

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 08. 013

孟鲁司特钠联合氯雷他定对咳嗽变异性哮喘患儿血清和诱导痰炎性介质的影响

刘亚林¹, 谷 峰²

(河南科技大学第一附属医院:1. 中心实验室;2. 颌面外科, 河南洛阳 471003)

摘 要:目的 探讨孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗小儿咳嗽变异性哮喘(CVA)的疗效及对血清、诱导痰炎性介质的影响。方法 将 120 例 CVA 患儿 120 例随机分为观察组和对照组, 每组 60 例。两组均予以常规综合治疗, 对照组加用孟鲁司特钠治疗, 观察组在对照组基础上加用氯雷他定治疗。比较两组临床疗效, 治疗前后测定血清及诱导痰炎性介质水平。结果 观察组总有效率为 95. 00%, 显著高于对照组的 81. 67% ($P < 0. 05$); 治疗后, 观察组的血清及诱导痰中白细胞介素 5(IL-5)、白细胞介素 8(IL-8)及嗜酸性粒细胞(EOS)占比显著低于对照组, 白细胞介素 10(IL-10)显著高于对照组 ($P < 0. 05$); 治疗后观察组血清免疫球蛋白 E(IgE)水平显著低于对照组 ($P < 0. 05$)。结论 孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗小儿 CVA 能够有效控制气道及全身炎症, 提高临床疗效且安全性好, 值得临床推广应用。

关键词:咳嗽变异性哮喘; 儿童; 孟鲁司特钠; 氯雷他定; 气道炎症

中图法分类号: R453. 9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)08-1053-04

Effect of montelukast sodium combined with loratadine on inflammatory mediators in serum and induced sputum in children with CVA

LIU Yalin¹, GU Feng²

(1. Center Laboratory; 2. Department of Mandibular Surgery, First Affiliated Hospital of Henan Science and Technology University, Luoyang, Henan 471003, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of montelukast sodium combined with loratadine in treatment of children with cough variant asthma (CVA), and to observe its influence on inflammatory mediators serum and induced sputum. **Methods** A total of 120 cases of children with CVA were randomly divided into observation group and control group, with 60 cases each. Both groups received conventional comprehensive treatment. The control group received montelukast sodium treatment, the observation group received loratadine treatment on the basis of control group. The clinical efficacy were compared between the two groups, the levels of inflammatory mediators in serum and induced sputum were measured before and after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 95. 00%, significantly higher than 81. 67% in the control group ($P < 0. 05$). After the treatment, the serum levels and levels in induced sputum of IL-5, IL-8 and EOS in observation group were significantly lower than the control group, and IL-10 was significantly higher ($P < 0. 05$); After treatment, the serum level of immunoglobulin E (IgE) in observation group was significantly lower than the control group ($P < 0. 05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with loratadine can effectively control the airway inflammation and systemic inflammation of children with CVA, can improve clinical efficacy and has good safety, it is worthy of clinical application.

Key words: cough variant asthma; children; montelukast sodium; loratadine; airway inflammation

咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种以慢性、反复发作性咳嗽为主要特征的特殊类型哮喘, 儿童为高发群体^[1]。吸入型糖皮质激素(ICS)仍是当前国内治疗 CVA 及哮喘的一线药物, 但长期使用糖皮质激素会导致明显不良反应, 甚至可能影响患儿生长发育^[2]。白三烯受体拮抗剂(LTRAs)孟鲁司特钠是近年来临

床治疗 CVA 的常用药物, 临床报道其辅助大环内酯类药物药物治疗 CVA 效果显著, 但仍有部分患儿的效果不理想, 多与气道持续炎症有关^[3]。已有研究显示, 氯雷他定对 CVA 具有辅助治疗意义, 但既往研究多集中于临床症状等主观指标的评价, 缺乏对气道炎症相关指标的观察^[4]。本研究对 CVA 患儿应用孟鲁司

