

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.025

孟鲁司特钠联合布地奈德对支气管哮喘患儿神经生长因子的影响*

李 静

(河北省邯郸市妇幼保健院, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的疗效,以及对患儿神经生长因子(NGF)水平的影响。方法 选取医院2018年5月至2020年5月收治的支气管哮喘患儿106例,随机分为观察组和对照组,各53例。对照组患儿予布地奈德治疗,观察组患儿加用孟鲁司特钠治疗,均连续治疗12周。结果 观察组患儿的总有效率为91.84%,显著高于对照组的74.47% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患儿的动脉血氧分压、血氧饱和度均显著高于对照组,血二氧化碳分压显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患儿治疗第1,2,3个月的NGF水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患儿的血清炎症因子(白细胞介素 1β 、白细胞介素5、C反应蛋白)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(18.37%比12.77%, $P > 0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘疗效良好,能改善患儿的血气指标,降低NGF和血清炎症因子水平,且治疗安全性良好。

关键词:布地奈德;孟鲁司特钠;支气管哮喘;小儿;临床疗效;神经生长因子

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0087-03

Effect of Montelukast Combined with Budesonide on the Level of Nerve Growth Factor in Children with Bronchial Asthma

LI Jing

(Handan Maternal and Child Health Care Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of montelukast combined with budesonide in the treatment of children with bronchial asthma and its effect on the level of nerve growth factor(NGF). **Methods** A total of 106 children with bronchial asthma admitted to our hospital from May 2018 to May 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 53 cases in each group. The children in the control group were treated with budesonide, and the children in the observation group was treated with budesonide combined with montelukast sodium. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 74.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the arterial partial pressure of oxygen(PaO_2) and oxygen saturation of blood(SaO_2) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the arterial partial pressure of carbon dioxide($PaCO_2$) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of NGF in the observation group were significantly lower than those in the control group in the first, second and third month of treatment ($P < 0.05$). The levels of serum inflammatory factors[interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-5 (IL-5) and C-reactive protein(CRP)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (18.37% vs. 12.77%, $P > 0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with budesonide is effective and safe in the treatment of children with bronchial asthma, which can improve the blood gas indexes, and reduce the levels of NGF and inflammatory factors.

Key words: budesonide; montelukast sodium; bronchial asthma; children; clinical efficacy; nerve growth factor

支气管哮喘是一种慢性反复发作性气道炎性疾病,主要临床表现为剧烈喘息、气短、胸闷、咳嗽等,若不及时治疗会导致呼吸抑制,严重危及生命^[1-2]。小儿由于机体免疫屏障尚未完全建立,自身抵抗力较弱,在外界病原体及其毒素作用下,过敏原的吸入等易导致小儿成为支气管哮喘的易感人群^[3-4]。小儿支气管哮喘的治疗措施主要是坚持长期、规范化服用药物,以控制其急性发作症状^[5-6]。目前,应用最广泛的有糖皮质激素、白三烯受体阻断剂、 β_2 激动剂等单方制剂或复方制剂。如何选择适宜的治疗方法和不同种类治疗药物的组合,对于

缓解病情、减少复发有重要作用^[7]。本研究中探讨了孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的疗效,以及对患儿肺功能、炎症因子、神经生长因子(NGF)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为支气管哮喘,符合《支气管哮喘患者自我管理中国专家共识》中相关诊断标准^[8];年龄3~12岁;入组前未接受过相关药物的治疗;患儿家属知情同意,研究方案不涉及伦理学问题。

*基金项目:河北省科技计划重点项目[182777180]。

第一作者:李静,女,大学本科,副主任医师,研究方向为小儿呼吸、神经和内分泌系统疾病的诊治,(电子信箱)lijing2116102@163.com。

排除标准:合并其他呼吸系统疾病;肺部炎性疾病及全身炎性疾病;纳入本研究前已接受类似治疗药物干预;布地奈德、孟鲁司特钠等禁忌证;先天性疾病,精神状态异常,肝肾功能异常,自身免疫性疾病。

脱落/剔除标准:自愿退出本研究;未按治疗方案服用药物;失访;临床研究结果有缺项。

病例选择与分组:选取我院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的支气管哮喘患儿 106 例,随机分为观察组和对照组,各 53 例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较($n = 53$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups($n = 53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)
观察组	28/25	7.38 ± 2.88	27.38 ± 5.88	3.87 ± 1.39
对照组	25/28	8.09 ± 3.19	28.76 ± 6.14	4.18 ± 1.52
χ^2/t 值	0.340	1.108	1.089	1.010
P 值	0.560	0.271	0.279	0.315

