速完全、生物利用度高、代谢完全,同时食物对孟鲁司特钠的吸收无显著影响^[10]。白三烯与哮喘的发生和发展关系密切,其可通过代谢物半胱氨酸白三烯促进嗜酸性粒细胞等炎症细胞的聚集,收缩气道平滑肌、增加血管通透性、促进黏液分泌等一系列过程^[11]。孟鲁司特钠可有效阻断半胱氨酸白三烯与受体的结合,进而减轻炎症反应和气道高反应性,同时还可通过抑制肽素生长因子对炎症细胞的促成熟作用减轻气道的炎症反应^[11]。众多研究已表明^[11-13],在抗感染、止咳化痰、解痉等常规治疗的基础之上加用孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘不仅临床疗效显著,可显著降低复发率,同时还可有效降低患儿血清中白介素、干扰素等炎症因子水平,调节患儿的免疫功能。

布地奈德福莫特罗粉吸入剂为糖皮质激素布地奈德和 β_2 受体激动剂富马酸福莫特罗组成的复方制剂^[14]。吸入性糖皮质激素为咳嗽变异性哮喘的一线治疗药物,其作用机制为药物通过雾化吸入后可快速高浓度的到达靶器官,发挥局部抗炎作用,直接抑制支气管的上皮细胞增生和基底膜的增厚,抑制免疫反应、降低抗体合成,增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制过敏介质的释放,进而改善气道的炎症和高反应性,同时降低患儿病情进展为典型哮喘的风险,但对患儿肺功能的改善作用不明确^[15]。 β_2 受体激动剂富马酸福莫特罗激动

支气管平滑肌上 β_2 受体,直接扩张支气管,改善咳嗽症状和肺功能,但对呼吸道的高反应性无明显改善作用。因此布地奈德福莫特罗粉吸入剂不仅可改善患儿气道的炎症和高反应性,同时还可改善肺功能^[16]。

研究表明^[17],布地奈德福莫特罗粉吸入剂与孟鲁司特钠治疗成人或儿童咳嗽变异性哮喘的疗效比较,前者的临床有效率、对咳嗽症状和气道反应性的改善效果均显著优于后者,两者对复发预防效果相当。本研究结果同样显示,观察组的总有效率显著高于对照组,治疗后半年内复发率比较,差异均无统计学意义。本研究结果还显示,治疗后,两组的咳嗽积分较治疗前显著降低,FEV₁、FEV₁/FVC及PEF pred%均较治疗前显著升高,且观察组治疗后的咳嗽积分显著低于、FEV₁/FVC及PEF pred%显著高于对照组,提示两药均可有效改善患儿的肺功能,但布地奈德福莫特罗粉吸入剂效果更加。治疗结束后,两组的TNF- α 、总IgE及EOS均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组的显著低于对照组的($P < 0.05$),进而从细胞和分子水平表明,布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效优于孟鲁司特钠。

综上所述,布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效显著优于孟鲁司特钠,对患儿的咳嗽、肺功能、血清TNF- α 、总IgE及EOS的改善效果更佳。

参考文献

- [1] Yuan reviewing Z U, Liu S C. Cough variant asthma [J]. J Med Postgr, 2013, 247(6): 206-208.
- [2] 刘秋海,徐浩岑,邢燕如,等.咳嗽变异性哮喘在儿童慢性咳嗽中发病率的调查研究[J].中国医刊,2014,49(6):67-69.
- [3] 余思捷,代继宏.儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J].儿科药学杂志,2015,21(6):64.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [5] Kahrilas P J, Altman K W, Chang A B, et al. Chronic Cough due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2016, 145(5): 569A-569A.
- [6] 黄志敬,周爱莲.咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].医学研究杂志,2014,43(8):185-187.
- [7] 李红燕,隆红艳.儿童咳嗽变异性哮喘气道炎症研究

- [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(2): 414-417.
- [8] 吴艳玲, 张海邻. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治进展 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 314-317.
- [9] 王丽君, 黄涛, 任志鹏. 儿童咳嗽变异性哮喘的相关因素分析 [J]. 临床军医杂志, 2014, 42(3): 318-319.
- [10] Wang K, Birring S S, Taylor K, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial [J]. *Lanc Resp Med*, 2014, 2(1): 35-43.
- [11] 何邈, 段钧, 陈光荣. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘患儿气管炎症的效果分析 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(1): 43-45.
- [12] 高明, 任章平, 谢彩, 等. 孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(21): 3059-3060.
- [13] 冯志红, 聂秀红. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及诱导痰中炎性介质的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(11): 2011-2014.
- [14] 庄慧光, 王秀川, 梁瑞琼. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗中重度支气管哮喘疗效分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(4): 621-623.
- [15] 李永兰, 刘志勤. 吸入性糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘气道炎症和高反应性的影响 [J]. 海南医学, 2014, 25(13): 1913-1915.
- [16] 胡红. 咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 361-364.
- [17] 肖学平, 唐可京. 布地奈德/福莫特罗和孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(5): 337-339.