

## 孟鲁司特对儿童支气管哮喘肺功能及炎症因子水平的影响

刘调侠, 李延琴

铜川市妇幼保健院 儿科, 陕西 铜川 727007

**摘要:** 目的 研究孟鲁司特对儿童支气管哮喘的临床疗效、肺功能及炎症因子水平的影响。方法 选择2014年9月—2016年3月在铜川市妇幼保健院进行诊治的支气管哮喘患儿124例, 随机分为观察组与对照组, 每组62例。对照组给予常规吸入激素治疗, 观察组在对照组基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片。治疗3个月后, 观察两组的疗效, 进行日夜间症状评分, 用酶联免疫吸附法测定血清中白介素(IL)-6、IL-8、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的水平, 用肺功能测试仪检测肺功能。结果 观察组的有效率为88.71%, 明显高于对照组的62.90% ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组患儿的日夜间症状评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组降低更为明显 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组患儿的呼气流量峰值(PEF)、一秒钟用力呼气量(FEV1)、50%肺活量最大呼气流速( $V_{50}$ )与25%肺活量最大呼气流速( $V_{25}$ )均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组升高更为明显 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组患儿的IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组降低更为明显 ( $P < 0.05$ )。结论 孟鲁司特对儿童支气管哮喘具有较好的临床疗效, 能明显改善患儿的日夜间症状和肺功能, 并降低IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B水平。

**关键词:** 孟鲁司特; 支气管哮喘; 临床疗效; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)06-1016-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.019

## Effect of Montelukast on pulmonary function, IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B in children with bronchial asthma

LIU Diao-xia, LI Yan-qin

Pediatrics Department, Tongchuan Maternal and Child Health Hospital, Tongchuan 727007, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Montelukast on pulmonary function, IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B in children with bronchial asthma. **Methods** Totally 124 cases of patients with bronchial asthma who were treated in Tongchuan Maternal and Child Health Hospital from September 2014 to March 2016 were selected and divided into two groups randomly. The patients in control group were treated with regular inhaled corticosteroid therapy, and the patients in observation group were treated with Montelukast based on the treatment of control group. After treatment for 3 months, the curative effects, day and night symptom scores, pulmonary functions, IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B of two groups were observed. **Results** The effective rate of observation group was 88.71% (55/62), significantly higher than that of control group (62.90%, 39/62) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the day and night symptom scores of two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group decreased more significantly ( $P < 0.05$ ); The PEF%, FEV1%,  $V_{50}$ , and  $V_{25}$  of two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the observation group increased more significantly ( $P < 0.05$ ); IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B of two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the observation group decreased more significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Montelukast has good curative effect on children with bronchial asthma, and can improve the day and night symptom and pulmonary function and reduce the levels of IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B.

**Keywords:** Montelukast; clinical effect; bronchial asthma; pulmonary function; inflammatory factors

支气管哮喘以气流受限、气道重塑为主要特征, 是由中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞、肥大细胞等多种炎性细胞及多种黏附分子、趋化因子、细胞因子共同参与的气道慢性炎症性疾病, 在儿童

中较为常见<sup>[1-2]</sup>。支气管哮喘的发病机制较为复杂, 气管慢性炎症被认为是其发病的本质<sup>[3]</sup>。孟鲁司特作为一种白三烯受体拮抗剂, 对支气管哮喘的疗效确切<sup>[4]</sup>, 但其改善儿童支气管哮喘是否与炎症因子

收稿日期: 2016-06-01

作者简介: 刘调侠(1979—), 在职研究生, 主治医师, 研究方向为小儿内科学。Tel: 15609193979 E-mail: liudiao\_xia\_3979@163.com

白介素 (IL) -6、IL-8、核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 有关, 目前国内外的相关研究较为少见。本研究主要探讨了孟鲁司特对儿童支气管哮喘的临床疗效、肺功能及 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

124 例支气管哮喘患儿来自铜川市妇幼保健院 2014 年 9 月—2016 年 3 月, 均符合儿童支气管哮喘的诊断标准<sup>[5]</sup>, 排除合并有气管异物、先天性心肺疾病、肺结核、就诊 1 月前服用过  $\beta$ -受体激动剂和糖皮质激素的患儿。根据就诊先后顺序编号, 采用奇偶数法随机分为两组。观察组 62 例, 男 33 例, 女 29 例; 年龄 6~13 岁, 平均 (10.53 $\pm$ 6.12) 岁; 体质量平均 (33.21 $\pm$ 5.75) kg。对照组 62 例, 男 32 例, 女 30 例; 年龄 6~12 岁, 平均 (11.25 $\pm$ 5.98) 岁; 体质量平均 (34.13 $\pm$ 4.62) kg。本研究获得本院伦理委员会的批准, 所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组给予止咳化痰、吸氧、抗感染、补液、布地奈德雾化治疗。观察组在对照组治疗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生产, 规格 5 mg, 批号 20130070), 每次 5 mg, 每晚 1 次。均治疗 2 周。

