

孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子、 肺功能、免疫功能的影响研究

姜增凯, 贾萍, 叶晓歌

【摘要】 目的 分析孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效, 探讨其对炎症因子、肺功能、免疫功能的影响。方法 选取 2014 年 2 月—2015 年 2 月南阳市第二人民医院收治的支气管哮喘患者 112 例, 随机分为治疗组和对照组, 各 56 例。对照组患者在常规治疗基础上给予沙美特罗替卡松粉吸入剂吸入治疗, 治疗组患者在对照组基础上联合孟鲁司特钠治疗, 两组患者疗程均为 12 周。比较两组患者临床疗效及治疗前后血清炎症因子水平〔白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)〕、肺功能指标〔呼气峰流速 (PEF)、用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)〕、免疫功能指标 (CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值), 并观察治疗期间药物不良反应发生情况。结果 治疗组患者临床疗效优于对照组 ($u=2.007, P=0.045$)。治疗前两组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后治疗组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗前两组患者 PEF、FVC、FEV₁ 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后治疗组患者 PEF、FVC、FEV₁ 高于对照组 ($P<0.05$)。治疗前两组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后治疗组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均高于对照组 ($P<0.05$)。治疗期间两组患者均未发生严重药物不良反应。结论 孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效确切, 能有效降低血清炎症因子水平, 改善患者肺功能及免疫功能, 且安全性较高。

【关键词】 哮喘; 孟鲁司特钠; 沙美特罗替卡松粉; 治疗结果; 肺功能; 免疫功能

【中图分类号】 R 562.25 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.04.013

姜增凯, 贾萍, 叶晓歌. 孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子、肺功能、免疫功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (4): 49-52. [www.syxnf.net]

Jiang ZK, Jia P, Ye XG. Clinical effect of montelukast sodium combined with seretide on bronchial asthma and the impact on inflammatory cytokines, pulmonary function and immunological function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (4): 49-52.

Clinical Effect of Montelukast Sodium Combined With Seretide on Bronchial Asthma and the Impact on Inflammatory Cytokines, Pulmonary Function and Immunological Function JIANG Zeng-kai, JIA Ping, YE Xiao-ge. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical effect of montelukast sodium combined with seretide on bronchial asthma, to investigate the impact on inflammatory cytokines, pulmonary function and immunological function. **Methods** A total of 112 patients with bronchial asthma were selected in the Second People's Hospital of Nanyang from February 2014 to February 2015, and they were randomly divided into control group and treatment group, each of 56 cases. Based on conventional treatment, patients of control group received extra seretide, while patients of treatment group received montelukast sodium combined with seretide, both groups treated for 12 weeks. Clinical effect, serum levels of inflammatory cytokines (including IL-6 and TNF- α), pulmonary function index (including PEF, FVC and FEV₁), immunological function index (including CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage and CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio) before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was recorded. **Results** The clinical effect of treatment group was statistically significantly better than that of control group ($u=2.007, P=0.045$). No statistically significant differences of serum level of IL-6 or TNF- α was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while serum levels of IL-6 and TNF- α of treatment group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P<0.05$). No statistically

significant differences of PEF, FVC or FEV₁ was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while PEF, FVC and FEV₁ of treatment group were statistically significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage or CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage and CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio of treatment group were statistically significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No one of the two groups occurred severe adverse reactions during the treatment. **Conclusion** Montelukast sodium combined with seretide has certain clinical effect in treating bronchial asthma, can effectively reduce the serum levels of inflammatory cytokines, improve the pulmonary function and immunological function, and is safe.

