

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.024

# 孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽临床研究\*

王洪贵, 郑咏池<sup>△</sup>, 刘泽玉

(四川省都江堰市人民医院药剂科, 四川 成都 611830)

**摘要:**目的 探讨孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽的临床疗效及对患者肺功能和血清炎症因子的影响。方法 选取医院2017年12月至2018年12月收治的慢性咳嗽患者120例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各60例。两组患者均予抗菌药物及常规止咳化痰等基础治疗,并口服丙卡特罗口服溶液,联合组患者加服孟鲁司特钠咀嚼片,两组均治疗4周。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/FVC及白细胞介素10(IL-10)水平均显著升高,白细胞介素4(IL-4)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平及日间、夜间咳嗽症状积分均显著降低,联合组患者上述指标改善程度均显著优于对照组( $P < 0.05$ );联合组咳嗽消停时间显著短于对照组( $P < 0.05$ );联合组与对照组不良反应发生率相当(10.00%比8.33%, $P > 0.05$ )。结论 孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽,可有效改善患者的肺功能及减轻炎症反应,从而缓解咳嗽症状。

**关键词:**孟鲁司特钠;丙卡特罗;慢性咳嗽;肺功能;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0073-03

## Montelukast Sodium Combined with Procateterol on Chronic Cough

WANG Honggui, ZHENG Yongchi, LIU Zeyu

(Pharmaceutical Department, Dujiangyan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611830)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of montelukast sodium combined with procaterol on chronic cough and its effect on patients' lung function and serum inflammatory factors. **Methods** A total of 120 patients with chronic cough treated in the hospital between December 2017 and December 2018 were divided into the combined group and the control group according to the random number table method, 60 cases in each group. Both groups were given basic treatment such as antibacterial drugs and drugs that can relieve cough and reduce sputum, as well as oral procaterol solution. On this basis, the combined group was treated with montelukast sodium tablets. All patients were treated for 4 weeks. **Results** Compared with before treatment, the forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in 1 second(FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC, and level of interleukin(IL)-1 in all patients increased significantly, levels of IL-4 and tumor necrosis factor α(TNF-α), daytime or nighttime cough symptom scores in all patients decreased significantly after treatment; the improvements of the indexes in the combined group were significantly better than those of the control group( $P < 0.05$ ); the cough disappearance time in the combined group was significantly shorter than that in the control group( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups(10.00% vs. 8.33%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Montelukast sodium combined with procaterol on chronic cough can effectively improve the lung function in patients with and relieve the inflammatory response, thereby relieving cough symptoms.

**Key words:** montelukast sodium; procaterol; chronic cough; lung function; inflammatory factors; clinical efficacy

咳嗽是机体的防御反射,有利于清除呼吸道分泌物和有害因子,但频繁、剧烈的咳嗽一般被认为是呼吸道疾病最常见的临床症状,可发生于任何年龄段人群,尤其好发于儿童与老年人。当治疗效果不佳,咳嗽时间持续超过8周,且胸部X线摄片无明显肺疾病证据时常诊断为慢性咳嗽,会对患者的工作、生活和社会活动造成严重影响<sup>[1]</sup>。现有咳嗽相关指南推荐的诊治流程要求,在仔细询问病史及完善体检基础上,明确慢性咳嗽的可能病因,而病因诊断不明确、咳嗽迁延难愈、针对性治疗效果不理想是造成咳嗽发展为慢性难治性咳嗽的主要原因<sup>[2]</sup>。本研究中以肺通气功能及血清炎症因子等

指标为依据,评价孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗成人慢性咳嗽的临床效果。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:年龄不小于19岁;符合《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)(一)》<sup>[3]</sup>拟订的慢性咳嗽诊断标准,咳嗽迁延不愈长于8周,伴有痰或无痰,咽部轻度充血,听诊时两肺呼吸音清或增粗,或有散在干湿啰音,肺部X线摄片显示正常或出现肺纹理增粗;血常规示外周血白细胞总数及分类基本正常。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

\*基金项目:四川省医学会科研课题[Q16036]。

第一作者:王洪贵,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)qiegou6084604@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:郑咏池,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1121677611@qq.com。

排除标准:慢性呼吸系统疾病史,如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等;胃食管反流性咳嗽、嗜酸性粒细胞性支气管炎诱发的慢性咳嗽;严重的心、肺、肝、肾功能障碍及造血系统疾病;有酒精、药物滥用病史;精神疾病、明显的认知功能障碍;治疗依从性差;对本研究拟用药物及相关成分过敏;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取医院2017年12月至2018年12月收治的慢性咳嗽患者120例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 60$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	BMI ( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	咳嗽病程 ( $\bar{X} \pm s$ ,d)	吸烟史 (例)	饮酒史 (例)
联合组	29/31	45.02 ± 9.41	24.22 ± 2.15	36.53 ± 5.21	21	26
对照组	27/33	44.55 ± 9.37	24.17 ± 2.08	36.89 ± 6.63	19	30
$\chi^2/t$ 值	0.134	0.274	0.129	0.331	0.150	0.536
$P$ 值	0.714	0.784	0.897	0.742	0.699	0.464

