

· 药物与临床 ·

孟鲁司特钠辅助治疗哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠患者的临床疗效

朱念, 金文静, 王志华

【摘要】 目的 观察孟鲁司特钠辅助治疗哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)患者的临床疗效。**方法** 选取2017年10月—2018年10月上海市浦东医院收治的ACO患者92例,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组46例。对照组患者给予常规对症治疗,试验组患者在对照组基础上给予孟鲁司特钠辅助治疗;4周为1个疗程,两组患者均连续治疗2个疗程。比较两组患者临床疗效及治疗前后慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分、哮喘控制测试(ACT)评分、肺功能指标[包括第一秒用力呼气容积(FEV_1)、第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)、一氧化氮弥散量(DLCO)、呼出气一氧化氮浓度($FeNO$)]、炎症因子[包括白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)],并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)试验组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者CAT评分和ACT评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组患者CAT评分低于对照组,ACT评分高于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、DLCO、 $FeNO$ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组患者 FEV_1 、DLCO大于对照组, FEV_1/FVC 高于对照组, $FeNO$ 低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗前两组患者血清IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组患者血清IL-6、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。(5)两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 孟鲁司特钠辅助治疗ACO患者的临床疗效确切,可有效控制患者病情,改善患者肺功能,减轻患者炎症反应,且安全性较高。

【关键词】 哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠;孟鲁司特钠;治疗结果;肺功能;白介素6;肿瘤坏死因子 α

【中图分类号】 R 563 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.016

朱念, 金文静, 王志华. 孟鲁司特钠辅助治疗哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管肺病杂志, 2019, 27(4): 95-98. [www.syxnf.net]

ZHU N, JIN W J, WANG Z H. Clinical effect of montelukast sodium in the adjuvant therapy of asthma-COPD overlap [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(4): 95-98.

Clinical Effect of Montelukast Sodium in the Adjuvant Therapy of Asthma-COPD Overlap ZHU Nian, JIN Wenjing, WANG Zhihua

Department of Critical Care Medicine, Pudong Hospital of Shanghai, Shanghai 201399, China

Corresponding author: WANG Zhihua, E-mail: wang123hua@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of montelukast sodium in the adjuvant therapy of asthma-COPD overlap (ACO). **Methods** A total of 92 patients with ACO were selected in Pudong Hospital of Shanghai from October 2017 to October 2018, and they were divided into control group and test group according to random number table, with 46 cases in each group. Patients in control group received conventional symptomatic treatment, while patients in test group received adjuvant therapy of montelukast sodium based on conventional symptomatic treatment; both groups continuously treated for 2 courses (4 weeks as a course). Clinical effect, pre and post-treatment CAT score, ACT score, index of pulmonary function (including FEV_1 , FEV_1/FVC , DLCO and $FeNO$) and inflammatory cytokines (including IL-6 and TNF- α) were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) Clinical effect in test group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference of CAT score or ACT score was found between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, CAT score in test group was statistically significantly lower than that in control group, while ACT score in test group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$). (3) No statistically significant difference of FEV_1 , FEV_1/FVC , DLCO or $FeNO$ was found between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, FEV_1 and DLCO in test group were statistically significantly larger than those in control group, FEV_1/FVC in test group was statistically significantly higher than that in control

group, while FeNO in test group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$). (4) No statistically significant difference of IL-6 or TNF- α was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while IL-6 and TNF- α in test group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (5) No statistically significant difference of incidence of adverse reactions was found between the two groups during treatment ($P>0.05$).

Conclusion Montelukast sodium has certain clinical effect in the adjuvant therapy of ACO, can effectively control the illness, improve the pulmonary function and reduce the inflammatory reaction, with relatively high safety.

【Key words】 Asthma-chronic obstructive pulmonary overlapping; Monsanto sodium; Treatment outcome; Pulmonary function; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α

