

孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对炎症因子的影响

梁彩艳, 王加朋*

陕西省渭南市妇幼保健院 儿科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探讨孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对炎症因子的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月渭南市妇幼保健院儿科收治的咳嗽变异性哮喘患者 120 例, 随机平均分配为观察组和对照组, 对照组仅给予沙丁胺醇气雾剂治疗, 观察组给予孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗。比较两组患者的临床疗效、患者肺功能恢复情况以及血清中炎症因子变化情况。**结果** 治疗 2 个月后, 对照组和观察组的有效率分别为 73.3% 和 96.7%, 观察组的有效率明显高于对照组, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者 FEV1、FEV1/FVC 等肺功能相关的指标无统计学差异。治疗后, 两组患者 FEV1、FEV1/FVC 均显著升高, 与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$); 且观察组明显高于对照组, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清 IL-6、TNF- α 水平无显著差异; 治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$); 且观察组患者治疗血清 IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 采用孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘安全有效, 可显著改善患者肺功能并降低炎症因子水平。

关键词: 孟鲁司特; 沙丁胺醇气雾剂; 咳嗽变异性哮喘; 炎症因子

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 04-0533-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.019

Effect and influence on inflammatory factors of montelukast combined with salbutamol aerosol in treatment of cough variant asthma

LIANG Cai-yan, WANG Jia-peng

Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Weinan City, Weinan 714000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect and influence on inflammatory factors of salbutamol aerosol combined with montelukast in treatment of cough variant asthma. **Methods** From Jan 2015 to Jan 2016, 120 cases of cough variant asthma in our hospital were selected as the subjects. They were randomly and equally divided into 2 groups: control group ($n = 60$) were treated with salbutamol aerosol, and observation group were treated with salbutamol aerosol and montelukast. The clinical effects, the pulmonary function and the serum inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After 2 months of treatment, the effective rate of the control group and the observation group were 73.3% and 96.7% respectively, there was statistical differences between two groups ($P < 0.05$). The FEV1 and FEV1/FVC of both groups showed remarkable increase. The FEV1, FEV1/FVC of observation group were (2.21 ± 0.17) L, (66.10 ± 4.46)%, and the FEV1, FEV1/FVC of control group (1.82 ± 0.11) L, (52.48 ± 3.34)%. The difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The IL-6 and TNF- α of both groups showed remarkable decrease. IL-6 and TNF- α in observation group were significantly lower than those of control group (14.58 ± 2.90 vs. 20.87 ± 3.26 , $P < 0.05$; 0.59 ± 0.12 vs. 0.97 ± 0.15 , $P < 0.05$). **Conclusion** The use of montelukast combined with salbutamol aerosol in the treatment of cough variant asthma was safe and effective, and could significantly improve pulmonary function and reduce inflammatory factor.

Key words: montelukast; salbutamol aerosol; cough variant asthma; inflammatory factors

收稿日期: 2017-01-09

作者简介: 梁彩艳 (1979—), 女, 陕西吴起人, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科呼吸疾病。

