

孟鲁司特与罗红霉素联合治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床疗效观察

黎功炳(重庆市大足县妇幼保健院内科 402360)

【摘要】 目的 观察孟鲁司特联合罗红霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效。**方法** 84 例稳定期 COPD 患者分为孟鲁司特组(A 组)、罗红霉素联合孟鲁司特组(B 组)及罗红霉素组(C 组),疗程 3 个月。观察患者肺功能指标、呼吸困难评分、步行 6 min 距离及痰量的变化。**结果** A 组肺功能明显改善,痰量减少;B 组肺功能、呼吸困难评分、步行 6 min 距离及痰量显著改善;C 组痰量明显减少。**结论** 孟鲁司特和罗红霉素联合用药对稳定期 COPD 有明显治疗效果。

【关键词】 孟鲁司特; 罗红霉素; 肺疾病,慢性阻塞性; 随机对照试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)17-2080-02

Clinical curative effect observation of montelukast and roxithromycin on treating stable chronic obstructive pulmonary disease LI Gong-bing (Department of Internal Medicine, Dazu County Women and Child Care Hospital, Chongqing 402360, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of montelukast and roxithromycin on treating stable chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** 84 patients with stable COPD were randomly divided into group A (treated with montelukast), group B (treated with roxithromycin) and group C (treated with montelukast and roxithromycin). The course of the treatment in the three groups lasted for three months. The pulmonary function, volume of sputum, walking distance in 6 min and the score of dyspnea were observed before and after treatment. **Results**

There was significant improvement of the pulmonary function and the scores of dyspnea in the group A ($P < 0.05$). The pulmonary function, volume of sputum, walking distance in 6 min and the scores of dyspnea were significantly improved in group B ($P < 0.01$). The volume of sputum was obviously reduced in group C ($P < 0.05$), but the pulmonary function, walking distance in 6 min and the scores of dyspnea were not improved ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination treatment of montelukast and roxithromycin can exert apparent effect on stable COPD.

【Key words】 montelukast; roxithromycin; pulmonary disease, chronic obstructive; randomized controlled trial

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限而又不完全可逆为特征的肺部疾病,这种气流受限常呈渐进性发展^[1]。专家预言,到 2030 年, COPD 可能成为全球四大致死疾病之一,近年来 COPD 已引起全球性的广泛关注^[2]。COPD 稳定期是指肺疾病症状相对稳定的一段时期,在此期间由于症状的相对稳定,患者往往放弃治疗而导致症状的反复发作和肺功能逐渐恶化。因此,在稳定期给予有效、合理的治疗,对患者的康复具有重要意义。为了解孟鲁司特联合罗红霉素对 COPD 患者的治疗作用,本研究对 COPD 稳定期患者给予孟鲁司特和罗红霉素联合治疗,观察二者联合治疗对 COPD 稳定期患者各项临床指标的改善情况,深入探讨 COPD 稳定期患者的有效治疗方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 84 例稳定期 COPD 患者均为 2009 年 1 月至 2010 年 8 月在本院就诊患者,病例选择及严重度分级标准根据我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中制定的诊断标准^[3],排除肺部其他疾病及其他系统疾病的患者,对不能坚持治疗或因各种因素需用激素或其他治疗,或症状难以控制者予以退出观察。84 例中男 53 例,女 31 例;年龄 57~81 岁,平均(64.9±5.7)岁。

1.2 分组及治疗方法 将 84 例患者随机分为 3 组,每组 28 例。各组均给予基础治疗,在此基础上, A 组给予孟鲁司特片每次 10 mg,每日 1 次口服; B 组联合给予罗红霉素每次 0.15 g,每日 2 次,孟鲁司特片每次 10 mg,每日 1 次; C 组给予

罗红霉素每次 0.15 g,每日 2 次。基础治疗包括吸氧,稳定剂量的茶碱,吸入支气管扩张剂,但不允许使用其他大环内酯类、抗凝药、组胺拮抗剂和口服激素。三组疗程均为 3 个月,在治疗观察中若出现急性发作患者经治疗达到稳定期后重新进行上述治疗观察。分别在治疗前和治疗后观察患者肺功能的变化以及病情改变和药物不良反应情况,记录急性加重发作次数。

