

论著 · 临床研究

孟鲁司特对毛细支气管炎患儿白三烯水平的影响

李洁 潘家华

(安徽医科大学附属省立医院儿科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] **目的** 观察孟鲁司特对毛细支气管炎患儿治疗前后血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平的影响。**方法** 将 2014 年 6~12 月诊断为毛细支气管炎的患儿 75 例随机分为孟鲁司特治疗组 ($n=38$) 和对照组 ($n=37$), 两组患儿均进行常规综合治疗, 治疗组在此基础上加用孟鲁司特片 (4 mg), 每晚 1 次, 连续口服 7 d; 采用 ELISA 法检测两组治疗前后血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平, 并进行临床疗效分析; 采用 Pearson 分析对血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平进行相关性分析。**结果** 治疗后两组患儿血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平比治疗前明显下降 ($P<0.05$), 且孟鲁司特治疗组血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平与对照组相比下降更为显著 ($P<0.05$); 孟鲁司特治疗组咳嗽、喘息、肺部喘鸣音缓解时间及住院时间均比对照组缩短 ($P<0.05$); 血清白三烯 B₄ 与尿白三烯 E₄ 水平存在正相关 ($r=0.723$, $P<0.05$)。**结论** 孟鲁司特治疗毛细支气管炎临床疗效确切, 其作用机制与降低毛细支气管炎患儿血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平有关。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1062-1065]

[关键词] 孟鲁司特; 毛细支气管炎; 白三烯; 婴儿

Clinical efficacy of montelukast for the treatment of bronchiolitis in infants

LI Jie, PAN Jia-Hua. Department of Pediatrics, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Medical University, Hefei, Anhui 230001, China (Pan J-H, Email: panjiahua1960@163.com)

Abstract: Objective To observe the effect of montelukast treatment on levels of serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ in infants with bronchiolitis. **Methods** Seventy-five children who were diagnosed with bronchiolitis between June 2014 and December 2014 were randomly assigned into two groups, one with thirty-eight cases as the montelukast treatment group and another thirty-seven cases as the control group. All of the children were given routine medical treatment. The children in the montelukast treatment group were additionally given montelukast daily (4 mg once a day, for 7 days). The serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ levels were measured using ELISA before and after treatment. The relationship between serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ levels was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** After 7 days of treatment, the serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ levels in the montelukast treatment and control groups were significantly reduced compared with before treatment ($P<0.05$). The montelukast treatment group showed significantly lower serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ levels than the control group ($P<0.05$). The remission time of cough, wheezing and lung wheezes and the length of hospital stay in the montelukast treatment group were significantly shortened compared with the control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between serum leukotriene B₄ and urinary leukotriene E₄ levels ($r=0.723$, $P<0.05$). **Conclusions** Montelukast has a reliable clinical curative efficacy for bronchiolitis in infants, possibly by decreasing serum leukotriene D₄ and urinary leukotriene E₄ levels.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1062-1065]

