

孟鲁司特钠与布地奈德对儿童咳嗽变异性哮喘血清肿瘤坏死因子- α 、免疫球蛋白 E 水平变化分析

武金银

(濮阳市油田总医院, 河南 濮阳 457001)

摘要:目的 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的效果,以及对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、免疫球蛋白 E(IgE)的影响。方法 选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月在该院治疗的 CVA 患儿 110 例,将患儿随机分为观察组($n=59$)和对照组($n=51$),观察组给予孟鲁司特钠联合布地奈德治疗,对照组给予布地奈德治疗,观察两组治疗效果,以及血清 TNF- α 和 IgE 变化等。结果 观察组治疗效果明显优于对照组($P<0.05$),其总有效率为 96.61%;观察组咳嗽消失时间和喘憋消失时间分别为(7.20 \pm 1.59)d 和(8.12 \pm 1.22)d,明显短于对照组($P<0.05$);观察组治疗后 TNF- α 和 IgE 分别为(520.05 \pm 98.92)ng \cdot L $^{-1}$ 和(610.01 \pm 101.29)U \cdot mL $^{-1}$,明显低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后用力肺活量(FVC)和第 1 秒用力呼气量(FEV $_1$)分别为(3.97 \pm 0.62)L 和(3.01 \pm 0.50)L,明显高于对照组($P<0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童 CVA 有较好的效果,能明显降低血清 TNF- α 和 IgE 水平,改善患儿肺功能。

关键词:孟鲁司特钠;布地奈德;咳嗽变异性哮喘;儿童;肿瘤坏死因子- α ;免疫球蛋白 E

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.046

Effect of montelukast and budesonide on serum TNF- α and IgE in children with cough variant asthma

WU Jinying

(Puyang Oil Field General Hospital, Puyang, Henan 457001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of montelukast combined with budesonide in the treatment of children with cough variant asthma (CVA) and its effect on serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), immunoglobulin E (IgE). **Methods** From March 2014 to March 2016, 110 cases of children with CVA in our hospital were selected and randomly divided into observation group ($n=59$) and control group ($n=51$). The observation group was treated with montelukast combined with budesonide treatment, and the control group was given budesonide treatment only. And then two groups therapeutic effect and the serum levels of TNF- α and IgE etc were observed.

Results The treatment effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$), the total effective rate was 96.61%. The disappearance time of cough and wheezes in the observation group was (7.20 \pm 1.59) d and (8.12 \pm 1.22) d, which was significantly shorter than the control group ($P<0.05$). The observation group after treatment TNF- α and IgE were (520.05 \pm 98.92) ng \cdot L $^{-1}$ and (610.01 \pm 101.29) U \cdot mL $^{-1}$, significantly lower than the control group ($P<0.05$). The forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV $_1$) in the observation group after treatment were (3.97 \pm 0.62) L and (3.01 \pm 0.50) L, significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Montelukast combined with budesonide in the treatment of children with CVA has a good effect, can significantly reduce the serum levels of IgE and TNF- α , improve pulmonary function in children.

Keywords: montelukast; budesonide; cough variant asthma; children; TNF- α ; IgE

咳嗽变异型哮喘(CVA)是临床常见的特殊类型哮喘,患者以反复发作咳嗽为特征,表现出气道高反应性,一般容易在清晨或者夜间发作,是临床引起小儿慢性咳嗽常见的重要原因,严重影响了患儿的身心健康,近年来,其发病率呈现上升的趋势^[1]。CVA 属于隐匿性哮喘,患儿以顽固性咳嗽为主要体征,表现出反复发作性喘息、呼吸困难以及胸闷等体征,多数患者经治疗后可缓解,但是部分

患儿长期使用抗菌药物无效,病程迁延难愈,孟鲁司特钠属于白三烯受体拮抗药物,已成为临床治疗哮喘首选药物,效果显著^[2]。濮阳市油田总医院观察了孟鲁司特钠联合布地奈德治疗 CVA 的临床治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月在濮阳市油田总医院接受治疗的 CVA 患儿 110 例,其

