

## 孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

汪蓓<sup>1</sup>, 杨淼<sup>2\*</sup>, 王鹏<sup>3</sup>

1. 新疆生产建设兵团第六师医院 药剂科, 新疆 五家渠 831300
2. 新疆医科大学第二附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830028
3. 新疆生产建设兵团第六师医院 重症医学科, 新疆 五家渠 831300

**摘要:** **目的** 研究孟鲁司特钠片治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效。**方法** 收集新疆生产建设兵团第六师医院2013年6月—2015年12月收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者60例。所有随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组进行抗感染、吸氧、化痰、支气管舒张剂等常规对症治疗。治疗组在对照组治疗基础上每晚口服孟鲁司特钠片, 10 mg/次。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后肺功能和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为73.33%、96.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者第1秒用力呼气容积占预计值百分比 ( $FEV_1\%pred$ )、第1秒用力呼气量占用力肺活量比值 ( $FEV_1/FVC$ )、每分钟最大通气量占预计值百分比 ( $MVV\%pred$ ) 均显著改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组的效果更佳, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者血清CRP、PCT水平下降更多, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果显著, 能有效改善肺功能, 降低炎症因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 孟鲁司特钠片; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺功能; C反应蛋白; 降钙素原

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)02-0229-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.016

## Clinical study on montelukast in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Bei<sup>1</sup>, YANG Miao<sup>2</sup>, WANG Peng<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Sixth Division Hospital, the Xinjiang Production and Construction Corps, Wujiacqu 831300, China
2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China
3. Department of Critical Care Medicine, Sixth Division Hospital, the Xinjiang Production and Construction Corps, Wujiacqu 831300, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Montelukast Tablets in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients (60 cases) with AECOPD in Sixth Division Hospital, the Xinjiang Production and Construction Corps from June 2013 to December 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 33 cases. Patients in the control group were treated with conventional treatment of anti infection, oxygen inhalation, expectorant and bronchodilator therapy. Patients in the treatment group were *po* administered with Montelukast Tablets on the basis of the control group before sleeping, 10 mg/time. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function and levels of inflammatory cytokines in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 96.67%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $FEV_1\%pred$ ,  $FEV_1/FVC$ , and  $MVV\%pred$  in two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the

收稿日期: 2016-11-16

作者简介: 汪蓓(1983—), 女, 主管药师, 从事医院药学和临床药学研究。Tel: 13779276968 E-mail: wangbei497@163.com

\*通信作者 杨淼(1984—), 女, 主管药师, 从事医院药学研究。

levels of serum CRP and PCT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Montelukast Tablets has clinical curative effect in treatment of AECOPD, can improve pulmonary function, and reduce levels of inflammatory cytokines, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Montelukast Tablets; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; CRP; PCT

慢性阻塞性肺疾病是一种以不完全可逆的气流受限为特征, 主要以中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞浸润为主的慢性炎症<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病急性加重期主要表现有气促加重, 常伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和(或)黏度改变及发热等, 也可出现全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和意识不清等症状<sup>[2]</sup>。常用药物包括支气管扩张剂、糖皮质激素等。有研究显示<sup>[3-4]</sup>, 孟鲁司特可以有效改善支气管哮喘和慢性咳嗽的临床症状。作为一种选择性白三烯受体拮抗剂, 孟鲁司特能够阻止细胞因子和炎症介质的释放、减少气道黏液分泌、降低气道高反应性、抑制气道重塑以及抗纤维化<sup>[5]</sup>。本研究探讨孟鲁司特对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能、炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

收集新疆生产建设兵团第六师医院 2013 年 6 月—2015 年 12 月收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 60 例。其中男 39 例, 女 21 例; 年龄 35~72 岁, 平均(56±14)岁; 病程 2~18 年, 平均(11±8.0)年; 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%pred)为 42%~71%, 平均值为(57.1±12.3)%。

所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断标准<sup>[6]</sup>, 排除合并恶性肿瘤、糖尿病、严重心肝肾疾病、肺结核等其他严重呼吸系统疾病及免疫系统疾病患者, 知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 分组和治疗方法

所有随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组患者中男性 19 例, 女性 11 例, 平均年龄(54±16)岁, 平均病程(10±7.2)年, 肺功能中 FEV<sub>1</sub>%pred 平均水平为(54.4±11.6)%; 治疗组患者中男性 20 例, 女性 10 例, 平均年龄(57±12)岁, 平均病程(12±8.5)年, 肺功能中 FEV<sub>1</sub>%pred 平均水平为(60.9±12.9)%。两组患者在性别、年

