

## 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究

孟菁菁<sup>1</sup>, 谷少杰<sup>1</sup>, 张琳<sup>1</sup>, 贾建民<sup>1</sup>, 任丽丽<sup>2</sup>

1. 郑州大学第五附属医院 检验科, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第五附属医院 呼吸内科 河南 郑州 450052

**摘要:** **目的** 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取2014年7月—2016年11月郑州大学第五附属医院收治的咳嗽变异性哮喘患者78例,按照序列号法分为对照组(38例)和治疗组(40例)。对照组吸入布地奈德气雾剂,200 μg/次,2次/d。治疗在对照组的基础上口服孟鲁司特钠片,10 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组的临床疗效,比较两组的肺功能和炎症反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.68%、92.50%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组最大通气量(MVV)、1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)和最大呼气流量(PEF)均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)和白细胞介素-13(IL-13)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效,可改善肺功能,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 孟鲁司特钠片;布地奈德气雾剂;咳嗽变异性哮喘;肺功能;炎症反应

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1269-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.024

## Clinical study on montelukast combined with budesonide in treatment of cough variant asthma

MENG Jing-jing<sup>1</sup>, GU Shao-jie<sup>1</sup>, ZHANG Lin<sup>1</sup>, JIA Jian-min<sup>1</sup>, REN Li-li<sup>2</sup>

1. Department of Laboratory, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Respiratory, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of montelukast combined with budesonide in treatment of cough variant asthma. **Methods** Patients (78 cases) with cough variant asthma in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from July 2014 to November 2016 were randomly divided into control group (38 cases) and treatment group (42 cases). Patients in the control group were inhalation administered with Budesonide Aerosol, 200 μg /time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Montelukast Sodium Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function and inflammatory reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.68% and 92.50%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, MVV, FEV1, FEV1/FVC, and PEF in two groups were significantly increased, 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 levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, and IL-13 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 combined with budesonide in treatment of cough variant asthma, can improve pulmonary function, and relieve inflammatory

收稿日期: 2017-04-26

作者简介: 孟菁菁(1982—),女,河南郑州人,硕士,主管检验师,研究方向:自身免疫性疾病检测。

Tel: 15981855507 E-mail: mengjingjing\_1982@medicinepap.com

reaction, which has a certain application value.

**Key words:** Montelukast Sodium Tablets; Budesonide Aerosol; cough variant asthma; pulmonary function; inflammatory reaction

咳嗽变异性哮喘是导致慢性咳嗽的重要病因之一,临床病理研究发现,咳嗽变异性哮喘与非特异性炎症引起的气道高反关系密切<sup>[1]</sup>。目前临床最主要的治疗药物为布地奈德气雾剂,能有效减轻炎症反应,但长期服用的疗效不甚理想,且易引起全身性毒副作用<sup>[2]</sup>。孟鲁司特属于白三烯受体拮抗剂,能够显著改善患者的咳嗽症状,临床常用于治疗哮喘<sup>[3]</sup>。本研究对 78 例咳嗽变异性哮喘患者采用孟鲁司特钠片联合布地奈德气雾剂治疗,探讨其临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月—2016 年 11 月郑州大学第五附属医院收治的咳嗽变异性哮喘患者 78 例作为研究对象。其中男 52 例,女 26 例;年龄 20~65 岁,平均(41.11±5.08)岁;咳嗽病程(14.26±3.10)个月。

诊断标准:符合《实用内科学》中咳嗽变异性哮喘的诊断标准<sup>[4]</sup>,患者主要临床表现为慢性咳嗽,清晨、夜间咳嗽症状明显,支气管激发试验呈阳性,支气管扩张试验呈阳性,糖皮质激素或支气管扩张剂疗效明显。

纳入标准:年龄 20~65 岁;非其他病变引起的慢性咳嗽,符合咳嗽变异性哮喘诊断标准;患者知情同意。

排除标准:肺部基础性疾病患者;2 个月既往上呼吸道感染病史;既往糖皮质激素治疗史;心、肝、肾、神经和造血系统功能不全者;依从性差、药物依赖、精神障碍患者。

### 1.2 分组和治疗方法

按照序列号法分为对照组(38 例)和治疗组(40 例)。对照组男 26 例,女 12 例;年龄 22~65 岁,平均(41.15±5.02)岁;咳嗽病程(14.13±3.07)个月。治疗组男 26 例,女 14 例;年龄 20~63 岁,平均(41.08±5.19)岁;咳嗽病程(14.38±2.97)个月。两组患者性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组吸入布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司生产,规格 0.1 mg/揆,产品批号 20140619),200 μg/次,2 次/d。治疗在对照组的基础上口服孟

