

孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床效果观察

梅红, 邓慕仪, 劳兆延, 陈文琦, 刘应波

[广州医科大学附属顺德医院(佛山市顺德区乐从医院)儿科, 广东 佛山 528315]

摘要: **目的** 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及其对患儿免疫球蛋白E(IgE)、嗜酸性粒细胞(EOS)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响,为临床治疗小儿CVA提供相关依据。**方法** 以随机数字表法将广州医科大学附属顺德医院(佛山市顺德区乐从医院)2018年1月至2020年12月收治的60例CVA患儿分为两组,各30例。均给予两组患儿止咳、化痰等基础治疗,于上述治疗基础上给予对照组患儿布地奈德气雾剂喷雾吸入治疗,观察组患儿在对照组的基础上联合孟鲁司特钠口服治疗,两组患儿均连续治疗14 d。比较两组患儿治疗后的临床疗效,治疗前后咳嗽症状的缓解情况、IgE、EOS、IL-6和TNF- α 水平。**结果** 治疗后观察组患儿的临床总有效率高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患儿日、夜间咳嗽评分、IgE、EOS、IL-6、TNF- α 水平均降低,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂治疗CVA临床疗效确切,能够有效缓解患儿的咳嗽症状和气道高反应性,降低IgE、EOS水平,减轻炎症反应。

关键词: 咳嗽变异性哮喘;孟鲁司特钠;布地奈德;免疫球蛋白E;嗜酸性粒细胞;炎症因子

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0046.03

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种典型的隐匿性哮喘,多由气道炎症反应与气道高反应性所致,临床主要表现为慢性咳嗽,其病程较长、易反复发作,若未及时进行有效治疗,易引发呼吸道感染、气胸等症状,威胁患儿生命安全。CVA患儿肺泡和支气管组织均存在嗜酸性粒细胞浸润,临床对于CVA的治疗多以控制呼吸道内的炎症和缓解慢性支气管痉挛为主^[1]。布地奈德是一种高效局部抗炎的糖皮质激素,对控制支气管收缩和免疫反应具有良好的效果,然而布地奈德在临床使用时需严格控制其剂量以防对患儿器官组织造成损害^[2]。由于CVA患儿的咳嗽症状反复不愈,单一使用布地奈德治疗的疗效有限,且不良反应较多,长期用药存在一定局限性^[3]。作为白三烯受体拮抗剂,孟鲁司特钠能抑制白三烯和I型半胱氨酰白三烯的受体相结合,可抑制血管通透性增强、气道炎症,以及支气管痉挛等,同时能有效缓解气道高反应性,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药,安全性较高^[4]。本研究旨在探讨孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂治疗CVA的临床疗效及其对患儿咳嗽症状的缓解情况、免疫球蛋白E(IgE)水平、嗜酸性粒细胞(EOS)和炎症指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将广州医科大学附属顺德医院(佛山市顺德区乐从医院)2018年1月至2020年12月收治的60例CVA患儿分为两组,各30例。对

照组中男、女患儿分别为17、13例;年龄5~10岁,平均(7.50±2.30)岁;病程6个月~2年,平均(1.42±0.31)年。观察组中男、女患儿分别为14、16例;年龄5~9岁,平均(7.10±1.80)岁;病程5个月~2年,平均(1.36±0.23)年。两组患儿一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:与《诸福棠实用儿科学(第8版)》^[5]中的相关诊断标准相符者;连续咳嗽4周以上,干咳、不伴有喘息,且运动或夜间时发作或加重者;经长期抗生素治疗无效者等。排除标准:对本研究药物过敏者;有全身性疾病者;近1周内发生上呼吸道感染者等。本研究经院内医学伦理委员会批准,且所有患儿法定监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对两组患儿施以化痰、止咳治疗,以及采用硫酸特布他林雾化吸入用溶液(四川美大康华康药业有限公司,国药准字H20203158,规格:2 mL:5 mg)雾化治疗,体质量>20 kg的患儿2 mL/次,3次/d;体质量≤20 kg的患儿1 mL/次,3次/d。对照组患儿同时采用布地奈德吸入气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,规格:200揞/瓶,每揞含布地奈德100 μg)吸入治疗,<7岁患儿100 μg/次,2次/d;≥7岁患儿200 μg/次,2次/d,吸入后指导患儿漱口。观察组患儿于上述基础上口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20205012/H20083330,规格:4 mg/片,5 mg/片),2~5岁患儿4 mg/次,1次/d,每天晚餐后服用;

