

布地奈德与孟鲁司特对支气管哮喘患儿临床症状和气道炎症的影响

郭鹏

(驻马店市中心医院儿内科,河南 驻马店 463000)

摘要:目的 探讨布地奈德对轻度持续性支气管哮喘患儿的治疗作用及机制。**方法** 选取 120 例轻度持续性支气管哮喘患儿,采用抽签方法随机分为布地奈德组和孟鲁司特组,各 60 例,两组患儿均采用对应药物连续治疗 8 周后评价临床症状、气道炎症、血清基质金属蛋白酶(MMP)。**结果** 治疗后,布地奈德组患儿的日间、夜间症状评分均低于孟鲁司特组,差异有统计学意义($P < 0.05$),布地奈德组患儿血清金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶-2(MMP-2)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-33(IL-33)、嗜酸性粒细胞(EOS)均低于孟鲁司特组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,布地奈德组患儿的控制率 95.00% 高于孟鲁司特组的 83.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德治疗轻度持续性支气管哮喘患儿能更加显著的减轻患儿的气道炎性反应、改善临床症状、提高治疗效果。

关键词:布地奈德;轻度;持续性;支气管哮喘

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.029

Study on the effect of montelukast and budesonide on bronchial asthma symptoms and airway inflammation

GUO Peng

(Medical Department of Pediatrics, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China)

Abstract: Objective To explore the mechanism of budesonide treatment effect in children with mild persistent asthma. **Methods** 120 patients with mild persistent asthma in children were selected, using the lottery method divided into budesonide group and montelukast group with 60 cases in each group randomly. Two groups of patients were treated with corresponding drugs for 8 weeks after the evaluation of clinical symptoms, airway inflammation, serum MMP. **Results** After the treatment, budesonide group daytime symptom scores were lower than the montelukast group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum MMP-9, MMP-2, IL-17, IL-33 and EOS in budesonide group children were lower than the montelukast group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, the control group with the rate of 95% was higher than that of budesonide montelukast group 83.33%.

- [10] MIGLIERINI P, BOUCHEKOUA M, ROUSSEAU B, et al. Impact of the per-operative application of CLIADEL wafers (BCUN, carmustine) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: efficacy and toxicity[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(9): 1222-1225.
- [11] BARBAGALLO GM, PARATORE S, CALTABIANO R, et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles[J]. Neurosurg Focus, 2014, 37(6): E4.
- [12] LIU Y, HAO S, YU L, et al. Long-term temozolomide might be an optimal choice for patient with multifocal glioblastoma, especially with deep-seated structure involvement: a case report and literature review[J]. Word J Surg Oncol, 2015 13(9): 142-146.
- [13] STUPP R, HEGI ME, MASON WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-466.
- [14] DARLIX A, BAUMANN C, LORGIS V, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma[J]. Anticancer Res, 2013, 33(8): 3467-3474.
- [15] ROLDAN U, RGOITI GB, SINGH AD, EASAW JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme[J]. J Neurooncol, 2012, 108(1): 173-177.
- [16] MANNAS JP, LIGHTNER DD, DEFRATES SR, et al. Long-term treatment with temozolomide in malignant glioma[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(1): 121-123.
- [17] SEIZ M, KRAFFT U, FREYSCHLAG CF, et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(11): 1691-1695.
- [18] 徐维林, 王强, 张宏伟, 等. 长周期替莫唑胺治疗高级别胶质瘤生存期观察[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(7): 725-727.
- [19] 李刚, 杨群英, 郭颖, 等. 长周期替莫唑胺治疗脑胶质瘤: 附 32 例报告[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(3): 158-165.
- [20] 赵继宗, 周定标. 神经外科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 342-348.

(收稿日期: 2017-01-19, 修回日期: 2017-02-13)

the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Budesonide in the treatment of children with mild persistent asthma can improve airway inflammation,relieve the patients more obvious clinical symptoms ,improve the therapeutic effect.