鲁司特钠片(默克制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20140522),10 mg/次,1 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:临床主要症状完全消失,支气管激发试验、扩张试验呈阴性,持续 3 个月无复发;有效:临床主要症状明显改善,哮喘急性发作次数明显减少;无效:临床症状均无明显改善,甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.4 观察指标

于治疗前后采用肺功能仪检测患者肺功能指标最大通气量(MVV)、1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(FEF);采集患者清晨空腹 3~5 mL 静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清炎症反应指标白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-13(IL-13)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,试剂盒均由深圳晶美公司生产。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中发生的药物相关不良反应情况。

### 1.6 统计学处理

运用 SPSS 20.0 软件处理数据,计数资料采用百分比表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料组内比较行配对样本  $t$  检验,组间比较行独立样本  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 15 例,有效 13 例,总有效率为 73.68%;治疗组显效 23 例,有效 14 例,总有效率为 92.50%,两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组肺功能比较

治疗后,两组 MVV、FEV1、FEV1/FVC、PEF 均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血清炎症反应比较

治疗后,两组 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-5、IL-13

水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，

见表3。

### 2.4 两组不良反应比较

两组治疗过程中均无明显不良反应的发生。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	15	13	10	73.68
治疗	40	23	14	3	92.50*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	MVV/(L·min <sup>-1</sup> )	FEV1/L	FEV1/FVC/%	PEF/(L·s <sup>-1</sup> )
对照	38	治疗前	5.29 ± 0.61	2.24 ± 0.43	70.52 ± 3.09	4.31 ± 0.70
		治疗后	5.84 ± 0.69*	2.83 ± 0.62*	75.36 ± 3.74*	6.15 ± 0.74*
治疗	40	治疗前	5.21 ± 0.54	2.15 ± 0.48	70.28 ± 3.17	4.29 ± 0.65
		治疗后	6.35 ± 0.76*▲	3.61 ± 0.59*▲	81.45 ± 4.68*▲	7.34 ± 0.81*▲

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 两组血清炎症反应比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum inflammatory reaction between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-4/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-5/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-13/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	38	治疗前	6.47 ± 1.69	2.63 ± 0.75	96.83 ± 22.41	128.68 ± 26.95	61.86 ± 18.04
		治疗后	2.35 ± 0.74*	1.75 ± 0.43*	85.37 ± 15.57*	84.13 ± 17.62*	52.05 ± 10.36*
治疗	40	治疗前	6.28 ± 1.76	2.67 ± 0.81	98.49 ± 21.63	131.75 ± 27.81	62.41 ± 17.95
		治疗后	1.24 ± 0.35*▲	1.16 ± 0.29*▲	74.15 ± 12.68*▲	62.96 ± 15.74*▲	46.35 ± 7.76*▲

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

咳嗽变异性哮喘的病理本质为气道慢性炎症，主要病理为炎症渗出、气道平滑肌、血管重塑。过敏原、病毒等抗原或运动均可刺激呼吸道，促使淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等分泌大量组胺、神经肽等炎性介质，引起气管平滑肌收缩、黏膜水肿，进一步损伤支气管上皮细胞，导致黏膜纤毛蠕动受阻，造成慢性非特异性炎症反应<sup>[6]</sup>。

布地奈德气雾剂是临床治疗咳嗽变异性哮喘最主要的药物之一，其药理机制为有效抑制机体花生四烯酸的活性，降低前列腺素的分泌和释放，进一步抑制嗜酸性粒细胞的活化，阻断大量炎性介质的合成和分泌，防止炎症渗出，同时促进上皮细胞  $\beta_2$

受体的活性，调节免疫功能，抑制气道非特异性炎症反应，阻止黏液过度分泌，有效减轻气道高反应，从而发挥治疗作用<sup>[7]</sup>。与口服用药相比，具有起效快、剂量低、毒副作用小等优点。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂，能通过有效阻断白三烯与细胞表面受体结合，防止白三烯的致炎效应，减轻气道黏液的分泌，改善气道水肿症状，缓解平滑肌收缩，减轻气道炎症浸润，改善慢性炎症反应和气道高反应<sup>[8]</sup>。

