

孟鲁司特联合布地奈德治疗发作期变异性支气管哮喘的临床研究

何亮 嵇国平 丁志秀

近年来,随着我国环境污染的加重及生活方式的改变,支气管哮喘的发病率逐渐上升。支气管哮喘有变异性情况,变异性支气管哮喘患者常伴有咳嗽,咳嗽的程度频繁且剧烈,咽部有不适感,影响患者的身体健康和生活质量,严重者还会损伤肺功能^[1]。发作期变异性支气管哮喘患者主要通过控制体内慢性炎症进行治疗,布地奈德属于糖皮质激素,可以局部抗炎,但是对白三烯炎症介质无作用,孟鲁司特是白三烯典型受体拮抗药,在抗炎、免疫、改善哮喘患者肺功能等多个方面均有明显疗效^[2,3]。本次研究孟鲁司特联合布地奈德药物方案对发作期变异性支气管哮喘患者临床症状、肺功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2016年12月在德清县人民医院治疗的发作期变异性支气管哮喘患者220例,其中男性120例、女性100例;年龄20~54岁,平均年龄(36.29±6.15)岁;纳入标准:①患者均符合咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[4];②患者随访资料完整且治疗依从性较好;③患者年龄>18岁;④患者近期未服用全身性糖皮质激素药物;⑤患者知情同意。排除标准:①合并严重心、肾、肝等疾病的患者;②合并精神疾病的患者;③对布地奈德或孟鲁司特有禁忌证的患者;④妊娠或哺乳期妇女。经医院伦理委员会批准,共纳入符合标准的患者220例,用随机数字表法分为两组,观察组110例和对照组110例。观察组中男性59例、女性51例;平均年龄(36.31±6.12)岁;对照组中男性61例、女性49例;平均年龄(36.27±6.14)岁。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组患者给予布地奈德治疗,布地奈德鼻喷雾剂(由阿斯利康制药有限公司生产),每日早晚各一次,每个鼻孔各2喷。观察组患者在对照组的基础上加用孟鲁司特治疗,孟鲁司特钠咀嚼片(由杭州默沙东制药有限公司生产)10 mg口服,每日睡前一次,两组患者均连续治疗2个月。

1.3 观察指标 ①统计两组患者的日间、夜间咳嗽症状评分和莱斯特咳嗽问卷(leicester cough questionnaire, LCQ)评分。②检测两组患者治疗前后血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,以及血清IgE水平。③比较两组患者的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、1秒钟用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)和FEV1/FVC。④统计两组患者的不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的咳嗽症状评分和LCQ评分比较见表1

表1 两组患者的咳嗽症状评分和LCQ评分比较/分

组别	咳嗽症状评分		LCQ 评分
	日间	夜间	
观察组			
治疗前	2.83±0.49	2.84±0.52	8.42±1.68
治疗后	0.73±0.16*#	0.65±0.11*#	20.15±5.13*#
对照组			
治疗前	2.82±0.51	2.86±0.53	8.47±1.64
治疗后	1.26±0.27*	1.16±0.35*	15.83±3.28*

注:*,与同组治疗前比较, $P<0.05$;#,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,治疗前两组患者的咳嗽症状评分和LCQ评分相近,差异均无统计学意义(t 分别=0.15、0.28、0.22, P 均 >0.05),治疗后两组患者的日间和夜间咳嗽症状评分均明显下降,LCQ评分上升,差异

均有统计学意义(t 分别=28.35、42.73、28.07、43.22、21.05、22.79, P 均 <0.05),观察组的评分改善均优于对照组(t 分别=17.71、14.58、7.44, P 均 <0.05)。

