doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.034

布地奈德联合孟鲁司特钠治疗哮喘儿童的临床效果及对患儿免疫功能、CysLTs及FLAP表达的影响

黄 莉[1] 鲁利群[1△] 汪 燕[1] 吕 洁[1] 刘明全[2]

(1 成都医学院第一附属医院儿科 四川 成都 610500;2 成都医学院第一附属医院检验科 四川 成都 610500)

摘要 目的:探讨布地奈德联合孟鲁司特钠治疗哮喘儿童的临床效果及对患儿免疫功能、血清半胱氨酸白三烯(CysLTs)及5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)表达的影响。**方法:**选取2015年3月至2017年1月我院收治的支气管哮喘患儿118例,按随机原则将其分为对照组和观察组,每组各59例。对照组通过布地奈德气雾剂进行治疗,观察组在对照组的基础上联用孟鲁司特钠进行治疗,分析和比较两组的临床疗效、治疗前后肺功能、免疫功能、血清CysLTs及FLAP水平的变化。**结果:**治疗后,观察组临床总有效率(93.22%)显著高于对照组(77.97%)(*P<0.05*);两组FEV1、FVC及FEV1/FVC均较治疗前显著增加(*P<0.05*),且观察组FEV1、FVC及FEV1/FVC较对照组显著增加(*P<0.05*);两组$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$较治疗前显著增加,$CD8^+$较治疗前显著降低(*P<0.05*),观察组$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$较对照组显著增加,$CD8^+$较对照组显著降低(*P<0.05*);两组CysLTs及FLAP较治疗前显著降低(*P<0.05*),观察组CysLTs及FLAP较对照组显著降低(*P<0.05*)。**结论:**布地奈德与孟鲁司特钠联合用药能有效的提高哮喘患儿的临床疗效,改善患儿肺功能,其作用机制可能与增强患儿免疫功能及降低血清CysLTs及FLAP的表达有关。

关键词:布地奈德;孟鲁司特钠;支气管哮喘;免疫功能;半胱氨酸白三烯;5-脂氧合酶激活蛋白

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-544-04

Clinical Efficacy of Budesonide combined with Montelukast Sodium in the Treatment of Children with Asthma and Its Effect on the Immunefunction, Serum CysLTs and FLAP Levels

HUANG Li[1], LU Li-qun[1△], WANG Yan[1], LV Jie[1], LIU Ming-quan[2]

(1 Department of paediatrics; 2 Clinical laboratory, The first affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of budesonide combined with montelukast sodium in the treatment of children with asthma and it's effect on the immune function, serum cysteine leukotriene (CysLTs) and the expression of 5- lipoxygenase activator protein (FLAP). **Methods:** 118 cases of bronchial asthma were selected in our hospital from March 2015 to January 2017, and divided them into control group and observation group according to the principle of randomization, with 59 cases in each group. The control group was treated with Budesonide Aerosol, and the observation group was treated with montelukast sodium on the basis of the control group. The clinical effect and the changes of lung function, immune index, CysLTs, FLAP level and clinical effect between the two groups before and after treatment were compared and analyzed. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group (93.22%) was significantly higher than that of the control group (77.97%) (*P<0.05*); the index of FEV1, FVC and FEV1/FVC in two groups increased significantly compared with those before treatment (*P<0.05*), and the index of FEV1, FVC and FEV1/FVC in the observation group were significantly higher than those in the control group (*P<0.05*); the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of two groups were significantly increased before treatment, and $CD8^+$ was significantly lower than before treatment (*P<0.05*), the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the $CD8^+$ was significantly lower than the control group (*P<0.05*); the two groups of CysLTs and FLAP were significantly lower than those before treatment (*P<0.05*), and the CysLTs and FLAP in the observation group were significantly lower than those in the control group (*P<0.05*). **Conclusions:** The combination of budesonide and montelukast can effectively improve the clinical efficacy and improve the pulmonary function of children with asthma. The mechanism may be related to the enhancement of immune function and the reduction of the expression of serum CysLTs and FLAP.

