

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.16.017

文章编号: 1005-8982(2018)16-0082-05

孟鲁司特治疗支气管哮喘的疗效及对 外周血细胞因子含量的影响

孙旺强, 黄淑萍

(天津市海河医院 药剂科, 天津 300350)

摘要: **目的** 研究孟鲁司特治疗支气管哮喘的疗效及对外周血细胞因子含量的影响。**方法** 选取2014年7月-2016年8月天津市海河医院就诊的114例支气管哮喘发作患者, 随机分为接受舒利迭吸入剂治疗的对照组以及接受舒利迭吸入剂联合孟鲁司特治疗的观察组, 观察治疗过程中哮喘发作、急性加重、药物不良反应的例数以及短效 β_2 受体激动剂的使用次数; 治疗前后采集血清并测定细胞因子含量, 采用肺功能仪测定气道功能指标。**结果** 观察组患者治疗后3个月内的症状发生率、急性加重率均低于对照组, 短效 β_2 受体激动剂使用次数均少于对照组, 药物不良反应的发生率与对照组比较差异无统计学意义; 治疗后3个月时, 观察组患者血清中IL-2、IFN- γ 、CGRP的含量均高于对照组, IL-4、IL-10、MMP-9、TGF- β 的含量均低于对照组, FEV1/FVC比值以及FEF25、FEF50、FEF75水平高于对照组。**结论** 孟鲁司特治疗支气管哮喘能够减少哮喘发作和短效 β_2 受体激动剂使用次数, 同时抑制气道炎症反应和气道重塑, 改善气道功能。

关键词: 支气管哮喘; 孟鲁司特; 细胞因子; 气道重塑

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

Curative effect of Montelukast therapy for bronchial asthma and its effect on content of cytokines in peripheral blood

Wang-qiang Sun, Shu-ping Huang

(Department of Pharmacy, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract: Objective To study the curative effect of Montelukast therapy in the treatment of bronchial asthma and its effect on the content of cytokines in peripheral blood. **Methods** A total of 114 cases of acute bronchial asthma patients in our hospital between July 2014 and August 2016 were enrolled and randomly divided into two groups, The patients in the control group received Seretide inhalation treatment and those in the observation group received Seretide inhalation combined with Montelukast. Then the number of cases with asthma attack, acute exacerbation or adverse drug reactions, and the frequency of use of short β_2 agonists were observed. Before and after treatment, cytokine content in serum and airway function indexes were determined. **Results** Within 3 months of treatment, the incidences of asthma attack and acute exacerbation and the frequency of use of short β_2 agonists in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), however, the incidence of adverse drug reactions had no significant difference from that in the control group ($P > 0.05$). Three months after treatment, the serum content of IL-2, IFN- γ and CGRP in the observation group was significantly higher than that in the control group; the serum content of IL-4, IL-10, MMP-9 and TGF- β was significantly lower than that in the control group; the FEV1/FVC ratio and the levels of FEF25, FEF50 and FEF75 were significantly higher than those in the control group. **Conclusions** In the treatment of acute exacerbation of bronchial asthma, Montelukast therapy can reduce the incidence of asthma

attack and the frequency of use of short β_2 agonists, inhibit airway inflammation and airway remodeling, and improve airway function.

