

孟鲁司特钠治疗儿童呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的临床评价

邓宇红, 李 莉

四川省广元市妇幼保健院 儿科, 四川 广元 628000

摘要: **目的** 评价孟鲁司特钠在呼吸道合胞病毒(RSV)感染的儿童毛细支气管炎治疗中的应用价值。**方法** 120例确诊RSV感染性毛细支气管炎的患儿随机分为2组, 对照组和治疗组各60例。对照组采用常规疗法, 治疗组在对照组基础上加用孟鲁司特钠5 mg/次、口服1次/d, 比较治疗7 d后两组的疗效及预后。**结果** 治疗组患儿的咳嗽消失时间、喘憋消失时间、呼吸困难消失时间、肺部湿罗音消失时间、住院时间均显著的低于对照组($P<0.01$)。治疗第3、7天两组患儿的尿白三烯E4(LTE4)、血清半胱氨酸白三烯(CysLTS)、血氧饱和度(TcSaO₂)均较治疗前显著好转($P<0.05$), 且治疗组优于对照组($P<0.05$)。治疗第7天治疗组患儿的临床有效率为95%, 显著高于对照组的83.33%($P<0.05$); 治疗组的复发率为3.33%, 显著低于对照组的13.33%($P<0.05$)。**结论** 孟鲁司特钠结合常规疗法治疗RSV毛细支气管炎具有缩短治疗时间、尽快缓解临床症状, 改善LTE4、CysLTS炎症因子的作用, 从而有效提高临床疗效。

关键词: 呼吸机; 辅助治疗; 小儿重症毛细支气管炎; 临床疗效

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)06-0664-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.017

Effect of montelukast on clinical symptoms and prognosis of RSV in children with bronchiolitis

DENG Yu-hong, LI Li

Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Guangyuan City, Guangyuan 628000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the application value of montelukast sodium in the treatment of bronchiolitis infection induced by respiratory syncytial virus (RSV). **Methods** The confirmed RSV infection bronchiolitis children (120 cases) were randomly divided into control ($n = 60$) and treatment ($n = 60$) groups. The patients in the control group were given conventional therapy, while the patients in the treatment group were administered with montelukast sodium, *po* 5 mg/time, 1 time/d, after 5 d the treatment effects of two groups were compared. **Results** The disappeared time of cough, wheezing disappearance time, breathing difficulties disappearance time and lung wet rales disappearance time, hospitalization time in treatment group were significantly lower than those of normal group ($P<0.01$) in children. LTE4, serum CysLTS, and TcSaO₂ were significantly improved in days 3 and 7 in two groups after treatment, compared with those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was significantly better than the conventional group ($P<0.05$). The clinical effective rate of treatment group was 95%, significantly higher than that of the conventional group (83.33%, $P<0.05$), and the recurrence rate was 3.33% in the treatment group was significantly lower than that in the conventional group (13.33%, $P<0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with conventional therapy in the treatment of RSV bronchiolitis has shorter treatment time, relieves the clinical symptoms as soon as possible, and improves LTE4, CysLTS role of cytokines, which can effectively improve the clinical efficacy.

Key words: Ventilator; adjuvant therapy; children with severe bronchiolitis; clinical effect

毛细支气管炎是儿科婴幼儿呼吸道疾病, 好发于冬季, 呼吸道合胞病毒(RSV)是其主要病原菌, 约占80.0%^[1]。患儿会出现咳嗽、低热、喘憋、呼吸不畅等临床症状, 严重影响患儿的身体健康。临

床中的常规疗法可短期内缓解病症, 但复发率较高, 对尿白三烯E4(LTE4)、血清半胱氨酸白三烯(CysLTS)水平的改善效果不显著。孟鲁司特钠是一种CysLTS特异性受体阻滞剂, 相关文献表明^[2],

收稿日期: 2015-07-02

作者简介: 邓宇红(1976—), 主治医师, 研究方向为儿科临床。Tel: 13826175885 E-mail: wan965351030@163.com

该药物可以阻断 CysLTS 与其 I 型受体结合而发挥抗炎作用,但在 RSV 毛细支气管炎治疗方面的报道较少。本研究对本院确诊的 60 例 RSV 感染性毛细支气管炎患儿实施孟鲁司特钠治疗,并与 60 例实施常规疗法的患儿进行对比,评价其临床疗效,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