Key words: Montelukast; Bronchiolitis; Leukotriene; Infant

毛细支气管炎是一种婴幼儿较常见的下呼吸道感染, 约 30%~48% 的毛细支气管炎在以后会发

展为哮喘。哮喘是涉及到一系列炎症细胞和炎症介质的复杂过程, 白三烯是其中重要的炎症介质

[收稿日期] 2015-05-13; [接受日期] 2015-07-24

[作者简介] 李洁, 女, 本科, 主治医师。

[通信作者] 潘家华, 男, 主任医师, 教授。

之一,引起支气管收缩、粘液分泌、血管通透性增加及嗜酸性粒细胞聚集,导致小气道阻塞而发生喘息^[1-2]。Da Dalt 等^[3]发现毛细支气管炎患儿呼吸道灌洗液中白三烯水平明显增高,也提示毛细支气管炎与哮喘有相似的发病机制。人体内白三烯是花生四烯酸经 5-脂氧合酶代谢途径生成的代谢产物,首先合成白三烯 A₄,继而依次转化生成白三烯 B₄、白三烯 C₄、白三烯 D₄ 和白三烯 E₄。白三烯 B₄ 是目前发现的活性最强的中性粒细胞及嗜酸细胞的化学趋化剂和细胞激活剂,且性质稳定,其变化不受外部因素影响,可以较准确地反映患儿体内炎症水平^[4]。尿白三烯 E₄ 是白三烯的代谢产物,以相对恒定速度通过尿液排泄^[5]。故测定血清白三烯 B₄ 和尿白三烯 E₄ 水平可间接反映毛细支气管患儿体内的白三烯水平。孟鲁司特作为临床上常用的白三烯受体拮抗剂,本研究拟观察孟鲁司特治疗毛细支气管炎对患儿血清白三烯 B₄、尿白三烯 E₄ 水平的影响,并探讨其临床意义,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6~12 月在我院住院治疗的毛细支气管炎患儿 75 例为研究对象,年龄 6~12 个月,均符合第 7 版诸福棠《实用儿科学》毛细支气管炎的诊断标准^[6],首次喘息发作,均为初治,发病初期即出现明显的喘憋,均无呼吸及心力衰竭;同时排除有支气管异物、气管发育异常、先天性心脏病、结核感染、急性喉炎等疾病,入选前 1 个月内未使用过血液制品和免疫调节剂,1 周内未使用抗组胺药物。随机将患儿分为孟鲁司特治疗组($n=38$)和对照组($n=37$),两组患儿在入院时的性别、年龄及入院前病程方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。本研究经本院医学伦理委员会批准,且获得所有患儿家长知情同意。

1.2 方法

两组患儿均进行抗病毒、布地奈德雾化、止咳化痰、解痉平喘等常规综合治疗;治疗组加用孟鲁司特片 4 mg,每晚 1 次口服,共 7 d。所有患儿分别在入院 24 h 内、7 d 后取血清及尿样,采用

双抗体夹心 ELISA 法测定两组白三烯值(试剂盒购于上海森雄科技实业有限公司),操作方法严格按照说明书进行。

住院期间严密观察患儿临床症状变化,每天定时观察并记录患儿咳嗽、喘息及肺部喘鸣音变化,记录住院时间并进行比较。

表 1 75 例毛细支气管炎患儿一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	入院前病程 ($\bar{x} \pm s$, d)
对照组	37	7.3 $\pm$ 1.3	19/18	3.6 $\pm$ 1.4
治疗组	38	7.4 $\pm$ 1.2	20/18	3.8 $\pm$ 1.3
$t(\chi^2)$ 值		0.152	(0.013)	0.515
P 值		0.880	0.908	0.608

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;关联性分析采用 Pearson 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患儿血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平比较

治疗前两组患儿血清白三烯 B₄ 和尿白三烯 E₄ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);经过治疗后两组患儿血清白三烯 B₄ 和尿白三烯 E₄ 均出现不同程度下降,与同组治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组与对照组相比,血清白三烯 B₄ 和尿白三烯 E₄ 水平下降更明显($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿临床症状缓解时间及住院时间比较

孟鲁司特治疗组经过治疗后咳嗽、喘息、肺部喘鸣音缓解时间及住院时间均比对照组缩短,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 血清白三烯 B₄ 与尿白三烯 E₄ 相关性分析

血清白三烯 B₄ 及尿白三烯 E₄ 水平经相关分析结果显示:血清白三烯 B₄ 与尿白三烯 E₄ 存在正相关($r=0.723$, $P<0.05$)。

表 2 治疗前后两组患儿血清白三烯 B4 和尿白三烯 E4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清白三烯 B4 (ng/mL)				尿白三烯 E4 (pmol/mL)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	37	4.2 ± 0.7	2.9 ± 0.5	2.233	0.034	60 ± 6	39 ± 9	2.249	0.027
治疗组	38	4.1 ± 0.7	2.3 ± 0.8	3.125	0.004	61 ± 6	29 ± 7	3.301	0.002
t 值		0.661	2.031			0.412	2.139		
P 值		0.511	0.046			0.682	0.036		

