

## · 药物与临床 ·

## 孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂 治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效

王 永, 杨雅淳, 刘 勇

**【摘要】 目的** 观察孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘 (CVA) 的临床疗效。**方法** 选取 2011—2014 年新沂市铁路医院收治的 CVA 患者 112 例, 按就诊顺序分为对照组与观察组, 每组 56 例。对照组患者予以沙丁胺醇气雾剂治疗, 观察组患者予以孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; 两组患者均连续治疗 8 周。比较两组患者临床疗效、治疗前后肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积 ( $FEV_1$ )、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比 ( $FEV_1/FVC$ )、最大呼气流量 (PEF)]、咳嗽缓解时间 (CRT), 咳嗽消失时间 (CDT)、复发率 (RR) 及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者  $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 、PEF 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组患者  $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 、PEF 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组患者 CRT、CDT 短于对照组, RR 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组患者出现头痛 3 例, 手指震颤 2 例; 观察组患者未出现严重不良反应。**结论** 孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 CVA 的临床疗效确切, 可改善患者肺功能, 缩短患者咳嗽缓解时间及消失时间, 降低复发率, 且安全性较高。

**【关键词】** 哮喘; 孟鲁司特片; 沙美特罗替卡松粉吸入剂; 治疗结果

**【中图分类号】** R 562.25 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.04.035

王永, 杨雅淳, 刘勇. 孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (4): 118-120. [www.syxf.net]

Wang Y, Yang YC, Liu Y. Clinical effect of montelukast combined with salmeterol and fluticas inhalant on cough variant asthma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (4): 118-120.

**Clinical Effect of Montelukast Combined With Salmeterol and Fluticas Inhalant on Cough Variant Asthma** WANG Yong, YANG Ya-chun, LIU Yong. Department of Respiratory Medicine, Railway Hospital of Xinyi, Xinyi 221400, China

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of montelukast combined with salmeterol and fluticas inhalant on cough variant asthma. **Methods** A total of 112 patients with cough variant asthma were selected in the Railway Hospital of Xinyi from 2011 to 2014, and they were divided into control group and observation group according to visiting sequence, each of 56 cases. Patients of control group received salbutamol aerosol after admission, while patients of observation group received montelukast combined with salmeterol and fluticas inhalant; both groups continuously treated for 8 weeks. Clinical effect, index of lung function (including  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  and PEF), cough relief time (CRT), cough disappearance time (CDT), recurrence rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  or PEF was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  and PEF of observation group were statistically significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). CRT and CDT of observation group were statistically significantly shorter than those of control group, and recurrence rate of observation group was statistically significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). Of control group, 3 cases occurred headache, 2 cases occurred finger fremitus; no one of observation group occurred any serious adverse reactions. **Conclusion** Montelukast combined with salmeterol and fluticas inhalant has certain clinical effect in treating cough variant asthma, can effectively improve the lung function, shorten the CRT and CDT, reduce the recurrence rate, and is safe.

**【Key words】** Asthma; Montelukast; Salmeterol and fluticas inhalant; Treatment outcome

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是呼吸内科常见病、多发病, 临床表现为慢性或持续性发作的咳嗽, 是

一种特殊类型哮喘<sup>[1]</sup>, 严重影响患者的身心健康及生活质量, 其临床症状、体征与上呼吸道感染、支气管炎、咽炎等相似, 易造成误诊、漏诊<sup>[2]</sup>, 其占慢性咳嗽病因的 14% ~ 42%<sup>[3]</sup>。近年来, 随着大气及环境污染加剧, CVA 发病率及复发率呈逐年上升趋势。CVA 常因误诊而导致治疗不当, 疗程不足,

作者单位: 221400 江苏省新沂市, 铁路医院呼吸科 (王永, 刘勇), 药剂科 (杨雅淳)

治疗效果不佳,病情反复,给患者造成较大的压力,故 CVA 需早期诊断,并积极进行干预治疗。目前,CVA 尚无统一的临床治疗方案<sup>[4]</sup>,治疗方法和药物与典型哮喘基本相同<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 CVA 的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的 CVA 诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)年龄 $\geq 16$ 岁;(3)胸部 X 线、CT 检查未见异常。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能障碍者;(2)妊娠期及哺乳期妇女;(3)精神病者;(4)合并呼吸道感染者;(5)合并其他呼吸道疾病者;(6)不能或不愿配合治疗者。

1.2 一般资料 选取 2011—2014 年新沂市铁路医院收治的 CVA 患者 112 例,本研究获得医院伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。按就诊顺序将所有患者分为观察组与对照组,各 56 例。两组患者性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表 1),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ ,周)
对照组	56	34/22	36.3 $\pm$ 10.7	24.4 $\pm$ 8.4
观察组	56	35/21	36.1 $\pm$ 11.1	25.3 $\pm$ 8.8
$\chi^2(t)$ 值		0.038	0.104 <sup>a</sup>	0.494 <sup>a</sup>
P 值		0.846	0.918	0.622