【 Key words 】 Asthma; Montelukast sodium; Salmeterol/fluticasone; Treatment outcome; Lung function; Immune function

支气管哮喘是以气道高反应性及可逆性气道阻塞为特征的一种气道慢性炎性疾病，其病理过程由多种炎症细胞因子参与^[1-2]。流行病学调查资料显示，在全球范围内支气管哮喘发病率呈逐年上升趋势^[3]。目前，临床上控制呼吸道炎症反应和防治气道重塑的首选药物为吸入性糖皮质激素，但其治疗效果并不十分理想，且不能有效抑制体内白三烯的合成及释放^[4]。本研究采用孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗气管哮喘，旨在探讨其临床疗效及其对炎症因子、肺功能、免疫功能的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准：(1)符合“支气管哮喘防治指南”^[5]中的相关诊断标准；(2)患者签署知情同意书。排除标准：(1)严重肝、肾、心、肺疾病者；(2)过敏体质者；(3)合并肝炎、肾炎等感染性疾病者；(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 一般资料 选取2014年2月—2015年2月南阳市第二人民医院收治的支气管哮喘患者112例，其中男51例，女61例；年龄24~75岁，平均年龄(45.8±7.9)岁；病程1~17年，平均病程(8.9±2.1)年；病情严重程度：轻度57例，中度46例，重度9例。将所有患者随机分为治疗组和对照组，各56例，两组患者性别、年龄、病程及病情严重程度比较，差异无统计学意义($P > 0.05$ ，见表1)，具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审核批准。

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 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病情严重程度(例)		
					轻度	中度	重度
对照组	56	24/32	46.4±7.6	9.2±2.1	28	22	6
治疗组	56	27/29	45.2±8.1	8.4±2.2	29	24	3
$t(\chi^2)$ 值		0.324 ^a	0.845	1.762	0.519 ^a		
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

注：^a为 χ^2 值

1.3 治疗方法 对照组患者入院后给予抗感染、镇静、吸氧、补液及纠正酸碱失衡等常规治疗，在常规治疗基础上经准纳器给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(商品名：舒利迭，生产企业：Glaxo Operations UK Limited，注册证号：H20090241)吸入治疗，其中轻中度患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(50/250 μg)1泡/次，2次/d；重度患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(50/500 μg)1泡/次，2次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服孟鲁司特钠(生产厂家：英国 Merck Sharp & amp，注册证号：H20120360；规格：10 mg)10 mg/次，1次/d。两组患者疗程均为12周。

1.4 临床疗效判定标准 显效：患者咳嗽消失或基本消失，喘憋消失，气促缓解，肺部喘鸣音消失；好转：患者咳嗽有所缓解，喘憋好转，气促缓解，肺部喘鸣音减少；无效：患者咳嗽、喘憋、肺部喘鸣音无改善，甚至出现加重。

1.5 观察指标 (1)比较两组患者治疗前后血清炎症因子水平：清晨空腹采集外周静脉血3 ml，离心分离血清，于-20℃环境下保存待测，采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平，严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作；(2)比较两组患者治疗前后肺功能指标：采用德国JAEGER公司生产的肺功能测定仪检测呼气峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)；(3)比较两组患者治疗前后免疫功能指标：采用美国Beckman Coulter EPICS XL型流式细胞仪检测外周血T细胞亚群，包括CD₃⁺细胞分数、CD₄⁺细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺比值；(4)观察两组患者治疗期间药物不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本 t 检验；计数资料采用 χ^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 两组患者临床疗效比较 治疗组患者临床疗效优

于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 2.007, P = 0.045$, 见表 2)。

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	临床疗效		
		显效	好转	无效
对照组	56	22	20	14
治疗组	56	29	23	4

2.2 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 治疗前两组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of serum levels of inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

组别	例数	IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	0.47 \pm 0.11	0.28 \pm 0.07	1208.49 \pm 513.08	804.13 \pm 98.79
治疗组	56	0.49 \pm 0.12	0.19 \pm 0.05	1237.46 \pm 489.13	413.24 \pm 84.31
<i>t</i> 值		0.919	7.829	0.306	22.523
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: IL-6 = 白介素 6, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前两组患者 PEF、FVC、FEV₁ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者 PEF、FVC、FEV₁ 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 4 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 4 Comparison of pulmonary function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	PEF		FVC		FEV ₁	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	69.35 \pm 4.81	80.13 \pm 3.24	71.45 \pm 4.91	81.52 \pm 6.37	66.03 \pm 5.71	83.19 \pm 4.79
治疗组	56	68.47 \pm 4.69	88.93 \pm 3.41	70.84 \pm 5.13	92.04 \pm 6.45	64.79 \pm 5.46	91.65 \pm 4.36
<i>t</i> 值		0.980	13.714	0.632	8.684	1.174	9.774
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: PEF = 呼气峰流速, FVC = 用力肺活量, FEV₁ = 第 1 秒用力呼气容积