Key words:Budesonide;Mild;Persistent;Bronchial asthma

支气管哮喘是临床上较为常见的慢性呼吸系统疾病,相关研究显示支气管哮喘的发病率可达0.007%以上^[1],且近年来呈现出了明显的上升趋势。临床上支气管哮喘的长期进展可以导致肺心病及肺动脉高压的发生,临床预后不佳^[2]。

白三烯受体拮抗剂是目前临床上治疗支气管哮喘的重要方式,孟鲁司特可以通过抑制白三烯受体的激活,抑制下游细胞炎症因子的活化,降低呼吸道上皮黏膜的损伤,改善哮喘症状^[3]。但相关临床研究显示,白三烯受体拮抗剂治疗哮喘的临床总体有效率不足35%,治疗存在明显的局限性^[4]。糖皮质激素可以通过抑制自身免疫性补体的形成、抑制炎性细胞的浸润等,进而改善呼吸道的高反应性^[5-6]。本研究通过诊治120例轻度持续性支气管哮喘患儿,探讨布地奈德治疗小儿支气管哮喘的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月—2016年4月驻马店市中心医院儿内科诊治的120例轻度持续性支气管哮喘患儿,采用抽签方法随机分为布地奈德组和孟鲁司特组各60例。布地奈德组60例,男37例、女23例,年龄6~13岁,平均 (8.38 ± 1.80) 岁,日间症状评分 (1.31 ± 0.35) 分,夜间症状评分 (0.42 ± 0.13) 分。孟鲁司特组60例,男41例、女19例,年龄6~13岁,平均 (7.90 ± 1.57) 岁,日间症状评分 (1.35 ± 0.43) 分,夜间症状评分 (0.38 ± 0.16) 分。两组患儿的年龄、性别、日间与夜间症状评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)轻度持续性支气管哮喘患儿的诊断参考《儿童支气管哮喘与防治指南》^[7];(2)患儿的第1秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比>80%;(3)所有患儿均属于轻度持续性支

气管哮喘;(4)患儿的年龄范围6~13岁;(5)获得患儿家长的知情同意及医院医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1)近4周内未发生呼吸道感染疾病;(2)近3个月内患儿未使用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂等影响实验结果的药物;(3)先天性心脏病患儿;(4)对治疗药物具有过敏反应的患儿。

1.3 治疗方法 孟鲁司特组口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,批号46170207),5 mg,每天1次,连续治疗8周;布地奈德组哮喘患儿雾化吸入布地奈德混悬液吸入剂(Astra Zeneca Pty Ltd,批号320981),500 μ g,每天2次,连续治疗8周。

1.4 疗效观察及指标评价 对比两组患儿治疗前后的日间症状、夜间症状评分:(1)日间哮喘评分方法:无症状(0分);轻度症状,不影响日常生活(1分);中度症状,影响某些日常活动(2分);1 d中有较多时间的轻微症状,对患儿的工作或生活影响不大(3分);1 d中有较多时间的症状较重,对患儿的工作或生活影响明显(4分);1 d中有较多时间的症状较重,患儿不能正常工作和生活(5分)。(2)夜间哮喘评分方法:夜间无任何症状(0分);因哮喘症状夜醒1次(1分);因哮喘症状夜醒2次或早醒(2分);夜间经常醒来多次,可间断入睡(3分);晚上不能入睡,端坐呼吸,不能平卧(4分)。

检测并对比两组患儿治疗前后的血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、MMP-2、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-33(IL-33)、诱导痰液嗜酸性粒细胞计数(EOS)的水平变化。

哮喘控制水平分级:按照2009版全球哮喘防治倡议(GINA)提出的标准^[7]:根据Nathan制定的哮喘控制测试(ACT)问卷调查评分,满分25分为哮喘完全控制、20~24分为哮喘部分控制、 ≤ 19 分为哮喘未控制。

表1 两组患儿的一般资料

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	日间症状评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	夜间症状评分/(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
布地奈德组	60	37	23	8.38 ± 1.80	1.31 ± 0.35	0.42 ± 0.13
孟鲁司特组	60	41	19	7.90 ± 1.57	1.35 ± 0.43	0.38 ± 0.16
$t(\chi^2)$ 值		(0.586)		1.570	-0.524	1.816
P值		0.444		0.119	0.601	0.072

1.5 检测方法 清晨采集空腹静脉血,按照 10 000 r·min⁻¹ 的离心速度进行离心分离血清, -20℃ 保存待测,采集标本后 1 周内检测 MMP-9、MMP-2、IL-17、IL-33、EOS,采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测,检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书,试剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明完成。

1.6 统计学方法 数据统计分析采用 SPSS17.0 软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用百分率进行描述,两组间比较采用 χ^2 检验; *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的临床症状缓解情况 治疗前,两组日间、夜间症状评分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),治疗后,布地奈德组患儿的日间、夜间症状评分均低于孟鲁司特组 (*P* < 0.05);两组患儿治疗后的日间、夜间症状评分较治疗前均显著降低 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿的临床症状缓解情况/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	日间症状评分		夜间症状评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
布地奈德组	60	1.31 ± 0.35	0.34 ± 0.10 ^a	0.42 ± 0.13	0.10 ± 0.02 ^a
孟鲁司特组	60	1.35 ± 0.43	0.58 ± 0.16 ^a	0.38 ± 0.16	0.16 ± 0.08 ^a
<i>t</i> 值		-0.559	-9.553	1.503	-5.636
<i>P</i> 值		0.577	<0.001	0.136	<0.001