特钠联合氯雷他定治疗,检测血清及诱导痰中炎性介质水平变化,旨在为 CVA 患儿的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2017 年 12 月本院收治的 CVA 患儿 120 例作为研究对象,研究经医院伦理委员会审核批准,患儿家长或监护人自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》^[5]对 CVA 的诊断标准,首次诊断为 CVA;(2)患儿年龄 6~14 岁;(3)患儿能够配合临床治疗及评估。排除标准:(1)其他原因诱发慢性咳嗽者;(2)合并血液系统疾病及其他系统原发病者;(3)入组前 1 个月内接受支气管扩张剂、抗组胺药物和糖皮质激素等相关治疗者;(4)合并精神疾病、认知功能障碍等不配合临床研究者;(5)对本研究用药过敏或多药过敏史患儿。按随机数字表法将患儿分为观察组与对照组,每组 60 例。观察组中男 27 例,女 33 例;年龄 6~14 岁,平均(6.12±1.33)岁;病程 1~12 个月,平均(0.43±1.02)个月。对照组中男 23 例,女 37 例;年龄 6~14 岁,平均(6.45±1.47)岁;病程 1~12 个月,平均(5.59±1.14)个月。两组患儿的年龄、性别及病程等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组患儿均予以吸氧、止咳、化痰、平喘、解痉、抗感染、补充体液、纠正水电解质紊乱等常规综合治疗。两组均予以布地奈气雾剂雾化吸入,每次 200 μ g,每天 2 次,病情缓解后改为每次 200 μ g,每天 1 次。在此基础上,对照组应用孟鲁司特钠咀嚼片每晚嚼服,每次 5 mg,每天 1 次。观察组在对照组基础上,加用氯雷他定片口服,年龄<12 岁且体质量 $\leq$ 30 kg 者,每次 5 mg,每天 1 次,年龄 $\geq$ 12 岁或体质量>30 kg 者每次 10 mg,每天 1 次。两组用药 3 个月为 1 疗程,用药 1 个疗程后评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 血清指标检测 早晨取空腹外周静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 10 min,留取血清标本置于一

80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测标本中的白细胞介素 5(IL-5)、白细胞介素 8(IL-8)、白细胞介素 10(IL-10)及免疫球蛋白 E(IgE)水平,采用伊红染色法测定嗜酸性粒细胞(EOS)绝对值。

1.3.2 痰诱导及检测 采用高渗盐水梯度法采集 3~5 mL 痰标本,均在 2 h 内处理。挑选标本中最黏稠部分,按 1:4 体积比加入 0.1%二硫苏糖醇(DTT)混匀,置于 37 $^{\circ}$ C 水浴 10~20 min 至标本均质化。标本以 48 μ m 尼龙网膜过滤,750 r/min 离心 10 min,留取上清液置于一 80 $^{\circ}$ C 冰箱内保存待测。采用 ELISA 测定标本中的 IL-5、IL-8、IL-10 及 EOS 占比。

1.4 疗效标准 根据临床症状、体征改善程度参照文献^[5]进行疗效评价。完全控制:慢性咳嗽基本或完全消失,肺功能基本恢复正常;部分控制:咳嗽症状明显减轻但仍需用药控制,体温恢复正常,肺功能指标明显改善;无效:临床症状、体征及肺功能等检查指标改善不明显。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组 34 例完全控制,22 例部分控制,4 例未控制,总有效率为 95.00%(57/60);对照组 26 例完全控制,23 例部分控制,11 例未控制,总有效率为 81.67%(49/60)。观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.175, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清炎性介质比较 治疗前,两组血清 IL-5、IL-8、IL-10、EOS 绝对值及 IgE 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组血清 IL-5、IL-8、EOS 绝对值及 IgE 水平均显著降低,IL-10 水平显著升高($P<0.05$),且观察组的改善幅度显著优于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 2 两组治疗前后血清炎性介质比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-5(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	EOS($\times 10^9$)	IgE(kU/L)
观察组	60					
治疗前		78.02±10.44	107.21±33.41	10.23±4.45	1.42±0.55	162.35±22.44
治疗后		21.02±5.41 ^{ab}	32.25±10.17 ^{ab}	22.75±5.43 ^{ab}	1.02±0.48 ^{ab}	56.32±10.41 ^{ab}
对照组	60					
治疗前		75.49±9.87	104.69±28.95	11.46±4.18	1.45±0.57	158.79±20.37
治疗后		30.49±6.15 ^a	65.76±15.84 ^a	16.85±5.01 ^a	1.29±0.51 ^a	102.21±15.49 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

2.3 两组治疗前后诱导痰炎性介质比较 治疗前, 两组诱导痰中 IL-5、IL-8、IL-10 及 EOS 占比比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组 IL-5、IL-8、

EOS 占比均显著降低, IL-10 均显著升高($P<0.05$), 且观察组的改善幅度显著优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后诱导痰炎性介质比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-5(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	EOS 占比(%)
观察组	60				
治疗前		153.34±22.69	463.28±165.21	12.03±3.34	15.38±3.12
治疗后		115.03±12.24 ^{ab}	279.36±82.17 ^{ab}	26.85±6.34 ^{ab}	8.86±2.24 ^{ab}
对照组	60				
治疗前		149.34±24.19	457.94±159.38	11.84±3.17	15.12±3.05
治疗后		126.43±18.34 ^a	354.13±96.94 ^a	20.94±5.23 ^a	10.98±2.67 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