Key words: Budesonide; Montelukast sodium; Bronchial asthma; Immune function; Cysteine leukotriene; Five lipoxygenase activating protein

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)03-544-04

作者简介:黄莉(1982-),本科,主治医师,主要从事小儿呼吸、小儿神经、新生儿疾病的诊治工作,

电话:13982287308,E-mail: huangli569@163.com

△通讯作者:鲁利群(1971-),博士,主任医师、教授,主要从事新生儿疾病、小儿呼吸系统疾病的诊治工作

(收稿日期:2018-06-07 接受日期:2018-06-30)

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

前言

支气管哮喘是一种常见的炎症性疾病,临床上可表现为呼吸障碍、咳嗽、气喘及胸闷等症状[1-3]。有研究报道免疫功能异常、气道炎症及气道高反应性等在哮喘发病过程中发挥了重要作用[4,5],其中 T 淋巴细胞亚群与哮喘发生发展密切相关[6]。白三烯是参与气道炎症反应中的关键炎性递质 [7];5- 脂氧合酶 (5-LO) 是白三烯初始合成的重要酶, 而 5- 脂氧合酶激活蛋白 (FLAP)是 5-LO 的辅酶,故这两种酶是合成白三烯的关键成分。

目前,临床上治疗支气管哮喘主要使用布地奈德,可有效改善气道炎症,控制支气管哮喘病情发展,但对白三烯的抑制作用并不明显[8]。孟鲁司特钠是半胱氨酸白三烯(CysLTs)受体的拮抗剂, 可阻碍 CysLTs 与其对应的受体结合进而控制炎性反应[9]。因此,本研究主要探讨了布地奈德与孟鲁司特钠联用对哮喘儿童免疫功能、CysLTs 及 FLAP 的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月至 2017 年 1 月我院收治的支气管哮喘患儿 118 例, 按随机原则将全部患儿分为对照组和观察组,每组各 59 例。观察组中,男 31 例,女性患儿 28 例;年龄 3~10 岁,平均年龄(6.59± 3.71)岁 ,病程 3~6 个月 ,平均病程(35.49± 9.81)月。对照组中,男 30 例,女 29 例;年龄 3~11 岁,平均年龄(7.06± 3.90)岁,病程 4~60 个月,平均病程(35.60± 10.09)月。两组支气管哮喘儿童在性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义(*P>0.05*),具有可比性。

纳入标准:符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》诊断标准[10];年龄 3~12 岁;患儿及其家属均知情同意。排除标准:合并支气管异常、结核杆菌感染等呼吸系统异常者;合并心、肺、脑、肾、肝等器官异常者;哮喘急性发作时需更有效的治疗;对本研究使用的药物过敏者。

1.2 治疗方法

两组均进行抗感染、祛痰、镇咳及激素等常规治疗。对照组:通过布地奈德气雾剂(规格:20 mg/ 瓶,200 揿 / 瓶;国药准字 H20030987;鲁南贝特制药有限公司),7 岁以下 0.2 mg/ 次,2 次 /d;7 岁及 7 岁以上 0.3 mg/ 次,2 次 /d。观察组:在对照组基础上结合孟鲁司特钠(规格:5 mg*7 片;国药准字 H20064828;四川大冢制药有限公司), 根据患儿病情进展情况进行针对性治疗,6 岁以下 4 mg/ 次,1 次 /d;6 岁及 6 岁以上岁 5 mg/ 次,1 次 /d。两组治疗时间均为 4 周。

1.3 疗效标准

参照张佳佳等制定的疗效标准[11]:治愈:患儿咳嗽、喘息、气促、双肺哮鸣音等症状基本消失;显效:患儿咳嗽、喘息、气促、双肺哮鸣音等症状较治疗前改善明显;有效:患儿咳嗽、喘息、气促、双肺哮鸣音等症状较治疗前有所改善;无效:患者咳嗽、喘息、气促、双肺哮鸣音等症状无变化。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