2.2 两组患者的炎症因子及IgE比较见表2

表2 两组患者的炎症因子及IgE比较

组别		IL-6/ng/L	IL-8/ng/L	TNF- α /ng/L	IgE/g/L
观察组	治疗前	48.21 \pm 14.73	17.91 \pm 9.75	49.32 \pm 12.46	0.30 \pm 0.08
	治疗后	18.49 \pm 9.16**	9.13 \pm 5.14**	25.02 \pm 8.94**	0.17 \pm 0.03**
对照组	治疗前	48.24 \pm 14.72	17.96 \pm 9.72	49.25 \pm 12.48	0.29 \pm 0.07
	治疗后	28.15 \pm 11.38*	13.48 \pm 5.64*	32.16 \pm 10.17*	0.23 \pm 0.05*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组患者治疗前的炎症因子和IgE水平相近,差异均无统计学意义(t 分别=0.02、0.04、0.04、0.99, P 均 >0.05),治疗后两组患者的IL-6、IL-8、TNF- α 和IgE水平均明显下降,差异均有统计学意义(t 分别=11.33、17.97、4.18、8.36、11.13、16.62、7.32、15.96, P 均 <0.05),观察组的炎症因子和IgE水平更低,差异均有统计学意义(t 分别=6.94、5.98、5.53、10.79, P 均 <0.05)。

2.3 两组患者的肺功能指标比较见表3

表3 两组患者的肺功能指标比较

组别	FVC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%	
观察组	治疗前	1.84 \pm 0.21	1.35 \pm 0.32	64.31 \pm 3.93
	治疗后	2.85 \pm 0.31**	2.41 \pm 0.35**	89.84 \pm 4.35**
对照组	治疗前	1.86 \pm 0.22	1.32 \pm 0.34	64.27 \pm 3.95
	治疗后	2.48 \pm 0.28*	1.96 \pm 0.33*	79.63 \pm 4.23*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,治疗前两组患者的肺功能指标相近(t 分别=0.69、0.67、0.08, P 均 >0.05),两组患者治疗后的FVC、FEV1和FEV1/FVC水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=18.26、28.29、14.17、23.44、27.84、45.67, P 均 <0.05),观察组治疗后的FVC、FEV1和FEV1/FVC水平明显高于对照组治疗后,差异均有统计学意义(t 分别=9.29、16.13、17.65, P 均 <0.05)。

2.4 两组患者的不良反应比较 对照组患者咽喉不适3例,头晕2例,声音嘶哑1例,不良反应的总发生率为5.45%,观察组患者咽喉不适2例,头晕1例,声

音嘶哑1例,总发生率为3.64%,差异无统计学意义($\chi^2=0.42$, $P>0.05$)。

3 讨论

咳嗽是机体的防御反射,可以清除呼吸道分泌物,但是频繁剧烈发作会降低患者的生活质量^[5]。咳嗽变异性哮喘是一种特殊类型的哮喘,临床主要表现为持续或反复发作的慢性咳嗽,持续时间常超过4周^[6]。咳嗽变异性哮喘在清晨或夜间发作明显,患者常出现刺激性持续性干咳,伴有咽喉发痒,久咳不愈,反复发作,最终导致肺功能受损^[7]。咳嗽变异性哮喘的发病机制尚不明确,约有30%患者可向典型哮喘转变,主要认为与气道高反应性、慢性炎症、气道重塑有关,常常被误诊为呼吸道感染,长时间应用抗生素无效^[8]。本次研究结果显示,治疗后两组患者的日间和夜间咳嗽症状评分均明显下降,LCQ评分上升,采用孟鲁司特联合布地奈德治疗者改善更优($P<0.05$)。治疗后两组患者的IL-6、IL-8、TNF- α 和IgE水平均明显下降,采用孟鲁司特联合布地奈德治疗者患者的炎症因子和IgE水平低于单用布地奈德治疗的患者(P 均 <0.05)。另外,两组患者治疗后的FVC、FEV1和FEV1/FVC水平明显高于治疗前,采用孟鲁司特联合布地奈德治疗者的FVC、FEV1和FEV1/FVC水平明显高于单用布地奈德治疗者($P<0.05$)。支气管哮喘是临床常见的呼吸系统疾病,系由多种炎症细胞参与的气道高反应性慢性炎症反应,迁延难愈^[9]。支气管哮喘患者除呼吸功能异常外,大量炎症因子可导致气道炎症及气道高反应性加重,使其免疫功能明显低于正常水平。发作期变异性支气管哮喘患者的炎症因子和免疫因子水平上升,其中IgE水平上升明显,可以调节患者的慢性严重,其水平越高,患者的炎症越严重^[10]。血清IgE在患

