

# 匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床观察

雷春霞\*,王 石(武汉市妇女儿童医疗保健中心/武汉市儿童医院新生儿内科,武汉 430016)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4142-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.36

**摘要** 目的:观察匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及安全性。方法:选取支气管哮喘患儿120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组患儿均给予雾化吸入糖皮质激素和积极抗感染等常规治疗。对照组患儿在常规治疗的基础上睡前口服孟鲁司特钠咀嚼片5 mg, qd;观察组患者在对照组基础上口服匹多莫德胶囊0.4 g, qd。两组患儿均持续治疗3个月。观察两组患儿临床疗效及治疗前后血清白介素4(IL-4)、干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、免疫球蛋白E(IgE)水平、T淋巴细胞亚群及肺功能指标,并比较两组患儿不良反应发生情况。结果:观察组患儿临床有效率为88.3%,显著高于对照组的61.7%。两组患儿治疗前IL-4、IFN- $\gamma$ 、IgE水平、T淋巴细胞亚群、肺功能指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组患者治疗后IL-4、IFN- $\gamma$ 、IgE水平、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、肺功能指标均显著改善,且观察组明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘疗效显著,能明显减轻患儿气道炎症,增强免疫能力,提高肺功能,且安全性较好。

**关键词** 匹多莫德;孟鲁司特钠;儿童;支气管哮喘

## Clinical Observation of Pidotimod Combined with Montelukast Sodium in the Treatment of Children with Bronchial Asthma

LEI Chunxia, WANG Shi (Dept. of Neonatology Medicine, Wuhan Women and Children Medical Care Center/Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of pidotimod combined with montelukast sodium in the treatment of children with bronchial asthma. METHODS: 120 children with bronchial asthma were randomly divided into control group and observation group, with 60 cases in each group. Both group were given routine treatment as aerosol inhalation of glucocorticoid and anti-infective treatment. Control group was additionally given Montelukast sodium chewable tablet 5 mg orally, qd, at bedtime; observation group was additionally given Pidotimod capsule 0.4 g, qd, on the basis of control group. Both group received treatment for consecutive 3 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE, T lymphocyte subset and lung function indexes of 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The effective rate of observation group was 88.3%, which was significantly higher than that of control group (61.7%). There was no statistical significance in IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE, T lymphocyte subset and lung function indexes between 2 groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and lung function of 2 groups were improved significantly, and the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Pidotimod combined with montelukast sodium is effective for children with bronchial asthma, and can significantly relieve airway inflammation, enhance immunity and improve lung function with good safety.

**KEYWORDS** Pidotimod; Montelukast sodium; Children; Bronchial asthma

- anil in gastrointestinal endoscopy[J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(10):675.
- [10] Singla NK, Muse DD, Evashenk MA, et al. A dose-finding study of sufentanil sublingual microtablets for the management of postoperative bunionectomy pain[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77(3):S198.
- [11] Saari TI, Ihmsen H, Mell J, et al. Influence of intensive care treatment on the protein binding of sufentanil and hydromorphone during pain therapy in postoperative cardiac surgery patients[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(4):677.
- [12] Wang C, Li L, Shen B, et al. A multicenter randomized double-blind prospective study of the postoperative patient controlled intravenous analgesia effects of dezocine in elderly patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3):530.
- [13] Hitt JM, Corcoran T, Michienzi K, et al. An evaluation of intranasal sufentanil and dexmedetomidine for pediatric dental sedation[J]. *Pharmaceutics*, 2014, 6(1):175.
- [14] Zhang Y, Zhang L, Gu E, et al. Long-term insulin treatment restores cardioprotection induced by sufentanil post-conditioning in diabetic rat heart[J]. *Exp Biol Med*; Maywood, 2016, 241(6):650.
- [15] 王小燕,汪毅,王钊,等.舒芬太尼在小儿先天性心脏病手术麻醉中对血流动力学的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2013, 34(2):106.
- [16] Wang K, Li C, Shi J, et al. Effects of patient-controlled intravenous analgesia with dexmedetomidine and sufentanil on postoperative cognition in elderly patients after spine surgery[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(30):2437.
- [17] An LJ, Gui B, Su Z, et al. Magnesium sulfate inhibits sufentanil-induced cough during anesthetic induction[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):13864.

\* 主治医师, 硕士。研究方向:早产儿心肺发育。电话:027-82433200。E-mail:47551460@qq.com

(收稿日期:2016-03-30 修回日期:2016-08-22)  
(编辑:陶婷婷)

