

· 论 著 ·

# 孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗咳嗽变异型哮喘 75 例的临床研究

李立维<sup>1</sup>, 朱艳玲<sup>2</sup>, 刘双敬<sup>1</sup>, 李桂仙<sup>1</sup>, 黄素坤<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗咳嗽变异型哮喘(CVA)的临床疗效。**方法** 75 例 CVA 患者随机分为对照组和研究组。对照组 36 例,给予常规基础治疗和布地奈德混悬液雾化吸入;研究组 39 例,在对照组基础上给予孟鲁司特钠口服。观察治疗前、治疗 10 d 后临床疗效及肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF)及超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素-13(IL-13)水平变化。**结果** 治疗前两组患者 FVC、PEF 及 hsCRP、TNF- $\alpha$  和 IL-13 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 10 d 后,研究组 FVC、PEF 升高幅度明显优于对照组( $P < 0.05$ ),血清 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),研究组治疗总有效率 94.87% 明显高于对照组总有效率 77.78% ( $P < 0.05$ )。**结论** 孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗咳嗽变异型哮喘疗效显著、不良反应较少,明显改善哮喘、咳嗽等临床症状。

**[关键词]** 孟鲁司特钠;布地奈德混悬液;咳嗽变异型哮喘

**[中图分类号]** R562.25 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.020

## The clinical research on montelukast combed with budesonide aerosol inhalation in treatment of 75 cases of cough variant asthma

LI Li-wei<sup>1</sup>, ZHU Yan-ling<sup>2</sup>, LIU Shuang-jing<sup>1</sup>, LI Gui-xian<sup>1</sup>, HUANG Su-kun<sup>3</sup>. 1. ICU, The First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China; 2. The First Department of Internal Medicine, Central Hospital of CNPC, Baoding, Hebei 072555, China; 3. Department of Emergency, The First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy of montelukast combined with budesonide aerosol in the treatment of 75 cases cough variant asthma (CVA). **Methods** 75 patients with CVA were randomly divided into the control group (36 cases), which were given budesonide aerosol inhalation at the basis of conventional therapy, and the study group (39 cases), which were given montelukast on the basis of the control group. The two groups were observed for the change of the clinical efficacy, FVC, PEF, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-13 after treatment 10 days. **Results** There was no difference in FVC, PEF, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-13 in the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The expression of FVC and PEF was increased significantly ( $P < 0.05$ ), and the expression of hsCRP, TNF- $\alpha$ , and IL-13 was decreased significantly in the study group than the control group after treatment 10 days ( $P < 0.05$ ). The clinical efficacy in the study group was better than that in the control group (94.87% vs. 77.78%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Montelukast sodium combined with budesonide inhalation could significantly improve cough variant asthma, greatly improve the clinical symptoms such as asthma, cough, and there were less adverse reaction.

**[Key words]** montelukast; budesonide aerosol; cough variant asthma

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种以气道慢性炎症刺激为主的支气管哮喘,也称过敏性咳嗽或咳嗽型哮喘,由多种免疫细胞因子以及免疫细胞等参与的炎症反应,患者呼吸气道出现炎性反应,具有气道高反应性和气道可逆性阻塞、弥漫性等特点<sup>[1-2]</sup>,其中超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素-13(IL-13)与其关系较密切<sup>[3]</sup>。本文旨在探讨孟鲁司特钠联合布地

奈德混悬液雾化吸入治疗咳嗽变异型哮喘的临床疗效,为临床提供科学依据,保证患者用药安全。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2012 年 4 月 - 2013 年 6 月我院收治的 CVA 患者 75 例。入组标准:①符合中华医学会呼吸病学会哮喘组《咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)》<sup>[4]</sup>中 CVA 的诊断标准;②年龄 20 ~ 70 岁;③近 2 周内未使用过皮质类固醇药物;近 48 h 内未使用过抗组胺类药物和支气管舒张剂;④本前瞻性研究经本院伦理委员会批准,获得患者知情同意并签订知情同意书。排除标准:①排除其他原因

**作者单位:** 1. 071000 河北保定,保定市第一中心医院重症医学科;2. 072555 河北保定,河北省徐水县石油物探中心医院内一科;3. 071000 河北保定,保定市第一中心医院内科

引起的慢性咳嗽;②慢性阻塞性肺疾病、肺癌;③心源性哮喘、严重肝肾和造血系统疾病;④糖尿病患者;⑤其他自身免疫系统疾病(如血管炎、系统性红斑狼疮等)。随机分为研究组 39 例和对照组 36 例,两组患者在性别、年龄、身高、体重差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均同时给予抗生素、多索茶碱等基础治疗,均采用 0.9% 氯化钠注射液 5 mL 加入布地奈德混悬液 1 mg(商品名普米克令舒,阿斯利康制药有限公司,国药准字 20120111)雾化吸入,2 次/d;治疗组在对照组基础上加用孟鲁司特钠 10 mg(商品名顺尔宁,杭州默沙东制药有限公司,国药准字 20120028)睡前口服,1 次/d。药物治疗为 10 d。