1.4 观察指标

肺功能指标: 分别于治疗前后采用肺功能仪 (型号:MS-paed,厂家:美国康尔福盛公司)检测力肺活量(FVC)、一秒钟用力呼气量(FEV1),并计算 FEV1/FVC。免疫指标:取 5 mL 静脉血,采用流式细胞仪(型号:CytoFLEXS,厂家:贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司)与 CD3/CD8/CD45/CD4 试剂盒(购自碧迪医疗器械有限公司)测定 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 表达水平。细胞因子:取 5 mL 静脉血,ELISA 法(试剂盒购自上海纪宁实业有限公司)测定半胱氨酸白三烯(CysLTs),5- 脂氧合酶激活蛋白(FLAP)表达水平。

1.5 统计学分析

用 SPSS 22.0 对研究数据进行分析处理, 用 Microsoft Excel 创建数据库,计数资料通过卡方检验进行比较,计量资料的比较采用 t 检验,以 *P<0.05* 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,观察组临床总有效率为 93.22%,显著高于对照组(77.97%,*P<0.05*),见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups[cases(%)]

Groups	Cured	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate(%)
Observation group (n=59)	13(22.03)	31(52.54)	11(18.64)	4(6.78)	93.22
Control group (n=59)	5(8.47)	25(42.37)	16(27.12)	13(22.03)	77.97*
P	＜0.05	0.269	0.273	＜0.05	＜0.05

Note: compared with the control group, **P<0.05*.

2.2 两组治疗前后肺功能的比较

治疗前, 两组 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 比较差异无统计学意义(*P>0.05*)。治疗后,两组 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 水平均较治疗前显著增加 (*P<0.05*), 且观察组 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 较对照组显著增加(*P<0.05*),见表 2。

2.3 两组外周血 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 表达水平的比较

治疗前, 两组 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 比较差异无统计学意义(*P>0.05*)。治疗后,两组 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 较治疗前显著增加,$CD8^+$ 较治疗前显著降低 (*P<0.05*); 观察组 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 较对照组显著增加,$CD8^+$ 较对照组显著降低 (*P<0.05*)。见表 3。

2.4 两组治疗前后 CysLTs 及 FLAP 表达水平比较分析

治疗前,两组 CysLTs 及 FLAP 无显著性差异(*P>0.05*)。治疗后,两组 CysLTs 及 FLAP 较治疗前显著降低(*P<0.05*);观察组 CysLTs 及 FLAP 较对照组显著降低(*P<0.05*)。见表 4。

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

表 2 两组治疗前后肺功能的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the lung function between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	FEV1(L)		FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=59)	1.65± 0.30	2.96± 0.61*	2.33± 0.65	3.56± 0.77*	51.47± 7.32	67.20± 9.45*
Control group (n=59)	1.68± 0.26	2.42± 0.57*	2.35± 0.61	3.12± 0.74*	50.93± 6.11	60.16± 8.39*
P	0.563	＜0.05	0.863	＜0.05	0.664	＜0.05

表 3 两组治疗前后 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 表达水平比较分析($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the levels of $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	$CD4^+$(%)		$CD8^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=59)	31.04± 5.30	39.22± 6.58*	31.62± 6.47	24.67± 4.06*	1.01± 0.36	1.59± 0.42*
Control group (n=59)	30.76± 4.72	33.44± 5.36*	32.04± 7.11	29.55± 4.79*	0.98± 0.21	1.13± 0.30*
P	0.762	＜0.05	0.738	＜0.05	0.581	＜0.05

Note: compared with the control group, *$P<0.05$.

表 4 两组 CysLTs 及 FLAP 表达水平比较分析($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the expression levels of CysLTs and FLAP of two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	CysLTs(μg/L)		FLAP(pg/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=59)	58.69± 8.73	30.47± 5.13*	15.37± 1.26	7.69± 1.07*
Control group (n=59)	58.41± 9.11	39.82± 6.78*	15.08± 2.25	10.82± 2.14*
t	0.170	9.900	0.864	10.049
P	0.865	＜0.05	0.389	＜0.05

Note: compared with the control group, *$P<0.05$.