Keywords: bronchial asthma; Montelukast; cytokine; airway remodeling

支气管哮喘是以喘息、胸闷、咳嗽为主要临床症状的呼吸系统常见疾病, 会对患者的日常生活和工作造成不同程度的影响, 急性发作更是会危及生命安全。气道高反应性以及慢性非特异性炎症反应是支气管哮喘发生和发展的病理基础^[1-2]。糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂吸入是治疗支气管哮喘的主要方式, 能够有效抑制气道炎症反应, 舒张气道平滑肌, 进而改善哮喘的临床症状和体征^[3]。但是, 近年来关于支气管哮喘发病机制的研究认为, 白三烯所介导的炎症反应在支气管哮喘病情发展过程中发挥了重要作用, 单纯依靠糖皮质激素吸入治疗无法有效抑制白三烯所介导的炎症反应, 进而影响整体疗效。孟鲁司特是新发展起来的白三烯受体拮抗剂, 能够选择性拮抗白三烯受体并减轻炎症反应^[4]。目前, 关于孟鲁司特对支气管哮喘病程中炎症反应及气道重塑相关细胞因子的影响尚未见报道。本研究分析了孟鲁司特治疗支气管哮喘的疗效及对外周血细胞因子含量的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 7 月 -2016 年 8 月期间在天津市海河医院就诊的支气管哮喘患者作为研究对象, 纳入标准: ①有发作性喘息的临床症状; ②有明确过敏史或皮肤点刺试验阳性; ③肺功能提示 FEV1/FVC<70%、支气管舒张试验阳性。排除标准: ①合并心、肝、肾功能异常的患者; ②近 1 个月内接受过哮喘治疗的患者; ③合并肺部感染的患者。共入组患者 114 例, 采用随机数字表法将入组患者分为观察组和对照组, 每组各 57 例。观察组患者接受孟鲁司特联合舒利迭气雾剂联合孟鲁司特治疗, 其中, 男性 32 例、女性 25 例; 年龄 (32.46 ± 5.16) 岁。对照组患者接受舒利迭吸入剂治疗, 其中, 男性 33 例、女性 24 例; 年龄 (33.17 ± 5.39) 岁。两组患者一般资料的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究所有患者均签署知情同意书, 并通过医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组患者均给予激素及长效 β_2 受体激动剂吸

入剂治疗, 方法如下: 舒利迭吸入剂 1 吸 / 次, 2 次 / d, 晨起和睡前各 1 次; 观察组患者在激素及长效 β_2 受体激动剂吸入剂治疗的基础上给予孟鲁司特钠 (杭州默沙东制药有限公司, 批号: 201403A9) 口服治疗, 方法如下: 舒利迭吸入剂 1 吸 / 次, 2 次 / d, 晨起和睡前各 1 次, 孟鲁司特钠片 10 mg, 1 次 / d, 睡前口服。两组患者治疗期间若出现哮喘发作, 可酌情吸入短效 β_2 受体激动剂, 记录哮喘发作、急性加重、药物不良反应的发生例数以及短效 β_2 受体激动剂的使用次数。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 血清指标的检测

治疗前和治疗后 3 个月时, 采集两组患者外周血标本 5 ml, 离心得到血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定白细胞介素 2 (Interleukin 2, IL-2)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 10 (IL-10)、干扰素 γ (Interferon γ , IFN- γ)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 的含量。

1.4 气道功能指标的检测

治疗前和治疗后 3 个月时, 由同一位技师对两组患者的肺功能参数进行检测, 所用仪器为肺功能仪具体参数包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、第 1 秒用力呼气容积 (FVC) 以及潮气量 25%、50% 及 75% 时的呼气流速 (FEF25、FEF50 及 FEF75), 计算 FEV1/FVC 的比例。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间的比较采用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的疗效比较

观察组与对照组治疗 3 个月后的症状发生率、急性加重率的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组低于对照组; 观察组与对照组短效 β_2 受体激动剂

使用次数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组低于对照组; 两组药物不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗后的外周血细胞因子含量比较

观察组与对照组治疗前血清中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。; 观察组与对照组治疗 3 个月后血清中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者血清中 IL-2、IFN- γ 的含量高于对照组, IL-4、IL-10 的含量低于对照组 (见表 3)。观察组和对照组组内治疗前后 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组内治疗后血清中 IL-2、IFN- γ 的含量高于治疗前, IL-4、IL-10 的含量低于治疗前。

两组治疗前血清中 MMP-9、TGF- β 、CGRP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 4); 观察组与对

