

孟鲁司特联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能和血清转化生长因子β1水平的影响

党清华, 赵文静*

西安市中心医院儿科, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 探讨分析孟鲁司特联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效, 及其对患儿肺功能和血清转化生长因子β1水平的影响。**方法** 选取2013年8月—2016年6月在西安市中心医院接受治疗的117例CVA患儿为研究对象, 随机分为对照组59例和观察组58例。对照组患者给予雾化吸入布地奈德治疗, 观察组在对照组的基础上给予孟鲁司特钠咀嚼片治疗, 均治疗2个月。观察治疗前后两组患儿肺功能指标包括肺活量(VC)、1s用力呼吸容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF)/预计值的百分比(PEF pred%), 以及血清转化生长因子β1(TGF-β1)和炎症因子包括血清免疫球蛋白E(IgE)、血浆白细胞介素8(IL-8)、人肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 以及临床症状积分的变化。**结果** 治疗2个月后, 两组的症状积分均有显著降低, 治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患儿症状评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿的VC无明显变化, 而FEV1、FEV1/FVC以及PEF pred%较治疗前均有显著升高, 治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组的该3种指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组的TGF-β1较治疗前有显著升高, IgE、IL-8、TNF-α明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组的TGF-β1显著低于对照组, IgE、IL-8、TNF-α明显高于对照组, 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 孟鲁司特联合布地奈德吸入治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效显著, 可有效改善患儿的肺功能以及TGF-β1水平, 抑制炎症因子水平。

关键词: 咳嗽变异性哮喘; 布地奈德; 孟鲁司特; 肺功能; 转化生长因子β1

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0832-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.21

Influence of budesonide combined with montelukast on lung function and transforming growth factor-β1 of children with cough variant asthma

DANG Qing-hua, ZHAO Wen-jing

Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of budesonide combined with montelukast on treatment of children with cough variant asthma, and its influence on lung function and transforming growth factor-β1. **Methods** One hundred and seventeen children with cough variant asthma in Xi'an Central Hospital from August 2013 to June 2016 were divided into control group and observation group. Fifty-nine children in control group were treated with aerosol budesonide, while 58 children in observation group were treated with montelukast based on control group. The lung function index including VC, FEV1, FEV1/FVC, and PEF pred%, TGF-β1, inflammatory factors including IgE, IL-8, TNF-α, and clinical symptom score in both groups were detected and analyzed before and after treatment. **Results** After two months of treatment, clinical symptom score in each group obviously decreased, and that in observation group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The FEV1, FEV1/FVC, and PEF pred% of two groups showed remarkable increase, and those in observation group were much higher than those of control group ($P < 0.05$), while no conspicuous changes were detected in VC. Additionally, TGF-β1 of each group increased markedly, and that in observation group was much higher, while IgE, IL-8, and TNF-α in two groups showed obvious decrease, and those in observation group were

收稿日期: 2016-11-29

作者简介: 党清华(1978—), 女, 山西芮城人, 汉族, 本科, 主治医师, 研究方向为感染、神经及哮喘。

Tel: 13992868578 E-mail: dangqinghua_1978@medicinepaper.com.cn

*通信作者 赵文静(1984—), 女, 陕西西安人, 汉族, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为呼吸与感染。

Tel: 15809255939 E-mail: zhaowenjing_1984@medicinepaper.com.cn

significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Budesonide combined with montelukast had a great ability on treatment of children with cough variant asthma, and could significantly improve the lung function and levels of TGF- β 1, and inhibit the levels of inflammatory factors.

Key words: cough variant asthma; budesonide; montelukast; lung function; transforming growth factor- β 1

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 又名过敏性咳嗽或隐匿性哮喘, 是临床上常见的一种慢性呼吸道疾病^[1]。CVA 是以咳嗽为主要病症而无喘息症状的不典型哮喘, 并存在呼吸道高反应性, 在儿童中发病率较高, 可达 0.77%~5.0%^[2-3]。正是由于该病的不典型性, 在诊断中极易出现误诊, 往往耽误治疗时机^[4]。目前, 对于 CVA 的治疗主要以糖皮质激素、支气管舒张剂以及 β -受体激动剂等方法^[5], 然而对于正处于组织发育时期的儿童, 以上治疗方案的不良反应可能会影响到其组织器官发育甚至损伤^[6]。因此, 本研究拟探讨分析新型糖皮质激素药物布地奈德雾化吸入联合白三烯受体拮抗剂对小儿 CVA 的临床疗效, 并观察其对肺功能和血清转化生长因子 β 1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月至 2016 年 6 月西安市中心医院收治的 117 例 CVA 患儿为研究对象。纳入标准: (1) 均符合《咳嗽的诊断与治疗指南》中对 CVA 诊断的标准; (2) 均为首次诊断出 CVA 或已诊断而未长期接受糖皮质激素及白三烯受体抑制剂治疗。排除标准: (1) 由其他因素引发的慢性咳嗽者; (2) 合并鼻头眼、肺炎以及发热等感染性疾病者; (3) 胸片、血常规显示异常或有异物吸入史者; (4) 支气管激发试验为阴性者。将所有患儿随机分为对照组和观察组, 对照组 59 例, 男性患儿 32 例, 女性患儿 27 例, 年龄 2~10 岁, 平均 (3.9 \pm 1.6) 岁, 病程 6 个月~2.5 年, 平均 (1.4 \pm 0.9) 年; 观察组 58 例, 男性患儿 33 例, 女性患儿 25 例, 年龄 2~9 岁, 平均 (4.2 \pm 1.8) 岁, 病程 6 个月~2.5 年, 平均 (1.3 \pm 0.8) 年。所有患儿家属均签署知情同意书, 两组患儿性别、年龄以及病程等比较无明显差异, 具有可比性。

