

肾上腺皮质激素与孟鲁司特钠联用治疗儿童哮喘急性发作

Observation on the efficacy of adrenocortical hormone combined with leukotriene receptor antagonist in treatment of infantile acute asthma. ZHOU Bo.(Haikou Municipal Maternal Hospital, Haikou 570203, Hainan P. R. China)

周波

摘要:目的 肾上腺皮质激素联用白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠治疗儿童哮喘急性发作中的临床效果,提供哮喘防治新途径。方法 于哮喘发作时,在使用肾上腺皮质激素、 β_2 受体激动剂氧驱动雾化吸入的基础上联用孟鲁司特钠 4mg/次,1次/日,睡前服,并配合抗生素抗炎、平喘、化痰综合治疗。结果 治疗组总有效率 92%,对照组总有效率 68%,两组总有效率比较治疗组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.06$, $P<0.05$)。结论 白三烯受体拮抗剂可使哮喘缓解加速,在延缓哮喘气道重塑发生过程中起重要作用,治疗儿童哮喘急性发作效果显著,使用安全、简便、无不良反应。

关键词: 儿童哮喘;孟鲁司特钠

中图分类号: R562.2+5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1009-9727(2011)11-1428-02

支气管哮喘是儿童常见的慢性疾病,国内外学者一致认为:哮喘为多基因遗传病,受遗传因素和环境因素的双重影响。目前,至少有 14 种以上的基因与哮喘相关,其中包括白三烯受体基因。我院在控制哮喘急性发作时在肾上腺皮质激素、 β_2 受体激动剂氧驱动雾化吸入治疗的基础上联用孟鲁司特钠咀嚼片取得较好的疗效。

1 研究对象

1.1 入选标准 2008 年 9 月~2008 年 12 月在我院 100 例住院患儿,起病时间(3d、喘息不超过 24h)符合儿童哮喘防治常规(1998 年)诊断标准^[1]的哮喘患儿,分成治疗组与对照组,治疗组 50 例,男 28 例,女 22 例,年龄 6 月~3 岁,对照组 50 例,男 31 例,女 19 例,年龄 6 月~4 岁,每组患儿性别、年龄、体重及病程无显著差异,具有可比性。

1.2 排除标准 2 周内使用孟鲁司特钠咀嚼片,有呼吸衰竭,心脏衰竭等并发症及其他原因引起喘息的疾病。

1.3 治疗方法 于哮喘发作时,治疗组用肾上腺皮质激素 β_2 受体激动剂氧驱动雾化 2 次/日的基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片 4mg/次,1 次/日,睡前服,对照组单用肾上腺皮质激素、 β_2 受体激动剂氧驱动雾化吸入,两组均配合抗生素抗炎、平喘、化痰综合治疗。

1.4 疗效判定 显效:用药 3d 内,喘憋症状消失,呼吸平稳,肺部哮鸣音消失或明显减轻。有效:用药 4d 后,喘憋明显减轻,精神状况好转,肺部哮鸣音明显减少。无效:用药 4d 后,上述症状及体征改善轻微或无改善。

2 结果

治疗组显效 36 例(72%),有效 10 例(20%),无效 4 例(8%)总有效率为 92%,对照组显效 26 例(52%),有效 16 例(32%),无效 8 例(16%),总有效率为 84%(见表 1)。两组总有效率比较治疗组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.06$, $P<0.05$)。

3 讨论

哮喘是一种慢性气管炎性疾病,这种炎症会造成反复的喘息、呼吸困难、胸闷和咳嗽,尤其在夜间和(或)清晨。哮喘有多

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	显效 (%)	有效 (%)	无效 (%)
治疗组	50	36 (72.0)	10 (20.0)	4 (8.0)
对照组	50	26 (52.0)	16 (32.0)	8 (16.0)

种炎性细胞、炎症介质参与其炎症反应,并导致气道高反应性。气管痉挛、血浆渗出、血管扩张、粘液分泌、神经活性增加导致气管的重塑。白三烯类作为一种强炎性介质,在哮喘的发生、发展中起着重要作用,白三烯与其受体结合参与体内炎性过敏反应,可以引起支气管的收缩和炎性细胞浸润等。我院使用肾上腺皮质激素、 β_2 受体激动剂雾化吸入、孟鲁司特钠咀嚼片口服联合治疗支气管哮喘急性发作作用有效率达 92%,明显优于对照组。