表 1 两组患者治疗后的疗效情况 ($n = 57$)

组别	症状发生率/%	急性加重率/%	短效 β_2 受体激动剂使用次数 (次/月, $\bar{x} \pm s$)	药物不良反应率/%
观察组	21	4	14.55 \pm 1.83	2
对照组	34	12	22.13 \pm 3.49	3
χ^2/t 值	5.937	4.653	8.059	0.209
P 值	0.015	0.031	0.000	0.647

表 2 两组患者治疗前血清 Th1/Th2 细胞因子的比较

($n = 57, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-2/ (pg/ml)	IFN- γ / (ng/ml)	IL-4/ (pg/ml)	IL-10/ (pg/ml)
观察组	17.31 \pm 2.95	68.31 \pm 9.45	395.21 \pm 44.29	98.48 \pm 11.37
对照组	17.55 \pm 2.79	68.19 \pm 9.15	397.10 \pm 52.89	99.10 \pm 10.96
t 值	0.329	0.117	0.257	0.108
P 值	0.132	0.183	0.229	0.194

表 3 两组患者治疗后血清 Th1/Th2 细胞因子的比较

($n = 57, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-2/ (pg/ml)	IFN- γ / (ng/ml)	IL-4/ (pg/ml)	IL-10/ (pg/ml)
观察组	35.29 \pm 4.96	115.82 \pm 15.26	205.63 \pm 27.86	60.24 \pm 7.97
对照组	23.17 \pm 3.59	83.58 \pm 11.49	293.41 \pm 35.74	73.15 \pm 8.92
t 值	8.3948	7.038	7.684	6.595
P 值	0.000	0.003	0.002	0.005

照组治疗 3 个月后血清中 MMP-9、TGF- β 、CGRP 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者血清中 MMP-9、TGF- β 的含量低于对照组, CGRP 的含量高于对照组 (见表 5); 观察组及对照组组内治疗前后 MMP-9、TGF- β 、CGRP 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组内治疗后血清中 MMP-9、TGF- β 的含量低于治疗前, CGRP 的含量高于治疗前。

2.3 两组患者治疗后的气道功能指标比较

两组治疗前 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 6); 两组治疗 3 个月后 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75 的水平高于对照组 (见表 7); 两组治疗前后 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组内治疗后 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75 的水平高于治疗前。

表 4 两组患者治疗前血清气道重塑相关细胞因子的比较

($n = 57, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9/ (ng/ml)	TGF- β / (pg/ml)	CGRP/ (ng/ml)
观察组	333.51 \pm 53.41	1425.42 \pm 192.84	17.52 \pm 2.95
对照组	335.02 \pm 58.19	1429.09 \pm 204.59	17.91 \pm 3.02
t 值	0.475	0.221	0.193
P 值	0.185	0.295	0.203

表 5 两组患者治疗后血清气道重塑相关细胞因子的比较

($n = 57, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9/ (ng/ml)	TGF- β / (pg/ml)	CGRP/ (ng/ml)
观察组	142.55 \pm 19.13	625.32 \pm 78.87	45.69 \pm 7.14
对照组	198.35 \pm 28.25	901.92 \pm 103.62	28.38 \pm 3.18
t 值	6.928	8.782	9.572
P 值	0.005	0.000	0.000

表 6 两组患者治疗前气道功能指标的比较

($n = 57, \bar{x} \pm s$)

组别	FEV1/FVC/%	FEF25%/ (L/min)	FEF50%/ (L/min)	FEF75%/ (L/min)
观察组	68.93 \pm 9.31	145.61 \pm 22.42	136.22 \pm 16.78	141.26 \pm 19.31
对照组	68.61 \pm 8.94	146.12 \pm 19.25	135.79 \pm 18.35	141.75 \pm 18.62
t 值	0.138	0.107	0.231	0.215
P 值	0.161	0.098	0.198	0.177

