

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

崔建英¹, 高蓉², 张燕³, 李会玲¹

1. 深圳仁合医院 内科, 广东 深圳 518100
2. 内江市中医医院 呼吸内科, 四川 内江 641000
3. 深圳仁合医院 妇产科, 广东 深圳 518100

摘要: **目的** 探讨核酪口服溶液联合孟鲁司特钠片治疗支气管哮喘的临床疗效。**方法** 选取2013年4月—2017年11月深圳仁合医院收治的76例支气管哮喘患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组38例。对照组口服孟鲁司特钠片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服核酪口服溶液, 1支/次, 3次/d。两组患者均连续治疗1个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的血气指标、肺功能指标和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.7%、92.9%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血氧分压(pO_2)和pH值显著升高, 二氧化碳分压(pCO_2)降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血气指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者最大呼气流量(PEF)、一秒用力呼气容积(FEV_1)、呼气高峰流量(PEFR)和用力呼气量占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后治疗组肺功能指标显著高于对照组, 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-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后治疗组炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 核酪口服溶液联合孟鲁司特钠片治疗支气管哮喘疗效较好, 可有效改善患者肺部功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 核酪口服溶液; 孟鲁司特钠片; 支气管哮喘; 血气指标; 肺功能

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0110-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.025

Clinical study on Nucleotide and Casein Oral Solution combined with montelukast sodium montelukast in treatment of bronchial asthma

CUI Jian-ying¹, GAO Rong², ZHANG Yan³, LI Hui-ling¹

1. Department of Internal Medicine, Shenzhen Renhe Hospital, Shenzhen 518100, China
2. Department of Respiration, Neijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Neijiang 641000, China
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Renhe Hospital, Shenzhen 518100, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of Nucleotide and Casein Oral Solution combined with Montelukast Sodium Tablets in treatment of bronchial asthma. **Methods** Patients (76 cases) with bronchial asthma in Shenzhen Renhe Hospital from April 2013 to November 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were *po* administered with Montelukast Sodium Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nucleotide and Casein Oral Solution, 1 tube/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood gas indexes, lung function indexes, and inflammatory factor levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.7% and 92.9%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pO_2 and pH value in two groups were significantly increased, but pCO_2 were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the blood gas indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PEF,

收稿日期: 2018-03-12

作者简介: 崔建英, 女, 医学硕士, 主要从事支气管哮喘免疫治疗。E-mail: cuiccc666@163.com

FEV₁, PEF_R, and FEV₁/FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the lung function indexes in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-8, IL-17, TIMP-1, and MMP-9 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factor levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Nucleotide and Casein Oral Solution combined with Montelukast Sodium Tablets has clinical curative effect in treatment of bronchial asthma, can effectively improve the pulmonary function of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Nucleotide and Casein Oral Solution; Montelukast Sodium Tablets; bronchial asthma; blood gas indexes; lung function

支气管哮喘是临床常见的慢性呼吸系统疾病,多由气道上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞介导,可导致胸闷、喘息、气急和反复发作的咳嗽等临床症状,对患者的生活质量、生命健康均造成严重影响^[1-2],因此如何对支气管哮喘展开有效的治疗是临床呼吸内科亟需解决的重大课题。孟鲁司特可有效抑制嗜酸性粒细胞、肥大细胞在内的多种细胞的释放,临床常用于治疗成人哮喘、过敏性鼻炎等呼吸系统疾病^[3]。核酪口服溶液是由酪蛋白水解物、核酸水解液、多种氨基酸与欧氏液组成的含糖制剂,主要用于慢性支气管炎、支气管哮喘的治疗^[4]。因此,本研究选取深圳仁合医院收治的76例支气管哮喘患者作为研究对象,采用核酪口服溶液联合孟鲁司特钠片治疗支气管哮喘,取得了满意的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年4月—2017年11月深圳仁合医院收治的76例支气管哮喘患者作为研究对象,其中男性患者41例,女性患者35例;年龄19~62岁,平均年龄(33.46±3.67)岁;病程0.8~7年,平均病程(2.28±0.35)年;轻度36例、中度31例、重度支气管哮喘9例。

纳入标准:(1)根据肺功能、血气指标检测等实验室检测结果,结合《支气管哮喘防治指南》^[5]中标准,确诊为支气管哮喘缓解期的患者;(2)年龄18~65岁的患者;(3)通过医院伦理委员会批准,患者知情同意,并同意参与本研究。

排除标准:(1)同时患有慢性支气管炎、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病等其他类型呼吸道疾病的患者;(2)同时患有晚期癌症、严重心脑血管疾病、严重肝肾损伤、严重精神疾病、严重免疫性疾病的患者;(3)参与本研究3个月内使用过其他方法进行治疗的患者;(4)药物过敏的患者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各38例。其中对照组男性20例,女性18例;年龄21~62岁,平均年龄(34.56±3.96)岁;病程1.3~7年,平均病程(2.35±0.37)年;轻度17例、中度16例、重度支气管哮喘5例。治疗组男性21例,女性17例;年龄19~59岁,平均年龄(33.14±3.43)岁;病程0.8~6年,平均病程(2.11±0.34)年;轻度19例、中度15例、重度支气管哮喘4例。两组患者的一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均进行常规治疗,如戒烟、合理增加营养、适当锻炼等。对照组口服孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司分包装,规格10 mg/片,产品批号2012022341、2013081209、2014091203、2015031209、2016071241),1片/次,1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服核酪口服溶液(上海旭东海普药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号2012031124、2013061298、2014021923、2015081391、2016101107),1支/次,3次/d。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 临床疗效判定标准^[6]