Tel: 15091681713 E-mail: liangcaiyan_197909@medarticleonline.com

*通信作者 王加朋 (1976—), 男, 陕西富平人, 本科, 副主任医师, 研究方向为小儿神经及重症。

E-mail: wangjiapeng_1976@medarticleonline.com

咳嗽变异性哮喘 (Cough Variant Asthma, CVA) 是一种特殊的哮喘类型, 主要的临床特征是慢性或持续性咳嗽^[1], 是由多种炎症细胞以及炎症介质共同参与引发的慢性气道炎症性疾病, 存在可逆性气流受限以及气道高反应性的特点。CVA 具有临床隐匿性, 且变异性缺乏特异性, 因此在临床诊断中极易出现误诊、漏诊等状况, 耽误治疗的时机进而有部分患者发展成为典型性哮喘^[2-3]。据统计, 我国哮喘的发病率为 0.9%~1.6%, 其中患 CVA 的比例约为 1/4^[4]。目前, 治疗 CVA 主要是采用抗生素、糖皮质激素、扩张剂以及拮抗剂等。但长期使用抗生素, 患者会产生耐药性, 治疗效果欠佳。过多使用糖皮质激素会使患者产生糖皮质激素依赖, 不利于身体康复。有关研究表明, 在哮喘疾病发病的各种炎症介质中, 白三烯发挥重要作用^[5]。孟鲁司特是一种选择性白三烯受体拮抗剂, 可有效预防和抑制炎症物质的产生^[6]。沙丁胺醇气雾剂是 β_2 肾上腺素能扩张剂, 可用来治疗可逆性气道阻塞性疾病^[7]。因此, 本研究探讨和分析孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗 CVA 的疗效, 并观察其对血清中炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月到渭南市妇幼保健院治疗的 CVA 患者 120 例作为研究对象。纳入标准: (1) 符合中华中医药学会儿科分会临床评价学组的《小儿支气管哮喘中药新药临床试验设计与评价技术指南》中制定的关于 CVA 的诊断标准^[8]; (2) 有超过 8 周的慢性咳嗽, 并伴有比较明显的夜间咳嗽; (3) 支气管扩张剂治疗有效; (4) 支气管激发试验呈阳性。排除标准: (1) 伴有严重的心、肝、肾等器官功能障碍的患者; (2) 患有精神疾病的患者; (3) 患严重免疫性疾病的患者或伴有全身性感染的患者; (4) 近 3 个月接受过激素类等药物治疗的患者。按随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组。对照组患者 60 例, 男 32 例, 女 28 例, 年龄 6 个月~14 岁, 平均年龄 (8.4±0.6) 岁; 病程 4~18 个月, 平均病程为 (7.5±1.1) 个月。观察组患者 60 例, 男 36 例, 女 24 例, 年龄 8 月~14 岁, 平均年龄 (7.2±1.2) 岁, 病程 3~20 个月, 平均病程 (8.0±1.3) 个月。两组患者的基本情况无显著差异, 具有可比性, 均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组给予万托林气雾剂 (葛兰素史克制药有限公司, 规格 100 mg, 批号 140815), 使用方法为喷雾吸入。每次吸入 100~200 μ g, 即 1~2 喷, 必要时可每隔 4~8 h 吸入 1 次, 但 24 h 内不宜超过 8 喷。观察组除沙丁胺醇气雾剂外, 再给予孟鲁司特钠片 (Merck Sharp Dohme Ltd., 规格 4 mg, 批号 140823), 口服, 每日 1 次, 10 mg/次。所有患者均予 2 个月药物治疗。

1.3 观察指标

两组患者均于治疗前、治疗后 3 个月进行肺功能指标及炎症因子的测定。(1) 临床疗效: 治疗后进行 3 个月的随访, 观察两组患者的临床疗效; (2) 肺功能指标: 包括肺活量 (VC)、1 s 用力呼吸容积 (FEV1)、FEV1/用力肺活量 (FVC); (3) 炎症因子: 血清白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。

1.4 疗效判定

治愈: 治疗后 1 周内, 疾病症状和体征消失, 3 个月内未曾有复发; 有效: 治疗 1 周内, 疾病症状和体征明显减轻, 在 1 个月内消失, 3 个月内未曾有复发; 无效: 治疗后症状和体征均未改善, 甚至病情恶化者。

治疗有效率 = (治愈数 + 有效数) / 总例数

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗疗效

对照组治疗总有效率为 73.3%, 观察组治疗总有效率为 96.7%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	21	23	16	73.3
观察	60	33	25	2	96.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 肺功能变化

治疗前, 两组患者 FEV1、FEV1/FVC 等肺功能相关的指标无统计学差异。治疗后, 两组患者 FEV1、FEV1/FVC 均显著升高, 与治疗前比较差异

显著 ($P<0.05$); 且观察组明显高于对照组, 两组比较差异显著 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清细胞因子

治疗前, 两组患者血清 IL-6、TNF- α 水平无显

著差异; 治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 与治疗前比较差异显著 ($P<0.05$); 且观察组患者治疗血清 IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后肺功能改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Improvement of pulmonary function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/L		FEV1/FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	1.53 $\pm$ 0.12	1.82 $\pm$ 0.11*	44.32 $\pm$ 3.56	52.48 $\pm$ 3.34*
观察	60	1.51 $\pm$ 0.16	2.21 $\pm$ 0.17*#	45.95 $\pm$ 3.39	66.10 $\pm$ 4.46*#

