

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.023

❖ 临床研究 ❖

酮替芬联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能及炎症因子的影响

张跃川, 王雅君, 李迎春, 王晓巍

(锦州市妇婴医院儿科, 辽宁 锦州 121000)

【摘要】目的: 探究酮替芬联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘(CVA)患儿肺功能及炎症因子的影响。**方法:** 62例CVA患儿分为对照组和观察组, 每组各31例。对照组治疗予以孟鲁司特, 观察组予以酮替芬联合孟鲁司特。比较两组患儿临床疗效及治疗前后咳嗽症状评分、肺功能[1s用力呼气容积(FEV1)、呼气峰值流速(PEF)、FEV1占用力肺活量百分比(FEV1/PVC)]、炎症因子[白细胞介素-5(IL-5)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、骨膜蛋白]水平, 并观察两组患儿不良反应。**结果:** 观察组患儿临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组日间和夜间咳嗽症状积分更低, FEV1、PEF、FEV1/PVC上调程度及血清IL-5、TNF- α 、SAA、骨膜蛋白水平下调程度均更大($P < 0.05$)。两组药物不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 酮替芬联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿临床疗效良好, 可有效改善咳嗽症状, 增强肺功能, 减轻炎症反应, 且安全性好。

【关键词】 咳嗽变异性哮喘; 酮替芬; 孟鲁司特; 肺功能; 炎症因子

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Effects of ketotifen combined with montelukast on pulmonary function and inflammatory factors in children with cough variant asthma

ZHANG Yue-chuan, WANG Ya-jun, LI Ying-chun, WANG Xiao-wei

(Department of Pediatrics, Jinzhou Maternal and Child Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of ketotifen combined with montelukast on pulmonary function and inflammatory factors in children with cough variant asthma. **Methods:** A total of 62 children with cough variant asthma were randomly divided into control group ($n = 31$) and observation group ($n = 31$). The control group was treated with montelukast and the observation group was treated with ketotifen combined with montelukast. The clinical efficacy, cough symptom score, pulmonary function [1s forced expiratory volume (FEV1), peak expiratory flow rate (PEF), percentage of 1s forced expiratory volume to forced vital capacity (FEV1/PVC)], inflammatory factors [interleukin-5 (IL-5), tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum amyloid A (SAA), periosteal protein] were compared between the two groups before and after treatment, and the adverse reactions of the two groups were observed. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of daytime and nocturnal cough symptoms in the observation group were lower than those in the control group, and the up-regulated levels of FEV1, PEF, FEV1/PVC and the levels of serum IL-5, TNF- α , SAA and periosteal protein in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Ketotifen combined with montelukast is effective in the treatment of children with cough variant asthma, which can effectively improve cough symptoms, enhance lung function, and reduce inflammatory reaction, with higher safety.

【Key words】 Cough variant asthma; Ketotifen; Montelukast; Lung function; Inflammatory factors

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)为哮喘特殊类型, 无明显喘息、气促症状, 仅以反复性咳嗽发作为唯一或主要临床特征, 致病因素多样, 为临床常见呼吸系统疾病, 是我国致慢性咳嗽首要病因, 青少年发病率高达13.41%^[1-2]。CVA因症状

不典型常被误诊为支气管炎、上呼吸道感染等, 抗生素治疗无效, 导致咳嗽迁延不愈、出现细菌耐药, 延误治疗^[3]。该病病程较长, 儿童各机体功能发育尚不完善, 如无有效干预约1/3可发展为典型哮喘, 严重影响患儿及其家庭生活质量^[4]。研究^[5]认为, 年

龄是儿童 CVA 向典型哮喘转变的危险因素。因此,对 CAV 患儿尽早行有效干预临床意义重大。孟鲁司特为白三烯受体拮抗剂,对 I 型半胱氨酰白三烯 (CysLT) 受体具高选择性、亲和性,可有效抑制半胱氨酰白三烯 (LTC、LTD、LTE) 与其受体结合,降低白三烯介导的气道反应,可抗炎平喘,且对儿童生长速率无影响^[6]。酮替芬具抑制过敏反应介质释放、拮抗组胺 H1 受体双重作用,其药效持续时间长、抗敏效果好,对预防各种支气管哮喘发作及外源性哮喘的疗效比对内源性哮喘更佳^[7]。本研究旨在探究酮替芬联合孟鲁司特治疗 CVA 患儿肺功能及炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 4 月于锦州市妇婴医院接受诊治的 CVA 患儿为研究对象。纳入标准:(1)临床症状及检查结果均符合 CVA 诊断标准^[8];(2)年龄 3~12 岁;(3)患儿及监护人可配合完成治疗;(4)患儿监护人知情且自愿患儿参与研究。排除标准:(1)排除甲状腺功能亢进、肝肾功能不全、自身免疫性疾病者;(2)排除高热惊厥、昏迷昏睡者;(3)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌者;(4)近 1 个月内有免疫调节剂、激素类药物治疗史者;(5)排除肺部感染、间质性肺疾病、支气管扩张、具肺部手术史者。根据治疗方案将 62 例患儿分为对照组和观察组,每组各 31 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 组别 | 性别(男/女) | 年龄(岁) | 病程(月) | 咳嗽程度(轻/中/重) |
|--------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| 观察组(n=31) | 17/14 | 7.24 ± 3.13 | 6.35 ± 2.07 | 3/17/11 |
| 对照组(n=31) | 13/18 | 7.56 ± 3.21 | 6.18 ± 1.86 | 4/19/8 |
| t/χ^2 值 | 1.033 | 0.580 | 0.340 | - |
| P 值 | 0.309 | 0.563 | 0.735 | 0.754 |