白三烯受体拮抗剂作为一类新型非类固醇抗炎药物在哮喘中的应用逐渐广泛。白三烯(LTs)是花生四烯酸经 5-脂氧酶(5-LO)代谢途径形成的代谢产物,具有强烈的支气管收缩作用,LT_{D4}引起气道平滑肌收缩作用较组胺强 1 000 倍,较乙酰胆碱强 10 000 倍,LTs 与半胱氨酰白三烯受体 1 结合引起平滑肌细胞收缩及增生、粘膜水肿、EOS 聚集、粘液分泌增多^[3]从而直接导致哮喘的发生、发展,白三烯受体 1 选择性拮抗剂(孟鲁司特钠)在体内竞争性抑制白三烯与其受体的结合,能抑制气道平滑肌中的白三烯活性,并预防和抑制白三烯导致的血管通透性增加、气道嗜酸性粒细胞浸润和支气管痉挛,抑制炎性过敏反应。哮喘反复发作可导致气道重塑。气道重塑过程中,细胞外基质(ECM)合成与降解发生复杂的变化,这种变化与基质金属蛋白酶(MMPs)和组织基质金属蛋白酶抑制物(TIMPs)的表达及两者的比例密切相关,许多生理和病理过程均涉及到 MMPs 与 TIMPs 的活性平衡。TIMPs 表达水平增高则 MMPs/TIMPs 比值下降,提示组织重塑或修复为主^[2],白三烯受体拮抗剂可使哮喘豚鼠肺组织 TIMP-1 表达水平增加,改善并重新平衡 MMPs/TIMPs 的比例失调,从而减少基质裂解,增加肺组织的弹性,维持 ECM 的动态平衡,在延缓哮喘气道重塑发生的过程

中起积极作用。

糖皮质激素具有抗炎、抗过敏、减少微血管渗透漏和粘膜水肿等多项作用。 β_2 受体激动剂能快速兴奋气道平滑肌舒张支气管,控制气道痉挛。联合用药,发挥扩张支气管作用同时兼抗炎及免疫调节作用,具有良好的互补性及协同效应。氧气驱动雾化吸入高流量的氧(如加用)可确保氧饱和度正常,药雾微小,可直达小气管,起效快,雾化柔和、吸入舒适,能很快缓解哮喘症状,孟鲁司特钠咀嚼片口感好,口服给药方便,患儿依从性好,尤其适用于无法应用或不愿用糖皮质激素雾化吸入患儿,

联合使用该药,疗效显著,不良反应轻微,简单易行,值得推广。

参考文献:

[1] 全国儿科哮喘协作组. 儿童哮喘病诊断标准和治病常规[J]. 中华儿科杂志 :1998, 36(2) :747.
[2] 鲁继荣,周亮,马青山,等. 白三烯受体基因 mRNA 表达水平与儿童哮喘的关系[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(9) :609-612.
[3] 季伟,周卫芳,朱灿红,等. 白三烯受体拮抗剂对哮喘模型肺组织 TMP-1 的影响[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(12):875-877.

收稿日期 2011-04-20 编辑 崔宜庆

(上接第 1392 页)

表 1 不同组别的基本资料

组别	n	男/女	年龄(年)	BMI (Kg/m^2)	WC (cm)
对照组	30	17/13	53.10 \pm 12.79	23.02 \pm 2.64	77.70 \pm 5.62
T2DM 非肥胖组	35	19/16	54.69 \pm 13.70	22.70 \pm 2.10	78.43 \pm 5.16
T2DM 肥胖组	41	18/23	53.59 \pm 10.90	27.33 \pm 1.61 \blacktriangle	90.78 \pm 5.82 \blacktriangle