缓解:呼吸困难症状消失;哮鸣音消失;肺通气功能正常或恢复至治疗前水平;无效:未达到以上治疗标准者。

总有效率=缓解/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血气指标 治疗前后使用U-1型血气分析仪(美国安徽医用设备集团)分别检测两组患者血气指标,主要包括血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)和pH值。

1.4.2 肺功能指标 治疗前后使用CK-098型多功能肺功能检测仪(日本环岛医用器械社)检测两组患者肺功能指标,主要包括最大呼气流量(PEF)、

一秒用力呼气容积 (FEV₁)、呼气高峰流量 (PEFR) 和用力呼气量占用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)。

1.4.3 炎性因子 治疗前后, 分别取两组患者静脉血, 在 3 000 r/min 的条件下分离血清, 置于-80 °C 中保存待检测, 采用酶联免疫法检测炎性因子水平, 主要包括白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17 (IL-17)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)。

1.5 不良反应观察

治疗期间密切观察两组患者出现的不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行分析, 计数资料以百分数表示, 采用秩和检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组缓解 46 例, 总有效率为 80.7%; 治疗组缓解 53 例, 总有效率为 92.9%, 两组比较差

异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血气指标比较

治疗后, 两组 *p*O₂ 和 pH 值显著升高, *p*CO₂ 降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组血气指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 PEF、FEV₁、PEFR 和 FEV₁/FVC 均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组肺功能指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎性因子水平比较

治疗后, 两组患者 IL-8、IL-17、TIMP-1 和 MMP-9 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组炎性因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	<i>n</i> /例	缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	46	11	80.7
治疗	57	53	4	92.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者血气指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 2 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	观察时间	<i>p</i> O ₂ /(μ mol L ⁻¹)	<i>p</i> CO ₂ /(ng L ⁻¹)	pH 值
对照	治疗前	50.45 ± 5.18	77.17 ± 7.26	7.12 ± 0.09
	治疗后	62.45 ± 6.26*	63.21 ± 6.24*	7.28 ± 0.11*
治疗	治疗前	51.24 ± 5.12	76.78 ± 7.31	7.11 ± 0.08
	治疗后	72.45 ± 7.61* [▲]	52.45 ± 5.67* [▲]	7.39 ± 0.15* [▲]

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 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 3 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	观察时间	PEF/(L s ⁻¹)	FEV ₁ /L	PEFR/(L s ⁻¹)	FEV ₁ /FVC/%
对照	治疗前	4.32 ± 0.56	1.67 ± 0.17	1.26 ± 0.17	53.13 ± 5.75
	治疗后	5.42 ± 0.55*	2.24 ± 0.21*	2.73 ± 0.26*	58.21 ± 5.97*
治疗	治疗前	4.21 ± 0.53	1.70 ± 0.18	1.29 ± 0.18	53.45 ± 5.42
	治疗后	6.32 ± 0.69* [▲]	2.89 ± 0.27* [▲]	3.56 ± 0.34* [▲]	64.21 ± 6.53* [▲]

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)Table 4 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	观察时间	IL-8/(pg mL ⁻¹)	IL-17/(pg mL ⁻¹)	TIMP-1/(ng mL ⁻¹)	MMP-9/(ng mL ⁻¹)
对照	治疗前	71.79 ± 7.05	120.67 ± 9.56	262.67 ± 28.78	230.35 ± 28.56
	治疗后	51.68 ± 5.93*	56.89 ± 5.35*	142.14 ± 15.56*	143.67 ± 13.54*
治疗	治疗前	71.34 ± 7.56	119.32 ± 9.35	261.71 ± 27.45	231.67 ± 29.45
	治疗后	33.78 ± 3.94* [▲]	36.45 ± 3.78* [▲]	92.46 ± 8.21* [▲]	94.82 ± 8.21* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

所有患者治疗期间均未出现严重的不良反应。

3 讨论

支气管哮喘是由多类型细胞及细胞因子参与的慢性呼吸系统炎症性疾病, 可导致患者出现反复发作的咳嗽、气急、咳痰、胸闷、喘息等临床症状, 治疗不及时可导致呼吸衰竭等严重后果^[7]。近年来, 全球支气管哮喘的患病人数呈逐渐增加的趋势, 其发病率已高达 1%, 在年龄小于 6 岁的儿童人群中发病率则达到 3%。由此可见, 支气管哮喘已经成为影响人类生命健康的重要疾病之一^[8]。目前, 临床对于支气管哮喘的主要治疗药物包括茶碱、白三烯调节剂、糖皮质激素等, 尽管上述药物均具有一定的临床疗效, 但仍有部分患者症状控制不明显, 故还需要进一步的优化治疗^[9]。