龄、病程、肺功能指标水平等方面比较均无统计学差异, 具有可比性。

对照组进行抗感染、吸氧、化痰、支气管舒张剂等常规对症治疗。治疗组在对照组治疗基础上每晚口服孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司分包装, 规格 10 mg/片, 批号 20130218、20140908), 10 mg/次。两组患者均连续治疗 4 周。

### 1.3 疗效判定标准

根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关标准对疗效进行判定<sup>[6]</sup>。显效: 患者各项指标经过治疗后均恢复正常水平, 病情好转; 有效: 患者有部分指标经过治疗后恢复正常水平, 病情好转; 无效: 患者各项指标经过治疗后均未恢复正常水平, 病情未好转。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 检测项目

**1.4.1 肺功能检测** 所有患者在治疗前和治疗后均使用肺功能仪检测 FEV<sub>1</sub>%pred、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)和每分钟最大通气量占预计值百分比(MVV%pred)。

**1.4.2 炎症因子检测** 所有患者在治疗前后于清晨采集空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 取上清液, 于-20 °C 冰箱保存。采用免疫发光法测定血清降钙素原(PCT)水平, 采用免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平。

### 1.5 不良反应观察

主要观察两组患者在治疗期间消化道症状、精神症状、过敏等。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组率的比较用  $\chi^2$  检验, 两组间比较用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 3 例, 无效 8 例, 总有效率为 73.33%; 治疗组显效 21 例, 有效 8 例, 无效 1 例, 总有效率为 96.67%。两组总有效

率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者肺功能情况比较

治疗后, 两组患者 FEV<sub>1</sub>%pred、FEV<sub>1</sub>/FVC、MVV%pred 均显著改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组的效果更佳, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者炎症因子比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、PCT 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者血清 CRP、PCT 水平下降更多, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	19	3	8	73.33
治疗	30	21	8	1	96.67*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者肺功能情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 2 Comparison on pulmonary function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	FEV <sub>1</sub> %pred/%		FEV <sub>1</sub> /FVC/%		MVV%pred/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54.4 ± 11.6	67.5 ± 12.2*	51.9 ± 9.0	62.1 ± 10.4*	33.3 ± 5.1	39.8 ± 6.1*
治疗	60.9 ± 12.9	80.6 ± 7.6* <sup>▲</sup>	52.1 ± 7.2	73.1 ± 9.7* <sup>▲</sup>	35.6 ± 4.0	49.5 ± 7.3* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 3 Comparison on levels of inflammatory cytokines between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		PCT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	90.39 ± 20.37	45.70 ± 14.47*	0.66 ± 0.14	0.43 ± 0.12*
治疗	87.23 ± 18.88	26.80 ± 10.53* <sup>▲</sup>	0.59 ± 0.14	0.30 ± 0.09* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 不良反应

治疗组 30 例患者中有 1 例出现消化道反应, 有恶心, 予以质子泵抑制剂抑酸护胃治疗后好转, 其余 29 例以及对照组患者均未见明显的不良反应。

### 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病以气流受限进行性发展, 不完全可逆为特征的疾病状态。作为一种破坏性的慢性肺部疾病, 慢性阻塞性肺疾病主要表现为肺气肿和慢性支气管炎。慢性阻塞性肺疾病患病人数多, 病死率高, 并且随着疾病的进展, 患者的生活质量和劳动能力会受到严重的影响, 特别是慢性阻塞性肺疾病急性发作期, 肺功呈持续进行性恶化, 且由于

患者的免疫功能降低, 自身防御能力下降, 疾病常反复发作并引起多种心肺并发症并最终导致患者死亡。流行病学数据显示, 慢性阻塞性肺疾病急性加重的趋势以及恶化死亡的趋势不容乐观<sup>[7]</sup>。

肺功能是临床上判断气流是否受限的较好的方法, FEV<sub>1</sub>/FVC 是一项评价气流受限的敏感指标, 通过早期进行支气管扩张剂吸入后的肺功能检测可以提高慢性阻塞性肺疾病的早期诊断水平; FEV<sub>1</sub>%pred 是评估慢性阻塞性肺疾病严重程度的良好指标, 其变异性较小, 易于操作; MVV%pred 是一项简单的负荷试验, 用以衡量肺组织的弹性、呼吸道阻力、胸廓的弹性和呼吸机的力量。本研究