支气管哮喘是嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等多种细胞共同参与的气道慢性炎症疾病,其发病机制尚未明确,常表现为反复发作的喘息、胸闷、呼吸困难和咳嗽等症状<sup>[1]</sup>。孟鲁司特钠是一种新型白三烯受体拮抗药,能有效阻断白三烯强烈收缩支气管作用和致炎作用,明显抑制花粉、柳絮等各种变应原导致的速发型和迟发型变态炎症反应,进而控制哮喘症状、改善肺功能<sup>[2]</sup>。匹多莫德是一种增强机体免疫功能的人工免疫调节剂,可有效抑制糖皮质激素导致的T淋巴细胞的凋亡、提高NK细胞的功能<sup>[3]</sup>,增强患儿抗病毒及抗菌作用。因此,本研究观察了匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的临床疗效及安全性,以期为其临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》<sup>[4]</sup>诊断标准者;(2)年龄6~12岁;(3)未经过系统的抗哮喘药物治疗。排除标准:(1)对本次研究药物过敏者;(2)长期口服糖皮质激素和免疫抑制剂者;(3)合并严重肝、肾功能不全者;(4)合并先天性或获得性免疫功能缺陷者;(5)合并先天性心脏病者;(6)合并过敏性鼻炎、鼻窦炎者。

### 1.2 研究对象

选取2010年5月—2014年7月我院儿科收治的支气管哮喘患儿120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。其中,对照组患儿男性35例,女性25例;年龄6~12岁,平均(8.4±3.3)岁;病程2~7年,平均(3.4±1.6)年;哮喘严重程度:间歇状态13例,轻度持续26例,中度持续13例,重度持续8例。观察组患儿男性37例,女性23例;年龄6~11岁,平均(8.7±2.1)岁;病程1~7年,平均(3.7±1.3)年;哮喘严重程度:间歇状态15例,轻度持续23例,中度持续12例,重度持续10例。两组患儿性别、年龄、病程和哮喘严重程度等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

两组患儿均给予常规对症治疗,哮喘间歇状态及轻度持续状态雾化吸入糖皮质激素鼻喷剂,哮喘中、重度持续状态全身应用糖皮质激素且积极抗感染控制哮喘病情。对照组患儿在常规治疗的基础上每日睡前口服孟鲁司特钠咀嚼片(山东鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H20083330,规格:5 mg)5 mg;观察组患儿在对照组基础上口服匹多莫德胶囊(南京海辰药业有限公司,批准文号:国药准字H20090359,规格:0.4 g)0.4 g, qd。两组患儿均持续治疗3个月。

### 1.4 观察指标

(1)观察两组患儿临床疗效。疗效评价标准——临床控制:临床症状完全缓解,偶发轻度哮喘不用药物可自行缓解,第一秒用力呼气量(FEV1)≥80%预计值或FEV1增加量>35%;显效:临床症状显著缓解,但仍需使用糖皮质激素或支气管扩张剂,FEV1达到60%~79%预计值或FEV1增加量达到25%~35%;好转:临床症状有所减轻,仍需使用糖皮质激素或支气管扩张剂,FEV1增加量达到15%~24%;无效:临床症状无改善或恶化,FEV1增加量<15%。总有效=临床控制+显效+好转。(2)采用ELISA法检测两组患儿治疗前后血清白

细胞素4(IL-4)、干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和免疫球蛋白E(IgE)水平。(3)检测两组患儿治疗前后外周血T淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>水平。(3)观察两组患儿治疗前后用力肺活量(FVC)、FEV1、一秒率(FEV1/FVC)、用力呼气50%肺活量时流速(PEF<sub>50</sub>)、PEF。(4)观察两组患儿不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿临床总有效率为88.3%,显著高于对照组的61.7%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿临床疗效比较见表1。

表1 两组患儿临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	好转	无效	总有效率, %
观察组	60	5	32	16	7	88.3*
对照组	60	2	24	11	23	61.7

注:与对照组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患儿炎症因子及IgE水平比较

治疗前,两组患儿IL-4、IFN- $\gamma$ 和IgE水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿IL-4、IFN- $\gamma$ 和IgE水平均显著改善,且观察组明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿治疗前后炎症因子及IgE水平比较见表2。

表2 两组患儿治疗前后炎症因子及IgE水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$ )

Tab 2 Inflammatory factor and IgE level of 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$ )

组别	<i>n</i>	IL-4		IFN- $\gamma$		IgE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	22.58±3.75	10.62±2.47**	6.35±1.22	12.12±2.42**	165.32±15.74	90.33±10.25**
对照组	60	23.31±3.24	15.39±2.33*	6.12±1.36	7.64±1.66*	160.81±14.25	105.32±11.74*

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患儿T淋巴细胞亚群比较

治疗前,两组患儿CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著升高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患儿治疗前后CD8<sup>+</sup>水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群比较见表3。

表3 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of Tlymphocyte subset between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD4 <sup>+</sup> , %		CD8 <sup>+</sup> , %		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	26.76±6.27	35.62±6.39**	25.31±6.75	26.21±7.55	1.04±0.12	1.33±0.12**
对照组	60	25.31±6.85	30.71±6.65*	24.29±7.71	25.78±6.28	1.02±0.13	1.15±0.14*

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.4 两组患儿呼吸功能比较

治疗前,两组患儿FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF<sub>50</sub>和PEF水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患儿上述指标均显著升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿治疗前后呼吸功能比较见表4。