1.2.2 监测指标 两组患者治疗前后分别清晨抽取静脉血 10 mL,静置数分钟后以 2000 r/min(离心半径 8 cm)离心 15 min,收集血清标本,保存于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱,备用。血清 hsCRP 采用免疫比浊法测定。TNF- $\alpha$ 、IL-13 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。试剂盒购自南京建成生物工程研究所,操作过程严格按照试剂盒说明书。

1.2.3 临床疗效 治疗前后检测患者肺活量(FVC),峰流速仪记录最大呼气峰流速(PEF)。治疗疗效判定:①治愈:哮喘、咳嗽、肺部哮鸣音消失;②显效:患者哮喘、咳嗽症状、肺部哮鸣音明显减轻;③有效:患者哮喘、咳嗽症状、肺部哮鸣音不同程度

减轻;④无效:治疗后无明显改善,甚至加重。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件统计分析,定量数据采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  比较,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 FVC、PEF 比较 治疗前两组患者 FVC、PEF 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 10 d 后,研究组 FVC、PEF 比对照组明显升高( $P<0.05$ )。见表 2。

2.2 治疗前后 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 比较 治疗前两组患者 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 10 d 后,研究组 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 水平明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

2.3 临床疗效比较 治疗 10 d 后,研究组 39 例中,治愈 27 例,显效 7 例,有效 3 例,无效 2 例,总有效率 94.87%;对照组 36 例中,治愈 19 例,显效 7 例,有效 2 例,无效 8 例,总有效率 77.78%;研究组总有效率(94.87%)明显高于对照组(77.78%),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

3 讨论

CVA 是一种由嗜酸性粒细胞、肥大细胞等炎性细胞介导的气道慢性非特异性炎症性疾病,大约 5%~6% 的支气管哮喘患者在出现典型的哮喘症状之前数年可仅表现为咳嗽,是哮喘的一种潜在形式,

表 1 两组咳嗽变异性哮喘患者一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	身高(cm, $\bar{x} \pm s$ )	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	36	17/19	46.21 $\pm$ 14.78	154.54 $\pm$ 6.72	70.51 $\pm$ 6.97
研究组	39	19/20	46.72 $\pm$ 16.33	155.80 $\pm$ 6.46	71.29 $\pm$ 7.25

表 2 两组患者治疗前后 FVC、PEF 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FVC(L)		PEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	2.59 $\pm$ 0.66	2.87 $\pm$ 0.75	4.38 $\pm$ 0.36	4.78 $\pm$ 0.37
研究组	39	2.61 $\pm$ 0.69 <sup>*</sup>	3.02 $\pm$ 0.78 <sup>#</sup>	4.41 $\pm$ 0.32 <sup>*</sup>	5.20 $\pm$ 0.34 <sup>#</sup>

注:与对照组比较, <sup>\*</sup> $P>0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	hsCRP(mg/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-13(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	2.31 $\pm$ 0.66	1.83 $\pm$ 0.53	166.34 $\pm$ 32.78	130.63 $\pm$ 29.59	152.09 $\pm$ 51.26	138.93 $\pm$ 48.04
研究组	39	2.34 $\pm$ 0.61 <sup>*</sup>	1.32 $\pm$ 0.44 <sup>#</sup>	167.82 $\pm$ 36.19 <sup>*</sup>	109.71 $\pm$ 27.58 <sup>#</sup>	155.14 $\pm$ 54.35 <sup>*</sup>	108.38 $\pm$ 44.36 <sup>#</sup>

注:与对照组比较, <sup>\*</sup> $P>0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.05$

典型哮喘的前驱症状,往往被误诊为咽炎或支气管炎,贻误病情及耽误治疗<sup>[5]</sup>。

本研究发现,治疗 10 d 后研究组 FVC、PEF 比对照组明显升高,总有效率(94.87%)明显高于对照组(77.78%),提示孟鲁司特联合布地奈德混悬液雾化吸入疗效明显优于单纯布地奈德混悬液雾化吸入治疗,能显著改善 CVA 的临床症状。研究中还发现研究组 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 水平明显低于对照组,显示出孟鲁司特联合布地奈德更能减轻患者体内炎症水平。hsCRP 是在感染、炎症等刺激下水平上升,反映炎症组织损伤程度的敏感指标<sup>[6]</sup>。人体内 TNF- $\alpha$  由巨噬细胞分泌,其生理效应是促进其他炎症因子的分泌,加重炎症反应,诱发或加重哮喘的发作<sup>[7]</sup>。IL-13 与嗜酸性粒细胞计数、总 IgE 呈正相关,高表达的 IL-13 mRNA 可以从过敏性及内源性哮喘患者的气道黏膜上皮检测到,可以作为过敏性哮喘的检测指标<sup>[8]</sup>。因此,调节 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-13 等炎症标志物是目前预防及治疗哮喘的新途径。