注: - 为 Fisher 精确概率法。

1.2 方法

两组患儿入院后及采集基线资料,包括年龄、性别、病程、药物过敏史等,对症予以吸氧、补液、止咳化痰平喘、控制感染、去除诱因等基础治疗。对照组予以孟鲁司特钠颗粒(0.5 g : 4 mg, Merck sharp & Dohme Corp. USA), 0.5 g/d, 1 次/d, 睡前服用。观察组在对照组的基础上增加富马酸酮替芬片(1 mg, 江苏鹏鹞药业有限公司), 1 mg/次, 2 次/d, 早晚服用。两组均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标

(1)咳嗽症状评分 观察两组治疗前后咳嗽症状,日间症状:无咳嗽记 0 分,1~2 次短暂咳嗽记 1 分,2 次以上短暂咳嗽记 2 分,频繁咳嗽但不影响学习记 3 分,频繁咳嗽且影响学习记 4 分,频繁咳嗽以致无法学习记 5 分;夜间症状:无咳嗽记 0 分,仅在清晨或入睡时咳嗽记 1 分,因咳嗽导致惊醒 1 次记 2 分,因咳嗽导致频繁惊醒记 3 分,夜间频繁咳嗽记 4 分,因咳嗽以致无法入睡记 5 分。(2)肺功能 检测两组治疗前后 1s 用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (PVC)、呼气峰值流速 (PEF),采用便携式肺功能仪检测,进一步计算 1S 用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV1/PVC)。(3)炎症因子 均采用 ELISA 检测两组治疗前后血清白细胞介素-5 (IL-5)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、骨膜蛋白水平。血样要求为空腹静脉血 3 mL,检测操作按照说明书进行(上海酶联科技生物有限公司)。(4)不良反应 观察两组治疗期间药物不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

参考《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》^[8]对疗效进行四级评价。临床控制:临床症状及肺部体征基本或完全消失,偶尔发作后不经干预可自行缓解;显效:临床症状及肺部体征显著改善,偶有发作但需要用药缓解;有效:临床症状及肺部体征有所缓解,偶有发作但需要用药缓解;无效:临床症状及肺部体征无缓解或加重。以临床控制率、显效率、有效率之和为临床总有效率。

1.5 统计学分析

数据分析使用 SPSS 22.0。计量资料描述为 ($\bar{x} \pm s$),比较行独立样本 t 检验和配对 t 检验;计数资料描述为 [$n(\%)$],有序分类资料比较行 Z 检验,无序分类资料比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

| 组别 | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|
| 观察组(n=31) | 15(48.39) | 11(35.48) | 3(9.68) | 2(6.45) | 29(93.55) |
| 对照组(n=31) | 10(32.26) | 8(25.81) | 4(12.90) | 9(29.03) | 22(70.97) |
| Z/χ^2 值 | | | | | 5.415 |
| P 值 | | | | | 0.020 |

2.2 两组咳嗽症状评分比较

治疗前,两组患儿日间咳嗽症状积分、夜间咳嗽症状积分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组日间及夜间咳嗽症状积分均明显降低($P < 0.05$),且观察组日间及夜间咳嗽症状积分均较对照组更低($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后咳嗽症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 日间 | | 夜间 | |
|---------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=31$) | 3.38±0.97 | 1.43±0.34* | 3.15±0.84 | 1.32±0.42* |
| 对照组($n=31$) | 3.25±1.04 | 1.97±0.59* | 3.12±0.73 | 1.85±0.48* |
| t 值 | 0.508 | 4.415 | 0.150 | 4.626 |
| P 值 | 0.613 | <0.001 | 0.881 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.3 两组肺功能比较