2.4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 治疗前两组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of immunological function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	55.03 \pm 3.56	58.87 \pm 3.81	32.51 \pm 2.98	35.76 \pm 3.19	1.19 \pm 0.29	1.34 \pm 0.40
治疗组	56	54.18 \pm 4.35	62.19 \pm 3.47	31.87 \pm 2.87	38.71 \pm 3.06	1.15 \pm 0.32	1.57 \pm 0.46
<i>t</i> 值		1.132	4.821	1.158	4.994	0.693	2.823
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.5 两组患者药物不良反应发生情况 治疗期间两组患者均未发生严重药物不良反应。

3 讨论

近年来研究发现, 炎性细胞因子在支气管哮喘的发病机制中具有重要作用, IL-6 和 TNF- α 在支气管哮喘的病情发展中占有重要地位, 其中 IL-6 是机体重要的促炎性细胞因子, 主要由单核细胞产生, 是机体急性期免疫应答的促发剂; TNF- α 是由激活的淋巴细胞、巨噬细胞等分泌的一种细胞因子, 具有广泛的生物学活性, 且参与机体的免疫损伤。有研究显示, TNF- α 能增加局部血管通透性, 促进支气管活性物质释放, 从而诱发哮喘^[6]。本研究结果显示, 治疗组患者临床疗效优于对照组; 治疗前两组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平间无差异, 治疗后治疗组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组, 提示孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效确切, 且能有效改善患者的炎性状态。

临床研究表明, 白三烯由肥大细胞、嗜酸粒细胞等炎性细胞合成、释放并参与哮喘的多个环节, 其是导致哮喘的一种重要炎性递质^[7]。白三烯与其受体结合可促进支气管平滑肌收缩, 导致气道水肿及炎性细胞活性发生改变, 进而诱发哮喘^[8]。孟鲁司特钠作为一种强效的选择性白三烯受体拮抗剂, 能与人体呼吸道中白三烯半胱氨酰白三烯 1 (Cys-LT1) 受体高度选择性结合, 竞争性地抑制白三烯活性, 减少气道由于变应原刺激所致的细胞及非细胞炎性物质分泌, 从而抑制白三烯导致的气道通透性增加、支气管痉挛及变应原激发的气道高反应性^[9-11]。胡翠燕^[12]的研究结果显示, 白三烯拮抗剂——孟鲁司特钠治疗轻、中度哮喘具有良好的临床疗效。沙美特罗替卡松粉吸入剂是吸入性糖皮质激素的代表药物, 其主要作用是激活细胞内腺苷酸活化酶, 从而催化三磷酸腺苷转变为环磷酸腺苷, 导致细胞内环磷酸腺苷水平升高, 最终达到舒张支气管平滑肌、改善肺通气功能的目的^[13-14]。本研究结果显示, 治疗前两组患者 PEF、FVC、FEV₁ 间无差异, 治疗后治疗组患者 PEF、FVC、FEV₁ 高于对照组, 提示孟鲁司特钠联合沙美特

罗替卡松粉吸入剂能有效改善患者肺功能。

支气管哮喘是一种慢性气道炎性病变，且 T 淋巴细胞在其发生发展过程中发挥着重要的调节作用。临床研究显示，T 淋巴细胞参与机体的细胞免疫反应，且在免疫应答中发挥着重要的作用。根据 T 淋巴细胞表面分化抗原可将 T 淋巴细胞分为 CD₃⁺ 细胞、CD₄⁺ 细胞、CD₈⁺ 细胞亚群^[15]，CD₃⁺ 是一种成熟 T 细胞表面的共同标志；CD₄⁺ 细胞是辅助性 T 淋巴细胞，能够辅助 T、B 淋巴细胞发挥免疫应答功能；CD₈⁺ 细胞是具有抑制免疫作用的一种 T 细胞，其水平升高可抑制宿主的免疫反应^[16]。本研究结果显示，治疗前两组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值间无差异，治疗后治疗组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值高于对照组，提示孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂能有效提高 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值，从而改善患者的免疫功能。本研究结果还显示，治疗期间两组患者均未发生严重药物不良反应。

综上所述，孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效确切，能有效降低炎性因子，改善患者的肺功能及免疫功能，且安全性较高，值得临床推广使用。

作者贡献：姜增凯进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责；贾萍、叶晓歌进行实验实施、评估、资料收集及质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Bragina EY, Tiys ES, Freidin MB, et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis [J]. Immunogenetics, 2014, 66 (7/8): 457 - 465.