1.2 治疗方法

两组患儿均予吸入用布地奈德混悬液(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20203063,规格为每瓶 2 mL:1 mg),每次 1~2 mg,每日 2 次,经 YS30 型雾化器(常州正元医疗科技有限公司)吸入给药。观察组患儿联用孟鲁司特钠片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20083372,规格为每片 10 mg)治疗,每次 10 mg,每日 1 次。两组患儿均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采用 GEM1120A 型多功能血气分析仪(美国雅培公司)检测患儿的血气指标[动脉血氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)]。分别于治疗前后采集患儿的静脉血各 3 mL,采用 DT-5B 型台式高速离心机(德国斯威克公司)离心,分离,得血清样本。采用酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 5(IL-5)、C 反应蛋白(CRP)水平,检测仪器为 EL-10C 型多功能酶标仪(济南莱宝科技公司)。分别于治疗前及治疗第 1,2,3 个月采用放射免疫分析法检测 NGF 水平,检测仪器为 FM-PC 型放射免疫分析仪(杭州联科美讯生物医药技术有限公司),检测试剂盒均购于德国欧赛德生物科技有限公司。对比两组患儿的不良反应发生情况。

疗效判定^[9]:显效,哮喘症状较治疗前明显改善,血气指标(PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2)恢复至正常水平;有效,哮喘

症状有所减轻,血气指标显著改善;无效,哮喘症状无减轻或进一步加重。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 Statistics 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。观察组自愿退出本研究 2 例,失访 2 例;对照组自愿退出 2 例,失访 3 例,未严格执行治疗方案 1 例,均剔除本研究。

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 49$)	27(55.10)	18(36.73)	4(8.16)	45(91.84)
对照组($n = 47$)	21(44.68)	14(29.79)	12(25.53)	35(74.47)
χ^2 值				5.211
P 值				0.022

表 3 两组患儿血气指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood gas indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PaO_2 (kPa)		SaO_2 (%)		PaCO_2 (kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.12 ± 2.11	10.09 ± 3.18*	75.12 ± 8.37	91.93 ± 4.98*	6.43 ± 2.09	3.22 ± 1.27*
对照组	5.89 ± 2.43	8.17 ± 2.97*	74.01 ± 8.09	87.47 ± 4.92*	6.96 ± 2.24	4.18 ± 1.94*
t 值	0.496	3.054	0.660	4.412	1.199	2.880
P 值	0.621	0.003	0.511	0.000	0.233	0.005

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 5.

表 4 两组患儿 NGF 水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/L)

Tab. 4 Comparison of NGF levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$,ng/L)

组别	治疗前	治疗第 1 个月	治疗第 2 个月	治疗第 3 个月
观察组($n = 49$)	109.27 ± 17.26	79.23 ± 11.06	54.33 ± 8.99	39.12 ± 7.13
对照组($n = 47$)	111.02 ± 18.35	86.65 ± 12.35	59.23 ± 9.98	44.35 ± 7.84
t 值	0.481	3.104	2.530	3.422
P 值	0.631	0.003	0.013	0.001

表 5 两组患儿炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	IL- 1β (ng/L)		IL-5(ng/L)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	110.23 ± 12.35	54.78 ± 7.56*	83.32 ± 10.10	34.28 ± 6.14*	17.98 ± 4.82	9.49 ± 3.19*
对照组	108.89 ± 11.46	59.09 ± 8.79*	84.32 ± 9.52	38.54 ± 6.71*	18.67 ± 5.34	11.82 ± 3.42*
t 值	0.550	2.579	0.499	3.247	0.665	3.453
P 值	0.583	0.011	0.619	0.002	0.508	0.001

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	头晕	恶心	皮疹	心律失常	失眠	合计
观察组(n=49)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	9(18.37)
对照组(n=47)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	6(12.77)
χ^2 值						0.571
P值						0.450

3 讨论

支气管哮喘的发病机制和发病过程是一个多种因素参与的复杂过程,遗传、个体炎症、环境、免疫功能及基础疾病均为重要诱因。流行病学调查结果显示,支气管哮喘发病群体和基数均广泛,为儿科临床常见病,可能影响患儿的正常发育。吸入性糖皮质激素抗炎作用强、吸入给药后药效发挥迅速,为首选治疗药物,但会导致部分患者出现较多不良反应,特别是小儿多难以持续耐受,到治疗后期疗效下降,严重者发展至胰岛素抵抗^[5,10]。因此,对于小儿支气管哮喘的治疗,多采用吸入性糖皮质激素联合其他机制药物的方案。