## 1.2 治疗

两组患者均予基础治疗,包括予抗菌药物、常规止咳化痰,并服用盐酸丙卡特罗口服溶液(江苏汉晨药业有限公司,国药准字H20103117,规格为每支30 mL:0.15 mg),每天2次,每次25 μg;联合组患者睡前加服孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20120072,规格为每片10 mg),每天1次,每次10 mg。两组疗程均为4周。

## 1.3 观察指标及疗效判定标准

肺通气功能指标:以肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>),并计算FEV<sub>1</sub>/FVC(正常情况需大于75%)。

血清炎症因子:分别于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血3 mL,3 000 r/min离心15 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,按说明书操作。

咳嗽症状积分<sup>[3]</sup>:日间、夜间分别评定。无咳嗽计0分;偶有短暂咳嗽计1分;频繁咳嗽,轻度影响日常活动或夜间睡眠计2分;频繁咳嗽,严重影响日常活动或夜间睡眠计3分。记录所有患者咳嗽消停时间。

安全性:记录治疗期间不良反应发生情况。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,同组比较行配对 $t$ 检验,组间对比行独立 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。联合组咳嗽消停时间为(13.20 ± 2.66)d,明显短于对照组的(17.63 ± 3.14)d( $P < 0.05$ )。

表2 两组患者肺通气功能指标水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 60$ )

组别	时间	FVC(L)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)
联合组	治疗前	1.89 ± 0.42	1.51 ± 0.27	78.12 ± 5.74
	治疗后	2.89 ± 0.55* <sup>△</sup>	2.65 ± 0.54* <sup>△</sup>	89.21 ± 5.86* <sup>△</sup>
对照组	治疗前	2.11 ± 0.41	1.43 ± 0.24	78.05 ± 5.79
	治疗后	2.59 ± 0.49*	2.21 ± 0.49*	85.90 ± 5.77*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。表3、表4同。

表3 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 60$ )

组别	时间	IL-4(ng/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(ng/L)
联合组	治疗前	2.04 ± 0.24	9.16 ± 1.91	81.71 ± 16.42
	治疗后	0.68 ± 0.19* <sup>△</sup>	15.34 ± 2.72* <sup>△</sup>	42.52 ± 8.57* <sup>△</sup>
对照组	治疗前	2.05 ± 0.20	9.13 ± 2.04	80.97 ± 17.09
	治疗后	0.96 ± 0.23*	12.35 ± 1.99*	55.15 ± 9.52*

表4 两组患者咳嗽症状积分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分,  $n = 60$ )

组别	时间	日间	夜间
联合组	治疗前	2.50 ± 0.41	2.55 ± 0.35
	治疗后	0.61 ± 0.14* <sup>△</sup>	0.56 ± 0.18* <sup>△</sup>
对照组	治疗前	2.46 ± 0.39	2.58 ± 0.32
	治疗后	0.85 ± 0.20*	0.92 ± 0.27*

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 60$ ]

组别	腹泻	恶心	心悸	嗜睡	皮疹	合计
联合组	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	6(10.00)*
对照组	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	0(0)	5(8.33)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

随着大气污染的加重及人们生活习惯的改变,上呼吸道疾病,尤其是慢性咳嗽的发病率呈逐年上升趋势,部分患者夜间咳嗽更严重,严重影响其正常睡眠及身心健康<sup>[4]</sup>。研究显示,虽然病程发展缓慢,但慢性咳嗽若治疗不及时或治疗不当,极有可能导致病情迁延不愈,最终发展成咳嗽变异性哮喘或典型支气管哮喘<sup>[5]</sup>。

临床研究者一致认为,在慢性咳嗽的发病过程中,病情的发展有可能损伤肺通气功能,降低肺气体交换能力。FEV<sub>1</sub>和FVC反映患者缺氧及肺气体交换能力,广泛应用于咳嗽、哮喘、支气管炎等疾病的病情及治疗效果的评估<sup>[6]</sup>。王菲等<sup>[7]</sup>研究认为,通过对FEV<sub>1</sub>和FVC等呼吸道功能指标的检测及分析,可评估是否存在呼吸道受累,尤其是支气管舒张试验中FEV<sub>1</sub>等指标变化可评价呼吸道阻塞的可逆程度。同时,研究证实,肺通气功