[2] 李文娟, 高超. 支气管哮喘的变态反应机制 [J]. 临床医药实践, 2013, 22 (1): 44 - 46.

[3] Sweileh WM, Al - Jabi SW, Zyoud SH, et al. Bronchial asthma and

chronic obstructive pulmonary disease: research activity in Arab countries [J]. Multidiscip Respir Med, 2014, 9 (1): 38.

[4] 陈卓昌, 丁娟娟, 钱皓瑜, 等. 吸入性糖皮质激素联合茶碱对支气管哮喘患者的疗效 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (14): 2076 - 2079.

[5] 中华医学会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26 (3): 132 - 138.

[6] 陈娜. 孟鲁司特钠联合舒利迭治疗支气管哮喘疗效分析 [J]. 中国医学创新, 2011, 8 (25): 32 - 33.

[7] 董微, 康平, 钟祥柱, 等. 沙美特罗/氟替卡松联合酮替芬和联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (5): 30 - 31.

[8] 郝建成, 张玉霞, 陈小琴. 支气管哮喘患儿血清白细胞介素 - 17 和白三烯 B4 水平表达及临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12 (2): 99 - 101.

[9] 王永生. 舒利迭联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘 106 例临床探讨 [J]. 中国卫生产业, 2014, 7 (15): 31 - 32.

[10] 刘淑萍, 马冉, 李祥安. 支气管哮喘患儿白细胞介素 33 与气道炎性反应的相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12 (6): 422 - 424, 491.

[11] 张志颖. 孟鲁司特钠联合脱敏治疗儿童过敏性紫癜 30 例疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16 (11): 1821 - 1822.

[12] 胡翠燕. 孟鲁司特钠联合吸入舒利迭在支气管哮喘治疗中的作用观察 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2013, 33 (1): 90 - 92.

[13] 黄玉萍. 舒利迭联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘疗效观察 [J]. 吉林医学, 2013, 34 (10): 1822 - 1823.

[14] 蔡泽民, 杨云华. 匹多莫德联合孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (3): 30 - 31.

[15] 张凤宇, 刘晓荣, 吴秀军, 等. 雾化吸入布地奈德及特布他林联合孟鲁斯特治疗哮喘急性发作临床观察 [J]. 中国综合临床, 2012, 28 (2): 133 - 135.

[16] 袁凯, 凌杰. 支气管哮喘患者外周血炎症细胞因子的变化及意义 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11 (11): 1277 - 1278.

(收稿日期: 2015 - 12 - 26; 修回日期: 2016 - 04 - 16)

(本文编辑: 谢武英)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》“急诊急救”栏目征稿启事

急诊医学是近 20 年来兴起的一门具有多专业性质的临床学科，专业范围包括临床各专业的急性病、危重病救治、急诊症状的诊断和鉴别诊断、心肺脑复苏、急性中毒、创伤、各种类型休克的救治以及院前急救，还包括突发公共卫生事件的应对和灾难医学的紧急救援等。心、脑、肺作为人体循环系统、生命中枢、呼吸支持系统，在维持生命、身体健康方面意义重大，心、脑、肺血管疾病方面的急诊急救工作也是急诊医学的重要组成部分。如果您是从事急诊急救工作的医护人员，或是从事急诊医学基础理论和临床研究的科研人员、管理人员，如果您有志于推动我国急诊急救医学事业发展，如果您有急诊急救方面的诊疗经验和最新科研成果要与大家分享，欢迎您向本刊踊跃投稿！

投稿网站: http://www.syxnf.net; 咨询邮箱: E-mail: syxnfxbzz@chinagp.net.cn