四川省广元市妇幼保健院儿科 2012 年 2 月—2014 年 8 月收治的 120 例 RSV 感染的毛细支气管炎作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,各 60 例。对照组患儿男 34 例、女 26 例,年龄 6~12 个月,平均年龄 (7.4 ± 2.8) 个月,病程 3~9 d、平均病程 (4.8 ± 2.6) d。治疗组男 28 例、女 32 例,年龄 6~12 个月、平均年龄 (8.4 ± 2.7) 个月,病程 27 d、平均 (4.2 ± 2.0) d。两组患儿的一般资料差异不显著,具有可比性。

纳入标准^[3]:所有患儿的诊断均符合《褚福堂使用儿科学》中关于小儿毛细支气管炎的诊断标准;均为首次发病,经鼻咽分泌物定性检测确诊;患儿表现为阵发性咳嗽、喘憋、气促、心率增快、烦躁不安、口唇发绀、体温升高、三凹征等临床症状;胸片检查可见双肺野纹理增粗、片状阴影;肺部听诊可以闻及湿罗音及哮鸣音;均取得患儿监护人的知情同意并签署知情同意书。

排除标准:先心病、肺结核、气管异物、支气管发育不良、免疫缺陷、肾功能衰竭、电解质紊乱、神经系统疾病、哮喘持续发作期患儿、最治疗药物有严重过敏反应的患儿。

1.2 治疗方法

对照组患儿给予吸氧、止咳化痰、补液、抗感染等常规治疗,吸入福莫特罗粉/布地奈德吸入剂(阿斯利康制药有限公司产品,规格 160:4.5 μg /吸,60 吸/支,产品批号 1008451),1 次/d,1 喷/次,12 μg /喷。治疗组患儿在对照组基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司产品,规格 5 mg/片,产品批号 20120364),口服 5 mg/次,

1 次/d。两组均治疗 7 d,治疗结束后均随访 3 个月。

1.3 检测方法

分别于治疗前 1 天、治疗第 3、7 天 8:00 采集所有患儿的空腹静脉血 5 mL,常规离心 10 min,2 500 r/min,分离血清于 -20°C 的低温保存待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测经皮血氧饱和度(TcSaO_2)、LTE4、CysLTS,试剂盒购自上海易博生物技术有限公司,PUZS-300 全自动生化分析仪(北京普天新桥技术有限公司产品)。

1.4 观察指标及疗效判定

观察两组患儿治疗过程中咳嗽消失时间、喘憋消失时间、呼吸困难消失时间、肺部湿罗音消失时间、住院时间;比较两组患儿治疗前与治疗第 3、7 天的尿 LTE4、血清 CysLTS、 TcSaO_2 测定值的变化情况;治疗 7 d 后两组患儿的临床疗效及治疗结束 3 个月后患儿的复发情况。

临床疗效判定^[4]:治疗后气喘、咳嗽等症状明显减轻,呼吸平稳,肺部湿罗音及三凹征消失,无喘憋发生,为显效;治疗后气喘、咳嗽等症状缓解,偶有喘憋发生。肺部湿罗音及三凹征减轻,为有效;治疗后临床症状、体征无任何变化或加重,喘憋加重,为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 不良反应

观察患儿用药后是否出现黄疸、呕吐、皮疹、哭闹不安以及腹泻等不良反应。

1.6 统计学处理

数据用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,临床症状的缓解时间、生化指标组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用配对 t 检验;临床有效率及复发率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床症状缓解时间

治疗组患儿的咳嗽消失时间、喘憋消失时间、呼吸困难消失时间、肺部湿罗音消失时间、住院时间均显著的低于对照组患儿 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患儿临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

Table 1 Comparison on clinical symptoms of two groups of children ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	咳嗽消失时间/d	喘憋消失时间/d	住院时间/d	呼吸困难消失时间/d	湿罗音消失时间/d
对照	3.9 ± 0.6	4.6 ± 0.8	9.7 ± 2.2	2.0 ± 0.7	7.5 ± 1.2
治疗	$3.2 \pm 0.7^{##}$	$3.8 \pm 0.9^{##}$	$8.5 \pm 1.8^{##}$	$1.5 \pm 0.5^{##}$	$6.3 \pm 0.9^{##}$