治疗前,两组患儿肺功能指标 FEV1、FEV1/PVC 和 PEF 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 FEV1、FEV1/PVC 和 PEF 均明显上升($P < 0.05$),且观察组较对照组上述肺功能指标改善更显著($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组炎症因子比较

治疗前,两组血清 IL-5、TNF- α 、SAA 和骨膜蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血清 IL-5、TNF- α 、SAA 和骨膜蛋白水平均显著下降($P < 0.05$),且与对照组相比,观察组上述炎症因子水平均更低,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | FEV1(L) | | FEV1/PVC(%) | | PEF(L/s) | |
|---------------|-----------|------------|-------------|-------------|-----------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=31$) | 1.15±0.34 | 3.14±0.69* | 73.82±7.89 | 84.57±7.14* | 1.16±0.28 | 2.06±0.67* |
| 对照组($n=31$) | 1.18±0.33 | 2.68±0.71* | 74.20±7.65 | 80.73±7.36* | 1.19±0.31 | 1.54±0.51* |
| t 值 | 0.368 | 2.587 | 0.192 | 2.085 | 0.399 | 3.438 |
| P 值 | 0.714 | 0.012 | 0.848 | 0.041 | 0.691 | 0.001 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表5 两组治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IL-5(ng/L) | | TNF- α (mg/L) | | SAA(mg/L) | | 骨膜蛋白(g/L) | |
|---------------|------------|-------------|----------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=31$) | 14.85±3.14 | 9.22±2.57* | 16.98±4.83 | 9.24±2.73* | 134.73±25.14 | 58.67±11.59* | 146.82±29.53 | 97.46±16.35* |
| 对照组($n=31$) | 14.79±3.20 | 10.86±2.78* | 16.66±4.65 | 10.85±2.88* | 133.85±26.24 | 69.58±12.82* | 145.78±28.84 | 107.58±17.89* |
| t 值 | 0.074 | 2.411 | 0.265 | 2.258 | 0.135 | 3.514 | 0.140 | 2.325 |
| P 值 | 0.940 | 0.018 | 0.791 | 0.027 | 0.893 | 0.001 | 0.889 | 0.023 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.5 两组不良反应情况

治疗期间,观察组发生嗜睡2例、腹泻1例、头痛/头晕1例、口干1例,总不良反应发生率为16.13%;对照组发生嗜睡2例、腹泻1例、皮疹1例,总不良反应发生率为12.90%。两组均未经治疗,症状可自行消退,且两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

CVA 临床表现出反复性、持续性咳嗽,清晨或夜间、活动后症状可加重,易被误诊为上呼吸道感染,常规抗感冒、抗感染、普通止咳治疗无效,是引起儿童慢性咳嗽的首要病因^[9]。CAV 病因及发病机制复杂,与感染、遗传、环境等多种因素相关,儿童因

肺部功能、免疫功能发育尚未完善,为 CAV 高危人群^[10]。调查显示32%~71% CVA 患儿最终发展为典型哮喘^[11],影响其生长发育及生命质量。因此,探寻疗效与安全性俱佳的儿童 CVA 诊疗方案临床意义重大。

CVA 为特殊类型哮喘,临床以支气管舒张剂治疗咳嗽有效为基本诊断条件,以肺功能、气道炎症、气道高反应性检查为诊断关键。研究认为,白三烯是导致 CVA 的一类重要的炎症细胞,直接参与 CVA 气道炎症反应,并可增高气道局部反应^[12]。孟鲁司特为白三烯典型受体拮抗药,对 CysLT 亲和性高,可抑制 LTC、LTD、LTE 与受体结合,抑制其产生的生理效应,而白三烯又与炎症反应密切相关,故孟鲁司特对缓解哮喘症状、减少气道分泌物、抑制炎症反

应、减轻黏膜水肿等均有作用^[13]。酮替芬不仅可抑制相关细胞释放过敏介质发挥抗变态反应作用,还可通过与组胺 H1 受体相拮抗而抑制肥大细胞释放组胺,缓解非特异性炎症反应^[14]。本研究发现,相比对照组,观察组临床总有效率明显更高,患儿日间和夜间咳嗽积分更低,表明酮替芬联合孟鲁司特可有效缓解咳嗽变异性哮喘患儿临床症状,提高疗效。

CVA 患儿肺功能较正常儿童有不同程度下降。PVC 为测定呼吸道有无阻力的重要指标,FEV1/PVC 可判断哮喘严重程度,低于 80% 表明气道阻塞性通气障碍存在,PEF 可用于诊断和监测哮喘病情^[15]。本研究发现,治疗后与对照组相比,观察组 FEV1、FEV1/PVC、PEF 均更高,肺功能明显增强。

