

【临床研究】

作者简介:宋道兵(1972-),男,湖北随州人,学士,副主任医师,研究方向:儿童呼吸及消化系统疾病。

60) respectively, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.345$, $P>0.05$). There was no serious adverse reaction in the two groups during the treatment. **Conclusion** Montelukast sodium chewable tablet can significantly reduce the respiratory tract inflammatory reaction, improve the lung function, improve the clinical symptoms and have better safety in children with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma; children; montelukast sodium chewable tablet; interleukin-8; nuclear factor- κ B

儿童支气管哮喘已成为严重威胁儿童健康及生活质量的慢性疾病。据我国儿科支气管哮喘协作组调查显示,1990 年、2000 年及 2010 年我国儿童支气管哮喘患病率分别为 0.91%、1.54% 和 2.32%, 儿童支气管哮喘患病率呈明显上升趋势, 形势不容乐观^[1]。支气管哮喘属于慢性变态反应性炎症性疾病, 辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1) 和辅助性 T 细胞 2(helper T cell 2, Th2) 免疫反应失衡是哮喘的基本病理生理表现, 细胞释放炎症因子启动一系列免疫反应, 最终导致哮喘的发生。孟鲁司特钠可有效减少呼吸道炎性细胞浸润, 缓解黏膜水肿; 还能有效缓解支气管平滑肌痉挛, 减轻气道高反应性。孟鲁司特钠咀嚼片适用于 4~14 岁儿童哮喘的预防和长期治疗。本研究旨在探讨孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童支气管哮喘的临床效果及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2016 年 6 月随州市妇幼保健院收治的支气管哮喘急性发作期患儿, 病例纳入标准: (1) 符合支气管哮喘诊断标准^[2-3]; (2) 患儿处于哮喘急性发作期; (3) 患儿年龄 <12 岁。排除标准: (1) 合并严重的心、肝、肾等脏器疾病; (2) 伴有其他呼吸系统疾病; (3) 伴有自身免疫性疾病; (4) 合并其他系统性疾病。共纳入支气管哮喘患儿 180 例, 依据治疗方法分为孟鲁司特组和对照组。孟鲁司特组 120 例, 男 66 例, 女 54 例; 年龄 5~12 岁, 平均 (5.9 ± 1.8) 岁; 病程 0.9~3.2 a, 平均 (2.7 ± 0.4) a。对照组 60 例, 男 32 例, 女 28 例; 年龄 5~13 岁, 平均 (5.6 ± 2.4) 岁; 病程 0.8~3.4 a, 平均 (2.9 ± 0.5) a。2 组患儿的年龄、性别、病程比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准, 患儿监护人均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患儿给予常规治疗, 包括布地奈德雾化、祛痰、维持电解质和酸碱平衡、抗感染、 β -受体激动剂等。孟鲁司特组患儿在常规治疗的基

础上给予孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 H20130070) 10 mg, 口服, 每晚 1 次。2 组患儿均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 血清核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 水平 分别于治疗前及治疗 14 d 后采集患儿晨起空腹静脉血 3 mL, $1\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 25 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 NF- κ B 和 IL-8 水平, 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 严格按照说明书进行操作。

1.3.2 肺功能 分别于治疗前及治疗 14 d 后应用 PFT4 型儿童肺功能测试仪(意大利 Cosmed 公司)测定 2 组患儿的肺功能, 包括第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in first second, FEV1)、呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、FEV1 占用力肺活量百分比(percentage of FEV1 to forced vital capacity, FEV1%)。

1.3.3 临床疗效 2 组患儿均于治疗 14 d 后评定疗效, 疗效评定标准: 控制: 症状基本消失, FEV1% > 80%; 显效: 症状较治疗前明显减轻, 且 FEV1% 为 60%~80%; 好转: 症状较治疗前有所减轻, FEV1% < 60% 以下; 无效: 症状无任何的改善, 甚至加重, 实验室指标无任何改善^[4]。治疗总有效率 = (控制 + 显效 + 好转)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两两比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 两两比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿治疗前后血清 NF- κ B、IL-8 水平比较 结果见表 1。治疗前 2 组患儿血清 NF- κ B、IL-8 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 2 组患儿治疗后血清 NF- κ B、IL-8 水平均显著低于治疗前 ($P<0.05$), 治疗后孟鲁司特组患儿血清 NF- κ B、IL-8 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。