与对照组比较: $^{##}P < 0.01$

$^{##}P < 0.01$ vs control group

2.2 尿 LTE4、血清 CysLTS、TcSaO₂ 值变化

治疗前治疗组和对照组的尿 LTE4、血清 CysLTS、TcSaO₂ 测定值比较差异无统计学意义, 治疗组好转较对照组更加显著 ($P<0.05$); 治疗第 3、7 天两组患儿的尿 LTE4、血清 CysLTS、TcSaO₂ 测定值较治疗前均显著好转 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 治疗转归、预后情况

治疗组患儿治疗 7 d 后的临床有效率为 95%, 显著的高于对照组的 83.33% ($P<0.05$); 两组患儿

治疗结束后 3 个月, 治疗组的复发率为 3.33%, 显著低于对照组的 13.33% ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应

治疗组有 4 例 (6.7%) 发生不良反应, 其中黄疸 1 例、皮疹 1 例、哭闹不安 2 例; 对照组 3 例 (5.0%) 发生不良反应, 其中黄疸 1 例、皮疹 2 例。两组电解质、血常规与肝肾功能均无明显变化, 不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。

表 2 两组患儿治疗前后的尿 LTE4、血清 CysLTS、TcSaO₂ 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

Table 2 Comparison on urine LTE4, serum CysLTS, and TcSaO₂ between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	观察时间	LTE4/(ng·mL ⁻¹)	CysLTS/(ng·mL ⁻¹)	TcSaO ₂ /%
对照	治疗前	119.6±11.6	60.2±8.0	0.916±0.022
	治疗第 3 d	87.3±9.5*	55.3±6.2*	0.930±0.015*
	治疗第 7 d	72.5±8.3*	49.1±7.4*	0.947±0.018*
治疗	治疗前	120.8±11.4	61.3±8.2	0.913±0.024
	治疗第 3 d	78.9±8.7* [#]	48.1±6.5* [#]	0.941±0.017* [#]
	治疗第 7 d	61.4±9.2* [#]	42.1±5.9* [#]	0.955±0.016* [#]

与对照组同期比较: * $P<0.05$, 与同组治疗前比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group at same time, * $P<0.05$ vs same group before treatment

表 3 两组患儿的临床疗效及复发率比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy and recurrence rate between two groups of children

组别	n /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	复发率/%
对照	60	21	29	10	83.33	13.33
治疗	60	30	27	3	95.00 [#]	3.33 [#]

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

毛细支气管炎是小儿较常见的疾病之一, 全年均可患病, 且以冬春季较多。据统计得出^[5], 该病在我国住院儿童总数中的比例为 24%~56%, 同时也是 3 岁以下住院患儿最常见的死亡因素。毛细支气管炎的发病机制为呼吸道合胞病毒 (RSV) 所致。患儿会出现气道高反应特征, 即阵发性咳嗽、喘憋、肺部喘鸣音。血清半胱氨酸白三烯 (CysLTS) 是气道炎症反应中的关键性介质, 也是经 5-脂氧合酶作用于花生四烯酸的代谢物。该物质会引发支气管平滑肌收缩, 增加气道黏液分泌, 促进炎症细胞聚集与气道重塑^[6]。尿白三烯 E4 (LTE4) 是患儿机体内 CysLTS 的代谢产物, 且极易检测, 可有效评价 CysLTS 水平与病情程度。目前, 国内外对 RSV 感染的毛细支气管炎治疗无统一方案^[7]。临床多采用

抗生素抗感染药物以及止咳平喘等对症处理的常规方法, 可短期内缓解患儿病症, 但远期疗效有限, 且极易复发。近年来, 随着对 CysLTS 与支气管炎的研究深入, 孟鲁司特钠作为一种 CysLTS 特异性受体阻滞剂获得临床重要, 因此本研究选择该药物进行治疗并评价其临床疗效。

孟鲁司特钠是一种新型的非甾体类抗炎药, 与 CysLT 受体具有高度的亲和性与选择性, 可以阻断 CysLT 与受体相结合, 抑制其在毛细支气管炎气道中的生物学作用, 扩张支气管平滑肌, 控制气道变态反应性炎症^[8]。孟鲁司特钠还可以抑制多种炎症介质与细胞因子释放, 减轻黏液对呼吸道黏膜的刺激, 控制支气管平滑肌细胞增生, 减少炎症细胞在肺组织的浸润, 降低气道的炎症反应, 防止气道重塑作用^[9-10]。患儿口服孟鲁司特钠后 2 h 会达到血药