中男 67 例,女 43 例;年龄 3~9 岁,平均年龄(4.99 ± 1.42)岁。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘防治常规(试行)》中的诊断标准;(2)患儿监护人知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并有肺炎、鼻窦炎等感染性疾病;(2)治疗前 1 周内使用过糖皮质激素、白三烯受体抑制剂;(3)对本次研究药物过敏者。采用随机数字表法,将患儿随机分为观察组($n = 59$)和对照组($n = 51$),两组患儿性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准同意。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (月, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
对照组	51	32	19	4.96 ± 1.20	20.65 ± 9.94
观察组	59	35	24	5.02 ± 1.13	21.03 ± 7.82
$\chi^2(t)$ 值		0.135		(0.269)	(0.224)
P 值		>0.05		>0.05	>0.05

1.2 治疗方法 对照组:给予患儿布地奈德治疗,采用布地奈德喷剂每次 0.8 mg,2 次/天,连续治疗 2 个月后观察治疗效果。

观察组:在对照组基础上联合孟鲁司特钠治疗,2~5 岁患儿给予每次 4 mg,6~8 岁患儿给予每次 5 mg,1 次/天,连续治疗 2 个月后观察治疗效果。

1.3 检测方法 在治疗前后采集患儿外周静脉血液,清晨空腹采血 3 mL,静置 1 h 后离心 2 000 r · min⁻¹,分离血清后放于 -20 °C 冰箱待检。采用 ELISA 法测定患者血清免疫球蛋白 E(IgE)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度变化,所有细胞因子操作按照说明书进行操作。

1.4 疗效判断 显效:治疗 2 周内咳嗽消失,肺部

阳性体征消失;好转:治疗 1 个月内咳嗽消失,肺部阳性体征消失;无效:治疗 1 个月内咳嗽症状无明显变化甚至加重。总有效率 = (显效例数 + 好转例数)/总例数 × 100%。

1.5 统计学方法 数据整理分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用成组 t 检验,组内比较使用配对 t 检验。计数资料比较使用 χ^2 检验,等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 观察组治疗效果明显优于对照组($P < 0.05$),其总有效率为 96.61%,见表 2。

2.2 两组主要症状消失时间比较 观察组咳嗽消失时间和喘憋消失时间分别为(7.20 ± 1.59) d 和(8.12 ± 1.22) d,明显短于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组主要症状消失时间比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	咳嗽消失时间/d	喘憋消失时间/d
对照组	51	9.48 ± 1.98	10.10 ± 1.62
观察组	59	7.20 ± 1.59	8.12 ± 1.22
t 值		-6.695	-7.297
P 值		<0.05	<0.05

2.3 两组治疗前后 TNF- α 和 IgE 比较 两组治疗前 TNF- α 和 IgE 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 TNF- α 和 IgE 较治疗前明显降低($P < 0.05$);观察组治疗后 TNF- α 和 IgE 分别为(520.05 ± 98.92) ng · L⁻¹和(610.01 ± 101.29) U · mL⁻¹,明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组治疗前后肺功能比较 两组治疗前用力

表 2 两组治疗效果比较/例(%)

组别	例数	显效	好转	无效	Z 值	P 值
对照组	51	29(56.86)	12(23.53)	10(19.61)	-2.134	<0.05
观察组	59	43(72.88)	14(23.73)	2(3.39)		

表 4 两组治疗前后 TNF- α 和 IgE 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IgE/U · mL ⁻¹		TNF- α /ng · L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	1 642.55 ± 150.02	1 032.10 ± 134.42 ^a	1 251.20 ± 140.81	873.29 ± 101.44 ^a
观察组	59	1 650.28 ± 143.29	610.01 ± 101.29 ^a	1 264.05 ± 137.20	520.05 ± 98.92 ^a
t 值		0.276	-18.741	0.484	-18.458
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

肺活量(FVC)和第1秒用力呼气量(FEV₁)比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后FVC和FEV₁较治疗前明显改善($P < 0.05$);观察组治疗后FVC和FEV₁分别为(3.97 ± 0.62) L和(3.01 ± 0.50) L,明显高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组治疗前后FVC和FEV₁比较/(L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC		FEV ₁	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	2.78 ± 0.81	3.20 ± 0.71 ^a	1.62 ± 0.40	2.50 ± 0.48 ^a
观察组	59	2.80 ± 0.52	3.97 ± 0.62 ^a	1.60 ± 0.32	3.01 ± 0.50 ^a
<i>t</i> 值		0.156	6.073	-0.291	5.434
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