者气道重塑中起到重要作用,可以促进气道内平滑肌细胞分泌,提高炎性介质水平,使中性粒细胞在气道内得到浸润,扩大局部气道内的炎性反应。气道慢性嗜酸性炎性反应是哮喘基本的病理特征,糖皮质激素是其主要治疗药物,尤其对于急性发作期患者而言,可以明显缓解支气管痉挛,控制支气管炎症。糖皮质激素可以抑制气道及支气管平滑肌内IgE合成,降低IgE活性,抑制炎性反应;抑制呼吸道炎性细胞的黏附,降低其活性;抑制气道内黏液腺的分泌,修复气道内炎性损伤的组织,减轻气道黏膜的充血及水肿^[11]。

布地奈德属于糖皮质激素,主要作用于气道平滑肌,可以激活腺苷环化酶,使细胞内的一系列蛋白质磷酸化,减少组胺等过敏活性介质的释放,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而松弛气道平滑肌,解除支气管痉挛^[12]。但是李学良等^[13]研究结果显示,支气管哮喘患者单独使用布地奈德可能会造成口咽部感染念珠菌,造成声音嘶哑、喉部不适,影响患者的治疗效果。白三烯是诱发哮喘的重要炎性介质,会促进呼吸道炎症细胞聚集,引起呼吸道平滑肌收缩,增加血管通透性,从而造成气道重塑和气道高反应^[14]。孟鲁斯特是白三烯受体拮抗剂,可以阻断半胱氨酰白三烯与白三烯受体结合,使其不能发挥生物学特性,抑制气道平滑肌中白三烯多肽的活性,可以抑制发作期变异性支气管哮喘患者体内由于白三烯造成的血管通透性增加,从而改善气道嗜酸性粒细胞浸润和支气管痉挛^[15,16]。孟鲁斯特还能改善患者的气管反应的症状,通过抑制促炎转录因子核因子- κ B、AP-1的活性而下调IL-6和IL-8的表达,减轻气道的炎症反应。当然本次研究也有不足之处,包括研究样本数过少,未做长时间随访,观察指标较少等,在今后的研究中会做进一步改进。

综上所述,孟鲁司特联合布地奈德可以明显改善发作期变异性支气管哮喘患者的肺功能指标,降低患者的炎症因子水平和IgE水平,降低咳嗽症状评分,提高LCQ评分,安全性较好。

参考文献

- Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and coughvariant asthma [J]. *Respiration*, 2014, 87(3): 211-218.
- 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): 347-351.
- 郭黎, 边俊梅. 联合使用白三烯受体拮抗剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(3): 203-205.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 [S]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(6): 407-413.
- 李娜, 卓宋明, 苟安营, 等. 布地奈德/福莫特罗干粉剂联合孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘的效果 [J]. *广东医学*, 2014, 35(10): 1605-1607.
- Wang TY, Shang YX, Zhang H. Diagnostic values of fractional exhaled nitric oxide for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(8): 800 - 805.
- 杨丽丽, 顾东明, 俞杰, 等. 富马酸酮替芬联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27(32): 4544-4546.
- 王红娟, 郭红荣, 鲍敏. 孟鲁司特口服联合沙丁胺醇气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘临床观察 [J]. *山东医药*, 2015, 55(31): 87-89.
- Lipinska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Walusisak-Skorupa J. Cough-variant asthma: a diagnostic dilemma in the occupational setting [J]. *Occup Med (Lond)*, 2015, 65(2): 165-168.
- 佟毅, 刘丽芬, 王迪. 布地奈德单药与联合孟鲁司特对发作期变异性支气管哮喘血清总IgE水平变化的影响比较 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(5): 788-791.
- 蔡高翔, 苏冬菊, 李彬斐. 多索茶碱联合布地奈德雾化吸入治疗对支气管哮喘急性发作的疗效观察 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(2): 149-152.
- 张静. 孟鲁司特联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘 [J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(4): 391-393.
- 李学良, 许朝霞, 王忆勤. 支气管哮喘发病机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(9): 1960-1963.
- 刘广杰, 罗秀芳. 布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的疗效评价 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(36): 86-89.
- Kim DW, Kim YH, Yousaf AM, et al. Novel montelukast sodium-loaded stable oral suspension bioequivalent to the commercial granules in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(4): 539-544.
- 朱明辉, 胡广奋, 陆婉晖, 等. 孟鲁司特联合沙丁胺醇气雾剂治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效及对IL-6、TNF- α 的影响 [J]. *安徽医学*, 2015, 36(2): 191-193.

(收稿日期 2017-07-03)

(本文编辑 蔡华波)