能损伤可加重全身尤其是气道的炎性反应<sup>[8]</sup>。气道炎性反应主要与肺部产生的肺泡巨噬细胞、中性粒细胞等有关,加之机体T淋巴细胞等免疫细胞可释放大量细胞因子,进而诱发多种炎性介质进入气道痰液和血液,如IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ 等<sup>[9]</sup>。值得关注的是,除了上述炎性因子外,IL-4由淋巴细胞分泌,主要通过参与机体免疫而促进炎性反应发生、发展;IL-10为抗炎因子,可抑制气道内中性粒细胞、嗜酸性粒细胞的聚集,并对抑制免疫球蛋白(Ig)E的生成和促进IgG的合成有积极作用<sup>[10]</sup>。朱文雄等<sup>[11]</sup>的研究证实,升高血清IL-10水平后,转基因小鼠气管内中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、IL-4, TNF- $\alpha$ 等炎性因子水平均明显降低,由此认为,IL-10可调节细胞免疫功能,是咳嗽及哮喘发病中的一种抗炎因子。

孟鲁司特钠为到目前为止拮抗能力最强的特异性半胱氨酸白三烯(LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)受体抑制剂,可通过抑制强效的炎性介质半胱氨酰白三烯受体活性,阻止细胞因子和炎性因子释放炎性介质,减轻体内炎性反应,继而抑制气道嗜酸性粒细胞的浸润,舒张平滑肌,减少支气管黏膜分泌,减轻水肿,缓解气管痉挛,降低气道高反应性,改善肺部通气功能<sup>[12-13]</sup>。目前,孟鲁司特钠广泛应用于治疗上呼吸道疾病。丙卡特罗属长效 $\beta_2$ 受体激动剂,可抑制炎性递质释放,在解除气道痉挛、扩张支气管、缓解咳嗽方面有突出疗效,但停药易复发,故单独应用疗效有限<sup>[14]</sup>。孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽可发挥协同作用,在扩张支气管、解除末梢气道痉挛的同时可强化抑制炎性细胞释放炎性介质的作用,且几乎无不良反应<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,联合组患者治疗后的FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC均较对照组升高更显著,IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ 水平改善效果均较对照组显著,与马云涛<sup>[16]</sup>的报道一致。且本研究还发现,联合组患者治疗后的日间、夜间咳嗽症状积分显著低于对照组,咳嗽消停时间显著较对照组缩短,两组治疗期间药品不良反应较少且发生率接近。

综上所述,孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗慢性咳嗽,可有效改善肺功能及减轻炎性反应,从而缓解咳嗽症状。但其具体机制仍需深入探究,且本研究结论仍需扩大样本量证实。

#### 参考文献:

- [1] VERTIGAN AE, KAPELA SL, RYAN NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: A randomised controlled trial[J]. Chest, 2016, 149(3): 639-648.
- [2] 魏兵, 畅怡, 赵松林, 等. 208例慢性咳嗽患者的临床病例分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(8): 1418-1421.
- [3] 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)(一)[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 9(5): 453-456.
- [4] 凡全女. 止咳降气汤治疗98例慢性咳嗽的效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17): 185-186.
- [5] 邵慧颖, 程波, 赵俊杰. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗对小儿慢性咳嗽患者IgE、ECP、EOS水平的影响[J]. 中国微生物生态学杂志, 2016, 28(3): 320-322.
- [6] 周燕, 戴吉, 蒋贵平, 等. 176例慢性咳嗽肺功能检测结果分析[J]. 西部医学, 2011, 23(7): 1262-1264.
- [7] 王菲, 靳蓉, 苏守硕, 等. 儿童慢性咳嗽肺功能及呼出气一氧化氮检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1271-1273.
- [8] HOGG JC, MCDONOUGH JE, SUZUKI M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging[J]. Chest, 2013, 143(5): 1436-1443.
- [9] 张园, 郝璐. 氨茶碱联合胸腺肽对老年COPD患者IL-6、SAA及hs-CRP的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(12): 1351-1354.
- [10] 李倩, 李立维, 刘君, 等. 孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者IL-4、IL-10及肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8): 1423-1425.
- [11] 朱文雄, 童骄, 葛资宇, 等. 清宁止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘模型大鼠肺部病理变化和超微结构的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1960-1963.
- [12] 吴成周. 孟鲁司特钠治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效评价[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 47-49.
- [13] 陈庆, 张婧, 陈丽娟, 等. 长期使用孟鲁司特钠治疗支气管激发试验阴性的慢性咳嗽患者疗效及安全性分析[J]. 四川医学, 2017, 38(6): 686-689.
- [14] 杨静. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗小儿支气管炎疗效分析[J]. 中国药业, 2017, 26(9): 68-70.
- [15] 李宝琪, 苏颖. 孟鲁司特钠联合丙卡特罗治疗小儿慢性咳嗽的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8): 1203-1205.
- [16] 马云涛. 孟鲁司特钠联合丙卡特罗对小儿慢性咳嗽的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(3): 59-60.

(收稿日期: 2019-06-01)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统