浓度高峰,其生物利用度为73%,且药物代谢全部由胆汁排泄,对机体无影响^[11]。孟鲁司特钠为嚼服给药,无需要配合呼吸技巧,对支气管的刺激小,不需要患儿刻意配合,患儿用药的依从性良好^[12]。本研究结果显示,治疗组患儿的咳嗽消失时间、喘息消失时间、呼吸困难消失时间、肺部湿罗音消失时间、住院时间均显著的低于常规组患儿,且治疗后第3、7d治疗组患儿的尿LTE4、血清CysLTS、TeSaO₂测定值均好转于常规组($P<0.05$)。这说明孟鲁司特钠可以有效抑制RSV增殖,降低机体炎症反应,减轻肺泡渗出与间质水肿,降低毛细血管的通透性与气道高反应,保持呼吸道通畅。本研究还发现,治疗组患儿治疗7d后的临床有效率为95%,显著的高于常规组的83.33%;两组患儿治疗结束后均随访3个月,治疗组的复发率为3.33%显著低于常规组的13.33%($P<0.05$)。这表明RSV感染的毛细支气管炎患儿应用孟鲁司特钠的临床疗效显著性优越于常规疗法,改善LTE4、CysLTS因子水平,缓解呼吸道RSV感染与反复咳嗽、喘息等症状,这一结果与相关文献的报道相一致^[13]。目前临床上对孟鲁司特钠的应用已比较广泛,且相关报道较多,但是其均为一个或两个方面对其进行描述和记录。而本次临床观察不仅对临床疗效、预后进行了分析,还对患儿尿、血清的检验指标进行分析,进一步证明该药有助于防止肺功能下降,减轻持续性呼吸道高反应性,达到平喘止咳的效果。

综上所述,孟鲁司特钠结合常规疗法治疗RSV毛细支气管炎患儿具有显著性临床疗效,且具有缩短治疗时间、尽快缓解临床症状,改善LTE4、CysLTS炎症因子的作用,加强患儿机体免疫力,抵抗病毒,值得临床应用。

参考文献

- [1] 李华芳. 孟鲁司特钠联合氨溴特罗治疗小儿喘息性支气管炎临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(20): 4610-4611.
- [2] 王秀芳, 韩桂珍, 王晓玲, 等. 孟鲁司特钠咀嚼片治疗婴儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 14(1): 49-50.
- [3] 李佳曦, 汪受传, 徐建亚, 等. 金欣口服液含药血清对呼吸道合胞病毒感染 RAW264.7 细胞 Toll 样受体 3 表达的调控作用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1646-1649.
- [4] 吕文丽, 吕 银, 谷 燕. 80 例孟鲁斯特钠联合沙丁胺醇治疗毛细支气管炎的临床观察 [J]. 哈尔滨医药, 2013, 33(2): 107-108.
- [5] Villenave R, Thavagnanam S, Sarlang S, *et al.* *In vitro* modeling of respiratory syncytial virus infection of pediatric bronchial epithelium, the primary target of infection *in vivo* [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2012, 109(13): 5040-5045.
- [6] 李 宾, 吴福玲, 冯学斌, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎与支气管哮喘的相关性研究 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2): 116-119.
- [7] 梁静玲, 曹 虹, 马 雁, 等. 孟鲁司特钠佐治呼吸道合胞病毒毛细支气管炎疗效观察 [J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(2): 18-20.
- [8] 李 宾, 吴福玲, 冯学斌, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞与 Th17 细胞功能变化及意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 426-428.
- [9] 赵 凯, 陈迎春, 何丽萍, 等. 孟鲁司特钠口服治疗毛细支气管炎近期疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2012, 10(9): 1339-1340.
- [10] 谢坤霞, 冯 娜, 薛峥峰. 孟鲁司特钠咀嚼片治疗小儿支气管哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 915-918.
- [11] 李 瑶, 邹 萍, 李国兴. 孟鲁司特钠辅助治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 6(1): 12-13.
- [12] 李 娟. 孟鲁司特钠治疗小儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 24(1): 27-28.
- [13] 梁静玲, 曹 虹, 马 雁, 等. 孟鲁司特钠佐治呼吸道合胞病毒毛细支气管炎疗效观察 [J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(2): 18-20.