布地奈德是第二代非卤化肾上腺糖皮质激素,与受体的亲和力和抗炎作用分别是可的松的 200 倍和 1000 倍,具有强大的抗炎作用,对多种细胞(如嗜酸性细胞、巨噬细胞)和介质(如组胺、细胞因子)均有较强的抑制作用,可抑制因过敏与非过敏引起的炎症<sup>[9]</sup>。同时,它能够提高内源性皮质激素效能,增强支气管平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,减轻平滑肌的收缩反应,降低气道高反应性,有效地缓解哮喘发作<sup>[10]</sup>。应用孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿 CVA 发现联合治疗组总有效率显著高于布地奈德单独治疗组,咳嗽缓解、消失时间,喘息缓解、消失时间均显著短于布地奈德单独治疗组<sup>[11]</sup>。

半胱氨酰白三烯(CysLTs)是引发哮喘发作的一种重要炎症反应介质,通过与其特异性受体结合而参与炎症、哮喘、脑缺血-再灌注损伤、创伤和休克等病理生理过程<sup>[12]</sup>,通过与气道平滑肌上的 CysLTI 受体结合,导致气道血管通透性增高、支气管黏膜水肿、支气管平滑肌收缩、黏液分泌增加,因此抑制白三烯合成和受体拮抗是目前治疗哮喘的有效方法<sup>[13]</sup>。孟鲁司特为高选择性半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,通过阻断 LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub> 半胱氨酰白三烯受体结合,抑制机体炎症过程,从而减轻支气管黏膜水肿、黏液分泌、降低气道高反应性,减轻白三烯介导的支气管炎症和痉挛状态<sup>[14]</sup>,还可补充糖皮质激素的抗炎作用,发挥更好的疗效<sup>[15]</sup>。从两组疗效

指标来看,研究组症状改善时间明显早于对照组,同时 FVC、PEF 升高幅度也明显优于对照组。有报道采用孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘,发现孟鲁司特组患者血清 hsCRP、TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平明显低于对照组,临床总有效率明显高于对照组,并且起效迅速,治疗过程中未发生严重药物不良反应<sup>[16]</sup>。

总之,治疗咳嗽变异性哮喘在常规治疗的基础上加用孟鲁司特钠,治疗有效率大大提高,并且服用方便,疗效可靠,易于被患者接受,值得推广。

## 【参考文献】

- [1] Kurokawa K, Tanaka H, Tanaka S, et al. Circadian characteristics of urinary leukotriene E(4) in healthy subjects and nocturnal asthmatic patients [J]. Chest, 2001, 120(6): 1822-1828.
- [2] 祖圆, 刘松. 咳嗽变异性哮喘[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(4): 430-434.
- [3] 文道林, 吴少卿. 细胞因子和 IgE 检测在支气管哮喘诊断中的价值[J]. 中国热带医学, 2009, 9(6): 1098-1099.
- [4] 赖克方, 钟南山. 《咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)》解析[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(12): 1088-1090.
- [5] 袁滨. 54 例咳嗽变异性哮喘患儿临床分析[J]. 东南国防医药, 2009, 11(1): 65-66.
- [6] 曹奇峰, 张宇虹. 孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患者超敏 C 反应蛋白、白介素 4 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平的影响及疗效观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(26): 87-89.
- [7] 秦蔚, 赵宇华. 布地奈德联合孟鲁司特对小儿咳嗽变异性哮喘血清白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及转化生长因子  $\beta$ 1 水平的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(35): 95-97.
- [8] 阴丽霞. 孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿血清 IL-13 及 IL-18 的影响[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(21): 43-44.
- [9] 董湘. 布地奈德雾化吸入治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17(251): 121-122.
- [10] 谢艳萍, 聂森, 王建春, 等. 雾化吸入布地奈德混悬液在 AE-COPD 的作用[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(6): 582-583.
- [11] 蒋文丽. 孟鲁司特治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床探讨[J]. 中外医疗, 2012, 31(32): 80-81.
- [12] 张志伟. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 中国现代医生, 2011, 49(26): 68-69.
- [13] Key AL, Holt K, Hamilton A, et al. Objective cough frequency in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Cough, 2010, 6: 1-7.
- [14] 马璇, 郑则广, 刘俏佳. 咳嗽变异性哮喘咳嗽特征 23 例监测分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 72-74.
- [15] 周霞, 石群. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘 65 例[J]. 中国药业, 2008, 17(13): 68-69.
- [16] 李红霞, 张宗红. 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘 52 例疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(3): 197-198.

(收稿日期: 2014-06-20; 修回日期: 2014-07-03)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)