1.3 观察项目 所有患者在治疗前及治疗结束后均观察以下项目:肺功能指标、呼吸困难评分、步行 6 min 距离及痰液量。

1.3.1 肺功能指标 该项检查采用 Micro Lab 型肺功能诊断仪,由一名技术熟练的长期从事此项检查工作的医生进行操作,判断标准一致,以尽量减少主观性误差。观察患者的用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1/预计值)、一秒率(FEV1/FVC)和 1 分钟最大通气量占正常预计值百分比(MVV)。处于急性加重发作期的患者在治疗稳定后 1 周测定肺功能。所有患者测定前 24 h 停用支气管扩张药物。

1.3.2 呼吸困难评分 功能性呼吸困难分级可采用英国医学研究委员会的呼吸困难量表来评价。0 级:无明显呼吸困难(剧烈活动除外); I 级:快走或上缓坡时有气短; II 级:由于呼吸困难比同龄人走得慢或者以自己的速度在平地上行走时需要停下来呼吸; III 级:在平地上步行 100 min 或数分钟后需要停下来呼吸; IV 级:明显呼吸困难而不能离开房屋或者换衣服时气短。0 级为 0 分, I 级为 1 分, II 级为 2 分, III 级为 3 分, IV 级为 4 分。

1.3.3 步行 6 min 距离 记录治疗前、治疗后患者 6 min 在平坦的 100 m 距离来回步行的距离,期间观察心率和血氧饱和度。

1.3.4 痰液量 嘱患者用器皿收集治疗前后的昼夜痰液,用量杯测定。

1.4 统计学处理 用 SPSS 17.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间计量资料比较采用方差分析及两两比较。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况比较 入选研究对象的基本情况如性别、年龄、吸烟指数、病情程度及患病病程比较差异无统计学意义($P >$

0.05)。研究期间无死亡患者,A 组出现 2 例急性发作患者,B 组出现 4 例急性发作患者,C 组出现 3 例急性发作患者。三组间急性发作发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),各组均顺利完成治疗观察。

2.2 各组患者肺功能指标检查结果比较 在治疗 3 个月后可对各组患者进行肺功能相关指标测定,A 组患者 FVC,FEV1/预计值、FEV1/FVC、MVV 在治疗后较治疗前明显改善($P < 0.05$),B 组患者的肺功能改善显著,与治疗前各指标比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而 C 组患者肺功能改善不明显,各指标无明显变化($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组患者治疗前后肺功能指标值比较($\bar{x} \pm s$)

组别		FVC(L)	FEV1/预计值(%)	FEV1/FVC(%)	MVV(%)
A 组	治疗前	2.34±0.62	37.58±8.94	48.93±14.51	35.31±8.49
	治疗后	2.86±0.51*	58.21±10.56*	60.25±8.54*	46.12±12.45*
B 组	治疗前	2.32±0.58	39.72±11.23	46.38±11.27	38.33±9.24
	治疗后	2.97±0.67**	59.37±7.45**	62.74±10.29**	47.86±10.28**
C 组	治疗前	2.35±0.64	38.47±9.67	47.39±9.38	37.46±13.43
	治疗后	2.38±0.71#	41.23±12.35#	50.13±12.37#	39.47±11.57#

注:与 A 组治疗前相比,* $P < 0.05$;与 B 组治疗前相比,** $P < 0.01$;与 C 组治疗前相比,# $P > 0.05$ 。

2.3 各组患者呼吸困难评分、步行 6 min 距离和痰液量观察结果比较 A 组患者痰液明显减少,呼吸困难评分降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但步行 6 min 距离变化不明显($P > 0.05$);B 组患者步行 6 min 距离明显提高,呼吸困难评分及痰液量显著减少,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);C 组患者痰液量明显减少($P < 0.05$),但步行 6 min 距离及呼吸困难评分较治疗前无明显变化($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组患者治疗前后步行 6 min 距离、痰量及呼吸困难评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别		步行 6 min 距离(m)	痰液量(mL)	呼吸困难评分
A 组	治疗前	96.28±11.58	41.25±4.23	3.98±0.87
	治疗后	97.35±12.46#	31.46±5.01*	2.34±1.03*
B 组	治疗前	98.24±14.71	40.76±5.12	3.84±1.24
	治疗后	128.14±10.61**	21.03±4.78**	1.78±0.96**
C 组	治疗前	97.84±13.25	41.56±4.67	3.96±1.16
	治疗后	101.54±12.19#	29.47±5.18*	3.68±1.29#