注:与治疗前比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患儿的血清 MMP、细胞因子及痰液 EOS 比较 治疗后,布地奈德组患儿的血清 MMP-9、MMP-2、IL-17、IL-33、EOS 均低于孟鲁司特组 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 两组患儿的临床疗效比较 治疗后,布地奈德组患儿的控制率 95.00%,高于孟鲁司特组的 83.33%,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患儿的临床疗效比较

组别	例数	完全控制/例	部分控制/例	未控制/例	控制率/例(%)
布地奈德组	60	5	52	3	57(95.00)
孟鲁司特组	60	2	48	10	50(83.33)
χ^2 值					4.227
<i>P</i> 值					0.040

3 讨论

遗传易感因素、先天性自身免疫性疾病及病毒感染等,均可以促进小儿哮喘的发生发展,特别是在年龄小于 7 岁的患儿中,哮喘的发病率更高,可较普通人群上升 4~5 倍^[8]。小儿哮喘的长期病情进展,可以在呼吸道系统病变的基础上导致心脏的代偿性病变,其中终末期的哮喘可以通过增加肺性脑病等的发生,进而增加患儿的病死率。抗感染、抗炎、止咳、祛痰等常规治疗的效果较为局限,一项汇集了 128 例年龄小于 7 岁患儿哮喘的临床治疗结局分析可以发现,孟鲁司特治疗哮喘的总体病情缓解率不足 40%,且其中 25% 的患儿最终进展为重度哮喘,肺功能明显恶化^[9-10]。

糖皮质激素可以通过在呼吸道局部抑制细胞炎症因子的分泌,减轻局部 T 淋巴细胞免疫紊乱导致的气道高反应性,进而缓解病情。布地奈德为含有右旋糖皮质激素的醛固酮类药物,具有抑制呼吸道炎症反应,减轻呼吸道高反应性的效应,药理学研究显示布地奈德的药效较地塞米松强 25 倍,较氢化可的松强 75 倍^[11],局部呼吸道作用效果较为明显,可以显著抑制呼吸道腺体的分泌、减轻黏膜水肿,并发挥较为理想的抗炎作用。虽然已有的研

表 3 两组患儿的血清 MMP、细胞因子及痰液 EOS 比较/ $\bar{x} \pm s$

时间	组别	例数	MMP-9/pg·L ⁻¹	MMP-2/pg·L ⁻¹	IL-17/ng·L ⁻¹	IL-33/ng·L ⁻¹	EOS/%
治疗前	布地奈德组	60	941.7 ± 156.3	2614.4 ± 347.1	9.41 ± 0.86	17.25 ± 1.56	23.15 ± 3.17
	孟鲁司特组	60	916.3 ± 188.3	2550.2 ± 324.6	9.65 ± 4.09	17.02 ± 2.11	22.48 ± 2.98
	<i>t</i> 值		0.804	1.046	0.445	0.679	1.193
	<i>P</i> 值		0.423	0.298	0.657	0.499	0.235
治疗后	布地奈德组	60	635.2 ± 131.3 ^a	1231.8 ± 198.0 ^a	7.20 ± 0.86 ^a	12.71 ± 1.18 ^a	5.96 ± 1.61 ^a
	孟鲁司特组	60	694.2 ± 144.6 ^a	1602.6 ± 221.9 ^a	8.12 ± 0.91 ^a	14.26 ± 1.50 ^a	10.87 ± 2.19 ^a
	<i>t</i> 值		2.340	9.658	-5.692	-6.921	-13.992
	<i>P</i> 值		0.021	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较, ^a*P* < 0.05。

究探讨了布地奈德在哮喘中的治疗效果,认为布地奈德可以有效提高小儿哮喘的临床治疗有效率,但缺乏其与白三烯受体拮抗剂的对比研究,且缺乏对于治疗后的血清相关生物学因子的研究。