3 讨论

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、炎性介质等细胞因子因素引起的,可造成气道不可逆性的狭窄及气道重塑,对患儿的生活质量造成不良的影响。目前,临床主要使用布地奈德治疗支气管哮喘,布地奈德是一种较常用的吸入型激素,通过雾化吸入后可结合气道受体,控制炎性介质的分泌,继而缓解气道炎性反应[12]。大量研究报道雾化吸入布地奈德治疗支气管哮喘患儿的临床疗效、肺功能及免疫功能等指标得到显著改善,并可进一步提高患儿的生活质量[13,14],但布地奈德治疗对白三烯无明显抑制作用。白三烯是一种脂氧化酶的代谢产物,通过聚集炎性细胞,强化气道高反应,造成气道痉挛,支气管平滑肌收缩,增加黏液分泌等,最终促使哮喘发作[15]。孟鲁司特钠是一种常用的白三烯受体阻滞剂,近年来主要用于治疗哮喘患儿。黄艳春等[16]研究发现孟鲁司特钠治疗哮喘患儿,可显著提高患儿的免疫功能及缓解炎症反应,改善临床症状。其药用机制通过阻断白三烯与受体间的结合,进而有效改善肺功能及控制哮喘发作[17],但单独用药对哮喘患儿治疗功效并不十分理想。因此,本研究采用布地奈德与孟鲁司特钠联合用药,探讨其对支气管哮喘患儿临床效果和可能机制。

本研究结果显示布地奈德与孟鲁司特钠联合用药对支气管哮喘患儿治疗功效明显优于布地奈德单独治疗。此外,布地奈德与孟鲁司特钠联合用药治疗的患儿 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 较布地奈德单独治疗者显著增加,提示布地奈德与孟鲁司特钠均能有效改善患儿的肺功能,这一结果与熊春燕[13]等及李男男[18]等报道结果一致。且联合用药对肺功能改善更加显著,这可能是因为布地奈德可缓解气道的炎症反应,再与孟鲁司特钠联用将进一步使气道高反应性与气流阻力降低,显著改善了支气管哮喘患儿的肺功能。

大量的研究表明[19]免疫功能异常在支气管哮喘发病机制中发挥重要作用。伍向滨等 [20] 研究发现哮喘儿童机体血清 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 含量均下降,$CD8^+$ 则升高, 而 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 含量的降低表明机体免疫功能下降,机体易受病原菌及病毒的感染侵害,促使哮喘的发作。本研究结果显示布地奈德与孟鲁司特钠联合用药治疗的患儿 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 较布地奈德单独治疗者显著增加,$CD8^+$ 显著降低,提示联合用药较布地奈德单独用药更能显著改善患儿的免疫功能。这可能是因为布地奈德联合孟鲁司特可有效纠正患儿的免疫功能异常紊乱, 促使 T 细胞的增殖与分化, 上调 $CD4^+$T 细胞水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比值,增强机体免疫功能有关[21]。此外,研究表明多种炎性因子在哮喘的发作过程中扮演着重要的角色[22]。CysLTs 是白三烯重要的成分,而白三烯与哮喘发作的相互关系已在上

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

文详述，CysLTs 是花生四烯酸在 5-LO 和 FLAP 作用后的产物，能促使哮喘发生剧烈的痉挛反应[23]。本研究结果表明，治疗后，两组 CysLTs 及 FLAP 较治疗前显著降低，且观察组 CysLTs 及 FLAP 较对照组显著降低，提示联合用药较布地奈德单独用药更能显著抑制 CysLTs 及 FLAP 的合成及释放，这可能是因为孟鲁司特钠通过阻断白三烯与受体间的结合，进而降低 CysLTs 及 FLAP 含量。且这一结果与欧婧岚等[24]研究成果是一致的。

综上所述，布地奈德与孟鲁司特钠联合用药能有效的提高哮喘患儿的临床疗效，改善患儿肺功能，其作用机制可能与增强患儿免疫功能及降低 CysLTs 及 FLAP 的表达水平有关。但本研究仍存在一些不足之处，如研究例数及观察指标相对较少，观察组病情严重程度未做分类，因此后续的研究可从增加研究对象例数及观察指标，细分观察组病情等方面进行深入的研究，为临床提供更科学可靠的理论依据。

参 考 文 献(References)