作者简介: 梅红,大学本科,副主任医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病的诊治。

6~9 岁患儿,5 mg/次,1 次/d,每天晚餐后服。两组患儿均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 ①临床疗效。根据《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》^[5] 评估两组患儿临床疗效,痊愈:患儿治疗后咳嗽症状基本消失,且停药后 2 周内没有复发;显效:患儿治疗后咳嗽症状明显改善,咳嗽频次降低 $\geq 80\%$;有效:患儿治疗后咳嗽频次降低 50%~79%;无效:患儿治疗后咳嗽症状无明显改变,甚至加重。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。②咳嗽评分。根据《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[6] 评估两组患儿咳嗽评分,分值范围 0~3 分,日、夜间均无咳嗽为 0 分;日间间断咳嗽、夜间咳醒 1 次为 1 分;日间间断、单声咳嗽,夜间咳醒 2 次为 2 分;日间间断、阵发咳嗽,夜间咳醒 3 次以上为 3 分。③IgE、EOS 水平。分别在治疗前后采集两组患儿空腹静脉血约 3 mL,进行离心(转速:3 000 r/min,时间:10 min)并取血清,经透射比浊法检测患儿血清 IgE 水平,采用全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-5390 CRP)测定外周血 EOS。④炎症指标。采血及血清制备方法同③,经酶联免疫吸附实验法测定患儿的血清白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料数据符合正态性分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 治疗后观察组患儿临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	7(23.33)	6(20.00)	8(26.67)	9(30.00)	21(70.00)
观察组	30	11(36.67)	10(33.33)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2 值						5.455
P 值						<0.05

2.2 两组患儿咳嗽评分比较 与治疗前比,治疗后两组患儿日、夜间咳嗽评分均降低,且观察组低于对照组,差

异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿咳嗽评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	日间咳嗽		夜间咳嗽	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	2.66 \pm 0.26	1.67 \pm 0.29*	2.64 \pm 0.33	1.34 \pm 0.31*
观察组	30	2.75 \pm 0.23	1.06 \pm 0.21*	2.58 \pm 0.35	0.72 \pm 0.17*
t 值		1.420	9.331	0.683	9.605
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿 IgE、EOS 水平比较 与治疗前比,治疗后两组患儿血清 IgE 水平和外周血 EOS 均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患儿炎症指标比较 与治疗前比,治疗后两组患儿血清 IL-6、TNF- α 均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患儿炎症指标比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	26.13 \pm 5.57	21.37 \pm 4.40*	1 248.17 \pm 6.22	823.54 \pm 4.71*
观察组	30	25.62 \pm 5.20	18.65 \pm 4.88*	1 248.93 \pm 6.59	731.22 \pm 5.52*
t 值		0.367	2.267	0.459	69.685
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。IL-6:白细胞介素-6; TNF- α :肿瘤坏死因子- α 。

3 讨论

CVA 是儿童常见的支气管哮喘亚型,与典型哮喘有相似的临床症状,如肺泡和支气管组织的嗜酸性,存在气道炎症反应、气道高反应性,并且多数患儿在发生典型哮喘前均有不同程度的 CVA 疾病,故治疗原则与典型哮喘的治疗原则一致^[7]。硫酸特布他林雾化吸入用溶液是一种雾化用药,无需稀释,直接雾化给药,可缓解支气管哮喘、慢性支气管炎等肺部疾病所合并的支气管痉挛。糖皮质激素药物布地奈德具有局部抗炎的作用,可增强溶酶体膜的稳定性,减少组胺等致敏介质的合成和释放,降低花生四烯酸的活性^[8-9];此外,还能有效减少血管兴奋物质的合成和释放,抑制平滑肌收缩,缓解对气道的高反应

表 3 两组患儿 IgE、EOS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgE(U/mL)		EOS($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	1 505.88 \pm 141.07	913.65 \pm 107.55*	0.71 \pm 0.12	0.32 \pm 0.05*
观察组	30	1 531.95 \pm 126.61	729.87 \pm 89.06*	0.68 \pm 0.11	0.15 \pm 0.03*
t 值		0.753	7.209	1.009	15.969
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。IgE:免疫球蛋白 E; EOS:嗜酸性粒细胞。

性,但单一用药疗效有限且病情易复发,不利于患儿预后恢复^[10]。

孟鲁司特钠是强效的白三烯受体拮抗剂,可有效阻断白三烯与其受体结合,降低机体毛细血管通透性、改善血浆渗漏、缓解气道痉挛,从而降低气道高反应性^[11];同时可通过与白三烯受体结合抑制迷走神经反射、收缩支气管平滑肌等,对腺苷环化酶的激活具有促进作用,可松弛并舒缓气道平滑肌,进而改善支气管平滑肌痉挛,缓解患儿临床症状^[12]。孟鲁司特钠与布地奈德联合使用,可弥补布地奈德对白三烯无拮抗作用,同时布地奈德吸入剂可经气道吸入的方式给药,药物成分可直接作用于气道,用药剂量少,安全性更高,而且孟鲁司特钠咀嚼片的口感较好,易于患儿接受,因而二者联合使用可提高临床疗效^[13]。本研究中,治疗后观察组患儿临床总有效率高于对照组,且日、夜间咳嗽评分均低于对照组,提示孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂治疗CVA临床疗效确切,可有效缓解患儿呼吸气道的高反应性,改善患儿的咳嗽症状。