2.4 安全性评价 用药期间, 两组患儿均未见明显不良反应, 安全性较好。

3 讨 论

CVA 是典型哮喘的前期状态, 发病机制及病理特征与典型哮喘相似, 在一定条件下可发展成为经典哮喘。有研究报道显示, 32%~71% 的患儿可发展成为典型哮喘, 并可出现气道功能改变和明显肺功能降低^[6]。相关研究表明, CVA 患儿存在明显的气道阻塞及肺功能受损, 临床通过对症处理虽然能够在一定程度上改善临床症状, 但复发、进展率较高, 且对气道慢性炎症及气道高反应性(AHR)的改善效果不佳^[7-8]。

CVA 的治疗主要参考典型哮喘, 目前首选药物仍为 ICS。布地奈德是当前临床应用最多的 ICS, 能够提高细胞膜稳定性而抑制细胞免疫, 抑制气道内炎性介质释放, 有效控制气道炎症, 但因其长期使用不良反应较多, 在儿童中应用受限, 降低药物剂量可能影响疗效, 常需与其他药物联用^[9]。白三烯在 CVA 发病中具有重要作用, 其直接参与促进 EOS 等炎性细胞的聚集、气道平滑肌痉挛, 以及血管通透性升高等多个病理生理环节^[10]。孟鲁司特钠是一种高选择性 LTRAs, 能够高效抑制半胱氨酰白三烯受体 1(Cys-LT1)与白三烯 D4(LTD4)的结合, 进而抑制白三烯所介导的炎性反应及 ARH、支气管痉挛, 降低血管通透性, 从而抑制哮喘发作及气道重塑^[11]。作为一种非糖皮质激素类药物, 孟鲁司特钠还可抑制肽素生长因子对 EOS 及嗜碱性细胞的促成熟作用, 减少气道及外周血中 EOS 水平, 抑制气道黏膜炎性细胞的浸润, 从而控制气道炎症反应, 进一步缓解气道平滑肌痉挛, 有效降低气道阻力, 对改善患儿的肺通气功能具有积极意义^[12]。氯雷他定是一种高效 H1 受体拮抗剂, 能够高效、选择性抑制组胺 H1 受体活性, 有

效抑制变态反应症状^[13]。同时, 氯雷他定能够持久抑制细胞间黏附分子、IL-5 相关 EOS 凋亡延迟状态, 从而改善肺组织变应性炎症状态, 对 CVA 的治疗具有潜在积极意义^[14]。本研究在常规治疗的基础上, 观察组采用孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗, 1 个疗程(3 个月)后总有效率达 95.00%, 显著高于对照组的 81.67%($P<0.05$)。提示孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗 CVA 的疗效确切, 能够有效改善患儿的临床症状, 这与既往研究报道相符^[15]。

CVA 治疗效果主要取决于气道炎症控制效果, 而炎症细胞因子活化是 CVA 患者慢性气道炎症的主要特征, 也是气管重塑的基础。IL-5 是 Th2 细胞生成的细胞因子, 具有调节 EOS 功能、促进 EOS 成熟及趋化的作用, 参与了 CVA 气道炎症进程^[16]。调节性 T 细胞(Treg)在 CVA 气道炎症中也具有重要作用, 其所分泌的 IL-10 对效应 T 细胞具有抑制作用, 能够诱导和维持过敏原免疫耐受, 还可抑制 IL-5 等细胞因子的释放及趋化因子的转录, 被称为“细胞因子合成抑制因子”^[17]。趋化因子家族成员 IL-8 则能够与其特异性受体结合而参与调解炎性反应, 对中性粒细胞等具有趋化作用, 且具有强效促血管生成作用, 在气道炎症的发生及维持中具有重要作用^[18]。本研究发现, 两组治疗后血清及诱导痰中 IL-5、IL-8 及 EOS 水平均明显下降, 而 IL-10 水平明显升高, 且观察组的变化幅度较对照组更为明显。表明孟鲁司特钠联合氯雷他定能够显著控制 CVA 患儿的气道及全身炎症状态, 这对控制哮喘发作具有积极意义。临床研究表明, IgE 所介导的 I 型变态反应在 CVA 的发生、发展过程中具有重要作用。在正常生理状态下, 血清及组织液中 IgE 水平极低, 而当 EOS 及肥大细胞中的 IgE 与相关抗原相结合时, 可刺激组胺等物质的大量释放, 诱发或加重气道高反应性, 进而加速变态反应症