哮喘指由嗜酸粒细胞、肥大细胞等多种细胞及细胞组分参与并以气道慢性炎症反应为特征的异质性疾病^[1]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)指以气流阻塞为特征的慢性支气管炎或肺气肿,可进一步发展为肺源性心脏病及呼吸衰竭等^[2]。哮喘和COPD属于两种不同疾病,但较易混淆。临床中常发现病程迁延的哮喘患者存在气流受限;而部分COPD患者支气管舒张试验阳性,且使用糖皮质激素能有效提高其临床疗效^[3]。因此,2014年初慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议(GOLD)增加了哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)相关内容,并与全球哮喘防治倡议(GINA)科学委员会共同制定ACO指南^[4]。相关研究表明,ACO患者肺功能下降快,生活质量差,病死率高^[5]。临床上以吸入性糖皮质激素联合长效支气管舒张剂作为ACO治疗的主要方式^[6]。孟鲁司特钠为高选择性白三烯(LT)受体拮抗剂,可改善气道炎症反应及免疫功能,常用于中、重度哮喘治疗的联合用药^[7]。本研究旨在分析孟鲁司特钠辅助治疗ACO患者的临床疗效,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)初次诊断为ACO者;(2)近4周内未接受过长效支气管舒张剂、LT受体拮抗剂或糖皮质激素治疗者。排除标准:(1)由支气管扩张、肺部感染、肺结核、肺栓塞等其他肺部疾病引发的咳嗽、喘息等症状者;(2)合并肺大泡、肺纤维化、气胸、出血倾向等肺功能检查禁忌证者;(3)合并心脏、肝脏等器官严重功能不全者;(4)合并血液、免疫等系统严重疾病或恶性肿瘤者;(5)对本研究所用药物过敏者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)治疗依从性差者。

1.2 一般资料 选取2017年10月—2018年10月上海市浦东医院收治的ACO患者92例,均符合《哮喘-慢阻肺重叠综合征指南》中的ACO诊断标准^[8]。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和试验组,每组46例。对照组患者中男34例,女12例;年龄40~72岁,平均年龄(51.1 ± 8.7)岁;病程2~11年,平均病程(5.6 ± 1.3)年;临床症状:咳嗽40例,咳痰36例,喘息38例,呼吸困难34例,胸闷29例。试验组患者中男33例,女13例;年龄42~71岁,平均年龄(50.2 ± 8.2)岁;病程3~10年,平均病程(5.2 ± 1.0)年;临床症状:咳嗽42例,咳痰33例,喘息36例,呼吸困难32例,胸闷26例。两组患者性别($\chi^2=0.051$)、年龄($t=0.316$)、病程($t=0.203$)及咳嗽($\chi^2=0.113$)、咳痰($\chi^2=0.522$)、喘息($\chi^2=0.284$)、呼吸困难($\chi^2=0.214$)、胸闷($\chi^2=0.407$)发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

本研究经上海市浦东医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属对本研究知情同意。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 对照组患者给予常规对症治疗,包括减少运动负荷、氧气治疗;盐酸氨溴索片(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字H20030360)口服,30 mg/次,3次/d;噻托溴铵干粉吸入剂(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字H20060454)吸入,18 μ g/次,1次/d;沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国葛兰素威康制药有限公司生产,国药准字H20150324)吸入,50 μ g/次,2次/d;布地奈德粉雾剂(上海信谊百路达药业有限公司生产,国药准字H20080316)吸入,200 μ g/次,2次/d;多索茶碱注射液(常州兰陵制药有限公司生产,国药准字H20103810)0.2 g+25%葡萄糖溶液40 ml静脉滴注,2次/d,静脉滴注时间应>20 min且两次静脉滴注间隔时间应>12 h。

1.3.2 试验组 试验组患者在对照组基础上给予孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字J20130047)辅助治疗,10 mg/次,1次/d,睡前口服。4周为1个疗程,两组患者均连续治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 比较两组患者治疗后临床疗效,临床疗效评价标准^[9]:临床症状、体征基本消失,1周内未发生哮喘,肺功能明显改善为显效;临床症状、体征及肺功能明显好转,1周内哮喘发作次数减少1/2为有效;临床症状、体征、肺功能及哮喘发作次数均无变化甚至出现加重为无效。

1.4.2 疾病控制 比较两组患者治疗前后慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)和哮喘控制测试(ACT)^[3]。CAT共8个问题,总分40分,每个问题分为0~5级且对应分数为0~5分,<10分表示轻微影响,10~20分表示中等影响,21~30分表示严重影响,>30分表示非常严重影响。ACT共5个问题,总分25分,<20分表示未得到控制,20~24分表示控制良好但未完全控制,25分表示完全控制。

1.4.3 肺功能指标 由专业人员采用德国SPIROSTIK肺功能仪测量两组患者治疗前后早晨9:00~12:00第一秒用力呼气容积(FEV₁)、第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、呼出气一氧化氮浓度(FeNO)。

1.4.4 炎症因子 两组患者分别于治疗前后抽取清晨空腹静脉血10 ml,3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离血清并置于-80℃环境保存待测,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),

严格按照试剂盒(购自上海广锐生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 试验组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($Z=2.424$, $P=0.015$, 见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较(例)

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	46	20	15	11
试验组	46	30	13	3

2.2 CAT 及 ACT 评分 治疗前两组患者 CAT 评分和 ACT 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后试验组患者 CAT 评分低于对照组,ACT 评分高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后 CAT 评分和 ACT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of CAT score and ACT score between the two groups before and after treatment

