

孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿哮喘的疗效及其对肺功能和细胞免疫的影响

马科¹, 寇艳¹, 卢蓉¹, 李元霞¹, 庞随军¹, 杜赢^{2*}

1. 延安大学附属医院 儿科, 陕西 延安 716000

2. 西安工会医院 儿科, 陕西 西安 710100

摘要: 目的 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德对小儿哮喘的疗效及其对细胞免疫的影响。方法 选取延安大学附属医院2017年1月—2019年1月120例哮喘患儿为研究对象, 根据随机法将患儿分为对照组和观察组, 每组60例。对照组患儿将吸入布地奈德混悬液1.0 mg采用2.0 mL生理盐水溶解后以氧气为驱动力进行雾化吸入治疗, 流量控制在6 L/min以内, 2次/d, 15 min/次。观察组患儿在对照组的基础上口服孟鲁司特钠咀嚼片, 5 mg/次, 1次/d。两组连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的、症状评分、肺功能指标及免疫功能指标水平。结果 治疗后, 对照组总有效率为78.33%, 显著低于观察组的93.33% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组日间及夜间症状评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组第1秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、呼气峰流速 (PEF) 和 FEV₁/FVC 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组各肺功能指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合布地奈德可有效改善患儿临床症状及肺功能, 正向调节机体免疫水平, 疗效确切, 在小儿哮喘治疗中具有较高的应用价值。

关键词: 孟鲁司特钠; 布地奈德; 哮喘; 肺功能; 细胞免疫

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2469-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.020

Effect of montelukast sodium combined with budesonide on asthma in children and its effect on lung function and cellular immunity

MA Ke¹, KOU Yan¹, LU Rong¹, LI Yuanxia¹, PANG Suijun¹, DU Ying²

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2. Department of Pediatrics, Xi'an Trade Union Hospital, Xi'an 710100, China

Abstract: Objective To investigate the effect of montelukast sodium combined with budesonide on childhood asthma and its effect on cellular immunity. **Methods** A total of 120 asthmatic children from January 2017 to January 2019 in the Affiliated Hospital of Yan'an University were selected as the research objects. According to the random method, the children were divided into the control group and the observation group, with 60 patients in each group. In the control group, 1.0 mg of Budesonide Suspension for Inhalation was inhaled, and 2.0 mL of normal saline was dissolved, followed by atomization inhalation therapy driven by oxygen. The flow rate was controlled within 6 L/min, twice daily, and 15 min/time. Children in the observation group were administered with Montelukast Sodium Chewable Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy in two groups was observed, and the levels of symptom scores, lung function indicators, and immune function indicators before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 78.33%, which was significantly lower than 93.33% of the observation group ($P < 0.05$). After treatment, the daytime and nighttime symptom scores of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV₁, FVC, PEF, and FEV₁/FVC in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the pulmonary function indexes in the observation group were

收稿日期: 2020-03-07

基金项目: 中华国际科学交流基金会专项基金资助项目(Z2018LSXB009)

第一作者: 马科(1981—),男,陕西延安人,本科,副主任医师,研究方向为小儿内科呼吸及神经。E-mail:mk13991792729@163.com

*通信作者: 杜赢(1971—),男,陕西咸阳人,本科,副主任医师,研究方向为儿科呼吸与消化。E-mail:2016008849@qq.com

significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with budesonide can effectively improve the clinical symptoms and lung function of children, positively regulate the immune level of the body, with an exact effect, and has a high application value in the treatment of asthma in children.

Key words: montelukast sodium; budesonide; asthma; lung function; cellular immune