### 1.3 观察指标

用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清中 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 的量, ELISA 检测试剂盒购自武汉博士德公司, 板内板间变异系数 < 10%, 检测灵敏度为 4 pg/mL, 严格按照说明书进行操作。

采用意大利 COSMED PFT4 型肺功能测试仪, 检测两组患儿的肺功能指标: 呼气流量峰值 (PEF)、一秒钟用力呼气量 (FEV1)、50% 肺活量最大呼气流速 ( $V_{50}$ ) 与 25% 肺活量最大呼气流速 ( $V_{25}$ ), 并用实测值/预计值的百分比值表示。

进行日夜间症状评分<sup>[4]</sup>, 日间症状评分标准: 无胸闷、咳嗽、呼吸困难和气喘等临床表现为 0 分;

上述临床表现较为轻微为 1 分; 上述临床表现较为频繁且严重为 2 分; 上述临床表现持续存在, 影响了日常活动。夜间症状评分标准: 0 无胸闷、咳嗽、呼吸困难和气喘等临床表现为 0 分; 夜间出现 1 次早醒或憋醒为 1 分; 出现超过 2 次早醒或憋醒为 2 分; 较为频繁的出现早醒或憋醒为 3 分; 失眠为 4 分。

### 1.4 疗效判断标准<sup>[5]</sup>

显效为气喘、胸闷、咳嗽等症状消失或程度减轻, 不影响休息或活动, 双肺哮鸣音消失; 有效为用药后气喘、胸闷等症状减轻, 间断咳嗽, 不影响休息和睡眠, 双肺散在哮鸣音; 无效为治疗后气喘、胸闷、咳嗽、肺部哮鸣音等症状无好转甚至加重。

$$\text{有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS15.00 软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间对比用  $t$  检验, 组内对比用方差分析, 组间率的比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组的有效率为 88.71%, 明显高于对照组的 62.90% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组日夜间症状评分比较

治疗后, 两组患儿的日夜间症状评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肺功能测试评分比较

治疗后, 两组患儿的 PEF、FEV1、 $V_{50}$  和  $V_{25}$  均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组患儿的 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组明显低与对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应情况

两组均未发现明显不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	62	16	23	23	62.90
观察	62	21	34	7	88.71*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组日夜间症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of day and night 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	62	2.83±0.62	1.62±0.54 <sup>#</sup>	3.39±0.85	2.15±0.53 <sup>#</sup>
观察	62	2.75±0.51	0.91±0.35 <sup>#*</sup>	3.45±0.96	0.83±0.21 <sup>#*</sup>

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

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

表3 肺功能测试评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of pulmonary function test scores ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PEF/%	PEV1/%	V <sub>50</sub> /%	V <sub>25</sub> /%
对照	62	治疗前	62.46±15.27	56.32±9.45	45.96±13.18	33.45±11.56
		治疗后	71.23±12.96 <sup>#</sup>	67.25±15.98 <sup>#</sup>	55.92±16.91 <sup>#</sup>	42.19±13.28 <sup>#</sup>
观察	62	治疗前	60.35±13.58	58.19±7.53	43.16±12.38	32.93±12.45
		治疗后	90.56±21.03 <sup>#*</sup>	93.05±6.52 <sup>#*</sup>	82.56±19.01 <sup>#*</sup>	77.12±16.23 <sup>#*</sup>

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

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

表4 两组细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-8/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NF- $\kappa$ B/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	62	治疗前	139.76±14.39	122.45±12.39	72.56±5.42
		治疗后	95.42±12.38 <sup>#</sup>	85.39±13.42 <sup>#</sup>	43.58±5.16 <sup>#</sup>
观察	62	治疗前	138.42±15.42	121.54±13.96	73.62±4.58
		治疗后	76.45±11.23 <sup>#*</sup>	68.12±12.35 <sup>#*</sup>	32.43±3.56 <sup>#*</sup>

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

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

### 3 讨论

支气管哮喘是我国较为常见的慢性气道炎症性疾病,近年来其发病率呈明显上升的趋势,其主要特征为气道慢性炎症、气道重塑和气道高反应性<sup>[6-7]</sup>。儿童的发病率较高,是最常见的造成儿童慢性咳嗽的疾病之一,对儿童的身心健康造成严重危害。白三烯受体拮抗剂能降低血管通透性,减轻支气管黏膜水肿,舒张支气管平滑肌,降低炎症细胞的浸润,具有改善肺功能及减少支气管哮喘的临床症状发作,逐渐受到临床关注<sup>[8-9]</sup>。而孟鲁司特作为一种强效选择性半胱氨酸白三烯受体拮抗剂,能和支气管平滑肌部位受体特异性结合,且对 $\beta_2$ 受体激动剂有增效作用,从而发挥降低气道高反应性,减轻气道痉挛,改善肺功能,控制支气管哮喘临床症状的作用<sup>[10]</sup>。孟鲁司特在许多疾病如特发性肺纤维化、病毒性毛细支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、闭塞性细支气管炎、鼻息肉、中耳炎、过敏性结膜炎、