组别	例数	CAT 评分		ACT 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	25.12 \pm 3.14	20.26 \pm 2.34	13.06 \pm 2.35	19.33 \pm 2.85
试验组	46	24.48 \pm 2.98	15.52 \pm 1.82	12.95 \pm 2.24	24.57 \pm 3.03
t 值		1.003	10.845	0.230	9.852
P 值		0.319	<0.01	0.819	<0.01

注: CAT= 慢性阻塞性肺疾病评估测试, ACT= 哮喘控制测试

2.3 肺功能指标 治疗前两组患者 FEV₁、FEV₁/FVC、DLCO、FeNO 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后试验组患者 FEV₁、DLCO 大于对照组,FEV₁/FVC 高于对照组,FeNO 低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC (%)		DLCO (ml · min ⁻¹ · mm Hg ⁻¹)		FeNO (ppb)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	1.29 \pm 0.23	1.55 \pm 0.34	48.03 \pm 5.71	51.74 \pm 7.12	22.17 \pm 2.69	24.59 \pm 2.92	31.14 \pm 3.36	25.39 \pm 2.87
试验组	46	1.35 \pm 0.27	1.82 \pm 0.54	47.52 \pm 5.58	60.62 \pm 7.35	21.95 \pm 2.35	27.41 \pm 3.02	30.12 \pm 3.25	20.21 \pm 2.54
t 值		1.147	2.870	0.433	5.886	0.418	4.553	1.480	9.167
P 值		0.254	0.005	0.666	<0.01	0.677	<0.01	0.142	<0.01

注: FEV₁= 第一秒用力呼气容积, FEV₁/FVC= 第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值, DLCO= 一氧化碳弥散量, FeNO= 呼出气一氧化氮浓度

2.4 炎症因子 治疗前两组患者血清 IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后试验组患者血清 IL-6、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 4 Comparison 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	46	39.83 \pm 4.96	20.24 \pm 2.12	48.09 \pm 5.13	26.71 \pm 2.94
试验组	46	40.05 \pm 5.32	12.36 \pm 1.68	47.72 \pm 5.08	18.33 \pm 2.07
t 值		0.205	19.758	0.348	15.807
P 值		0.838	<0.01	0.729	<0.01

注: IL-6= 白介素 6, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

2.5 不良反应 治疗期间,对照组患者出现胃肠道不适 2 例、皮疹 1 例,不良反应发生率为 6.5%;试验组患者出现胃肠道不适 1 例、皮疹 1 例,不良反应发生率为 4.3%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.000$, $P > 0.05$)。患者症状均较轻,给予对症治疗后不良反应均消失。

3 讨论

ACO 指以持续性气流受限为主要特征,同时具备部分哮喘和 COPD 特征的气道慢性炎症性疾病^[10],其发病机制较复杂且仍未完全明确,但多数学者认为其可能与气道结构破坏和重塑、气道炎症反应或气道高反应性导致肺功能损伤有关,且遗传、吸烟史、年龄等均为 ACO 主要发病原因^[11-12]。

糖皮质激素是临床控制气道炎症反应最有效药物,其作用机制主要如下:糖皮质激素进入机体后与细胞质内的糖皮质激素受体结合成激素-受体复合物,通过影响细胞核内核酸的转录而发挥抗炎作用;此外,有研究发现,胸腺活化调节趋化因子 (TARC) 在哮喘患者气道上皮细胞呈高表达,而糖皮质激素能够完全抑制 TARC 在气道上皮细胞的表达,有利于减少药物使用,且安全性较高^[13]。长效支气管舒张剂包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物和磷酸二酯酶抑制剂,其中噻托溴铵属于抗胆碱药物,对 M1、M3 受体具有高选择性作用,可通过阻止乙酰胆碱与 M3 受体相结合而抑制乙酰胆碱释放,

促进环鸟苷酸水平升高,进而发挥支气管扩张作用^[14]。沙美特罗替卡松属于长效 β_2 受体激动剂,具有改善气道阻塞、扩张支气管平滑肌等作用,此外还能降低IL-6、TNF- α 等气道炎症因子水平^[15]。多索茶碱属于磷酸二酯酶抑制剂,为甲基嘌呤类药物,能够促进内源性肾上腺素和去甲肾上腺素释放,抑制腺嘌呤对呼吸道产生的收缩,同时可通过保护肥大细胞及抑制炎症递质释放而达到扩张支气管、抗炎等效果^[16]。近年来,LT受体拮抗剂在哮喘、COPD治疗中逐渐受到临床重视,孟鲁司特钠为其代表性药物之一。本研究采用孟鲁司特钠辅助治疗ACO患者结果显示,试验组患者临床疗效优于对照组,治疗后试验组患者CAT评分、FeNO低于对照组,FEV₁、DLCO大于对照组,ACT评分、FEV₁/FVC高于对照组,说明孟鲁司特钠辅助治疗ACO患者的临床疗效确切,能有效控制患者疾病,改善患者肺功能,分析其可能为糖皮质激素、长效支气管舒张剂及孟鲁司特钠具有协同效应,可通过不同机制作用于ACO的各病理环节,进而提高患者临床疗效及改善其肺功能。