以EOS为主的免疫细胞活性与咳嗽的发展密切相关,EOS被激活后在气道聚集,能够合成和分泌大量的炎症因子和细胞毒素,进而刺激组胺释放进入气道,引起咳嗽、喘息等症状^[14]。IgE可通过与抗原结合,使肥大细胞活化,引起毛细血管扩张和通透性增强、平滑肌收缩和腺体分泌增加等效应,导致支气管哮喘,严重时可发生休克^[15]。孟鲁司特钠通过抑制炎症细胞黏附、聚集和增殖,诱导EOS、中性粒细胞和淋巴细胞凋亡,进而抑制免疫反应和控制各类炎症反应,减缓气道高反应效应^[16]。IL-6、TNF- α 是机体重要的致炎因子,可随着哮喘病情的加重而过度分泌,导致气道黏膜损伤、水肿和气道高反应,进而造成细胞毒性作用^[17]。本研究中,治疗后观察组患儿IgE水平、EOS、IL-6和TNF- α 水平均低于对照组,提示孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂可有效降低CVA患儿IgE水平和EOS水平,减轻炎症反应。孟鲁司特钠通过抑制平滑肌中的白三烯多肽活性,从而减轻气道炎症反应,增加血管的通透性,缓解支气管痉挛与嗜酸性粒细胞浸润,减轻气道高反应性,改善气道阻力和可逆性气流受限,从而减轻患儿炎症反应^[18]。

综上,孟鲁司特钠联合布地奈德可有效缓解呼吸气道的高反应性,改善CVA患儿的咳嗽症状,降低IgE、EOS水平,减轻炎症反应,值得临床推广与应用。

参考文献

[1] 林洁,骆林胜,黄鹏,等.肺炎支原体感染与小儿咳嗽变异性哮喘的关系及大环内酯类药物治疗的效果分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2843-2845.

- [2] 吴莉菁,肖国军.孟鲁司特钠片联合布地奈德混悬液治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(22):2032-2034,2038.
- [3] 高莉.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J].贵州医药,2020,44(6):937-938.
- [4] 陈建川,潘凤,余思捷,等.孟鲁司特钠联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].中华全科医师杂志,2016,15(8):608-613.
- [5] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等.诸福堂实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:668-669.
- [6] 赖克方.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [7] 赵小芳,郦建娣,骆波.孟鲁司特钠与特布他林联合治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(22):5678-5680.
- [8] 方成超,姚海明.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效分析[J].中国妇幼保健,2017,32(23):5935-5937.
- [9] 耿朝锋.孟鲁司特钠联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿的治疗效果[J].河南医学研究,2019,28(1):120-122.
- [10] 赵海峰.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J].中国药物与临床,2021,21(10):1713-1715.
- [11] 陈秀锦,李丽华.孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘患儿的近远期临床效果及对血清炎症因子的影响[J].河北医学,2017,23(2):208-211.
- [12] 李静洁.宣肺止咳方联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能和血清总IgE的影响[J].陕西中医,2018,39(1):29-31.
- [13] 赵善和.孟鲁司特钠联合布地奈德对小儿咳嗽变异性哮喘患儿症状积分、肺功能及1年后复发率的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(19):4732-4734.
- [14] 高伟霞,秦小苑,张靖,等.孟鲁司特钠联合普米克令舒治疗小儿哮喘及对抗凝血酶Ⅲ、CD5抗原样蛋白、补体C3、外周血嗜酸性粒细胞的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(2):234-236.
- [15] 苏丽霞.孟鲁司特钠联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿血清IgE、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4、IL-5及转化生长因子- β 1水平的影响[J].北京医学,2018,40(2):172-173,176.
- [16] 王东亮.孟鲁司特钠联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能及症状改善时间的影响[J].中国药物与临床,2020,20(1):84-86.
- [17] 李静珊,孙佳,李忠亮.孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽的疗效及对患儿肺功能及血清IL-4、TNF- α 、IgE及EOS水平的影响[J].海南医学,2020,31(11):1401-1404.
- [18] 虎崇康,杨洁,江逊,等.孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能的影响[J].贵州医药,2018,42(4):439-440.