注:<sup>a</sup>为  $t$  值

1.3 方法 对照组患者予以沙丁胺醇气雾剂(葛兰素史克集团公司生产,批准文号:H20090514;规格:100  $\mu$ g/喷)治疗,1~2 喷/次,4 次/d。观察组患者予以孟鲁司特片(杭州默沙东制药有限公司生产,批准文号:J20070070;规格:5 mg/片)联合沙美特罗替卡松粉吸入剂(葛兰素史克集团公司生产,批准文号:H20090240;规格:50/250  $\mu$ g/喷)治疗,孟鲁司特片 10 mg/次,口服,1 次/d;沙美特罗替卡松粉吸入剂 1 喷/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.4 观察指标 观察两组患者临床疗效、治疗前后肺功能指标〔第 1 秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比( $FEV_1/FVC$ )、最大呼气流量(PEF)〕、咳嗽缓解时间(CRT),咳嗽消失时间(CDT)、复发率(RR)及不良反应发生情况。采用日本捷斯特 HI-101 型肺功能仪检测肺功能指标;随访 6 个月记录患者复发情况,计算 RR,RR=复发例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 临床疗效判定标准 治愈:治疗后患者咳嗽消失,肺功能恢复正常;显效:治疗后患者咳嗽发作次数及程度明显好转,肺功能明显改善;有效:治疗后患者咳嗽发作次数及程度有所好转,肺功能有所改善;无效:治疗后患者咳嗽发作次数及程度无好转或出现加重,肺功能改善不明显或未改善。

1.6 统计学方法 采用 IBM SPSS Statistics 19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;等级资料采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $u=2.378$ , $P<0.05$ ,见表 2)。

表 2 两组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	56	21(37.5)	18(32.2)	13(23.2)	4(7.1)
观察组	56	32(57.1)	16(28.6)	7(12.5)	1(1.8)

2.2 肺功能指标 治疗前两组患者  $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 、PEF 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组患者  $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 、PEF 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of lung function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	$FEV_1(L)$		$FEV_1/FVC(\%)$		$PEF(L)$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	1.54 $\pm$ 0.12	1.84 $\pm$ 0.12	64.99 $\pm$ 3.07	77.57 $\pm$ 2.76	3.01 $\pm$ 0.34	3.32 $\pm$ 0.30
观察组	56	1.53 $\pm$ 0.10	2.24 $\pm$ 0.11	65.29 $\pm$ 2.77	79.48 $\pm$ 2.78	2.99 $\pm$ 0.32	3.72 $\pm$ 0.29
$t$ 值		0.088	18.142	0.542	3.652	0.400	7.193
P 值		0.930	0.000	0.589	0.000	0.690	0.000

注: $FEV_1$  = 第 1 秒用力呼气容积, $FEV_1/FVC$  = 第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比,PEF = 最大呼气流量

2.3 CRT、CDT、RR 观察组患者 CRT、CDT 短于对照组,RR 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表 4)。

表 4 两组患者 CRT、CDT、RR 比较

Table 4 Comparison of CRT, CDT and RR between the two groups

组别	例数	CRT ( $\bar{x} \pm s$ ,d)	CDT ( $\bar{x} \pm s$ ,d)	RR [ $n(\%)$ ]
对照组	56	6.6 $\pm$ 1.2	9.7 $\pm$ 2.0	7(12.5)
观察组	56	5.1 $\pm$ 1.5	7.5 $\pm$ 1.8	1(1.8)
$t(\chi^2)$ 值		5.882	5.979	4.846 <sup>a</sup>
P 值		0.000	0.000	0.028

注:CRT = 咳嗽缓解时间,CDT = 咳嗽消失时间,RR = 复发率;<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值

2.4 不良反应 对照组患者出现头痛 3 例,手指震颤 2 例,药物减量后不良反应消失;观察组患者未出现严重不良反应。

## 3 讨论

CVA 属于一种特殊类型的哮喘,也是一种隐匿型哮喘,以慢性、持续性、顽固性咳嗽为主要临床特征<sup>[7]</sup>,其临床症状常不典型,缺乏特异性,易误诊为支气管炎或上呼吸道感染,而误诊、误治会贻误最佳治疗时机,使患者病情反复发作,部分患者会发展成典型性哮喘<sup>[8-9]</sup>。CVA 的病理基础是气道高反应性(airway hyper reactivity, AHR)、气道炎症、肺动脉扩张及气道痉挛等,是由肥大细胞、嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)及 T 细胞等炎性细胞参与,白三烯(leukotrienes, LTs)介导的慢性非特异性变态反应性呼吸道炎

症<sup>[10]</sup>。LTs是体内非常重要的炎性递质,可使支气管平滑肌收缩、支气管变窄、增强AHR、支气管黏膜水肿、增加支气管黏膜分泌黏液、降低纤毛清除能力,导致气道重构<sup>[11]</sup>。白三烯受体拮抗剂(leukotrienes receptor antagonist, LTRAs)可通过与体内受体竞争结合,对半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, Cys-LTs)导致的炎症发挥作用,LTRAs对于哮喘的治疗具有重要作用,且耐受性较好<sup>[12]</sup>。