IL-6由T淋巴细胞、B淋巴细胞或上皮细胞等多种细胞产生,能够刺激并促进参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能。TNF- α 能够促进中性粒细胞黏附至内皮细胞,刺激机体局部炎症反应。本研究结果显示,治疗后试验组患者血清IL-6、TNF- α 水平低于对照组,提示孟鲁司特钠辅助治疗可有效降低ACO患者炎症因子水平,分析其原因可能是孟鲁司特钠能够降低LT诱导的黏附分子MAC-1表达及气道嗜酸粒细胞游走迁移,抑制白三烯D₄(LTD₄)引发的嗜酸粒细胞增殖、活化,减少气道嗜酸粒细胞浸润,并抑制由EOS浸润、杯状细胞或平滑肌细胞增殖和纤维化引发的气道重塑,进而降低炎症递质释放^[17]。本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率比较无统计学差异,提示孟鲁司特钠未增加ACO患者的不良反应。

综上所述,孟鲁司特钠辅助治疗ACO患者的临床疗效确切,可有效控制患者病情,改善患者肺功能,减轻患者炎症反应,且安全性较高,有一定临床推广应用价值;但本研究为单中心研究、样本量较小,孟鲁司特钠辅助治疗对ACO患者的长期影响及具体作用机制等仍有待大样本量、多中心联合研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李建生,王至婉.支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J].中医杂志,2016,57(22):1978-1980.DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.22.022.
- [2] 陈茜,郭雪君.慢性阻塞性肺疾病发病机制及其临床表型间联系的研究进展[J].国际呼吸杂志,2013,33(13):1012-1016.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2013.013.012.
- [3] 刘宇智,金宁,王海斌.孟鲁司特钠治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的疗效分析[J].临床肺科杂志,2017,22(7):1293-1296.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.07.038.
- [4] 路明,姚婉贞.支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征研究进展[J].中国实用内科杂志,2015,35(5):379-381.
- [5] 窦丽阳,刘颖,陈颖,等.老年支气管哮喘-慢性阻塞性肺病重叠综合征的临床研究[J].北京医学,2016,38(10):1009-1013.DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.10.010.
- [6] 刘媛媛,克丽别娜·吐尔逊,迪丽努尔,等.类固醇激素联合 β_2 受体激动剂对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的短期疗效[J].实用医学杂志,2017,33(15):2439-2442.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.15.004.
- [7] 聂力,葛卫红.白三烯受体拮抗剂改善哮喘患者炎症及免疫功能的效果分析[J].药学实践杂志,2017,35(6):562-564.DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.020.
- [8] 孙永昌.哮喘-慢阻肺重叠综合征指南解读[J].中国呼吸与危重监护杂志,2014,13(4):325-329.
- [9] 李明,李林旭,王朔,等.噻托溴铵与异丙托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征效果及对血清TNF- α 、IL-6影响的比较[J].疑难病杂志,2017,16(7):673-677.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.07.007.
- [10] 杨琤瑜,朱惠莉.支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的研究进展[J].临床内科杂志,2017,34(7):502-504.DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.07.024.
- [11] 何忠,郑锐,谭明旗.哮喘-COPD重叠综合征的临床特征[J].国际呼吸杂志,2017,37(16):1207-1210.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.16.002.
- [12] 郭岩斐,宁璞.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征研究进展[J].武警医学,2015,26(12):1189-1192.DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2015.12.001.
- [13] 杨柳.吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制[J].临床与病理杂志,2018,38(3):664-669.DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.034.
- [14] 董广锋,刘瑞娟,郭兴华.噻托溴铵抑制慢性阻塞性肺疾病气道重塑及炎症反应机制的研究进展[J].山东医药,2014,54(42):106-107.DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.42.040.
- [15] 陈艳黎,郑艳玲,徐卉年,等.沙美特罗替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对血清炎症因子水平和肺功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(6):42-45.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.06.010.
- [16] 边可陶,金川.治疗慢性阻塞性肺疾病的支气管扩张剂的临床应用进展[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(6):4-6.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.06.002.
- [17] 黄纯.沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗老年稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J].实用临床医药杂志,2013,17(13):92.DOI: 10.7619/jcmp.201313033.

(收稿时间:2019-01-22;修回时间:2019-04-20)

(本文编辑:刘新蒙)