结果显示, 经过孟鲁司特的干预, 慢性阻塞性肺疾病患者 FEV1%pred、FEV1/FVC、MVV%pred 改善更明显, 证实孟鲁司特可以减轻气道炎症、降低气道高反应, 进而改善肺功能水平, 这与既往研究结果相似<sup>[8]</sup>。

关于慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究很多, 主要观点包括气道炎症、细胞因子及炎症介质、蛋白酶与抗蛋白酶失衡、氧化与抗氧化失衡等。有研究证实<sup>[9]</sup>, 有多种炎症因子参与慢性阻塞性肺疾病发病过程, 其中包括白介素 8 (IL-8)、白介素 2 (IL-2)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 等, 而 CRP、PCT 是临床使用较多的炎症因子。PCT 是无激素活性的降钙素的前体, 有研究发现血清 PCT 升高与发生细菌感染有关<sup>[10]</sup>, 当出现全身系统严重感染时, 血清 PCT 会升高; 而经过一阶段治疗后, 当感染控制, 血清 PCT 水平会下降。因此, PCT 水平可以作为临床全身严重感染的重要观察指标。众所周知, CRP 能反映慢性阻塞性肺疾病急性加重, 是参与慢性阻塞性肺疾病急性加重期的炎症因子<sup>[11]</sup>。CRP 的主要生物学功能是识别宿主体内的病原体和凋亡、坏死的细胞; 通过募集补体系统和吞噬细胞来保护宿主抵抗病原体; 清除凋亡和坏死细胞。有研究报道<sup>[12]</sup>, 正常人呼吸道上皮细胞也可以表达分泌 CRP, 在呼吸道感染时增高, 并且有抗微生物活性, 提示 CRP 在人呼吸道的防御功能中起重要作用。本研究结果显示, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者经过治疗后, 血清 CRP 水平均会明显下降, 使用孟鲁司特钠效果更佳。由此可以证实, 孟鲁司特可缓解气道炎症, 有效预防和抑制白三烯所导致的血管通透性增加、能减少气道因刺激引起的非细胞性炎症物质等。

综上所述, 孟鲁司特钠能有效改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能水平, 减轻炎症症状, 对于临床用药提供了一定方向。

#### 参考文献

- [1] Moayeri F, Hsueh Y S, Clarke P, *et al.* Health state utility value in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); The challenge of heterogeneity: A systematic review and Meta-analysis [J]. *COPD*, 2016, 13(3): 380-398.
- [2] 房建珍, 毕丽岩. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊治新进展 [J]. *医学与哲学*, 2013, 34(8B): 57-59, 封三.
- [3] 李玲, 苟洪波, 亚娜, 等. 孟鲁司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.
- [4] 孔卫乾, 王金华, 崔伟伦, 等. 布地奈德雾化吸入治疗婴幼儿肺炎支原体感染致慢性咳嗽的疗效 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2012, 27(4): 299-300.
- [5] Jeon Y H, Min T K, Yang H J, *et al.* A Double-blind, randomized, crossover study to compare the effectiveness of montelukast on atopic dermatitis in Korean children [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(4): 305-311.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [7] Molinari N, Briand C, Vachier I, *et al.* Hospitalizations for COPD exacerbations: Trends and determinants of death [J]. *COPD*, 2015, 12(6): 621-627.
- [8] 陶俊. 孟鲁司特对 COPD 患者肺功能的影响 [J]. *浙江临床医学*, 2012, 14(10): 1255-1256.
- [9] 丁晓芸, 万毅新, 武虹艳. COPD 患者 MMP-9 和 TIMP-1 水平变化及其与 IL-8 和 IL-2 相关性研究 [J]. *西北国防医学杂志*, 2010, 31(6): 425-427.
- [10] 王永. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期与稳定期超敏 C 反应蛋白测定对比研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(7): 1233-1236.
- [11] 李向欣, 赵鹏程. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清降钙素原/C-反应蛋白检测的临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(6): 909-911.
- [12] 孙国磊, 曹洁, 董丽霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清前降钙素原及 C 反应蛋白水平的变化及一年的随访研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(7): 513-517.