表 1 2 组支气管哮喘患儿治疗前后血清 NF-κB、IL-8 水平比较

Tab. 1 Comparison of serum NF-κB and IL-8 levels in children with bronchial asthma between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NF-κB/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	60		
治疗前		72.56 ± 5.42	122.45 ± 12.39
治疗后		43.58 ± 5.16 ^a	85.39 ± 13.42 ^a
孟鲁司特组	120		
治疗前		73.64 ± 4.58	121.54 ± 13.96
治疗后		32.43 ± 3.56 ^{ab}	68.12 ± 12.35 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患儿治疗前后肺功能比较 结果见表 2。治疗前 2 组患儿 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),2 组患儿治疗后 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 均显著高于治疗前($P < 0.05$),治疗后孟鲁司特组患儿 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 显著高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组支气管哮喘患儿治疗前后 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 比较

Tab. 2 Comparison of the FEV₁, PEF and FEV₁% of children with bronchial asthma between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV ₁ /L	PEF/($\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$)	FEV ₁ %/%
对照组	60			
治疗前		1.40 ± 0.53	5.14 ± 1.12	59.28 ± 10.32
治疗后		1.52 ± 0.56 ^a	5.84 ± 1.13 ^a	61.05 ± 11.22 ^a
孟鲁司特组	120			
治疗前		1.39 ± 0.55	5.08 ± 1.05	59.32 ± 13.11
治疗后		1.78 ± 0.47 ^{ab}	6.57 ± 0.96 ^{ab}	66.36 ± 12.28 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患儿临床疗效比较 孟鲁司特组患儿治疗后病情控制 67 例,显效 29 例,好转 19 例,无效 5 例,总有效率为 95.83% (115/120);对照组患儿治疗后病情控制 22 例,显效 17 例,好转 4 例,无效 17 例,总有效率为 71.67% (43/60);孟鲁司特组患儿治疗总有效率显著高于对照组($\chi^2 = 6.989, P < 0.05$)。

2.4 2 组患儿不良反应比较 2 组患儿治疗期间均未发生严重不良反应。对照组患儿发生轻微的咽喉部疼痛 7 例,不良反应发生率为 11.67% (7/60);孟鲁司特组患儿发生轻微的咽喉部疼痛 13 例,不良反应发生率为 10.83% (13/120);2 组患儿的不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.345, P > 0.05$)。咽喉部疼痛患儿经过口腔护理、饮食护理等均自愈,未影响临床用药。

3 讨论

支气管哮喘的发病机制复杂,免疫学上通常将

支气管哮喘分为 3 个阶段:第 1 阶段为致敏阶段,包括过敏原刺激和 T 细胞激活;第 2 阶段为慢性过敏性炎症阶段,以 Th1/Th2 比例失衡、细胞因子活化为特征;第 3 阶段为气管重塑。患儿受过敏原刺激后,导致机体致敏,激活 T 细胞,引起 Th1/Th2 比例失衡,激活炎性通路,导致各种炎性因子大量反复释放,气管反复发作的慢性炎症导致气管高反应性,最终因气管重塑而使肺功能下降。IL-8 主要由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、肺泡巨噬细胞及支气管上皮细胞分泌,其通过刺激嗜中性粒细胞释放下游炎性因子,进而触发机体局部炎症反应;同时,IL-8 还具有在呼吸道黏膜上浸润和聚集嗜酸性粒细胞的作用,增高气道反应性^[5]。NF-κB 参与多种炎性因子、趋化因子及免疫基因表达的转录和调节^[6-7]。NF-κB 广泛存在于细胞质中,是一类与支气管哮喘发生、发展密切相关的重要调控因子,参与多种炎性因子的表达^[8]。