支气管哮喘是儿科临床常见的一种慢性气道炎症性疾病,由多种炎性细胞及细胞组共同参与所致,以咳嗽、喘息、呼吸困难、气促为主要临床表现,具有病程长、易反复发作的特点,若未及时治疗,则会诱发肋骨骨折、肺心病、肺气肿、胸廓畸形等并发症,甚至导致患儿出现心率紊乱、休克等,极大的损害患儿的身心健康及生长发育^[1]。有研究表明,哮喘是因免疫学异常所致的慢性气道炎症性反应,且伴有气道高反应性,因此治疗中应以抑制炎症反应、调节免疫为主要原则^[2]。糖皮质激素是临床治疗哮喘的首选药物,在缓解患儿喘息、呼吸困难症状、改善气道痉挛方面具有显著成效。布地奈德是糖皮质激素类药物的典型代表,可有效抑制体内炎性介质的释放,缓解气道高反应性,控制病情发展,但单独应用效果常不理想^[3]。孟鲁司特钠在抑制机体炎性反应、改善气道阻塞方面具有显著优势^[4]。本研究选取延安大学附属医院120例哮喘患儿,探讨孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入对小儿哮喘肺功能及细胞免疫的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取延安大学附属医院2017年1月—2019年1月120例哮喘患儿作为研究对象,其中男67例,女53例;年龄3~10岁,平均(6.58±1.17)岁;病程0.5~5年,平均(2.28±1.26)年。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:所有患儿均符合《支气管哮喘防治指南》中相关的诊断标准^[5],患儿家属知情同意,自愿参与本次研究。排除标准:合并严重的器官功能障碍、哮喘急性发作、合并免疫系统及神经系统疾病、伴有严重的感染性疾病、过敏体质、近2周服用免疫抑制剂及激素类药物、治疗依从性差及无法配合本次研究者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机法将患儿分为对照组和观察组,每组60例。对照组男33例,女27例;年龄3~9岁,平均(6.12±1.27)岁;病程0.5~4年,平均(2.21±1.33)年。

观察组男34例,女26例;年龄4~10岁,平均(6.73±1.32)岁;病程0.5~5年,平均(2.33±1.26)年。两组一般比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿入院后均给予吸氧、排痰、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡等支持治疗。对照组患儿将吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd,注册证号H20140474,规格2 mL:0.5 mg/支,批号20161123、20170814、20180926),1.0 mg采用2.0 mL生理盐水溶解后以氧气为驱动力进行雾化吸入治疗,流量控制在6 L/min以内,2次/d,15 min/次。观察组患儿在对照组的基础上口服孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司分装,国药准字J20130054,规格:5 mg/片,批号20161206、20171014、20180817),5 mg/次,1次/d。两组连续治疗2周,期间无病例脱落。

1.4 评价标准

1.4.1 疗效评价标准^[6] 临床控制:治疗后哮喘症状完全消失未再发作,各肺功能指标基本恢复正常水平;显效:治疗后哮喘症状发作次数显著减少,各肺功能指标明显改善但未恢复正常;有效:治疗后哮喘症状发作次数有所减少,各肺功能指标有所改善;无效:治疗后哮喘症状发作次数及肺功能指标均无明显改善。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.4.2 症状评分^[7] 日间症状0分:无气喘、胸闷症状;1分:轻微哮喘;2分:哮喘症状明显且频繁发作;3分:哮喘症状严重且影响日常活动。夜间症状0分:无哮喘症状;1分:因哮喘憋醒或早醒1次;2分:夜间憋醒频繁且早醒2次以上;3分:哮喘持续发作,不能入睡及平卧,端坐呼吸。

1.4.3 肺功能 采用Jaeger肺功能仪测定第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)及FEV₁/FVC等肺功能指标水平。

1.4.4 细胞免疫 嘱患儿持续空腹8h以上,于次日晨起取外周静脉血3 mL,EDTA抗凝处理后采用流式细胞仪利用免疫荧光标记法检测外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫指标水平。

1.5 统计学方法

数据资料均采用 SPSS 19.0 进行检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以百分数表示计数资料,组间比较行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较

治疗后,对照组总有效率为 78.33%,显著低于观察组的 93.33% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状评分比较

治疗后,两组日间及夜间症状评分均显著降

低 ($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后,两组 FEV₁、FVC、PEF 和 FEV₁/FVC 水平均明显升高 ($P < 0.05$),且观察组各肺功能指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞免疫指标比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高 ($P < 0.05$),且观察组 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	23	12	12	13	78.33
观察	60	29	16	11	4	93.33 [*]

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	日间症状评分		夜间症状评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	2.47±0.52	1.78±0.45 [*]	2.34±0.48	1.70±0.33 [*]
观察	60	2.48±0.49	1.19±0.38 ^{**}	2.36±0.52	1.39±0.27 ^{**}

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 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of lung function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV ₁ /%	FVC/L	PEF/(L·s ⁻¹)	FEV ₁ /FVC
对照	60	治疗前	55.28±6.42	1.08±0.13	1.92±0.49	51.93±4.93
		治疗后	66.33±6.54 [*]	1.20±0.39 [*]	2.70±0.52 [*]	62.33±4.65 [*]
观察	60	治疗前	55.33±6.38	1.10±0.12	1.89±0.48	52.37±5.42
		治疗后	78.14±7.24 ^{**}	1.38±0.41 ^{**}	3.43±0.71 ^{**}	72.26±6.18 ^{**}