注:与同组治疗前相比,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;# $P > 0.05$ 。

3 讨 论

目前普遍认为 COPD 是以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,在肺内不同部位有多种炎性细胞的激活和增加,如肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞,尤其是 CD8⁺ 和中性粒细胞增加,激活的炎性细胞释放多种介质,包括白三烯 B、白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、肿瘤坏死因子及其他介质等。白三烯是由有高度生物活性的炎症介质组成的一个家族,包括白三烯 B 和半胱氨酰白三烯(CysLT)即白三烯 C(LTC)、白三烯 D(LTD)和白三烯 E(LTE)。白三烯可引起支气管收缩、血浆渗出、血管收缩、黏液分泌增加和嗜酸细胞聚集以及气道高反应性等^[4]。吸烟、感染、过敏反应、缺氧等是 COPD 发生和发展的重要因素,而这些因素均可影响白三烯的代谢。吸烟时,血浆中 LTC、LTD、LTE 均明显增加;感染时炎症反应可释放大量的白三烯;机体在缺氧状况下,肺可合成和释放大量的白三烯。在 COPD 的发生和发展过程中,无论是加重期还是缓解期,白

三烯作为炎性反应介导物质始终存在于 COPD 的发病过程中,且稳定期 COPD 患者血清白三烯浓度也高于正常值^[5]。

孟鲁司特(montelukast,商品名顺尔宁)是一种强有力的白三烯受体拮抗剂,是近年来发展起来的一类新型非类固醇平喘和抗炎药。本研究显示单用孟鲁司特治疗可显著改善患者肺功能,治疗后患者肺功能各项指标得到明显改善。其可能机制为孟鲁司特可减少细胞因子和炎症介质的释放,降低气道高反应性,减少气道黏液分泌,抑制气道重塑,能减少气道因变应原刺激引起的细胞和非细胞性炎症物质,能抑制变应原激发的气道高反应性,故能减轻气道炎症,改善肺功能,减少急性发作^[6]。

大环内酯类抗生素可通过抑制气道内皮细胞上水通道,减少内皮细胞分泌黏液而减轻黏液堵塞气道,并抑制气道中的中性粒细胞,保护上皮组织中具有生物活性的磷脂酶免遭损伤,且可通过其疏水性与诸如中性粒细胞、巨噬细胞、上皮细胞、杯状细胞及平滑肌细胞的细胞膜及细胞内细胞器膜的相互作用,从而抑制细胞中的炎症放大反应,促进组织的修复^[7]。稳定期 COPD 患者的气道可逆性与 IL-8 的浓度有关。罗红霉素可通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)的活化降低 IL-8 的表达,从而减少中性粒细胞在支气管腔内聚集,且小剂量罗红霉素可通过促进细胞膜的稳定性及对中性粒细胞中 NF- κ B 的抑制作用来减轻炎症^[8]。本研究显示,C 组单用罗红霉素可显著减少患者痰液分泌量,这对 COPD 患者的康复具有重要意义。因为过多的痰液分泌可阻塞气道,使呼吸功能长期不能改善,且易导致病原菌定植,引起反复感染,从而大大增加患者的发病率和病死率。有研究表明,大环内酯类抗生素改善 COPD 的机制可能与该类抗菌药物抑制 COPD 气道中 IL-8、IL-6、IL-11、肿瘤坏死因子等炎症介质的释放,并对肺血管炎症及重构具有调节作用有关。

在本研究中,单用孟鲁司特或罗红霉素对 COPD 患者病情均有一定作用,但并不能最大程度地改善患者的病情。而采用联合治疗方式,结合二者各自优点,对 COPD 患者肺部产生的病理性变化进行靶向性治疗效果明显。孟鲁司特能选择性抑制气道白三烯多肽的活性,可较大幅度地(下转第 2083 页)

有统计学意义。

2 结 果

2.1 59 颗乳磨牙深龋和牙髓炎早期治疗情况 见表 1。

表 1 59 颗乳磨牙深龋和牙髓炎早期治疗情况

指标	观察期(年)			合计
	1	2	3	
成功	28	14	6	48
失败	2	3	6	11
总计	30	17	12	59

59 颗患牙随访结果显示,成功率为 81.4%。 $\chi^2=10.63$, $\chi^2_{0.01(2)}=9.21$, $\chi^2>\chi^2_{0.01(2)}$, $P<0.01$ 。说明乳牙深龋和牙髓炎早期行根管治疗有效。

2.2 治疗失败原因 (1)封失活剂引起溢出和渗透造成药物性尖周炎;(2)乳牙根管复杂,遗留侧枝根管和分枝根管;(3)髓室底穿和根管机械贯通;(4)牙充填后充填物脱落,引起继发龋和牙周组织病、尖周炎;(5)根管未去净引起感染。