状^[19]。本研究中,两组患儿治疗前血清 IgE 均处于较高水平,治疗后均有不同程度的降低,而观察组显著低于对照组($P<0.05$)。提示孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗 CVA 相较于单用孟鲁司特钠能够更好地抑制 IgE 所介导的炎性反应,这对抑制气道持续炎症及气道高反应性,延缓气道重塑具有重要作用,这可能也是观察组疗效优于对照组的重要原因之一。

综上所述,孟鲁司特钠与氯雷他定联合辅助治疗小儿 CVA 疗效显著,能够有效控制全身及气道炎症,促进病情康复。但本研究样本较少,疗程及随访时间较短,缺乏对肺通气功能检查及气道重塑的影像学检查,远期效果及安全性需要进一步研究。

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] 郭燕华.儿童咳嗽变异性哮喘临床治疗方案的探讨[J].中国药物与临床,2017,17(2):260-261.

[3] 郭建华.孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J].中国药物与临床,2015,15(10):1497-1498.

[4] 周世林.两药联合治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J].临床肺科杂志,2015,20(1):162-163.

[5] 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.

[6] 袁洁,李权恒,安淑华,等.哮喘和咳嗽变异性哮喘儿童肺常规通气功能比较[J].中国儿童保健杂志,2013,21(2):187-190.

[7] 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.

[8] 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].中国实用内科杂志,2014,94(s1):1215-

1218.

[9] 魏延,李东升,刘建军,等.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国当代儿科杂志,2016,18(11):1100-1105.

[10] 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.

[11] 毛晓惠.二联疗法对咳嗽变异性哮喘患儿的疗效及对肺功能和诱导痰中炎性介质的影响[J].中国药物与临床,2016,16(2):184-186.

[12] 刘辉辉,张文清,董丽红,等.孟鲁司特钠联合特布他林雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘伴肺炎支原体感染的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(6):765-766.

[13] 邓成华,张志伟,薛萍芳,等.氯雷他定治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果分析[J/CD].临床检验杂志(电子版),2017,6(2):206-207.

[14] 喻晓燕,李珊珊.吸入用布地奈德混悬液联合氯雷他定治疗咳嗽变异性哮喘的临床分析[J].昆明医科大学学报,2015,36(3):131-133.

[15] 黄建平.孟鲁司特钠联合氯雷他定治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].检验医学与临床,2013,11(23):3179-3180.

[16] 裴新昕.阿奇霉素,特布他林,孟鲁司特联用对咳嗽变异性哮喘合并感染患儿气道功能及感染程度的影响[J].海南医学院学报,2016,22(18):2167-2170.

[17] 申远方,赵保玲,王芳,等.布地奈德联合孟鲁司特钠治疗 CVA 的疗效及对肺功能 EOS IL-8 和 IL-10 的影响[J].临床心身疾病杂志,2018,24(1):26-27.

[18] 赵乌云.布地奈德福莫特罗吸入治疗咳嗽变异性哮喘及患者 EOS、IL-8、IL-10 的表达[J].临床肺科杂志,2016,21(2):265-267.

[19] 代文霞,章军焰,和岚,等.皮肤点刺和血清总 Ig E 检测对咳嗽变异性哮喘患儿的诊断意义[J].现代中西医结合杂志,2015,24(14):1564-1565.

(收稿日期:2018-08-11 修回日期:2018-11-25)

(上接第 1052 页)

based surgical care and the evolution of fast-track surgery [J]. Ann Surg,2008,248(2):189-198.

[32] VARADHAN K K, LOBO D N, LJUNGQVIST O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care[J]. Crit Care Clin,2010,26(3):527-547.

[33] FUJITA T, DAIKO H, NISHIMURA M. Early enteral nutrition reduces the rate of Life-Threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer[J]. Eur Surg Res,2012,48(2):79-84.

[34] HENRIKSEN M G, JENSEN M B, HANSEN H V, et al. Enforced mobilization, early oral feeding, and balanced analgesia improve convalescence after colorectal surgery [J]. Nutrition,2002,18(2):147-152.

[35] SZABÓ M, KALMÁR K, HORVÁTH O P. Postgastrectomy symptoms following total gastrectomy with or without preservation of the duodenal passage [J]. Magyar Sebészet,2011,64(6):277-282.

(收稿日期:2018-09-29 修回日期:2018-12-18)