表 3 两组患儿临床症状缓解时间及住院时间比较

($\bar{x} \pm s$, d)

组别	例数	咳嗽 缓解时间	喘息 缓解时间	肺部喘鸣音 缓解时间	住院时间
对照组	37	8.0 ± 1.0	7.5 ± 1.1	8.2 ± 0.9	8.4 ± 0.9
治疗组	38	7.4 ± 1.0	6.9 ± 0.9	7.9 ± 0.7	8.0 ± 0.7
t 值		2.453	2.316	2.019	2.425
P 值		0.017	0.023	0.047	0.018

3 讨论

毛细支气管炎多发生于 2 岁以下婴幼儿,多数在 6 个月以内,常为首次发作,是婴幼儿常见的一种急性下呼吸道感染。其主要由呼吸道合胞病毒引起,可占 50% 以上,其他依次为副流感病毒、腺病毒、流感病毒,少数也可由肺炎支原体、衣原体感染所致^[7-8]。病变主要侵犯直径 75~300 μm 的毛细支气管,喘息和肺部哮鸣音为其突出表现,重症患儿明显表现出面色苍白、烦躁不安、口周及口唇发绀、鼻翼扇动和“三凹征”,大部分病例治疗后均可缓解,极少发生死亡^[9]。毛细支气管炎发病机制十分复杂,一般病毒感染后引起毛细支气管充血、水肿、黏液分泌增多,黏液与坏死的黏膜上皮细胞堵塞管腔出现肺气肿和肺不张现象,同时多项研究表明在呼吸道合胞病毒感染时有大量的炎症细胞浸润及可溶性因子的释放导致炎症与组织破坏,其中白三烯就是重要的炎症介质^[10]。白三烯可以诱发支气管平滑肌收缩;趋化中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,产生毒性蛋白,引起上皮细胞坏死、脱落;作用于血管,使血浆成分外渗引起黏膜水肿;作用于呼吸道黏膜上皮,使黏液分泌增加,破坏纤毛削弱其活动,使黏液转运减慢,加上坏死脱落的上皮细胞,形成活栓,部分或完全堵塞管腔;增加其他炎性介质如 IL-8 的分泌,是诱发毛细支气管炎发生喘息的重要炎症

介质^[11-13]。本研究中也发现毛细支气管炎患儿体内的血清白三烯 B4 及尿白三烯 E4 水平恢复期较急性期明显下降,差异有统计学意义,提示白三烯在毛细支气管炎发病中的确起到了重要的作用。

白三烯需通过与靶细胞膜上的白三烯受体结合才能发挥其生物学效应,白三烯受体拮抗剂即通过阻断这一过程而发挥作用。孟鲁司特是临床上常用的白三烯受体拮抗剂,可抑制气道嗜酸性粒细胞炎性反应,阻断活化的炎症细胞再次促进白三烯的合成形成恶性循环,抑制炎症反应介质和细胞因子释放,抑制呼吸道白三烯的释放,改善肺功能,降低气道高反应性及抑制气道重塑,从而达到其治疗毛细支气管炎的目的^[4,14-15]。Zedan 等^[16]在一项随机试验中发现在常规毛细支气管炎治疗中加入白三烯受体拮抗剂,可以明显降低入院后临床危重度评分,缩短患儿住院时间。国内李莹等^[17]研究发现孟鲁司特可降低毛细支气管炎患儿血清半胱氨酰白三烯水平,并可缩短病程。王素梅等^[18]研究发现加用孟鲁司特治疗毛细支气管炎,急性期喘息缓解时间较常规治疗组缩短,尿白三烯 E4 水平较常规治疗组显著下降。本次研究中同样发现,通过在常规治疗中加入孟鲁司特口服 7 d,孟鲁司特治疗组患儿的咳嗽、喘息、肺部喘鸣音缓解时间均较对照组缩短,住院时间减少,两组间比较差异有统计学意义,在患儿入院 24 h 内、7 d 后留取血清及尿样本测定其各自白三烯值,孟鲁司特治疗组患儿的血清白三烯 B4 和尿白三烯 E4 水平明显降低,与对照组相比差异有统计学意义。以上提示孟鲁司特治疗毛细支气管炎临床疗效确切,并可使气道炎症指标白三烯水平明显降低,因而在毛细支气管炎的抗炎机制中起到重要作用,为临床中应用孟鲁司特提供了一定的理论基础。