孟鲁司特钠作为强效选择性白细胞三烯受体拮抗剂,能高度、选择性结合呼吸道上皮细胞表面的半胱氨酰白三烯受体,阻断白三烯的致炎作用,有效减少呼吸道中的炎性细胞浸润,并使黏膜水肿得到有效缓解^[9-10]。同时,孟鲁司特钠还能有效缓解支气管平滑肌痉挛,从而缓解气道高反应性,并对气道重塑起到抑制作用^[11]。本研究结果显示,2 组患儿治疗后血清 NF-κB、IL-8 水平均显著低于治疗前,治疗后孟鲁司特组患儿血清 NF-κB、IL-8 水平显著低于对照组,孟鲁司特组患儿治疗总有效率显著高于对照组,2 组患儿治疗期间均未发生严重的不良反应;提示孟鲁司特可以有效地抑制支气管哮喘患儿 IL-8、NF-κB 的释放,减轻患儿支气管炎症反应,改善患儿支气管哮喘症状,提高治疗效果。有研究显示,孟鲁司特可以通过诱导淋巴细胞凋亡,抑制呼吸道淋巴细胞 NF-κB 的激活,从而减轻呼吸道炎症反应^[12-13]。本研究结果显示,2 组患儿治疗后 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 均显著高于治疗前,治疗后孟鲁司特组患儿 FEV₁、PEF 及 FEV₁% 显著高于对照组,提示孟鲁斯特钠可以显著改善支气管哮喘患儿的肺功能,这对促进患儿的康复、提高其生活质量具有重要的临床价值。支气管哮喘的控制应加强预防和长时间服用药物,对于年龄较小的患儿,治疗依从性和给药方便性十分关键,而孟鲁司特钠咀嚼片为水果口味,且仅需每晚服用 1 次,使用方法较为简单方便,患儿的接受程度更高,治疗依从性更好。

综上所述,孟鲁司特钠咀嚼片可以显著减轻支气管哮喘患儿的呼吸道炎症反应,提高患儿肺功能,改善患儿临床症状,且安全性较好。

患者血红蛋白水平显著高于低剂量组;低剂量组和高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于对照组,高剂量组患者术后失血量和总失血量显著低于低剂量组;提示,关节腔内灌注和静脉联合应用氨甲环酸可以显著减少术后失血量和总失血量,且在一定范围内提高氨甲环酸的应用剂量,可以达到更好的止血效果,这可能与局部高浓度的氨甲环酸更有助于其竞争性阻断纤维蛋白溶解系统活化有关。

氨甲环酸理论上会增加血栓形成的风险,但本研究显示氨甲环酸并未增加患者血栓形成及其他严重并发症的发生风险,这与华政哲等^[10]研究结果相符,提示关节腔内灌注和静脉联合应用氨甲环酸进行止血安全、有效。关节腔内灌注氨甲环酸能够在出血点表面迅速形成微血栓,使纤维蛋白凝血块稳定性增强,进而有效降低受损组织表面的出血;且关节腔内灌注较静脉给药能够在局部形成较高的药物浓度,更有利于较长时间地维持药物止血效果。同时,由于药物并未进入血液循环,也降低了血栓形成的风险。尽管如此,在临床应用过程中仍然需要引起关注,并做好积极的抗血栓措施。

综上所述,TKR 患者给予关节腔内灌注与静脉联合应用氨甲环酸进行止血的效果确切,在一定范围内提高关节腔内灌注的氨甲环酸剂量可以进一步提高止血效果,且不会增加血栓形成等并发症和不良反应的发生风险。但是,本研究的病例数量较少,仍然需要大样本及多中心的临床数据进行研究,探讨氨甲环酸的有效性及安全性。

(上接第 1120 页)

参考文献:

[1] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(8):596-600.