应激性肠综合征、过敏性皮炎、胰腺炎等多种疾病的治疗中均发挥重要作用<sup>[11]</sup>。

IL-6和IL-8是目前研究较多且与支气管哮喘的发生、发展密切相关的炎症因子。IL-6能促进B细胞分化产生IgG及IgE,在支气管哮喘的发病过程中发挥着重要的作用。IL-8主要由肺泡巨噬细胞、支气管上皮细胞、嗜酸性粒细胞及肥大细胞分泌,可以激活嗜中性粒细胞的释放,从而引发机体局部炎症反应;还能促进嗜酸性粒细胞在气道黏膜的浸润和聚集,进而激活嗜酸性粒细胞释放嗜酸细胞阳离子蛋白,导致气道反应性的增高及哮喘的发作<sup>[12]</sup>。NF- $\kappa$ B作为哮喘发生、发展的重要调控因子,是广泛存在于胞浆的对氧化还原较为敏感的转录因子,能调节多种炎症因子的表达。研究发现,孟鲁司特能促进淋巴细胞的凋亡,对气道淋巴细胞NF- $\kappa$ B的激活进行抑制,进而阻滞支气管哮喘的气道炎症反应<sup>[13]</sup>。

本研究发现,观察组的有效率为 88.71%,明显高于对照组的 62.90% ( $P<0.05$ );提示孟鲁司特对儿童支气管哮喘具有较好的临床疗效。治疗后,两组患儿的日夜间症状评分均明显降低 ( $P<0.05$ ),且观察组降低更为明显 ( $P<0.05$ );治疗后,两组患儿的 PEF、FEV<sub>1</sub>、V<sub>50</sub>和 V<sub>25</sub>均明显升高 ( $P<0.05$ ),且观察组升高更为明显 ( $P<0.05$ );提示孟鲁司特可以明显改善患儿的日夜间症状和肺功能,对促进支气管哮喘患儿的康复、提高其生活质量具有重要的临床价值。治疗后,两组患儿的 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 水平均明显降低 ( $P<0.05$ ),且观察组降低更为明显 ( $P<0.05$ );提示孟鲁司特能有效抑制炎症细胞因子 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 的释放,孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的作用与其纠正炎症因子水平的异常密切相关。推测其机制可能为孟鲁司特通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,进而减少 IL-6 和 IL-8 的释放产生。

综上所述,孟鲁司特对儿童支气管哮喘具有较好的临床疗效,能明显改善患儿的日夜间症状和肺功能,并降低 IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B 水平。

#### 参考文献

- [1] Thomas S Y, Lilly C M, Luster A D. Invariant natural killer T cells in bronchial asthma [J]. *New Engl J Med*, 2006, 354(24): 2613-2615.
- [2] Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal A N, et al. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations [J]. *Lung India*, 2015, 32(5):3-42.
- [3] Julius A G I, Charles A, Samuel N E, et al. Nutraceutical with Anti-Inflammatory Activity for the Management of Airway Remodeling in Bronchial Asthma: Var. Crenata (Andr.) Cuf Leaf Extract [J]. *Pharmacol Pharm*, 2014, 5(3): 250-261.
- [4] 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.
- [5] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组.小儿支气管哮喘中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 120-127.
- [6] Jesenak M, Babusikova E, Evinova A, et al. Val66Met polymorphism in the BDNF gene in children with bronchial asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 50(7):631-637.
- [7] Young-Soo L, Hyo-Jeong C, Hye-Soo Y, et al. A case of IgG4-related disease with bronchial asthma and chronic rhinosinusitis in Korea [J]. *J Kor Med Sci*, 2014, 29(4):599-603.
- [8] Karimova M. P10 - Antileukotriene treatment in children with bronchial asthma and allergic rhinitis [J]. *Clin Transl All*, 2014, 4(Suppl 1): P65-P65.
- [9] Macdonald C A, Bushnell E A C, Gauld J W, et al. The catalytic formation of leukotriene C4: a critical step in inflammatory processes [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, 16(30):16284-16289.
- [10] 邓宇红,李莉.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 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(6): 664-667.
- [11] Patel B, Gupta N, Ahsan F. Aerosolized montelukast polymeric particles-an alternative to oral montelukast-alleviate symptoms of asthma in a rodent model [J]. *Pharmaceut Res*, 2014, 31(11):3095-3105.
- [12] Shishimorov I, Perminov A, Gorbunov V. P56 - Control of allergic inflammation and erythrocytes magnesium level in children with bronchial asthma [J]. *Clin Transl All*, 2014, 4(Suppl 1):1-3.
- [13] Lajqi N, Ilazi A, Kastrati B, et al. Comparison of glucocorticoid (budesonide) and antileukotriene (montelukast) effect in patients with bronchial asthma determined with body plethysmography [J]. *Acta Inform Med*, 2015, 23(6): 347.