

孟鲁司特钠联合布地奈德治疗 儿童咳嗽变异性哮喘的价值探讨

龚峰 张莉

四川省自贡市第一人民医院,四川 自贡 643000

【摘要】 目的 对孟鲁司特钠联合布地奈德用于治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的疗效进行评价。方法 选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月我院收治的 80 例 CVA 患儿随机分为单独用药组(40 例,基础治疗+布地奈德)和联合用药组(40 例,基础治疗+布地奈德+孟鲁司特钠),对比分析两组疗效。结果 经治疗两组症状积分、PEF、FVC、FEV₁、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均得到显著改善($P < 0.05$),且治疗后联合用药组症状积分、PEF、FVC、FEV₁、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著优于单独用药组($P < 0.05$);联合用药组患儿咳嗽消失时间、平均治疗时间均显著短于单独用药组($P < 0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合布地奈德用于治疗 CVA 患儿可显著缩短疗程,降低机体炎性水平,提升患儿肺功能,安全有效,值得临床借鉴推广。

【关键词】 儿童咳嗽变异性哮喘;布地奈德;孟鲁司特钠

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是一种儿科常见慢性呼吸系统疾病,如未得到及时有效的治疗还可能发展为支气管哮喘,严重影响患儿身心健康和发育;目前指南推荐的治疗方案在儿童中应用存在一定风险,因此,需寻找更安全有效的治疗方案。本研究将孟鲁司特钠联合布地奈德用于 2019 年 10 月—2021 年 10 月我院收治的 CVA 患儿中,旨在探讨该用药方案用于治疗 CVA 的有效性和安全性,为 CVA 患儿治疗方案的制定提供更多依据和数据支持,先就结果进行总结汇报如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月我院收治的 80 例 CVA 患儿作为研究对象,纳入标准:所有患儿均确诊为 CVA,诊断标准参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[1]和《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》^[2];均为首次确诊,血常规、胸片正常,咳嗽持续时间 >1 个月,对抗生素治疗不敏感,PEF 昼夜变异率 $\geq 20\%$ 和/或呼吸道激发试验阳性,本研究经我院伦理委员会批准,所有患儿家属知情同意,自愿参与。排除标准:合并支原体、衣原体感染,慢性鼻窦炎等其他疾病引发的咳嗽患儿,急性感染患儿,合并严重内科疾病、重要脏器功能不全或器质性疾病患儿,入组前 2 个月接受过影响本研究结果治疗者,

对本研究所选药物过敏或不耐受患儿,不能配合完成研究者。其中男性患儿 46 例,女性患儿 34 例;年龄 3~12 岁,平均年龄(7.43 \pm 2.19)岁;病程 2~19 个月,平均病程(10.78 \pm 4.06)个月;按照随机数字表法将所有患儿分为单独用药组(40 例)和联合用药组(40 例),两组一般资料经统计分析差异不显著($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 治疗方法 基础治疗:所有患儿就诊后均依据具体情况给予解痉平喘、化痰、止咳、抗感染、纠正水电解质平衡等基础治疗。单独用药组:给予雾化吸入布地奈德雾化剂(生产厂家:阿斯利康,生产批号:LOT 327618,规格:1mg/支),1mg/次,6~8h 给药 1 次,可依据患儿具体病情考虑沙丁胺醇(生产厂家:洪森药业,生产批号:246210901,规格:5mg/支)辅助治疗,3 次/d。联合用药组在单独用药组基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片(生产厂家:青岛百洋制药,生产批号:211101411,规格:5mg/片)治疗,4 mg/次(≤ 5 岁)或 5 mg/次(>5 岁),1 次/d,睡前服用。所有患儿均治疗 8 周。

1.3 观察指标 对两组患儿咳嗽消失时间、平均治疗时间,治疗前后炎性反应情况[白细胞介素 4(Interleukin-4,IL-4),白细胞介素 6(Interleukin-6,IL-6),白细胞介素 8(Interleukin-8,IL-8),肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)]及肺功能进行对比分析。

1.4 评价标准 症状参照文献^[3]进行评价,分为 6 级,咳嗽完全消失为 0 分,患儿在清醒或入睡后存在咳嗽为 1 分,患儿因存在咳嗽而导致早醒或惊醒 1 次为 2 分,患儿因存在咳嗽而导致频繁惊醒为 3 分,入睡后存在频繁咳嗽为 4 分,因存在咳嗽导致无法入睡为 5 分。所有患儿空腹 8h 以上,抽取静脉血 5 mL,离心后留取血清对各炎性反应指标进行检测,检测方法为酶联免疫吸附法。

1.5 评价标准 数据采用 SPSS 21.0 进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 T 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

治疗前两组患儿症状积分、PEF、FVC、FEV1、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较差异不显著($P > 0.05$),经治疗两组症状积分、PEF、FVC、FEV1、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均得到显著改善($P < 0.05$),且治疗后联合用药组症状积分、PEF、FVC、FEV1、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著优于单独用药组($P < 0.05$),详见表 1,3。联合用药组患儿咳嗽消失时间、平均治疗时间均显著短于单独用药组($P < 0.05$),详见表 2。

表 1 两组治疗前后症状积分、肺功能比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状积分(分)			肺功能								
					PEF(L/s)			FVC(L)			FEV1(L)		
		治疗前	治疗后	T(P)									
单独用药组	40	3.13±0.67	0.97±0.33	4.3982 (<0.05)	2.21±0.89	2.94±0.33	3.0138 (<0.05)	2.87±0.56	3.19±0.32	2.9034 (<0.05)	1.61±0.63	2.71±0.28	4.4456 (<0.05)
		3.17±0.79	0.59±0.26	6.9023 (<0.05)	2.25±0.93	3.34±0.28	4.0121 (<0.05)	2.84±0.67	3.43±0.41	3.3912 (<0.05)	1.64±0.72	3.11±0.35	5.1914 (<0.05)
T		0.2413	4.3153		0.3558	5.0103		0.1018	4.8913		0.0931	4.4980	
P		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