姚欢银等^[19]研究发现毛细支气管炎患儿尿白

三烯水平高低与其特应质体质有关。本研究也发现,对加用孟鲁司特治疗临床疗效一般的患儿,治疗前尿白三烯 E4 的水平相对较低,这或许是某些患儿应用孟鲁司特效果不佳的原因之一。白三烯 B4 和白三烯 E4 是白三烯代谢途径中不同时期产物,血清白三烯 B4、尿白三烯 E4 水平做相关分析结果显示两者存在正相关关系。鉴于婴幼儿更易于留取尿液标本,此方法无创,较易被患儿接受,且尿白三烯 E4 结果较为准确,故测定尿白三烯 E4 对临床中了解毛细支气管炎患儿体内的白三烯水平,以及评价白三烯受体拮抗剂的疗效具有一定的临床意义,同时也可作为临床应用及随访研究提供更为方便的检查方法。

【参 考 文 献】

- [1] Bacharier LB. Viral-induced wheezing episodes in preschool children: approaches to therapy[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(1): 31-35.
- [2] 何美娟,陈强,刘建梅. 支气管哮喘儿童尿白三烯 E4 检测的临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(11): 909-912.
- [3] Da Dalt L, Callegaro S, Carraro S, et al. Nasal lavage leukotrienes in infants with RSV bronchiolitis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(2): 100-104.
- [4] Kim CK, Choi J, Kim HBJ, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(5): 749-754.
- [5] 王爱珍,张振宇,赵罗忠. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿尿白三烯 E4 水平变化及其临床意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 16(25): 1241-1242.
- [6] 胡亚美,江载芳,诸福棠. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002: 1199-1201.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗和预防专家共识(2014版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 168-171.
- [8] 田曼,施圣云,秦铭,等. 儿童急性下呼吸道感染病毒病原学分析[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(2): 120-123.
- [9] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma[J]. *Respiration*, 2012, 83(4): 308-315.
- [10] 张满燕,何英,李琳,等. 喘息患儿与呼吸道合胞病毒、肺炎支原体感染关系及尿白三烯 E4 测定的研究[J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(2): 269-271.
- [11] De Jongste JC. To wheeze or not to wheeze: Prospective FENO-typing in early infancy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(12): 1281-1285.
- [12] Montella S, Maglione M, Stefano SD, et al. Update on leukotriene receptor anta-gonists in preschool children wheezing disorders[J]. *Ita J Pediatr*, 2012, 38: 29.
- [13] 冯雪莉,申昆玲,熊珍谊,等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎 42 例白三烯致病作用研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(12): 920-923.
- [14] Kleinman R, Mura M, Liu MY. Cysteinyl leukotrienes antagonists as a treatment for children with asthma[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(5): 398-403.
- [15] 陈秋芳,张海邻,余刚,等. 呼吸道和胞病毒毛细支气管炎患儿炎症递质的变化[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 115-117.
- [16] Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(2): 147-153.
- [17] 李莹,代继红,符州. 孟鲁司特对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的治疗作用[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(10): 798-800.
- [18] 王素梅,潘同国,刘萍,等. 孟鲁司特对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿尿白三烯 E4 的影响[J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 30(5): 514-516.
- [19] 姚欢银,刘淑梅,朱国政,等. 毛细支气管炎患儿尿白三烯 E4 检测及其意义[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(2): 152-155.

(本文编辑: 万静)