CVA 以嗜酸粒细胞浸润为主要病理特点,多种细胞因子、炎症介质及细胞共同作用导致的气道炎症性疾病^[16]。血清 IL-5 可诱导骨髓产生嗜酸粒细胞,并参与嗜酸粒细胞活化,上调嗜酸粒细胞水平从而诱导气道炎症、气道重塑^[17],还与组胺相关从而增高气道反应性。TNF- α 为促炎因子,是 CVA 炎性标志物,参与炎症及集体免疫反应,其血清水平在病理状态下明显上升^[18]。SAA 属急性相蛋白,可诱导 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、白介素(IL)等炎性因子释放,其水平在炎症急性期迅速上升,可反应炎症反应程度^[19]。骨膜蛋白为 Th2 相关炎症反应标志物,在损伤、重塑组织中表达上调,其血清水平与嗜酸粒细胞数量成正相关^[20]。因此,监测血清 IL-5、TNF- α 、SAA、骨膜蛋白水平对评价 CVA 疗效十分必要。本研究发现,治疗后,观察组血清 IL-5、TNF- α 、SAA、骨膜蛋白水平均较对照组更低,表明酮替芬联合孟鲁司特可有效减轻咳嗽变异性哮喘患儿炎症反应。另外,本研究还发现,两组不良反应发生率并无显著差异,表明治疗时增加酮替芬不会增加不良反应发生风险,二者联合使用安全性良好。

综上所述,酮替芬联合孟鲁司特应用于儿童咳嗽变异性哮喘治疗临床疗效突出,可有效改善咳嗽症状,增强肺功能,抑制炎症反应,且安全性好。

参考文献

[1] Koh YY, Jeong JH, Park Y, et al. Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness [J]. *European Respiratory Journal*, 2010, 14(2): 302 - 308.
[2] Liu W, Chen H, Zhang D, et al. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults [J]. *Allergy Asthma and Clinical Immunology*, 2019, 15(1): 1 - 6.
[3] Fujimura M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of cough va-

riant asthma [J]. *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*, 2014, 62(5): 464 - 470.
[4] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma [J]. *Annals of Allergy Asthma & Immunology Official Publication of the American College of Allergy Asthma & Immunology*, 2003, 90(6): 652 - 659.
[5] 李涛. 儿童咳嗽变异性哮喘转为典型哮喘的危险因素分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
[6] Wahn U, Dass SB. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma [J]. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(1): 1026 - 1035.
[7] Peter G. The Protective Effect of Ketotifen in Bronchial Asthma [J]. *Journal of International Medical Research*, 2016, 3(1): 201 - 204.
[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 184 - 188.
[9] 徐秀娟, 罗征秀. 儿童慢性咳嗽的治疗药物 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(3): 209 - 212.
[10] 沈毅韵, 庄承, 王唯迪. 小儿咳嗽变异性哮喘的发病危险因素分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2534 - 2536.
[11] Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma [J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2427 - 2434.
[12] Gong LJ, She J, Zhu L, et al. The role of leukotriene in the pathogenesis of cough variant asthma [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis & Respiratory Diseases*, 2019, 42(3): 219 - 222.
[13] Njomza L, Ali I, Bashkim K, et al. Comparison of Glucocorticoid (Budesonide) and Antileukotriene (Montelukast) Effect in Patients with Bronchial Asthma Determined with Body Plethysmography [J]. *Acta informatica medica: AIM: journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina; casopis Društva za medicinsku informatiku BiH*, 2015, 23(6): 347 - 349.
[14] Morris MJ, Lane DJ. Ketotifen in Bronchial Asthma [J]. *Respiration*, 2015, 39(1): 10 - 11.
[15] 尹硕森, 陈远彬, 郑燕婵, 等. 不同肺功能检查方式在支气管哮喘指南中的诊断价值比较 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(32): 8 - 11.
[16] Liu M, Liu K, Zhu N, et al. Inflammatory Mediators in Induced Sputum and Airway Hyperresponsiveness in Cough Variant Asthma during Long-Term Inhaled Corticosteroid Treatment [J]. *Mediators of Inflammation*, 2012, 20(12): 868 - 872.
[17] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma [J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(1): 45 - 46.
[18] Zhang Y, Zhang J, Tian C, et al. The-308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2011, 31(2): 174 - 185.
[19] Ather JL, Ckless K, Martin R, et al. Serum Amyloid A Activates the NLRP3 Inflammasome and Promotes Th17 Allergic Asthma in Mice [J]. *The Journal of Immunology*, 2011, 187(1): 64 - 73.
[20] Dasgupta A, Nair P. When are biomarkers useful in the management of airway diseases? [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123(4): 183 - 188.

(收稿日期: 2020 - 09 - 10

修回日期: 2020 - 10 - 11)