本研究发现,治疗后的观察组患儿的夜间及日间呼吸症状评分均明显改善,提示布地奈德治疗小儿支气管哮喘的临床效果更为显著,布地奈德可以通过抑制呼吸道黏膜的炎性反应,降低呼吸道黏膜的损伤,抑制哮喘患儿的气道高反应性。Lajqi 等^[12-13]通过前瞻性分析了 82 例样本量的小儿支气管哮喘患儿,发现布地奈德可以提高哮喘 15% 的临床治疗总体有效率,这与本研究的结论较为一致。MMP 及 IL-17、IL-33 等是反应呼吸道炎症损伤的重要指标,IL-17、IL-33 等指标越高,哮喘患儿的呼吸道症状越为严重,本研究发现布地奈德治疗后的观察组患儿的血清相关细胞炎性因子指标均明显下降,下降程度高于对照组,表明布地奈德对于呼吸道的炎症抑制作用更为明显。布地奈德可以抑制 IL-17 等诱导的下游巨噬细胞、单核细胞浸润,减轻炎性细胞对于肺泡上皮组织的损伤,改善病情。EOS 作为反应嗜酸性粒细胞的指标,可以评估哮喘患儿的呼吸道过敏程度,研究中布地奈德治疗后的观察组 EOS 明显下降,提示观察组患儿的呼吸道对于过敏原的耐受能力有所上升。但需要注意的是,Tashkin 等^[14]研究者的研究中并未发现布地奈德治疗后的 EOS 的改善,这与本研究的结论存在一定的差别,考虑到样本量的不足、临床资料的收集偏移等,均可能影响到了统计结论的差别。最后,本研究发现布地奈德的临床治疗总体有效率明显高于对照组,差异有统计学意义,进一步提示了布地奈德的临床治疗效果。

综上所述,布地奈德治疗支气管哮喘的临床效果较为理想,其机制可能与抑制呼吸道黏膜的过敏程度、改善细胞炎症因子的浸润等有关。本研究的局限性在于对于布地奈德的临床治疗安全性的分析不足。

参考文献

[1] 蔡勇辉,贺冬艳,冯素芳,等.高剂量布地奈德混悬液雾化吸入治疗复发性哮喘的临床效果[J].中国当代医药,2016,23

(13):134-137.

- [2] 高景蓬,钱娟娟,莫伟强.布地奈德/福莫特罗吸入治疗成人哮喘合并 COPD 的临床效果观察[J].中国生化药物杂志,2016,36(2):29-31.
- [3] 郭瑞.布地奈德联合孟鲁司特治疗支气管哮喘的效果观察[J].中国现代药物应用,2016,10(7):128-129.
- [4] 刘艳芳,温艳,李玉华,等.布地奈德联合 1,25-二羟维生素 D3 对支气管哮喘儿童血清 MMP-9 和 IL-10 的影响[J].临床和实验医学杂志,2015,14(18):1497-1499.
- [5] 孙旺远.沙美特罗替卡松粉吸入剂联合布地奈德治疗支气管哮喘急性发作期疗效观察[J].徐州医学院学报,2016,36(3):165-167.
- [6] 王小明,梁亚峰,崇蕾,等.布地奈德对哮喘气道重塑大鼠骨桥蛋白和 mRNA 表达的影响[J].医学研究杂志,2015,44(12):26-29.
- [7] 邹艳萍,罗小兰,李敏.布地奈德联合孟鲁司特对小儿咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国妇幼保健,2016,31(6):1335-1338.
- [8] 庄林兵,吴格怡,刘旺,等.氯雷他定联合布地奈德雾化治疗对小儿支气管哮喘炎症因子影响研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(6):785-786.
- [9] 张天翼,卢艳萍,叶宏波,等.布地奈德对支气管哮喘患儿肺泡灌洗液 TGF- β 1 表达的影响[J].中国现代医生,2016,54(1):16-18.
- [10] 杨国青,姜东亮,刘传文.布地奈德/福莫特罗联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异型哮喘的效果观察[J].河南医学研究,2015,24(8):53-54.
- [11] HOZAWA S,TERADA M,HARUTA Y,et al. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics,2016,37(6):15-23.
- [12] LAJQI N,ILAZI A,KASTRATI B,et al. Comparison of glucocorticoid (budesonide) and antileukotriene (montelukast) effect in patients with bronchial asthma determined with body plethysmography[J]. Acta Informatica Medica,2015,23(6):347-351.
- [13] PELAIA G,VATRELLA A,BUSCETI MT,et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the therapeutic effects of budesonide in asthma[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics,2016,40(5):15-21.
- [14] TASHKIN DP,MOORE GE,TRUDO F,et al. Assessment of consistency of fixed airflow obstruction status during budesonide/formoterol treatment and its effects on treatment outcomes in patients with asthma[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology,2016,4(4):705-712.

(收稿日期:2016-10-14,修回日期:2017-01-23)