3 讨 论

乳磨牙深龋和牙髓炎早期行根管治疗术既符合牙体病治疗原则,又维持患牙功能状态,不影响恒牙列及患儿健康,在临床治疗中取得了确切疗效^[7]。在现代医疗环境中,儿童龋病发病率越来越高,用根管治疗术可大大减少儿童复诊率^[8]。由于儿童牙体的特殊性 & 心理、生理上的特殊性(即好动、惧怕),在临床操作过程中及言语上要有一定技巧性。目前,氢氧化钙糊剂根管充填疗效确切,氢氧化钙糊剂为保存乳牙体完整和牙列完整提供了条件。而目前临床上采用较多的干髓术、空管术等操作术式远期效果仍需探讨。对于乳磨牙深龋和牙髓炎的早期治疗方法和基础研究亟需进一步探讨并简化术式,既能达到很好的临床疗效,又符合儿童治疗的心理、生理要求。表明目

前在基层医院推广早期乳磨牙深龋和牙髓炎根管治疗是可行的。

在本文追踪调查的儿童中有 5 例因另一侧患龋就诊,在这几十名儿童同一个个体对侧同名牙或邻牙行根管填充后对照牙,治疗前 X 线摄片均为根尖病变,根尖发育好,行乳磨牙干髓术后 1.0~1.5 年复查,出现 X 线阴影扩散、痿管形成,出现根内、根外吸收现象,严重者已拔除患牙。

参考文献

[1] 齐小秋. 第三次全国口腔健康流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:16.
[2] 岳松龄. 口腔内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:98-99.
[3] 尹音,胡敏. 儿童口腔学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:190-198.
[4] 凌均荣. 根尖周病治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:129-146.
[5] 林正海,程斌,陈罕,等. 根管治疗处理牙髓治疗失败牙的疗效观察[J]. 华西口腔医学杂志,2001,2(1):59-60.
[6] 刘大维. 口腔预防医学[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:120.
[7] 杨艺. 氢氧化钙制剂与传统根管消毒药对根管治疗疗效影响的临床研究[D]. 大连:大连医科大学,2009.
[8] 时咏梅,邱伟,马卫东,等. 根管治疗术在牙周牙髓联合病变治疗中的应用[J]. 临床口腔医学杂志,2007,23(5):304-306.

(收稿日期:2011-03-22)

(上接第 2081 页)

降低 COPD 患者气道高反应性,缓解支气管痉挛状态,显著改善患者肺功能。罗红霉素可抑制气道内皮细胞过度分泌黏液,从而减轻过多的黏液堵塞气道,防止患者病情的恶化。肺功能的改善可得益于气道黏液分泌的减少,而气道黏液的过度分泌堵塞气道亦可导致肺功能长期不能改善。本研究中 A 组及 C 组均为单一药物治疗,效果相对单一,而 B 组采用联合药物治疗后患者不仅肺功能显著改善,痰液量明显减少,步行 6 min 距离及呼吸困难评分亦明显改善。

目前全球 COPD 防治指南中对 COPD 稳定期的治疗包括戒烟、支气管扩张剂、氧疗、抗氧化剂治疗等手段,但还需进一步研究和探索新的治疗方案,以增加 COPD 治疗手段,改善 COPD 患者的病情及愈后。本研究采用孟鲁司特联合罗红霉素方案是从不同机制、多环节治疗 COPD 稳定期患者,能改善其肺功能,减少痰液分泌,且口服治疗依从性好,为 COPD 的治疗提供了新途径,不失为治疗 COPD 稳定期患者的一种有效的治疗方法。

参考文献

[1] Casan EM, Raga F, Bonilla MF, et al. Human oviductal gonadotropin-release hormone in fertilization, early embryonic development, and implantation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(4):1377-1381.

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. Plos Med, 2006, 3(11):e442-e449.
[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007 修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):8-17.
[4] Borroni R, Di Blasio AM, Gafuri B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate [J]. Mol Cell Endocrinol, 2000, 159(1-2):37-43.
[5] 徐青,邓伟吾. 白三烯受体拮抗剂及合成剂与哮喘[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(3):216-219.
[6] 白建文,邓伟吾,吴华成. 孟鲁司特对气道重塑及白细胞介素类与转移生长因子 β_2 mRNA 表达的影响[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2004, 27(8):524-528.
[7] Garey KW, Alwani A, Danziger LH, et al. Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases[J]. Chest, 2003, 123(1):261-265.
[8] Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease[J]. Chest, 2004, 125(2 Suppl):70-78.

(收稿日期:2011-03-14)