沙美特罗替卡松粉吸入剂是一种长效 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂联合糖皮质激素的吸入剂<sup>[13]</sup>;沙美特罗可扩张支气管平滑肌,解除支气管痉挛,可长时间保持支气管舒张,降低AHR,激活糖皮质激素受体,与氟替卡松联合具有协同作用,可增加氟替卡松受体的敏感性,提高氟替卡松的抗炎活性<sup>[14]</sup>;吸入激素主要作用于肺部,无口服激素的不良反应,已成为治疗肺部疾病的主要给药途径<sup>[15]</sup>。

孟鲁司特片是一种常用的新型高选择性半胱氨酰白三烯受体拮抗剂(cysteinyl leukotrienes receptor antagonist, Cys-LTRAs),是目前最强效的LTRAs,已广泛应用于CVA的治疗中<sup>[16]</sup>。孟鲁司特片可竞争性抑制气道平滑肌中Cys-LTs多肽的活性,阻断Cys-LTs与其受体特异性结合,减轻CVA速发和迟发相变态反应,降低毛细血管通透性,减少EOS在气道聚集、浸润及活化<sup>[4]</sup>;抑制炎性细胞成熟、黏附、聚集,减轻气道的局部炎症反应,减少呼吸道黏膜分泌量;抑制肥大细胞与LTs产生的致喘、致炎作用<sup>[17]</sup>,减轻气管炎症,抑制支气管痉挛及AHR,扩张支气管<sup>[4]</sup>,从而达到治疗、控制病情及减少复发的目的<sup>[18-19]</sup>。孟鲁司特片可控制大多数CVA患者的临床症状,且临床疗效确切<sup>[20]</sup>。有研究表明,孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松对CVA的临床症状缓解效果优于单独用药,且治愈时间短<sup>[21]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者临床疗效优于对照组,FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF高于对照组,CRT、CDT短于对照组,RR低于对照组。表明孟鲁司特片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗CVA的临床疗效确切,可有效改善患者肺功能,缩短患者CRT及CDT,降低复发率,且安全性较高,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Niimi A. Cough and Asthma [J]. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2011, 7 (1): 47-54.
- [2] Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma [J]. *Respiration*, 2014, 87 (3): 211-218.
- [3] Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guideline for adult asthma [J]. *Allergol Int*, 2011, 60 (2): 115-145.
- [4] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [J]. *Respiration*, 2012, 83 (4): 308-315.
- [5] Okunishi K, Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2011, 1810 (11): 1096-1102.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 7(5): 407-413.
- [7] Ohkura N, Fujimura M, Nakade Y, et al. Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma [J]. *Respirology*, 2012, 17 (6): 964-968.
- [8] Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129 (1): 112-118.
- [9] Loughheed MD, Turcotte SE, Fisher T. Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations [J]. *Lung*, 2012, 190 (1): 17-22.
- [10] Lipińska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Cough-variant asthma: a diagnostic dilemma in the occupational setting [J]. *Occup Med (Lond)*, 2015, 65 (2): 165-168.
- [11] Rely K, McQuire SE, Alexandre PK, et al. Cost effectiveness of treatment with salmeterol/fluticasone compared to montelukast for the control of persistent asthma in children [J]. *Value Health*, 2011, 14 (5 Suppl 1): S43-S47.
- [12] Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF J, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46 (1): 1-17.
- [13] Paggiaro P, Patel S, Nicolini G, et al. Stepping down from high dose fluticasone/salmeterol to extrafine BDP/F in asthma is cost-effective [J]. *Respir Med*, 2013, 107 (10): 1531-1537.
- [14] Liu ZW, Yue F, Gao FY, et al. Research on the molecular mechanism of Seretide treatment to asthma disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16 (12): 1701-1706.
- [15] Kagohashi K, Satoh H, Ohara G, et al. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (4): 1005-1009.
- [16] Ilarrazza R, Wu Y, Adamko DJ. Montelukast inhibits leukotriene stimulation of human dendritic cells in vitro [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159 (4): 422-427.
- [17] Fujimura M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of cough variant asthma [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62 (5): 464-470.
- [18] Souza FC, Gobbato NB, Maciel RG, et al. Effects of corticosteroid, montelukast and iNOS inhibition on distal lung with chronic inflammation [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 185 (2): 435-445.
- [19] Tamaoki J, Yokohori N, Tagaya E, et al. Comparable effect of a leukotriene receptor antagonist and long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonist in cough variant asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31 (5): 78-84.
- [20] Keast SL, Thompson D, Farmer K, et al. Impact of a prior authorization policy for montelukast on clinical outcomes for asthma and allergic rhinitis among children and adolescents in a state Medicaid program [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014, 20 (6): 612-621.
- [21] Saito N, Itoga M, Tamaki M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients [J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79 (1): 18-26.

(收稿日期: 2016-01-10; 修回日期: 2016-04-15)

(本文编辑: 李洁晨)