

孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及作用机制探讨

黄亿荣

(阿勒泰地区人民医院儿科, 新疆 阿勒泰 836500)

【摘要】目的 探讨孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及对患儿肺功能的影响,为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 选取阿勒泰地区人民医院 2021 年 10 月至 2022 年 10 月收治的 114 例咳嗽变异性哮喘患儿,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 57 例。给予对照组患儿氟替卡松治疗,在此基础上给予观察组患儿孟鲁司特钠治疗,两组均连续治疗 2 个月。比较两组患儿临床疗效、临床症状改善情况,治疗前后肺功能指标、血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、转化生长因子- β (TGF- β)水平及辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)百分比。**结果** 观察组患儿临床总有效率高于对照组;治疗后观察组患儿咳嗽改善时间、咳嗽消失时间、胸片恢复正常时间均短于对照组;与治疗前比,治疗后两组患儿用力肺活量(FVC)、最大呼气量(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)水平均升高,且观察组高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患儿血清 ICAM-1、TGF- β 水平及 Th17/Treg 百分比均下降,且观察组低于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 孟鲁司特钠应用于儿童咳嗽变异性哮喘治疗中疗效显著,能够有效改善患儿的临床症状及肺功能,抑制炎症反应,恢复免疫平衡,控制哮喘病情进展。

【关键词】 咳嗽变异性哮喘;孟鲁司特钠;氟替卡松;作用机制;肺功能;炎症反应

【中图分类号】 R562.2+5

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.10.0139.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.10.045

咳嗽变异性哮喘是支气管哮喘的特殊类型,在儿童中的发病率较高,主要由于呼吸道感染后对气道的黏膜损伤及炎症损伤而导致,其主要症状是反复发作、久治不愈的咳嗽,咳嗽症状以夜间或清晨时较为严重,与反复呼吸道感染及支气管炎症状相似,临床易发生误诊,导致患儿无法及时接受有效治疗,严重威胁其生长发育。氟替卡松是当前治疗儿童咳嗽变异性哮喘的常用药物,属于糖皮质激素类药物,具有较强的抗炎作用,但长期使用容易导致患儿药物敏感性降低,还可能诱发肝功能异常、肾上腺皮质功能紊乱等疾病,用药安全性较差^[1]。孟鲁司特钠属于选择性白三烯受体拮抗剂,能够降低呼吸道敏感性及毛细血管通透性,有效改善临床症状,且儿童耐受性较强,可作为长期控制哮喘的药物^[2]。本研究旨在探讨孟鲁司特钠在儿童咳嗽变异性哮喘治疗中的疗效及作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 10 月至 2022 年 10 月阿勒泰地区人民医院收治的 114 例咳嗽变异性哮喘患儿,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 57 例。对照组中男患儿 27 例,女患儿 30 例;年龄 4~13 岁,平均(8.34±1.75)岁;病程 4 个月~2 年,平均(1.24±0.13)年;病情进展:轻度 28 例,中度 29 例。观察组中男患儿 29 例,女患儿 28 例;年龄 5~14 岁,平均(8.12±2.04)

岁;病程 5 个月~2 年,平均(1.25±0.16)年;病情进展:轻度 30 例,中度 27 例。两组患儿一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》^[3]中咳嗽变异性哮喘的诊断标准者;对本研究所用药物耐受者;肺通气功能正常者;影像学检查后,肺部无明显病变者。排除标准:入组前 2 个月发生上呼吸道感染者;入组前 2 个月使用过糖皮质激素、茶碱类等影响研究结果的药物者;精神异常者。本研究已经院内医学伦理委员会批准,且所有患儿法定监护人均知悉本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患儿使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂(Glaxo Wellcome SA,注册证号 H20130190,规格:每瓶 60 揿/120 揿,丙酸氟替卡松 125 μ g/揿)吸入治疗,6 岁以下患儿 125 μ g/次,6~14 岁患儿 250 μ g/次,2 次/d。观察组患儿在对照组基础上联合孟鲁司特钠咀嚼片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字 H20203047、国药准字 H20203048,规格:4 mg/片、5 mg/片)口服治疗,6 岁以下患儿 4 mg/次,6~14 岁患儿 5 mg/次,1 次/d。两组均连续治疗 2 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[4]中相关标准评估两组临床疗效。其中痊愈为咳嗽症状消失,肺功能检查结果恢复正常,治疗期间无复发迹象;有效为咳嗽症状得以缓