表 2 两组咳嗽消失时间、平均治疗时间比较结果($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	咳嗽消失时间	平均治疗时间
单独用药组	40	15.33±2.05	25.53±3.91
联合用药组	40	9.31±1.04	18.32±2.01
T		5.5891	4.4941
P		<0.05	<0.05

表 3 两组治疗前后炎症反应情况比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-4(ng/L)		IL-6(ug/L)		IL-8(pg/ml)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单独用药组	40	109.89±21.03	87.51±5.81 ^a	25.83±5.52	19.72±3.39 ^a	19.02±4.49	13.37±2.01 ^a	1219.27±102.73	893.9±21.56 ^a
联合用药组	40	112.35±23.19	53.84±6.61 ^a	25.63±4.98	14.82±2.94 ^a	18.79±5.03	10.12±1.04 ^a	1262.91±90.05	602.25±19.21 ^a
T		0.3156	6.9825	0.1033	5.5197	0.1721	5.0121	1.0517	7.0211
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:^a表示与治疗前比较 $P < 0.05$ 。

3 讨 论

CVA 的主要临床表现为反复性、顽固性、慢性的剧烈咳嗽,咳嗽在晨起和夜间较多,剧烈运动后加剧,患儿

喘息、气促等症状不明显;病程长、难治愈。由于 CVA 与支气管炎引起的咳嗽症状极为类似,常被误诊为支气管炎,因此 CVA 属于隐匿型的特殊哮喘^[4-5]。“中国哮喘防治指南”中针对 CVA 患者推荐采用 β_2 -受体激动

剂、糖皮质激素(布地奈德)进行标准治疗,但在小儿中单独用药见效较慢,且药物不良反应较多;布地奈德是临床常用的治疗 CVA 的糖皮质激素类药物,临床治疗效果较好,但有研究发现其远期疗效欠佳,治疗后 1 年的复发率高达 10%以上,提示 CVA 可能存在布地奈德作用范围外的炎性途径参与疾病发生发展;因此,需寻找更安全、有效、具有针对性的治疗方案。

CVA 的发病机制复杂,被认识是遗传、环境、个体等多种因素共同作用的结果,随着基础医学的深入研究,多数学者还是赞同 CVA 与典型哮喘有着相似的发病机制,即为多种免疫细胞、炎性因子参与的气管慢性炎症反应过程。作为机体重要炎性介质的白三烯逐渐走入研究者的视野;通过进一步研究,已经明确白三烯可通过增加血管通透性、直接参与气道炎性反应等途径在 CVA 发生发展中发挥作用;同时,白三烯还会和内免疫蛋白(IgE)、炎性因子(白细胞介素)等机体炎性相关介质和因子相互作用,进而导致 CVA 发生^[6-7];因此,近年来白三烯受体拮抗剂在 CVA 患儿治疗中的应用也越来越广泛。布地奈德本身对白三烯参与的炎性反应无效,这也解释了为何布地奈德可治疗 CVA 但存在一定局限性的原因。孟鲁司特钠是一种白三烯受体特异性的拮抗剂,可抑制白三烯与其受体结合,进而抑制白三烯介导的炎性反应途径,从而降低机体炎性反应,同时还可抑制机体嗜酸性粒细胞浸润,增加血管通透性、缓解支气管痉挛、改善患儿症状;抑制疾病发展^[8-10]。

本研究结果显示:经治疗两组症状积分、肺功能及炎性因子水平均得到显著改善($P<0.05$),且治疗后联合用药组症状积分、肺功能及炎性因子水平均显著优于单独用药组($P<0.05$);联合用药组患儿咳嗽消失时间、平均治疗时间均显著短于单独用药组($P<0.05$)。

综上所述:孟鲁司特钠联合布地奈德用于治疗 CVA 患儿可显著缩短疗程,降低机体炎性水平,提升患儿肺功能,安全有效,值得临床借鉴推广。

参考文献

[1] 鲍一笑,陈爱欢,符州,等.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.

[2] 刘恩梅,陆权,董晓艳.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.

[3] Zhou X,Hong J,Cheng H,et al.Budesonide suspension nebulization treatment in Chinese pediatric patients with cough variant asthma: a multi-center observational study[J].J Asthma,2016,53(5):532-537.

[4] 王志刚,申改青,黄玉焕.咳嗽变异性哮喘患儿外周血 miR-138 及 RUNX3 对 Th1/Th2 平衡的调节作用[J].中国当代儿科杂志,2021,23(10):1044-1049.

[5] A H Li, Y H Gao, Y M Liu, et al. Montelukast sodium combined with budesonide for cough variant asthma in children [J]. J Biol Regul Homeost Agents,2020,34(6):2295-2297.

[6] L J Gong, J She and L Zhu. The role of leukotriene in the pathogenesis of cough variant asthma [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi,2019,42(3):219-222.

[7] 王亮,韩娜,刘宏伟,等.寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及其对气道炎症水平、免疫球蛋白及白三烯水平的影响[J].药物评价研究,2021,44(5):1016-1021.

[8] 王林.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童支气管哮喘的临床效果及安全性[J].临床合理用药杂志,2021,14(35):14-16.

[9] 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.

[10] Toshiyuki Kita, Masaki Fujimura, Haruhiko Ogawa, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough[J].Allergol Int,2010,59(2):185-192.