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 4 两组 T 淋巴细胞免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	60	治疗前	52.07±4.65	40.40±5.24	30.50±2.52	1.31±0.28
		治疗后	60.43±5.16 [*]	44.61±3.88 [*]	30.12±3.27	1.54±0.62 [*]
观察	60	治疗前	51.31±4.72	41.42±4.92	30.53±2.47	1.28±0.31
		治疗后	66.52±4.38 ^{**}	48.23±3.46 ^{**}	26.68±2.33	1.83±0.55 ^{**}

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

3 讨论

哮喘是由内源性及外源性因素刺激使气道发生炎症反应及高反应性的疾病,发病机制较为复杂,但主要机制为Th1/Th2比例失衡,Th2细胞数量明显增多,激活炎症通路,从而导致支气管痉挛,引起呼吸功能及肺功能障碍^[8-9]。有效改善机体免疫状况、控制炎症反应是治疗哮喘中的关键环节。

糖皮质激素类药物是临床治疗哮喘的一线药物,且早已被临床证实对多种细胞参与的炎症反应有明显的抑制作用。布地奈德作为糖皮质激素中的常见类型,可有效抑制炎症细胞的聚集及浸润,改善气道阻塞症状,防止支气管黏膜水肿,但却无法抑制机体内一种关键性炎症递质白三烯,使得炎症因子大量聚集,引发高气道反应。孟鲁司特钠是一种高选择性白三烯受体拮抗剂,可通过与气道Cys LTI受体结合有效抑制白三烯多肽的活性而阻断白三烯的合成,抑制炎症介质的释放^[10-11]。

本研究结果表明,与对照组相比,观察组治疗总有效率更高,与治疗前相比,治疗后两组日间及夜间症状评分均显著降低,且观察组显著低于对照组,究其原因,布地奈德无法抑制白三烯的释放,而联合应用孟鲁司特钠时则可有效弥补布地奈德的不足,阻断白三烯的合成及释放,降低气道炎症及高反应性,进而缓解哮喘发作,提高治疗效果。结果还表明,治疗后两组各肺指标均明显改善,且观察组显著优于对照组,提示孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入可产生协同作用,抑制机体炎症介质的合成及分泌,降低炎症细胞数量,抑制气道重塑,进而改善患儿肺功能。哮喘的重要病理原因为免疫抑制,T淋巴细胞参与细胞免疫,其中CD3⁺代表外周血全部T细胞,CD4⁺与CD8⁺相互制约形成调控网络,其比值直接反映机体的T细胞免疫状态^[12]。在本研究中,治疗后两组各T淋巴细胞免疫指标均明显升高,且观察组显著高于对照,究其原因,可能为孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入有效抑制了炎症细胞的激活及转移,有效调节了Th1/Th2比例

失衡,进而改善了患儿的免疫功能,改善哮喘症状。

综上所述,孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入可有效改善患儿临床症状及肺功能,正向调节机体免疫水平,疗效确切,在小儿哮喘治疗中具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 胡江彦,何滨.支气管哮喘治疗新进展[J].临床肺科杂志,2011,16(4):587-589.
- [2] 常兴,张恬,隋雨言,等.支气管哮喘病理机制研究及中西医临床治疗进展[J].山东中医药大学学报,2018,42(3):272-275.
- [3] 彭东红,黄英,陈坤华,等.雾化吸入布地奈德混悬液治疗婴幼儿轻中度喘息性疾病的疗效[J].中华实用儿科临床杂志,2008,23(4):304-306.
- [4] 张敏.孟鲁司特钠在儿科哮喘治疗中的临床应用研究[J].实用临床医药杂志,2012,16(19):102-104.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 白敏,刁晓源,张湘燕,等.支气管哮喘发病机制研究进展[J].医学综述,2009,15(15):2294-2297.
- [9] 袁颖志,贺宇彤,吴成,等.Th1/Th2/Th17/Treg对鉴别儿童支气管哮喘与单纯性肺炎的意义[J].河北医药,2016,38(9):1285-1288.
- [10] 蔡志善,黄善文.孟鲁司特钠联合雾化吸入对小儿咳嗽变异性哮喘的效果及血清炎症因子的影响[J].检验医学与临床,2017,14(17):2552-2553,2556.
- [11] 崔建英,高蓉,张燕,等.核酪口服溶液联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(1):110-114.
- [12] 文勃,王成林,罗丽,等.小儿支气管哮喘血T、B淋巴细胞异常表达的临床意义[J].中国妇幼健康研究,2017,28(6):659-661.