[2] 林江涛. 新版《支气管哮喘防治指南》解析[J]. 中国全科医学,2009,12(8):12-13.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.

[4] ASTHMA WORKGROUP,CHINESE THORACIC SOCIETY,CHINESE SOCIETY OF GENERAL PRACTITIONERS. Chinese guideline for the prevention and management of bronchial asthma: primary health care version[J]. *J Thorac Dis*,2013,5(5):667-677.

[5] 胡兴敏,熊雄,刘书娅. 孟鲁司特联合盐酸西替利嗪治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性 & 安全性研究[J]. 中国妇幼保健,2015,34(8):6046-6048.

[6] 卢建民,张珍珍,郑明,等. 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 通过激活 NF- κ B 途径导致高糖人视网膜血管内皮细胞凋亡[J]. 眼科新进展,2015,35(2):111-115.

[7] 徐召溪,胡军民,徐国政,等. 依托咪酯通过 PKC/ κ F- κ B 信号

参考文献:

[1] 徐浩,王昌耀,张海宁,等. 活动平台与固定平台假体行人工全膝关节置换术十年疗效的比较研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2017,31(3):271-277.

[2] 黄亮达,魏亦兵,王思群,等. 氨甲环酸在全膝关节置换术中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(1):60-63.

[3] 刘杰,王栓科,台会平,等. TKA 术后放置引流与否对围手术期失血量的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2011,26(4):364-365.

[4] 陈晓涛,谢守宁,王凯. 人工全膝关节置换术中使用氨甲环酸的疗效研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,28(11):1338-1341.

[5] 张江涛,尚延春,王战朝. 局部应用氨甲环酸对膝关节置换术后出血量的影响[J]. 中国现代药物应用,2013,7(14):120-121.

[6] 张森,邹坤明,单海洋,等. 关节腔内注射氨甲环酸联合术后引流管临时夹闭对人工全膝关节置换术效果的影响[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):374-377.

[7] 吴文锐,罗斯敏,侯大标,等. 不同时间点静脉滴注氨甲环酸在同期双膝关节置换术中有有效性及安全性的研究[J]. 中华创伤骨科杂志,2015,17(11):944-949.

[8] 崔小雷. 氨甲环酸减少人工全膝关节置换术围手术期出血疗效观察[J]. 山西医药杂志,2017,46(11):1357-1359.

[9] 侯颖周,王少华,魏瑄,等. 静脉滴注联合关节腔内使用氨甲环酸对初次全膝关节置换术后隐性失血的效果[J]. 中华实验外科杂志,2016,33(6):1675-1676.

[10] 华政哲,张敬东,韩文峰. 氨甲环酸应用方式对膝关节置换围手术期失血量影响对照研究[J]. 创伤与急危重病医学,2016,4(1):36-39.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

通路增加成年大鼠视神经损伤后 RGC 存活[J]. 眼科新进展,2015,35(12):1121-1125.

[8] WEBER-CHRYSOCHOU C,CRISAFULLI D,KEMP A S,et al. Allergen-specific IL-5 responses in early childhood predict asthma at age eight[J]. *PLoS One*,2014,9(5):e97995.

[9] 何春卉,林俊宏,陈容珊,等. 孟鲁司特联合丙酸氟替卡松治疗螨虫过敏的儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1106-1109.

[10] 杨洋,郭悦鹏,袁晓梅,等. 孟鲁司特对支气管哮喘大鼠辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡的影响及意义[J]. 新乡医学院学报,2015,32(1):24-27,31.

[11] 廖嘉仪,张涛. 孟鲁司特对离体支气管哮喘豚鼠呼吸道平滑肌的效应[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(2):140-142.

[12] LUND S,WALFORD H H,DOHERTY T A. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease[J]. *Curr Immunol Rev*,2013,9(4):214-221.

[13] 武玉清,周成华,张洪泉. 孟鲁司特对哮喘豚鼠气道淋巴细胞凋亡及核因子- κ B 活化的影响[J]. 中国新药杂志,2005,14(1):41-44.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)