CVA属于特殊类型哮喘,患者主要体征为夜间或者清晨咳嗽,一般患儿会合并有过敏性鼻炎,通过长期规范的吸入激素类药物能够减少CVA患儿病情进展成典型哮喘。长期的慢性咳嗽既影响了患儿生长发育,同时还存在抗菌药物滥用导致临床耐药性提升^[3-4]。研究发现CVA发病因素较多,主要和多种炎症因子参与表现为持续慢性气道炎症反应有关,白三烯属于炎症因子中最重要的一种,可以直接参与CVA患儿气道炎症反应,引发气道局部反应性升高^[5]。当患儿气道仅存在高反应性不产生痉挛、狭窄以及轻微变化时,气道狭窄阻塞的程度尚未到引发哮喘水平,因此患儿表现出持续、反复咳嗽而不具备典型的哮喘喘息症状^[6];此外白三烯同IgE、白细胞介素等发生相互作用、影响构成了CVA发生的病理生理基础^[7]。目前临床主张采用抗组胺药物、支气管扩张药物以及吸氧、抗炎等支持治疗,但是停药后患儿复发率较高,不良反应容易造成儿童组织、器官功能损伤^[8-9]。

糖皮质激素属于哮喘最为有效的抗炎药物,可以对CVA患者初始治疗中应用吸入支气管舒张剂和糖皮质激素为主的治疗方法,濮阳市油田总医院传统采取布地奈德喷剂即属于糖皮质激素药物,起效作用快,在各年龄段均可以应用,尤其适用于急性发作期治疗,布地奈德可以增强细胞稳定性,有效抑制局部免疫反应,减少过敏活性介质释放,降低过敏介质活性,同时减轻了平滑肌收缩反应,并且,气雾剂形式对于患儿来讲肺部吸收更好,生物利用度高,药物进入血液循环量较少,患者不良反应轻微^[10-11]。近年来研究发现布地奈德无法缓解

白三烯介导的炎症反应,濮阳市油田总医院联合应用孟鲁司特钠进行治疗,孟鲁司特钠通过其受体抑制白三烯多肽的活性,减少了炎症物质释放,增加了血管通透程度,改善患儿支气管痉挛与嗜酸性粒细胞浸润,降低了气道高反应性,改善患儿肺脏通气功能^[12-13]。本研究显示,观察组治疗总有效率为96.61%显著高于对照组,说明联合布地奈德和孟鲁司特钠可以提升治疗效果。观察组咳嗽消失时间和喘憋消失时间分别为(7.20 ± 1.59) d和(8.12 ± 1.22) d,明显短于对照组,说明联合治疗可以缩短患儿体征消失时间。观察组治疗后FVC和FEV₁分别为(3.97 ± 0.62) L和(3.01 ± 0.50) L,明显高于对照组,说明联合治疗能够提升患儿肺功能。这说明两种药物联合治疗可以协同增强治疗效果。

本研究记录了临床常用的炎症因子指标,TNF- α 属于促炎因子,可以促进其他相关炎症因子如白细胞介素-6分泌,可以更好地反映人体炎症状态^[14];IgE则是主要介导变态反应性哮喘,让支气管下的肥大细胞活化,嗜酸性粒细胞发生集聚,释放出炎症因子可以让血管充盈,加重了气道的阻塞,导致哮喘体征加重^[15]。白三烯等介质则主要来源于呼吸道肥大细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞,高浓度的TNF- α 和白细胞介素等均会促进气道反应性,参与气道的重塑,诱发哮喘发生与发展。本研究中,观察组治疗后TNF- α 和IgE分别为(520.05 ± 98.92) ng · L⁻¹和(610.01 ± 101.29) U · mL⁻¹,明显低于对照组,说明两种药物的联合应用可以降低患者体内炎症因子浓度,减轻患儿体内炎症反应。以往研究也证实通过直线相关分析结果孟鲁司特钠联合布地奈德气雾剂对CVA患儿肺功能改善同血清IgE、TNF- α 水平改变密切相关^[16]。

综上所述,孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童CVA有较好的效果,能明显降低血清TNF- α 和IgE水平,改善患儿肺功能,值得推广使用。

参考文献

- [1] 许芳. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性评价[J]. 中国现代医生, 2014, 52(7): 68-69.
- [2] NWOKORO C, PANDYA H, TURNER S, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2014, 2(10): 796-803.