1.2 方法

两组 CVA 患儿均予以化痰、吸氧、止咳、抗感染以及平喘等常规治疗。对照组在此基础上给予布地奈德悬浊液 (澳大利亚阿斯利康有限公司, 规格 2 mL:1 mg, 批号 Jx20120902) 雾化吸入, 1.0 mg/

次, 2 次/d; 观察组在对照组的基础上给予患儿孟鲁司特钠咀嚼片 (默沙东制药有限公司, 规格 4 mg/片, 批号 Jx201210106) 治疗, 2~5 岁患儿 4 mg/次, 6~10 岁患儿 5.0 mg/次, 1 次/d, 睡前服用。用药治疗期间若出现呼吸道感染患儿, 应给予抗感染等对症处理。所有患者均治疗 2 个月。

1.3 观察指标

两组患者均分别于治疗前、治疗后进行肺功能指标、血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 水平以及炎症因子的测定。(1) 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) 以及最大呼气峰流速 (PEF)/预计值的百分比 (PEF pred%)。(2) 血清细胞因子: 分别于以上时间点的晨间空腹 12 h 后静脉抽血 4~6 mL, 置于抗凝管, 于 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 保存于 -80 °C 待测。细胞炎症因子包括血清免疫球蛋白 E (IgE)、血浆白细胞介素 8 (IL-8)、人肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 以及 TGF- β 1 均采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定, 试剂盒购于生工生物工程 (上海) 股份有限公司。

1.4 疗效判定标准

治疗 2 个月后依据咳嗽症状评分情况对临床疗效进行评价^[7]。0 分: 无咳嗽; 1 分: 起床或睡前时有咳嗽; 2 分: 咳嗽导致睡中惊醒; 3 分: 咳嗽导致睡中频繁惊醒; 4 分: 夜间多数时间咳嗽; 5 分: 严重咳嗽而难以入睡。

1.5 统计学分析

采用 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 治疗前后两组咳嗽症状评分比较

治疗前, 两组患儿咳嗽症状积分比较无明显变化; 治疗 2 个月后, 两组的咳嗽症状评分均有显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组患儿咳嗽症状评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后两组肺功能指标比较分析

治疗前, 两组患儿的肺功能指标比较差异无统计学意义; 治疗 2 个月后, 两组患儿的 VC 无明显变化, 而 FEV1、FEV1/FVC 以及 PEF pred% 较治疗

表 1 治疗前后两组患儿咳嗽症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of symptom scores of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状评分/分	
		治疗前	治疗后
对照	59	3.11±0.69	1.42±0.57*
观察	58	3.04±0.67	0.83±0.50*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 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 2 治疗前后两组肺功能指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes of lung function indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	VC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%	PEF pred/%
对照	59	治疗前	1.63±0.34	1.52±0.21	50.21±4.38	63.19±6.51
		治疗后	1.68±0.27	2.61±0.28*	66.19±5.18*	78.96±7.18*
观察	58	治疗前	1.62±0.25	1.57±0.23	48.75±4.24	65.34±6.72
		治疗后	1.71±0.28	3.11±0.12*#	77.28±6.87*#	84.59±7.03*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 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

图 3 治疗前后两组血清 TGF- β 1 及炎症因子变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of TGF- β 1 and inflammatory factors between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	TGF- β 1/ (ng·L ⁻¹)	IgE/ (U·L ⁻¹)	IL-8/ (ng·L ⁻¹)	TNF- α / (ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	59	33.97±12.34	1586.68±216.99	118.47±17.89	1218.37±195.06
	治疗后		52.28±14.79*	997.37±161.05*	77.69±14.13*	870.28±143.38*
观察	治疗前	58	35.16±12.65	1624.05±227.12	121.52±18.27	1260.77±210.21
	治疗后		73.82±18.02*#	634.42±115.86*#	52.93±10.54*#	507.94±126.08*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 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