表 7 两组患者治疗后气道功能指标的比较

(n=57, $\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1/FVC/%	FEF25%/ (L/min)	FEF50%/ (L/min)	FEF75%/ (L/min)
观察组	88.97 ± 11.36	195.42 ± 25.61	192.59 ± 27.83	187.63 ± 22.45
对照组	81.46 ± 9.91	164.69 ± 22.52	162.31 ± 19.75	161.36 ± 22.45
t 值	7.304	8.623	7.974	6.647
P 值	0.001	0.000	0.000	0.004

3 讨论

气道慢性炎症是支气管哮喘的基本病理改变, 气道内炎症细胞的浸润、炎症介质的分泌会造成气道高反应性以及气道重塑、气流受限。舒利迭吸入剂是临床上治疗支气管哮喘的常用药物, 该吸入剂含有糖皮质激素以及长效 $\beta 2$ 受体激动剂 2 种成分。氟替卡松是舒利迭中的糖皮质激素, 与气道上皮细胞内的糖皮质激素受体结合后能够抑制多种炎症介质的分泌, 减轻气道炎症反应; 沙美特罗则是舒利迭吸入剂中的长效 $\beta 2$ 受体激动剂, 具有较高的亲脂性, 作用于气道平滑肌能够特异性激活气道平滑肌内的 $\beta 2$ 肾上腺素能受体并舒张气道平滑肌, 减轻气流受限。白三烯是近年来新发现的炎症调控介质, 白三烯与其受体结合后能够激活局部组织中的炎症细胞, 促进炎症介质的释放^[5]。已有研究报道, 白三烯受体的激活与支气管哮喘病情发展过程中的炎症反应密切相关^[6]。

在临床实践中, 常规舒利迭吸入剂治疗虽然具有减轻炎症反应、舒张气道平滑肌的效果, 但是无法阻断白三烯所介导的气道炎症反应, 因此部分支气管哮喘患者单用舒利迭治疗后仍会出现哮喘发作、急性加重以及需要反复使用短效 $\beta 2$ 受体激动剂。孟鲁司特是新近发展起来的白三烯受体拮抗剂, 能够拮抗白三烯受体所介导的炎症反应、抑制局部组织中白三烯所引起的炎症介质释放^[7-8]。本研究中, 糖皮质激素联合 $\beta 2$ 受体激动剂吸入的基础上加用孟鲁司特对支气管哮喘患者进行辅助治疗, 旨在发挥孟鲁司特对白三烯受体的拮抗作用, 进而减轻气道炎症反应、改善气道功能。为明确孟鲁司特辅助治疗的临床疗效, 本研究首先对整体疗效情况进行比较, 结果显示, 观察组患者治疗 3 个月后的症状发生率、急性加重率以及短效 $\beta 2$ 受体激动剂使用次数均低于对照组。说明孟鲁司特联合常规吸入剂治疗能够更为有效地改善疗效、减

少哮喘发作及短效 $\beta 2$ 受体激动剂的使用。

孟鲁司特用于支气管哮喘辅助治疗的突出价值在于拮抗白三烯受体所介导的炎症反应, 与糖皮质激素联合应用能够通过不同作用途径来抑制炎症反应的激活、减轻气道炎症反应。T 淋巴细胞亚群所分泌的细胞因子在气道炎症反应的调节过程中发挥重要作用, Th1 和 Th2 淋巴细胞亚群功能紊乱会造成气道炎症反应加重。在哮喘的病情发展过程中, Th1 所分泌的 IL-2、IFN- γ 减少, 而 Th2 所分泌的 IL-4、IL-10 增多, Th1/Th2 平衡向 Th2 的漂移会加重气道炎症反应^[9-10]。目前, 关于孟鲁司特对 Th1/Th2 平衡的影响尚未见报道。笔者对血清中上述细胞因子含量的分析发现, 观察组患者血清中 IL-2、IFN- γ 的含量均高于对照组, IL-4、IL-10 的含量均低于对照组。这就说明孟鲁司特联合常规吸入剂治疗能够更为有效地纠正 Th1/Th2 紊乱、调节 Th1/Th2 细胞因子的合成和分泌。