核酪口服溶液为临床常用的复方制剂, 主要由酪蛋白水解物、核酸水解物、多种氨基酸、无机盐组成, 可促进激素的合成和释放, 对 IgE 所引起的过敏反应亦具有较好的缓解作用, 从而达到缓解支气管痉挛、阻断哮喘发生的目的, 临床常用于治疗慢性支气管炎、支气管哮喘^[10]。孟鲁司特是具有较强抑制活性的白三烯受体拮抗剂, 能够高选择性结合哮喘患者呼吸道中白三烯受体, 从而阻滞由于白三烯所导致的气道炎症反应, 主要用于哮喘、常年性过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎等疾病^[11-12]。因此, 本研究采用核酪口服溶液联合孟鲁司特治疗支气管哮喘, 期望为其优化治疗提供一定依据。本研究结果也表明, 治疗组的总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

PEF、FEV₁、PEFR 和 FEV₁/FVC 均是有效反映哮喘患者的肺部功能的经典指标, 对于评价多种呼吸道疾病治疗效果具有重要意义^[13]。哮喘患者由于肺功能下降、 pO_2 降低、 pCO_2 升高, 多表现为喘息、气促、胸闷、咳嗽、焦虑、紫绀等临床症状和

体征^[14]。治疗后, 两组患者血气指标均得到显著改善 ($P < 0.05$), 且治疗组改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肺功能指标均显著增高 ($P < 0.05$), 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

研究表明, IL-8 能够增加多种不同类型炎症介质的合成和释放, 从而加剧哮喘发作^[15]。IL-17 可活化中性粒细胞合成弹性蛋白酶, 从而影响哮喘患者的气道结构、肺部功能, 加速哮喘发展^[16]。MMP-9 由中性粒细胞、巨噬细胞分泌, 能够对哮喘患者的气道重塑作用产生一定的影响, 从而加剧患者的气道炎症损伤^[17]。TIMP-1 可加剧支气管基质蛋白的降解作用, 从而加剧呼吸道炎症反应^[18]。本研究结果表明, 治疗后治疗组炎症因子指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 提示核酪口服溶液可有效提高支气管哮喘的治疗效果, 改善患者机体炎症反应。

综上所述, 核酪口服溶液联合孟鲁司特钠片治疗支气管哮喘疗效较好, 可有效改善患者肺部功能, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴迪, 王珂. 支气管哮喘治疗现状及进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(4): 664-667.
- [2] 孙慧媛, 孙瑞华, 张秀艳, 等. 基于临床流行病学的支气管哮喘慢性持续期证候特征研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4494-4498.
- [3] 李草旋. 孟鲁司特联合布地奈德和特布他林治疗哮喘急性发作的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(10): 1225-1228.
- [4] 邓颖, 樊悦, 黄文慧, 等. 核酪口服液与黄芪合用治疗小儿反复呼吸道感染临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 552-553.
- [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(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案) [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(11): 817-822.

- [6] 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: 52-54.
- [7] 梅周芳, 吴宜. 支气管哮喘的药物治疗进展 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(8): 145-148.
- [8] 贺娟梅, 李小荣, 李复红. 支气管哮喘流行病学观察以及危险因素分析 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(12): 1224-1227.
- [9] 刘萍, 司继刚. 支气管哮喘临床治疗最新进展 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(2): 223-226.
- [10] 赵翠娟, 吴智凤, 朱珍. 核酪口服液联合葡萄糖酸锌预防小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(14): 1754-1755.
- [11] 钟慧, 洪建国. 半胱氨酰白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(19): 1492-1495.
- [12] 陆海英, 袁泉, 杨小东, 万小兵, 李斌. 孟鲁司特钠联合沙美特罗氟替卡松治疗支气管哮喘患者的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 828-831.
- [13] 黄小玲, 程锡芳, 陈超琳. 呼出气一氧化氮测定与肺功能检测在哮喘患者诊断中的临床应用观察 [J]. 吉林医学, 2017, 38(11): 2079-2080.
- [14] 张朝巍, 李杰. 噻托溴铵对重症哮喘患者肺功能和血气指标的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 158-158.
- [15] 陈太碧, 胡涛. 检测支气管哮喘患者多项指标变化的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(5): 941-943.
- [16] 古力鲜·马合木提, 李新, 张慧, 等. VEGF、ICAM-1、IL-13 及 IL-17 在慢阻肺、支气管哮喘及慢阻肺合并哮喘患者中的表达及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9): 1563-1566.
- [17] 朱洪, 覃西, 彭江龙, 等. 108 例支气管哮喘患者 MMP-9 和 TIMP-1 血清水平变化及相关性分析 [J]. 重庆医学, 2011, 40(25): 2560-2562.
- [18] 朱艳. 哮喘患者血浆 IL-13、LTB-4、MMP-9、TIMP-1 变化及临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(4): 429-431.