目前, 小儿 CVA 的发病机制仍不够清楚, 但普遍认可的是小儿 CVA 是多种炎性细胞共同参与的气道慢性变态反应性炎症^[8]。炎症细胞会释放出炎性介质而引起患儿气道的炎症反应, 当气道仅有高反应性, 而不发生狭窄、痉挛或轻微变化, 气道狭窄的阻塞程度并未达到可引起喘息的程度, 因而临床上表现出持续咳嗽而未出现典型哮喘的喘息^[9]。研究表明, 白三烯是一种重要的促炎介质, 可与 IgE 以及 IL-4 互作、相互影响而促进了 CVA 的发病^[10]。目前, 临床上常采用布地奈德雾化吸入治疗小儿

前均有显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组的该 3 种指标显著高于对照组, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组血清 TGF- β 1 及炎症因子比较

治疗前, 两组患儿的血清 TGF- β 1 及炎症因子比较差异无统计学意义; 治疗 2 个月后, 两组的 TGF- β 1 较治疗前有显著升高, IgE、IL-8、TNF- α 有明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的 TGF- β 1 显著低于对照组, IgE、IL-8、TNF- α 明显高于对照组, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

CVA, 然而其对于气道炎性反应的炎性因子以及白三烯的合成、释放过程抑制效果并不理想, 而一定程度上阻碍了患儿的康复^[11]。孟鲁司特作为一种特异性白三烯受体抑制剂, 广泛被用于哮喘的临床治疗, 可有效抑制患者气道的高反应性, 进而改善肺功能^[12]。

鉴于此, 本研究分析探讨了孟鲁司特联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效, 及其对患儿肺功能和 TGF- β 1 水平的影响。结果表明, 治疗 2 个月后, 两组的症状积分均有显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组患儿症状评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

该结果与吴海丽等^[13]研究结果类似,提示单纯布地奈德雾化吸入或联合孟鲁司特均对 CVA 患儿的咳嗽症状有明显的改善作用,但联合用药临床疗效更为明显。此外,两组患儿的 FEV₁、FEV₁/FVC 以及 PEF pred%较治疗前均有显著升高 ($P<0.05$),且观察组的该 3 种指标显著高于对照组 ($P<0.05$)。该结果与彭燕等^[14]研究结果类似,进一步证明了布地奈德联合孟鲁司特可有效改善 CVA 患儿的肺功能。TGF- β 1 是具有多功能、多效性以及双重效应的生长、分化因子,可参与气道炎性反应、气道重建以及免疫应答等多个机体反应^[15]。在本研究中,两组的 TGF- β 1 较治疗前有显著升高,IgE、IL-8、TNF- α 有明显降低 ($P<0.05$),且观察组的 TGF- β 1 显著低于对照组,IgE、IL-8、TNF- α 明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

综上所述,单纯布地奈德雾化吸入或联合孟鲁司特对 CVA 患儿均有良好的临床疗效,而孟鲁司特联合布地奈德吸入能更好的改善患儿的咳嗽症状、肺功能以及 TGF- β 1,并且可更为明显地抑制患儿的气道炎症反应。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 黄志敬, 周爱莲. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8): 185-187.
- [3] 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.
- [4] 于兴梅, 郝创利. 儿童咳嗽变异性哮喘患者气道高反应的动态观察 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 42-42.
- [5] 石来军, 王燕. 中西医结合治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 1932-1934.
- [6] Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma [J]. Chest, 2005, 128(4): 2427-34.
- [7] 秦蔚, 赵宇华. 布地奈德联合孟鲁司特对小儿咳嗽变异性哮喘血清白介素-8、肿瘤坏死因子- α 及转化生长因子 β 1 水平的影响 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(35): 95-97.
- [8] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘的发病机制 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1205-1206.
- [9] 彭秋凤, 张秀义, 桑晓一, 等. 不同剂量布地奈德吸入治疗咳嗽变异性哮喘对比观察 [J]. 山东医药, 2014, 54(7): 74-76.
- [10] 冯雍, 尚云晓. 妥洛特罗贴剂在儿童咳嗽变异性哮喘诊断性治疗中的应用及评价 [J]. 实用药物与临床, 2014, (10): 1272-1276.
- [11] De Diego A, Martínez E, Perpió M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma [J]. Allergy, 2005, 60(11): 1407-1411.
- [12] Kita T, Fujimura M, Ogawa H, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough [J]. Allergol Int, 2010, 59(2):185-192.
- [13] 吴海丽, 李贤斌. 气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5):467-469.
- [14] 彭燕, 王策, 黄燕, 等. 孟鲁司特钠联合布地奈德对儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果及炎症因子的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(32): 5688-5689.
- [15] 朱俊民, 李付广. 白介素 10、转化生长因子 β 1 在儿童过敏性哮喘 SIT 治疗过程中的变化 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(5): 325-327.