气道炎症反应是造成支气管哮喘患者气道重塑的重要环节, 气道平滑肌内持续存在的炎症反应以及 Th1/Th2 细胞因子紊乱会影响 MMP-9、TGF- β 、CGRP 等细胞因子的分泌, 进而造成气道重塑、气流受限^[11-12]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员, 能够降解肺泡基质以及细胞基底膜中的多种成分, 促进成纤维细胞在局部浸润并诱导气道重塑; TGF- β 是 MMP-9 上游的调控因子, 能够通过细胞内信号转导来增加 MMP-9 的表达并参与气道重塑的过程; CGRP 具有抑制气道重塑的作用, 该作用的发挥依赖于 RAAS 系统活性的抑制以及多羟色胺分泌的增加。本研究通过分析上述血清中气道重塑分子的含量可知, 观察组患者血清中 MMP-9、TGF- β 的含量均低于对照组, CGRP 的含量高于对照组。进一步分析气道重塑所致气道功能的改变可知, 观察组患者 FEV1/FVC 比值以及 FEF25、FEF50、FEF75 水平均高于对照组。这就说明孟鲁司特联合常规吸入剂治疗能够更为有效地调节气道重塑相关细胞因子的分泌、改善气道功能。

综上所述, 孟鲁司特联合舒利迭吸入剂治疗支气管哮喘急性发作能够减少哮喘发作次数和短效 $\beta 2$ 受体激动剂使用次数, 同时抑制气道炎症反应和气道重塑并改善气道功能。

参 考 文 献:

[1] O'TOOLE J, MIKULIC L, KAMINSKY D A. Epidemiology and

- pulmonary physiology of severe asthma[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(3): 425-438.
- [2] PIROGOV A B, PRIKHOD'KO A G, PERELMAN Y M, et al. Inflammatory pattern of the bronchial mucosa in patients with asthma with airway hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 161(4): 550-553.
- [3] CHOBY G W, LEE S. Pharmacotherapy for the treatment of asthma: Current treatment options and future directions[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(Suppl 1): 35-40.
- [4] 曹伟强, 李祖勇, 苏金仲. 胞外基质重构及 TNF- α 上调表达参与的哮喘大鼠模型机制及孟鲁斯特钠的干预作用[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(9): 1161-1163.
- [5] LEE A J, RO M, KIM J H. Leukotriene B4 receptor 2 is critical for the synthesis of vascular endothelial growth factor in allergen-stimulated mast cells[J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2069-2078.
- [6] ALBERCA-CUSTÓDIO R W, GREIFFO F R, MACKENZIE B, et al. Aerobic exercise reduces asthma phenotype by modulation of the leukotriene pathway[J]. *Front Immunol*, 2016, 14(7): 237.
- [7] TENERO L, PIAZZA M, SANDRI M, et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(5): 77-83.
- [8] KITTANA N, HATTAB S, ZIYADEH-ISLEEM A, et al. Montelukast, current indications and prospective future applications[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(9): 943-956.
- [9] 黄伟强, 李惠, 袁梅, 等. 支气管哮喘患者外周血 T 细胞亚群 Th1、Th2 及其相关细胞因子水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(20): 40-41.
- [10] AMIN K. The role of the T lymphocytes and remodeling in asthma[J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1475-1482.
- [11] KOĆWIN M, JONAKOWSKI M, PRZEMĘCKA M, et al. The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2016, 84(5): 290-301.
- [12] MIKAMI N, MIYAGI Y, SUEDA K, et al. Calcitonin gene-related peptide and cyclic adenosine 5'-monophosphate/protein kinase A pathway promote IL-9 production in Th9 differentiation process[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4046-4055.

(张西倩 编辑)