表4 两组患儿治疗前后呼吸功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Comparison of respiratory function between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	FVC,L	FEV <sub>1</sub> ,L	FEV <sub>1</sub> /FVC,%	PEF <sub>50</sub> ,L/s	PEF,L/s
观察组	60	治疗前	1.11±0.13	0.91±0.12	77.87±13.46	1.51±0.21	2.56±0.38
		治疗后	1.88±0.14**	1.61±0.13**	94.85±12.15**	2.45±0.18**	3.89±0.41**
对照组	60	治疗前	1.09±0.15	0.90±0.14	78.54±14.09	1.49±0.15	2.58±0.37
		治疗后	1.73±0.13*	1.50±0.12*	90.02±11.86*	2.30±0.17*	3.62±0.35*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

## 2.5 不良反应

观察组患儿3例出现口腔细菌感染,2例出现恶心呕吐,1例出现皮疹,1例出现头晕,不良反应发生率为11.7%(7/60);对照组患儿3例出现咽炎,2例出现肌痛,2例出现腹泻,1例出现皮疹,不良反应发生率为13.3%(8/60)。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

糖皮质激素可从多种免疫途径阻断哮喘患儿的气道变应性炎症反应,可明显抑制细胞因子的产生及T淋巴细胞的活化,是治疗儿童哮喘最有效的药物<sup>[6]</sup>。长期大量使用糖皮质激素的不良反应较多,易致患儿出现水盐代谢紊乱、高血压、向心性肥胖、骨质疏松等,降低患儿抵抗力,影响患儿精神智力发育<sup>[6]</sup>,故临床上多采用小剂量吸入性糖皮质激素或口服白三烯受体拮抗药孟鲁司特钠治疗间歇期支气管哮喘,但研究证实单纯应用孟鲁司特钠并不能完全控制哮喘发作<sup>[7]</sup>。小儿呼吸系统尚未发育完全,具有黏膜保护作用的IgA及IgG分泌量较低,病毒及细菌易反复侵袭上下呼吸道黏膜导致感染,成为哮喘发作的诱发因素<sup>[8]</sup>。

匹多莫德可作用于免疫反应的不同阶段,既可以刺激非特异性免疫反应也能增强患儿细胞免疫和体液免疫功能。匹多莫德可抑制Th2细胞介导的免疫应答,增强Th1细胞介导的免疫应答,由于IL-4是由Th2细胞分泌的一种细胞因子,可抑制Th1淋巴细胞产生IFN- $\gamma$ ,诱导B淋巴细胞向分泌IgE型转化,因此该药也可能明显抑制IL-4表达,促进IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-6等多种细胞因子的表达,增强脾脏淋巴细胞的增殖能力<sup>[9]</sup>。Novelli F等<sup>[10]</sup>研究发现,匹多莫德能有效阻断环磷酸胺对巨噬细胞吞噬能力及脾脏淋巴细胞增殖的抑制作用,显著提高大鼠的免疫功能;此外,匹多莫德能有效促进B淋巴细胞分泌抗体,长期应用匹多莫德能显著提高循环CD4<sup>+</sup>淋巴细胞的数量,平衡CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例。本研究结果显示,观察组患儿临床有效率明显优于对照组,且观察组患儿治疗后CD4、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、

FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF<sub>50</sub>、PEF及IFN- $\gamma$ 明显高于对照组,IL-4及IgE明显低于对照组,这说明了匹多莫德联合孟鲁司特钠不仅可以增强机体的免疫能力,平衡细胞因子及淋巴细胞水平,而且能明显改善患儿呼吸功能。同时,本研究在治疗过程中并未见严重的不良反应发生,两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘疗效显著,能明显减轻患儿气道炎症,增强免疫能力,提高肺功能,且安全性较好。但考虑到样本量及随访时间等局限,本研究结果仍有待长期随访或系统评价加以验证。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘防治常规:试行[J]. 中华儿科杂志,2004,42(2):100.
- [2] Kanagaratham C, Kalivodova A, Najdekr L, et al. Fenretinide prevents inflammation and airway hyperresponsiveness in a mouse model of allergic asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2014,51(6):783.
- [3] 全国儿科哮喘协作组.2000年与1990年儿童支气管哮喘患病率的调查比较[J]. 中华结核和呼吸杂志,2004,27(2):112.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[S].上海:第一届上海市医学会儿科区县年会,2012.
- [5] 谢莉,刘蓉,李艳,等.匹多莫德联合布地奈德气雾剂治疗儿童支气管哮喘的疗效及安全性研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2013,9(6):801.
- [6] Barnes PJ. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*,1998,101(2):S427.
- [7] Kim JH, Viana MA, Graber TM, et al. The effectiveness of protraction face mask therapy: a meta-analysis[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*,1999,115(6):675.
- [8] 马慧娟.小儿反复呼吸道感染的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(5):951.
- [9] 周越,戴玉旋.匹多莫德和脾氨肽对反复呼吸道感染患儿的临床症状及Th1/Th2细胞因子影响的比较[J]. 中国生化药物杂志,2012(01):64.
- [10] Novelli F, Costa F, Latorre M, et al. Tiotropium: a new therapeutic option in asthma[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*,2013,79(4):109.

(收稿日期:2016-03-09 修回日期:2016-07-13)

(编辑:黄 欢)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