解, 肺功能有所改善; 无效为咳嗽症状基本无缓解或出现加重迹象。总有效率 = (痊愈 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。②临床症状改善情况。比较两组患儿自入组至咳嗽改善、咳嗽消失、胸片检查无异常的时间。③肺功能指标。分别于治疗前后使用肺功能检测仪 (武汉清易云康医疗设备有限公司, 鄂械注准 20222073963, 型号: LFD-168T) 测定两组患儿肺功能指标, 患儿处于安静状态下 10 min 后, 取坐位吹气检测, 主要观察指标包括用力肺活量 (FVC)、最大呼气量 (PEF)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)。④血清细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1)、转化生长因子 -β (TGF-β)、辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞 (Th17/Treg)。分别于治疗前后采集两组患儿空腹静脉血 6 mL, 经离心机处理 (3 000 r/min, 10 min), 取血清置于微型离心管中, 置于 -80 °C 冰箱中待检。以酶联免疫吸附法检测血清 ICAM-1 水平, 以放射免疫法检测血清 TGF-β 水平, 以流式细胞仪检测血清 Th17、Treg 水平, 并计算其百分比。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 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 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。

2.2 两组患儿临床症状改善情况比较 治疗后观察组患儿咳嗽改善、咳嗽消失、胸片恢复正常时间均短于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]					
组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	57	19(33.33)	21(36.84)	17(29.82)	40(70.18)
观察组	57	28(49.12)	24(42.11)	5(8.77)	52(91.23)
χ^2 值					8.111
P 值					<0.05

表 2 两组患儿临床症状改善情况比较 (d, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	咳嗽改善时间	咳嗽消失时间	胸片恢复正常时间
对照组	57	7.54 ± 1.68	13.28 ± 1.62	9.42 ± 1.98
观察组	57	4.31 ± 1.03	6.57 ± 1.57	5.84 ± 1.32
t 值		12.375	22.456	11.358
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患儿肺功能指标水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患儿 FVC、PEF、FEV₁ 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患儿血清 ICAM-1、TGF-β、Th17/Treg 水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患儿血清 ICAM-1、TGF-β 水平及 Th17/Treg 百分比均下降, 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。

3 讨论

临床认为咳嗽变异性哮喘与患儿的心理、健康状态、免疫功能、遗传等因素均有一定关联, 其诱因包括烟尘、雾霾、感冒等, 以刺激性干咳为主要症状, 病情时常反复, 通常咳嗽持续 1 个月以上, 由于其病程较长, 严重影响患儿的身心健康。药物治疗是当前临床治疗儿童咳嗽变异性哮喘的首选方案, 氟替卡松气雾剂是较为常用的糖皮质激素药物, 在局部抗炎、抗过敏方面具有较好的疗效, 气雾

表 3 两组患儿肺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	FVC(L)		PEF(L/min)		FEV ₁ (L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	1.63 ± 0.41	2.36 ± 0.29*	2.53 ± 0.52	3.38 ± 0.39*	1.16 ± 0.34	2.06 ± 0.29*
观察组	57	1.67 ± 0.38	3.21 ± 0.37*	2.47 ± 0.41	4.04 ± 0.42*	1.21 ± 0.31	2.77 ± 0.37*
t 值		0.540	13.651	0.684	8.694	0.820	11.402
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。FVC: 用力肺活量; PEF: 最大呼气量; FEV₁: 第 1 秒用力呼气容积。

表 4 两组患儿血清 ICAM-1、TGF-β、Th17/Treg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	ICAM-1(ng/L)		TGF-β(ng/mL)		Th17/Treg(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	144.38 ± 52.14	108.65 ± 28.37*	40.23 ± 5.86	35.67 ± 4.72*	1.31 ± 0.25	0.45 ± 0.11*
观察组	57	147.62 ± 51.23	91.64 ± 19.53*	39.97 ± 5.92	28.64 ± 3.51*	1.29 ± 0.27	0.23 ± 0.09*
t 值		0.335	3.729	0.236	9.023	0.410	11.686
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。ICAM-1: 细胞间黏附分子 -1; TGF-β: 转化生长因子 -β; Th17/Treg: 辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞。

剂吸入方式能够减少进入血液循环系统的药物量,快速发挥药效的同时减少不良反应,但长期应用糖皮质激素类药物会降低对于药物的敏感性,降低治疗效果^[5]。孟鲁司特钠是非激素类抗炎药物,能够抑制粒细胞释放白三烯,减少机体内白三烯含量,降低患儿呼吸道敏感性与毛细血管的通透性,有效改善支气管痉挛状况,降低气道高反应性,进而减少支气管黏液分泌量,有效缓解患儿临床症状。此外,孟鲁司特钠能够有效抑制肽素生长因子,阻止嗜酸粒细胞成熟,降低患儿外周血及气道中的嗜酸粒细胞含量,缓解过敏反应,两者协同使用,进一步提高临床疗效^[6]。本研究中,观察组患儿临床总有效率高于对照组,咳嗽改善、咳嗽消失、胸片恢复正常时间均短于对照组,表明孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效显著,可有效改善患儿的临床症状,加快药物吸收,缓解哮喘症状,减轻病情带来的不良影响。