[1] 王宝凯, 杨超, 赵吉平. 支气管哮喘从肺外脏腑论治的实验研究[J]. 临床误诊误治, 2015, 25(8): 100-104

[2] 徐贵华, 史苗颜, 宋秀明, 等. 射干麻黄汤加味治疗支气管哮喘冷哮证的临床观察[J]. 北京中医药, 2017, 36(4): 299-302

[3] 张淋筌, 吴鹏, 曹交欢, 等. 葛根素对支气管哮喘疗效的实验研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6): 1-3

[4] 高志刚, 袁永红, 詹建华. 沙丁胺醇气雾剂联合硫酸镁对小儿哮喘 IL-2、IL-4、IL-5、IFN-γ 及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(8): 110-112

[5] 张勇. 前列地尔对支气管哮喘患者血清 IL-5、IL-8、TGF-β1 及肺功能的影响[D]. 湖南师范大学, 2017

[6] 苗青, 王燕, 任亦欣, 等. 支气管哮喘患儿外周血不同 T 淋巴细胞亚群的表达及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4438-4441

[7] Vijayakumar J, Subramanian S, Singh P, et al. Arterial inflammation in bronchial asthma [J]. Journal of Nuclear Cardiology Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 2013, 20(3): 385-395

[8] Peters S P, Bleecker E R, Canonica G W, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 850-860

[9] Otunctemur A, Ozbek E, Cekmen M, et al. Protective Effect of Montelukast Which Is Cysteinyl-Leukotriene Receptor Antagonist on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Damage in Rat Kidney[J]. Renal Failure, 2013, 35(3): 403-410

[10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181

[11] 张佳佳, 胡赤军, 周小勤, 等. 布地奈德联合孟鲁司特钠对支气管哮喘患儿细胞因子、免疫功能影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(3): 550-553

[12] Kagohashi K, Satoh H, Ohara G, et al. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma [J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2014, 7(4): 1005-1009

[13] 熊春燕, 周美秀, 邓玉平. 布地奈德治疗支气管哮喘急性发作的疗效及对肺功能的影响[J]. 中国社区医师, 2015, 31(6): 28+30

[14] 米娜瓦·阿巴斯, 祖木来提·吐尔逊, 杨晓红. 布地奈德对支气管哮喘患者血清炎性因子及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(8): 1042-1044

[15] 刘力维, 赵霞. 白三烯及其受体与哮喘的关系及中医药研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(09): 715-718

[16] 黄艳春, 肖强. 孟鲁司特钠对哮喘患儿免疫指标及促炎因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(29): 3252-3254

[17] 杨洁, 李静, 周耀铃. 孟鲁司特钠治疗小儿哮喘临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 606-609

[18] 李男男, 柳涤, 王丹荣, 等. 孟鲁司特钠对哮喘患儿肺功能及诱导痰液炎性因子水平的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(14): 74-76

[19] 夏治, 汤文, 黄成娇, 等. 支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞变化及其活动状态相关性分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(9): 924-926

[20] 伍向滨, 何华劲, 吴达山. 儿童支气管哮喘发作期 T 细胞亚群与细胞因子检测的临床意义 [J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(13): 1927-1929

[21] Lee S C, Yang Y H, Chuang S Y, et al. Reduced medication use and improved pulmonary function with supplements containing vegetable and fruit concentrate, fish oil and probiotics in asthmatic school children: a randomised controlled trial[J]. British Journal of Nutrition, 2013, 110(1): 145-155

[22] 王瑶瑶, 杨莲芳, 蒋丽芳. 小儿哮喘炎症因子测定与免疫和气道功能的关系探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(5): 677-679

[23] Yadav U C, Srivastava S K. Cysteinyl Leukotrienes (CysLTs): Role in Obesity-Induced Asthma[J]. Current Molecular Medicine, 2015, 15(7): 598-605

[24] 欧婧岚, 汤华. 布地奈德雾化吸入联合孟鲁司特钠对支气管哮喘患儿肺功能及 CysLTs、FLAP mRNA 表达的影响 [J]. 现代医学, 2017, 45(8): 1127-1130

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn