

孟鲁司特钠对哮喘-慢阻肺重叠综合征患者肺功能及炎症指标的影响

张莉¹, 张永利², 达春水³

1. 太白县医院内科, 陕西 太白 721600;
2. 宝鸡市中心医院重症医学科, 陕西 宝鸡 721600;
3. 宝鸡市中医院儿科, 陕西 宝鸡 721000

【摘要】目的 探讨孟鲁司特钠对哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)患者肺功能及炎症指标的影响,为患者临床诊疗提供参考。**方法** 选择2016年6月至2018年7月太白县医院内科接诊的72例哮喘-慢阻肺重叠综合征患者作为研究对象,按随机数表法分为观察组和对照组各36例。两组患者均采用常规治疗,对照组在此治疗基础上给予布地奈德治疗,观察组患者则在对照组治疗基础上联合孟鲁司特钠治疗,两组患者均连续治疗2个月,比较两组患者治疗后的临床疗效,以及治疗前后的动脉氧分压(PaO₂)、动脉二氧化碳(PaCO₂)、血氧饱和度(SpO₂)、第一秒最大呼气容积(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)%、最大呼气流量(PEF)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)水平,并观察两组患者治疗后的不良反应。**结果** 治疗后,观察组患者的临床疗效总有效率为97.22%,明显高于对照组的66.67%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的PaO₂、SpO₂水平分别为 (77.45 ± 6.13) mmHg, $(85.03\pm12.51)\%$, 明显高于对照组的 (71.03 ± 6.22) mmHg, $(76.97\pm12.33)\%$; PaCO₂为 (33.68 ± 7.20) mmHg, 明显低于对照组的 (46.19 ± 7.16) mmHg, 差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的FEV₁、FEV₁/FVC、PEF水平分别为 (1.63 ± 0.4) L, $(70.55\pm7.73)\%$, (3.82 ± 1.03) L/s, 明显高于对照组的 (1.27 ± 0.31) L, $(64.61\pm6.48)\%$, (3.15 ± 0.96) L/s, 差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的炎症因子CRP、TNF-α和IL-6水平分别为 (3.59 ± 0.55) ng/mL, (70.35 ± 3.25) pg/L, (3.19 ± 0.43) pg/L, 明显低于对照组的 (5.24 ± 0.40) ng/mL, (85.18 ± 3.30) pg/L, (4.42 ± 0.51) pg/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应总发生率为5.56%,略低于对照组的11.11%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与单独用药比较,孟鲁司特钠联合布地奈德可有效提高ACOS患者的临床疗效,改善肺功能,调节炎症指标,促进患者身体恢复,值得临床推广。

【关键词】 哮喘-慢阻肺重叠综合征;布地奈德;孟鲁司特钠;肺功能;炎症;不良反应;疗效

【中图分类号】 R562.2⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)02—0163—04

Effect of montelukast sodium on pulmonary function and inflammatory markers in patients with asthma–chronic obstructive pulmonary overlap syndrome overlap syndrome. ZHANG Li¹, ZHANG Yong-li², DA Chun-shui³.

1. Department of Internal Medicine, Taibai County Hospital, Taibai 721600, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Critical Care Medicine, Baoji Central Hospital, Baoji 721600, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Pediatrics, Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of montelukast sodium on pulmonary function and inflammatory markers in patients with asthma–chronic obstructive pulmonary overlap syndrome (ACOS), and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 72 patients with ACOS, who admitted to Taibai County Hospital

通讯作者:张莉, E-mail: yangsooon@163.com

- [4] 郑传痴, 赵建军, 陈泽慧. 盐酸左氧氟沙星治疗急性肺部感染的临床效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1288-1290.
- [5] 彭红星, 陈芙蓉, 杨荣时, 等. 两种评分在慢性阻塞性肺疾病急性加重期并呼吸衰竭患者预后中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 3879-3881.
- [6] 周希蓓, 张仪芝. 物理振动疗法对肺叶切除术后患者肺功能与心肺运动耐力的影响[J]. 国际护理学杂志, 2016, 35(16): 2301-2304.
- [7] RESTREPO MI, ANZUETO A, TORRES A. Corticosteroids for severe community-acquired pneumonia: time to change clinical practice [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(7): 560-561.
- [8] 姬晓青, 亓卫东, 李新玲, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(15): 1155-1159.
- [9] VILAS-BOAS AL, FONTOURA MS, XAVIER-SOUZA G, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial-authors' response [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(2): 636-638.
- [10] CHEN PY, WU MS, CHEN CY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first or secondline treatments of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(5): 427-437.

(收稿日期:2019-06-21)

from June 2016 to July 2018 were enrolled as the study subjects. According to random number table method, the patients were divided into the observation group and control group, with 36 patients in each group. The patients in both groups were treated with conventional treatment, and the control group was treated with budesonide on the basis of this treatment. The patients in the observation group were treated with montelukast sodium on the basis of the control group. The two groups were treated continuously for 2 months. The clinical effect, the changes of the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), blood oxygen saturation (SpO_2), respiratory and expiratory volume in the first second (FEV_1), FEV_1 and forced vital capacity (FEV_1/FVC), peak expiratory flow (PEF), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) before and after treatment, the adverse reactions of the two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 97.22%, which was significantly higher than 66.67% of the control group ($P<0.05$); the level ratio of PaO_2 and SpO_2 in the observation group were (77.45 ± 6.13) mmHg, $(85.03\pm12.51)\%$, respectively, which were significantly higher than corresponding (71.03 ± 6.22) mmHg and $(76.97\pm12.33)\%$ in the control group ($P<0.05$); the PaCO_2 was (33.68 ± 7.20) mmHg, which was significantly lower than (46.19 ± 7.16) mmHg in the control group ($P<0.05$); the pulmonary function FEV_1 , FEV_1/FVC and PEF levels in the observation group were (1.63 ± 0.4) L, $(70.55\pm7.73)\%$, (3.82 ± 1.03) L/s, respectively, which were significantly higher than corresponding (1.27 ± 0.31) L, $(64.61\pm6.48)\%$, (3.15 ± 0.96) L/s in the control group (all $P<0.05$); the levels of inflammatory factors CRP, TNF- α and IL-6 in the observation group were (3.59 ± 0.55) ng/mL, (70.35 ± 3.25) pg/L, (3.19 ± 0.43) pg/L, which were significantly lower than corresponding (5.24 ± 0.40) ng/mL, (85.18 ± 3.30) pg/L, (4.42 ± 0.51) pg/L in the control group (all $P<0.05$); the total incidence of adverse reactions was 5.56% in the observation group versus 11.11% in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** The compared with the drug alone, montelukast sodium combined with budesonide can effectively improve the clinical efficacy of ACOS patients, improve lung function, regulate inflammatory indicators, and promote the recovery of patients, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS); Budesonide; Montelukast sodium; Pulmonary function; Inflammation; Adverse reactions; Efficacy

哮喘和慢性阻塞性肺疾病均是临床呼吸科常见及多发的疾病,两者可单一存在,但随着医学界对该病持续不断的研究,结果显示患有哮喘的患者可以同期兼并慢性阻塞性肺疾病的临床症状,称为哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)^[1]。相关医学研究数据显示,该病的患病率维持在16%~20%范围内,此病的病情发展快、极易反复发作,若不加以及时有效的治疗,病情恶化会导致机体中性粒细胞和嗜酸性细胞的浸润,最后会对肺部结构造成破坏,严重影响肺功能^[2-3]。近年来,常规支气管舒张剂结合糖皮质激素是治疗该病的常用治疗方法^[4]。布地奈德是一种可吸入的皮质激素,由于疗效快速且显著、使用方便等优点,用药后可直接在病变部位发挥作用,发挥减轻呼吸道平滑肌的收缩反应、改善肺功能等作用^[5]。孟鲁司特钠是针对气管炎的白三烯受体拮抗剂,能有效缓解气道痉挛,降低气道高反应性,耐受性好同时服用方便。有研究表明,孟鲁司特钠对人体支气管平滑肌的收缩作用较组胺与血小板活化因子强1 000倍^[6]。本文主要对孟鲁司特钠对ACOS患者肺功能及炎症指标的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择太白县医院内科2016年6月至2018年7月收治的72例ACOS患者进行研究。所有患者均符合ACOS指南的临床诊断标准^[7]。排除标准:①哺乳期、妊娠期女性;②患有肺结核、肺皮疹等肺部疾病;③患有支气管扩张、支气管哮喘、支气管炎等呼吸道疾病;④长期服用糖皮质激素;⑤心脑血

管和肝肾疾病;⑥精神疾病;⑦对茶碱药物过敏。按随机数表法将患者分为观察组和对照组各36例,两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员批准,患者签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较[例(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(d)
		男	女		
观察组	36	18 (50.00)	18 (50.00)	35.08±2.41	7.48±1.30
对照组	36	16 (44.44)	20 (55.56)	36.15±2.47	7.52±1.24
χ^2/t 值		0.223		1.860	0.134
P 值		0.637		0.067	0.894

1.2 治疗方法 两组患者均接受吸氧、抗生素抗感染、止咳平喘化痰、支气管扩张等常规治疗。对照组在此治疗基础上给予布地奈德(规格160 $\mu\text{g}/9 \mu\text{g}$ /吸,320吸,厂家:鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030986)治疗,用法:按医嘱每日200~400 mg,分为2~4次,连续治疗2个月。观察组患者则在对照组治疗基础上联合孟鲁司特钠(规格5 mg×5 s/盒,厂家:四川大冢制药有限公司,国药准字H20064828)治疗,用法:口服,1次/d,4.0 mg/次,连续治疗2个月。

1.3 观察指标 ①血气指标:记录治疗前、后的动脉氧分压(PaO_2)、动脉二氧化碳(PaCO_2)、血氧饱和度(SpO_2)的变化,检测仪器是德国西门子血气分析仪(型号:Rapidlab1200);②肺功能指标:记录治疗前、后第一秒最大呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 与用力肺活量比值

(FEV_1/FVC)%、最大呼气流量(PEF)的变化,检测仪器是德国格莱特 Geratherm 肺功能仪(型号: Spirostik);③炎症因子:采取患者肘静脉血 5 mL,在 5 cm 的离心半径,3 000 r/min 的条件下离心 10 min,提取血清液,检测血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 指标水平,均采用深圳晶美生物工程有限公司提供的酶联免疫吸附法(ELISA)测定;④观察两组患者治疗后的不良反应。

1.4 疗效判定标准 临床疗效分为显效、有效和无效。显效:治疗后患儿临床症状肺部的湿啰音、咳嗽等完全消失,呼吸频率和心率均恢复正常;有效:治疗后患儿临床症状有所缓解,呼吸频率心率等,均有改善;无效:治疗后上述症状无明显改观病情甚至恶化^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%;

1.5 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件包进行数据分析,计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗后,观察组患者的临床治疗总有效率为 97.22%,明显高于对照组

的 66.67%,差异有统计学意义 ($\chi^2=33.359, P=0.001<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	36	15	20	1	97.22
对照组	36	10	14	12	66.67

2.2 两组患者治疗前后的血气指标比较 两组患者治疗前的血气指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的 PaO_2 、 PaCO_2 、 SpO_2 较治疗前均改善,且观察组改善较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后的肺功能比较 两组患者治疗前的肺功能比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、PEF 较治疗前改善,且观察组改善较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 两组患者治疗前后的炎症因子比较 治疗后,两组患者的 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组患者的 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后的血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PaO_2 (mmHg)		PaCO_2 (mmHg)		SpO_2 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	53.20±7.04	77.45±6.13 ^a	50.04±6.27	33.68±7.20 ^a	61.48±10.81	85.03±12.51 ^a
对照组	36	54.31±7.06	71.03±6.22 ^a	51.37±6.31	46.19±7.16 ^a	61.52±10.79	76.97±12.33 ^a
t 值		0.668	4.411	0.897	7.392	0.016	2.753
P 值		0.506	<0.05	0.373	<0.05	0.988	0.008

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

表 4 两组患者治疗前后的肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV_1 (L)		FEV_1/FVC (%)		PEF (L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	1.04±0.33	1.63±0.48 ^a	52.40±5.61	70.55±7.73 ^a	2.84±0.99	3.82±1.03 ^a
对照组	36	0.95±0.26	1.27±0.31 ^a	52.51±5.68	64.61±6.48 ^a	2.86±1.02	3.15±0.96 ^a
t 值		1.285	3.780	0.083	3.533	0.084	2.855
P 值		0.203	<0.05	0.934	0.001	0.933	0.006

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后的炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP (ng/mL)		$\text{TNF-}\alpha$ (pg/L)		IL-6 (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	9.18±0.75	3.59±0.55 ^a	113.97±16.89	70.35±3.25 ^a	9.66±0.75	3.19±0.43 ^a
对照组	36	9.16±0.70	5.24±0.40 ^a	114.02±17.01	85.18±3.30 ^a	9.63±0.83	4.42±0.51 ^a
t 值		0.117	14.557	0.013	19.211	0.161	11.063
P 值		0.907	<0.05	0.990	<0.05	0.873	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者的不良反应比较 治疗期间观察组患者出现 1 例口干、1 例恶心,对照组出现 1 例头痛、2 例

口干,1 例恶心,两组患者的不良反应发生率分别为 5.56% 和 11.11%,差异无统计学意义($\chi^2=0.727, P=0.394$)。

3 讨论

ACOS是临床常见的呼吸道疾病,自然环境恶劣、季节气候突变、日常饮食不当等因素均极易引发患者病情急性加重^[8]。患者病情发作时常伴有胸闷、气喘、痰多、咳嗽等,且痰液黏稠、痰量变多,同时发热等炎症临床症状明显加重,若不针对性加以有效的治疗,极易对患者肺功能造成损伤,使患者的身体健康和生活质量均受严重的影响^[9]。

目前,临床治疗该病主要有以下四种方式:糖皮质激素、抗过敏药物、支气管扩张、白三烯受体拮抗剂。其中雾化吸入糖皮质激素布地奈德是其中最为常用的一种方式,布地奈德作为第二代肾上腺糖皮质激素,具有较强的抗炎、抗感染、抗过敏等效果,通过雾化吸入的方式可抑制致炎细胞因子的生成,缓解气道的黏膜水肿,减轻支气管平滑肌的收缩反应,从而改善患者呼吸困难。但在临床实践中也发现,单独使用该方式疗效也仍有可提升的空间,通常需联合其余药物使用以提高疗效^[10]。孟鲁司特钠是新型的口服白三烯拮抗剂,对气道中的气道中的半胱氨酰白三烯(CysLT1)受体具有明显的抑制作用,从而发挥有效的控制哮喘症状,并有研究指出,其可作为中重度哮喘的联合治疗药物^[11-12]。但目前关于其联合布地奈德用于ACOS的疗效及机制方面仍不明确。

气道炎症反应是ACOS发病的病理基础,其中CRP、TNF- α 和IL-6炎症细胞的大量释放参与着整个发病过程,其会对活化淋巴细胞、蛋白酶产生刺激作用,损伤内皮细胞,致使与病情相关的炎症介质白三烯的生成,继而诱发一系列呼吸道的炎症反应,加重病情^[13]。本研究结果显示,联合治疗的患者CRP、TNF- α 、IL-6水平的降低程度更明显,效果优于单独使用布地奈德的患者,通过分析孟鲁司特钠作为一种白三烯高选择性受体拮抗剂,可通过减弱气道平滑肌中的白三烯活性,阻滞炎症细胞活化、游走、聚集,并明显抑制白三烯引起的支气管痉挛收缩及黏膜水肿,减轻气道炎症,抑制炎性细胞的生成和释放降低炎症反应和气道高反应性,联合用药也弥补了单独使用布地奈德在抗炎方面的不足。在石康^[14]的研究中也得出了相似结论。

此外,本研究中联合孟鲁司特钠的患者在肺功能、血气分析指标也明显优于单独使用布地奈德的患者,且联合用药的患者临床疗效总有效率高达97.22%,明显高于单独使用布地奈德患者的66.67%,

显示出在有效缓解气道高反应后,有助于减小气道呼吸阻力,对呼吸系统损伤产生修复作用,可帮助肺功能的缓解,提高临床疗效。且两组患者不良反应发生率分别为5.56%和11.11%,差异无统计学意义,也显示出联合用药并未增加不良反应,具有较好的安全性。但本研究仍存在着部分不足,例如时间较短、人群年龄段受限等,对于该方案的疗效和影响等方面仍需深入探讨。

综上所述,与单独用药相比,孟鲁司特钠联合布地奈德可有效提高ACOS患者的临床疗效,改善肺功能,调节炎症指标,促进患者身体恢复,值得临床推广。

参考文献

- [1] HENRIKSEN AH, LANGHAMMER A, STEINSHAMN S, et al. The prevalence and symptom profile of asthma-COPD overlap: the HUNT Study [J]. COPD, 2018, 15(1): 27-35.
- [2] WANG YC, JAAKKOLA MS, LAJUNEN TK, et al. Asthma-COPD overlap syndrome among subjects with newly diagnosed adult-onset asthma [J]. Allergy, 2018, 73(7): 1554-1557.
- [3] 惠永胜. 哮喘-慢阻肺重叠综合征、哮喘及慢阻肺患者的肺功能及临床特征比较[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(18): 2914-2916.
- [4] 何厚芳. 单纯慢阻肺与哮喘慢阻肺重叠综合征的临床症状比较[J]. 河北医药, 2017, 39(4): 575-577.
- [5] 李凡敏, 梁宗安, 胡丽佳, 等. 慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘吸入布地奈德/福莫特罗的肺功能变化趋势研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(9): 1494-1496.
- [6] 蔡德强. 孟鲁司特钠治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(98): 10-11.
- [7] 孙永昌. 哮喘-慢阻肺重叠综合征指南解读[J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2014, 13(04): 325-329.
- [8] MARRON RM, VEGA SANCHEZ ME. Asthma-COPD overlap syndrome [J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2019, 6(2): 200-202.
- [9] HANCOX RJ, ZHANG X. Early life origins of the asthma-COPD overlap syndrome? [J]. Respirology. 2018, 23(8): 731-732.
- [10] 崔丽平, 陈希胜, 李旭. 布地奈德粉吸入剂联合噻托溴铵粉雾剂治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2017, 25(3): 100-103.
- [11] 刘文涛, 周道玲. 孟鲁司特钠治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的效果[J]. 中国实用医药, 2018, 13(31): 132-133.
- [12] 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.
- [13] 虞玉英, 胡克崇, 徐慧芳. 布地奈德联合孟鲁司特钠对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及血清中IL-6、IL-8和TNF- α 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 12(7): 153-155.
- [14] 石康. 孟鲁司特钠联合糖皮质激素治疗哮喘慢阻肺重叠综合征的疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(75): 180.

(收稿日期:2019-06-13)