相较于健康同龄儿童,咳嗽变异性哮喘患儿肺功能有一定程度的下降,FVC、PEF、FEV₁是评价肺功能的重要指标,其中FEV₁能够反映患儿呼气性呼吸困难程度,是评估咳嗽变异性哮喘的重要临床指标。孟鲁司特钠能够有效减少气道中的嗜酸性粒细胞,避免肺部出现感染,改善气道平滑肌收缩。本研究结果显示,治疗后观察组患儿FVC、PEF、FEV₁水平均高于对照组,提示孟鲁司特钠应用于儿童咳嗽变异性哮喘治疗中能够有效改善患儿临床症状,抑制支气管痉挛,改善患儿肺部通气情况及肺功能,促进疾病恢复。该结果与乔喜娟^[7]研究结果相一致。

ICAM-1能够协助炎症细胞运动,促使其转移至相关炎症部位,同时还与嗜酸性粒细胞的聚集相关,是咳嗽变异性哮喘治疗的重要指标。TGF- β 是嗜酸粒细胞的产物,能够引发肺纤维细胞分化迁移,激活气道间质细胞活性,进而导致气道平滑肌增厚,气道出现纤维化。Th17能够分泌促炎因子,介导中性粒细胞发生炎症反应,Treg细胞能够分泌抗炎因子,具有维持免疫平衡作用,Th17/Treg细胞免疫失衡与哮喘的发生密切相关^[8]。支气管哮喘属于气道慢性炎症,嗜酸粒细胞在其中发挥着重要作用,其能够释放多种碱性蛋白质,损伤气道上皮细胞,改变黏膜通透性,导致患儿呼吸道高反应,引发通气功能障碍,活化的嗜酸性粒细胞还能够释放白三烯与氧自由基,导致气道平滑肌收缩,进而导致支气管黏液分泌增多,促进气道间质细胞活性与基质释放,进而导致气道重塑^[9]。本研究结果显示,治疗后两组患儿血清ICAM-1、TGF- β 水平及Th17/Treg百分比均下降,且观察组低于对照组,提示孟鲁司特钠联合氟替卡松应用于儿童咳嗽变异性哮喘治疗中能够有效抑制患儿炎症反应,调节免疫平衡,进而控制哮喘。孟鲁司特钠能够有效抑制嗜酸粒细胞合成,减少机体内嗜酸粒细

胞含量,TGF- β 的合成受到抑制,表达水平随之降低,进而抑制气道炎症反应。当机体出现炎症时,TGF- β 能够诱导Th17细胞分化,而孟鲁司特钠可起到抑制TGF- β 的作用,从而有效减少机体Th17细胞的含量,解除Th17/Treg比例失衡,维持机体免疫平衡,减轻炎症反应。氟替卡松能够在一定程度上促进气道纤毛再生,促进气道上皮恢复正常,与孟鲁司特钠联用能够进一步提高其抗炎效果,抑制ICAM-1水平的异常升高^[10]。

综上,孟鲁司特钠应用于儿童咳嗽变异性哮喘治疗中能够有效改善患儿临床症状及肺功能,抑制炎症反应,调节免疫平衡,控制哮喘,促进疾病恢复,具有临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘铮,符州,刘莎.孟鲁司特联合沙美特罗/氟替卡松吸入剂对哮喘患儿气道重塑作用研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(5):418-420,424.
- [2] 王晟,陈乐.咳嗽变异性哮喘患儿布地奈德吸入剂与孟鲁司特钠联合治疗对血清IL-6、TNF- α 、GF- β 和IgE水平影响及作用机制研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(1):137-141.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [5] 赖茂,谢楚杏.丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及对肺功能、FeNO及气道炎症的影响[J].海南医学,2021,32(11):1434-1437.
- [6] 徐庆荣.孟鲁司特联合丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患儿外周血免疫球蛋白4及细胞间黏附分子-1调节作用分析[J].临床肺科杂志,2018,23(5):898-901.
- [7] 乔喜娟.孟鲁司特联合氟替卡松气雾剂用于临床治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果[J].中国药物与临床,2021,21(10):1729-1731.
- [8] 钟晓梅,万娟,唐光群,等.咳嗽变异性哮喘患儿血清sPD-L1、TLR4和sICAM-1水平及临床意义[J].西部医学,2022,34(10):1512-1516.
- [9] 祁海峰,赵瑶.丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘小儿对血清IgE、嗜酸粒细胞及FeNO表达的影响分析[J].贵州医药,2022,46(10):1541-1542.
- [10] 冉坤灵,石平,熊小敏,等.丙酸倍氯米松联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症控制及外周血IgG4、ICAM-1水平影响[J].现代医学,2019,47(2):153-157.