注:与对照组相比 * $P<0.01$;与 T2DM 非肥胖组相比 $\blacktriangle P<0.01$

表 2 不同组别血压、血脂、血糖、SVCAM-1 的比较

组别	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	SVCAM-1 (mmol/L)
对照组	121.87 \pm 9.64	73.33 \pm 7.69	1.19 \pm 0.41	4.61 \pm 0.83	2.75 \pm 0.56	1.15 \pm 0.23	4.88 \pm 0.51	23.72 \pm 8.41
T2DM 非肥胖组	129.11 \pm 12.80*	79.14 \pm 7.81**	1.63 \pm 0.48**	5.51 \pm 0.71**	3.46 \pm 0.68*	1.04 \pm 0.17**	8.27 \pm 3.41**	44.87 \pm 11.13**
T2DM 肥胖组	134.63 \pm 12.52** \blacktriangle	83.56 \pm 10.24** \blacktriangle	1.92 \pm 0.59**	5.82 \pm 1.21**	3.73 \pm 0.57*	0.95 \pm 0.19**	9.24 \pm 2.43**	52.41 \pm 15.60** \blacktriangle

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 T2DM 非肥胖组相比, $\blacktriangle P<0.05$

血清可溶性血管细胞粘附分子-1(SVCAM-1)是黏附分子中免疫球蛋白家族的成员之一,能介导白细胞粘附在内皮细胞上,从而造成血管内皮的损伤,因此 SVCAM-1 被认为是内皮细胞受损、内皮细胞活化及炎性反应的标志^[1]。本研究显示在 T2DM 患者中 SVCAM-1 水平升高,与 Jager 等人的研究结果一致^[2]说明在 T2DM 的发展过程中始终伴随着血管内皮功能障碍。目前认为高血糖引起的脂质氧化修饰和糖基化终末产物的产生、积聚是 T2DM 时 SVCAM-1 升高的一个原因。高血糖可加速氧化过程,体外、体内实验均证实氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)可损害内皮依赖的舒张功能,在减少内皮释放 NO 的同时,还诱导细胞黏附分子的表达^[3]。此外,胰岛素抵抗(IR)也是 T2DM 时 SVCAM-1 升高的重要原因。

肥胖是 IR 的重要发病基础,肥胖时脂肪细胞因子分泌异常参与了 IR 的形成^[4],这些脂肪细胞因子表达的异常可以直接影响血管内皮功能,导致动脉粥样硬化,同时由 IR 伴发的高胰岛素血症可通过氧化应激损伤内皮依赖的血管舒张功能^[5,6]。在本研究中,我们发现肥胖 T2DM 患者比非肥胖 T2DM 患者血管内皮功能障碍更加严重,提示肥胖可能通过 IR 对血管内皮细胞功能造成影响。

相关分析显示 SVCAM-1 与 BMI、WC、SBP、DBP、FPG、TG、TC、LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关,进一步说明肥胖、血脂异常、高血压、糖代谢异常、与血管内皮功能障碍密切相关。

综上所述,T2DM 及肥胖均与内皮功能障碍相关。在非肥胖的 T2DM 患者就已经存在内皮功能障碍,随着肥胖的发生,血管内皮功能障碍加重,可能与 IR、糖脂代谢紊乱有关,深入了解

SVCAM-1 的作用方式有望在预防和治疗 T2DM 及其相关并发症方面有所突破。

参考文献:

[1] Adanopoulos S, Parissis J, Koupis C et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2001, 22(9) :791-797.
[2] Jager A, Vanhinsbergh VW, Kostense PJ et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes the Hoorn study [J]. Diabetes, 2000, 49(3) :485-491.
[3] Ou HC, Chou FP, Lim TM et al. Protective effects of eugenol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells [J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44(9) :1485-1495.
[4] Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11 Suppl 1) :S64-73.
[5] Bi Y, Sun WP, Chen X et al. Effect of early insulin therapy on nuclear factor kappaB and cytokine gene expression in the liver and skeletal muscle of high-fat diet streptozotocin-treated diabetic rats [J]. Acta Diabetol, 2008, 45(3) :167-178.
[6] Paresh D, Ahmad A, Priya M et al. Insulin inhibitors intranuclear nuclear factor K and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 :3257-3265.

收稿日期 2011-06-02 编辑 杜中华