白三烯是花生四烯酸的代谢产物，能诱发气道发生平滑肌收缩、黏液分泌、血流改变、炎性细胞活化等前炎性反应。白三烯是咳嗽变异性哮喘发病机制中的一个重要炎症路径。有研究结果显示，白

三烯与其他炎症介质相互作用,能显著提高大量炎症因子 IL-4、IL-5、IL-13、THF- $\alpha$ 、一氧化氮(NO)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等的活性和分泌,同时这些炎症因子反作用于白三烯,提高其活性<sup>[9]</sup>。IL-6 主要是由 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞产生的一种细胞因子,参与并介导特异性免疫反应,能促进 IL-2 的释放<sup>[10]</sup>。IL-6 与疾病的活动程度密切相关。TNF- $\alpha$  主要是由单核巨噬细胞分泌的细胞因子,能诱导多种炎症因子分泌,在病理条件下,能加剧炎症反应<sup>[11]</sup>。IL-4、IL-5、IL-13 主要是由活化辅助性 T 细胞 2 (Th2 细胞)分泌的细胞因子,通过各个途径参与咳嗽变异性哮喘的气道炎症进程,也是导致 Th1/Th2 失衡的主要因素<sup>[12]</sup>。本研究中,治疗组治疗后 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-5、IL-13 降低程度均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ ),结果表明,孟鲁司特钠与布地奈德气雾剂联合运用发挥了协同作用,从多个途径发挥抗炎作用,显著的减轻气道高反应<sup>[13]</sup>。咳嗽变异性哮喘存在激素敏感的炎症路径和白三烯路径。长期服用糖皮质激素,咳嗽变异性哮喘患者的气道会产生不同程度的耐受性,可能掩盖部分炎症反应,患者的慢性炎症依然存在,这也是对照组抗炎效果不及治疗组的原因之一。孟鲁司特钠通过抑制白三烯致炎路径,进一步增强了抗炎作用,提高了临床治疗效果<sup>[14]</sup>。

综上所述,孟鲁司特钠片联合布地奈德气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效,可改善肺功能,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Niimi A, Ohbayashi H, Sagara H, *et al.* Cough variant and cough-predominant asthma are major causes of persistent cough: a multicenter study in Japan [J]. *J Asthma*, 2013, 50(9): 932-937.
- [2] 孙 静. 不同剂量布地奈德气雾剂吸入治疗咳嗽变异性哮喘的护理观察 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(22): 151-152.
- [3] 李伟生, 杨辅直, 苏格焱, 等. 口服孟鲁司特钠治疗 35 例小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(12): 2968-2969, 2971.
- [4] 樊新生. *实用内科学* [M]. 北京: 科学出版社, 2015: 281-286.
- [5] 朱文玲. *内科疾病诊断与疗效标准* [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 89-92.
- [6] 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.
- [7] 李建伟, 刘长山. 布地奈德吸入治疗对儿童咳嗽变异性哮喘的肺功能和炎性递质的影响 [J]. *中国综合临床*, 2014, 30(10): 1104-1107.
- [8] 马红梅, 刘香莲. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的作用分析 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(3): 350-352.
- [9] 陈佳炳, 吴洁文. 白三烯及其受体与咳嗽变异性哮喘 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(12): 1086-1088.
- [10] 张慧霞, 常晓悦, 王利军. IL-6 与肺部炎症性疾病关系最新进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(1): 74-78.
- [11] 梁文华, 周兆山, 吉中强, 等. TNF- $\alpha$  及 IL-13 基因的多态性与哮喘的相关性研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(5): 707-710.
- [12] 叶明阳. 哮喘患儿 Th1、Th2 细胞与 MMP-2、MMP-9 血清水平相关性分析 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(5): 697-699.
- [13] 丁 涛, 张士辉, 张世辉, 等. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性评价 [J]. *医学综述*, 2015, 21(14): 2637-2638.
- [14] 李 倩, 李立维, 刘 君, 等. 孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者 IL-4、IL-10 及肺功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(8): 1423-1425.