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 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum IL-6 and TNF- α levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	28.06 $\pm$ 8.92	20.87 $\pm$ 3.26*	1.31 $\pm$ 0.19	0.97 $\pm$ 0.15*
观察	60	28.45 $\pm$ 9.03	14.58 $\pm$ 2.90*#	1.28 $\pm$ 0.29	0.59 $\pm$ 0.12*#

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

多种病因会诱发慢性咳嗽, 但 CVA 是慢性咳嗽的主要原因。CVA 是由 Irwin 等在 1981 年首次提出的, 此后又称之为咳嗽型哮喘或隐匿性哮喘^[9-10]。CVA 多为顽固性干咳, 发作时间通常为清晨或夜间。其发病机制与典型哮喘比较相似, 主要病因是气道高反应性和气道炎症, 并伴有呼吸道血管扩张、气道痉挛、呼吸道黏液分泌增多等症状。因此, 治疗 CVA 的关键原则是消除气道高反应性以及气道炎症^[11]。

目前已知的诱发气道慢性非特异性炎症的主要诱因是肥大细胞、T 淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞等释放炎症介质, 而研究结果均显示白三烯是最重要的炎症介质之一^[12]。孟鲁司特是白三烯受体拮抗剂, 通过阻止白三烯与其对应的受体相结合, 进而降低血管通透性, 减少呼吸道黏膜分泌, 从而抑制气道高反应性和气道炎症^[13]。沙丁胺醇是选择性 β_2 肾上腺能受体激动剂, 可靶向作用于 β_2 肾上腺能受体, 从而激活腺苷环化酶, 抑制支气管平滑肌痉挛, 进而缓解哮喘症状^[14]。

本研究将单用孟鲁司特与孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗 CVA 疗效进行比较, 结果表明采用孟鲁司特

联合沙丁胺醇的治疗疗效显著高于单用孟鲁司特组, 且可显著降低患者血清中的 IL-6 和 TNF- α , 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。有大量临床数据证实, 细胞炎症因子, 如 IL-6、IL-8 以及 TNF- α 等在 CVA 发生和发展过程中起着重要的作用^[15-16]。本研究显示孟鲁司特与沙丁胺醇具有协同作用, 二者联合应用可有效降低血清中促炎症细胞因子水平, 进而减缓气道炎症性反应, 可显著改善 CVA 患者的临床症状及临床疗效。

综上所述, 孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗 CVA 患者, 可显著提高临床疗效, 降低血清中炎症因子水平, 进而有效改善临床症状, 而调节血清中的炎症因子水平是其可能的主要作用机制之一。

参考文献

- [1] Ohkura N, Fujimura M, Nakade Y, et al. Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma [J]. *Respirology*, 2012, 17(6): 964-968.
- [2] Ohkura N, Fujimura M, Tokuda A, et al. Bronchodilator effect of deep inspiration and bronchoconstriction-triggered cough [J]. *Cough*, 2009, 5: 9.
- [3] Loughheed M D, Turcotte S E, Fisher T. Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations [J]. *Lung*, 2012, 190(1): 17-22.

- [4] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [J]. *Respiration*, 2011, 83(4): 308-315.
- [5] 陈巧红. 沙丁胺醇气雾剂治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(8): 122.
- [6] 时旭, 孔灵菲. 白三烯与咳嗽变异性哮喘 [J]. *内科理论与实践*, 2011, 06(2): 155-157.
- [7] 杨立娟, 田艳辉. 沙丁胺醇与硫酸镁联合雾化吸入治疗支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 289-292.
- [8] 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.
- [9] 张永明, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘诊断和治疗新认识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 62-64.
- [10] Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(5): 514-519.
- [11] Virchow JC Jr, Walker C, Hafner D. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(4): 960-968.
- [12] Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(2): 121-128.
- [13] 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): 362-366.
- [14] 孙丽红, 陈爱欢, 张艺. 吸入糖皮质激素与口服孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘的疗效比较及随访研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(2): 85-88.
- [15] 董文芳, 周小建, 洪建国. 孟鲁司特钠对轻度持续哮喘患儿疗效和安全性的随机双盲安慰剂对照试验 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(4): 245-249.
- [16] 谢志虹, 孔卫乾. 孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(17): 28-29.