白三烯为花生四烯酸的代谢产物,可引起炎症细胞释放大量细胞因子在气道处聚集,进而引起气道平滑肌收缩及炎性黏液性物质分泌聚集,引起并加重支气管的高反应性^[11]。孟鲁司特钠为白三烯受体阻断剂,通过阻断机体白三烯与白三烯受体间的联系,进而减少患者支气管处的炎性反应;同时,在机体内还可抑制嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞的分泌,降低在气道处聚集的炎性细胞数量,减轻气道炎性反应水平^[12];另外,还可降低机体一氧化氮水平和炎性因子水平^[13]。因此,孟鲁司特钠联合布地奈德,可从不同的作用机制和途径对支气管哮喘发挥协同增效作用,使药效进一步提高。观察组患儿治疗后的 PaO_2 、 SaO_2 、 PaCO_2 等血气指标均显著改善,表明经布地奈德联合孟鲁司特钠治疗后,患儿的肺功能显著改善,呼吸功能恢复正常。

NGF在支气管发病过程中呈异常表达,通过调节免疫系统中T淋巴细胞、B淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及肥大细胞的活动功能,可促进上述炎性细胞因子分泌,激活机体的炎性反应状态^[14]。本研究中,观察组患儿治疗后各时间点NGF水平均显著低于对照组,表明孟鲁司特钠对小儿支气管哮喘病情的控制效果良好。支气管哮喘的发生、发展过程是炎性反应的参与过程,多种炎性因子水平上升。本研究中,观察组患儿治疗后的IL-1 β 、IL-5、CRP等炎性因子水平均显著低于对照组,表明孟鲁司特钠对患儿气道的炎性反应改善作用显著。观察组加用孟鲁司特钠,未明显增加不良反应,提示安全性较好。

综上所述,孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘疗效良好,能改善患儿的血气指标,降低机体NGF和各项炎性因子水平,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] 罗网,乔好婕,叶翠萍,等. 支气管哮喘精准治疗的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2020,40(5):382-385.
- [2] 程安琪,佟训靓,王辰. 吸烟与支气管哮喘研究进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(1):60-66.
- [3] 祝珺,张玉岩,李成帅,等. 孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的效果及对ET-1,CysLTs水平的影响[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(9):1097-1100.
- [4] JIANG XG, YANG XD, LV Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma[J]. The Journal of Asthma, 2018,55(2):111-118.
- [5] REINEHR T, LANGROCK C, HAMELMANN E, et al. 25-Hydroxvitamin D concentrations are not lower in children with bronchial asthma, atopic dermatitis, obesity, or attention deficient/hyperactivity disorder than in healthy children[J]. Nutrition Research, 2018,52(18):39-47.
- [6] 陈丹,胡浚伟,李红叶,等. 沙丁胺醇联合氨溴特罗治疗小儿支气管哮喘的效果观察[J]. 中国实用医刊,2020,47(15):98-101.
- [7] 王亚娟,王燕,甄丽华,等. 氯雷他定联合布地奈德治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎临床研究[J]. 中国药业,2019,28(22):60-62.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘患者自我管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):171-178.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- [10] ZHANG HJ, LIU Q, KONG LX, et al. Mucin 1 downregulation impairs the anti-necroptotic effects of glucocorticoids in human bronchial epithelial cells[J]. Life Sciences, 2019,221:168-177.
- [11] 谢莹莹,刘洋. 喘可治注射液联合布地奈德混悬液雾化治疗小儿支气管哮喘的临床疗效[J]. 武汉大学学报(医学版),2020,41(6):998-1002.
- [12] 马科,寇艳,卢蓉,等. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿哮喘的疗效及其对肺功能和细胞免疫的影响[J]. 药物评价研究,2020,43(12):2469-2472.
- [13] 申芳芳,张利利,杨秀梅,等. 不同剂量布地奈德长期雾化吸入对儿童哮喘的临床效果观察[J]. 儿科药学杂志,2019,25(3):33-36.
- [14] 朱乔波,吴春红,肖佳荔,等. 加用异丙托溴铵对哮喘患儿肺功能、炎症因子及VEGF表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2019,22(6):625-628.

(收稿日期:2020-11-03)