

网络出版时间: 2018-2-11 11:55 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180210.0835.002.html>

孟鲁司特钠联合维生素 D 辅助治疗 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效观察

沈 杨^{1,2}, 罗菲菲², 王亚亭¹, 胡 鹏¹

摘要 目的 探讨孟鲁司特钠联合维生素 D 治疗呼吸道合胞病毒(RSV)毛细支气管炎的临床效果。方法 将 212 例间接免疫荧光法检测 RSV 抗原阳性的呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患者随机分为常规治疗组(A 组) 50 例、孟鲁司特钠组(B 组) 53 例、维生素 D 组(C 组) 55 例和孟鲁司特钠联合维生素 D 组(D 组) 54 例。A 组给予常规治疗, B 组在 A 组的基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片, C 组在 A 组的基础上加用维生素 D 滴剂, D 组在 A 组基础上同时给予孟鲁司特钠片和维生素 D 滴剂。检测 4 组患儿治疗前、第 3、7 天血清半胱氨酰白三烯(CysLTs)、尿白三烯-E4(LTE4)、血清 25 羟化维生素 D₃ [25(OH)D₃]水平;观察比较各组临床症状体征缓解时间及住院时间。结果 D、B、C 组喘憋消失时间、肺部哮鸣音消失时间、呼吸困难消失时间、住院天数较 A 组均明显缩短,其中 D 组临床症状体征缓解时间均较 B 组和 C 组明显缩短($P < 0.05$)。D 组血清 CysLTs 水平和尿 LTE4 水平显著低于 A 组、B 组、C 组($P < 0.05$);血清 25(OH)D₃ 水平显著高于 A 组和 B 组($P < 0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合维生素 D 能够缩短呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的病程,减少住院时间,有效缓解临床症状。

关键词 呼吸道合胞病毒;毛细支气管炎;孟鲁司特;维生素 D

中图分类号 R 725.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)02-0297-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.02.029

毛细支气管炎是婴幼儿时期常见的下呼吸道感染性疾病^[1],主要由呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染引起^[2],临床表现为咳嗽、喘憋、低热、呼吸困难等。国内外研究^[3]已证实白三烯是引发喘息的重要炎症介质之一,与 RSV 感染毛细支气管炎的发生发展及病情严重程度密切相关^[4],在毛细支气管炎治疗中应用特异性半胱氨酰

白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)受体阻滞剂可减轻炎症反应、缓解临床症状^[5]。

杜秋影等^[6]研究发现毛细支气管炎患儿几乎均伴有维生素 D 缺乏,补充维生素 D 可有效缓解喘憋症状、缩短病程。该研究通过孟鲁司特钠和维生素 D 的联合治疗,观察 RSV 毛细支气管炎患儿血清 CysLTs、尿白三烯 E4(leukotriene-4, LTE4)、血清 25 羟化维生素 D₃ [25(OH)D₃]水平以及临床症状缓解情况,为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 3 月~2017 年 3 月因毛细支气管炎入住安徽省儿童医院且 RSV 抗原检测阳性患儿共 212 例,按随机数字表法随机分为常规治疗组(A 组) 50 例、孟鲁司特钠片组(B 组) 53 例、维生素 D 组(C 组) 55 例和孟鲁司特钠片联合维生素 D 组(D 组) 54 例。所有患儿年龄在 2 个月~1 岁,其中 A 组男 26 例,女 24 例,年龄(5.79 ± 3.15)月;B 组男 27 例,女 26 例,年龄(6.24 ± 2.95)月;C 组男 25 例,女 30 例,年龄(6.33 ± 2.51)月;D 组男 27 例,女 27 例,年龄(6.57 ± 3.07)月。各组患儿的一般资料未见显著性差异,具有可比性。

纳入标准:所有患儿符合中华医学会儿科学分会呼吸学组《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)》^[7]诊断标准。所有患儿为首次发病,入院前 1 周内未使用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂及维生素 D 治疗且入院经检测 RSV 抗原阳性。参与研究患儿均获得监护人知情同意并签署知情同意书。

排除标准:患儿有支气管-肺发育不良、呼吸道畸形、支气管异物、肺结核、先天性心脏病、原发性免疫缺陷、肝肾功能衰竭、先天性脑发育不良、对药物过敏者。

1.2 治疗方法 A 组给予常规治疗,包括止咳化痰、抗感染、雾化治疗。B 组在 A 组的基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片(英国 Merck Sharp & Dohme Ltd 公司,国药准字: J20130053,规格: 4 mg* 5 s),口服 4

2017-10-23 接收

基金项目:安徽省科技攻关计划面上项目(编号:08010302185)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院儿科,合肥 230022

²安徽省儿童医院急救中心,合肥 230051

作者简介:沈 杨,女,本科,主治医师;

胡 鹏,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: hupeng28@aliyun.com

mg/次, 1次/d。C组在A组的基础上加用维生素D滴剂(厦门国药控股星鲨制药有限公司; 国药准字: H35021450, 规格: 400 IU * 24 s), 100 IU/kg^[8], 1次/d。D组在A组基础上同时给予孟鲁司特钠片和维生素D治疗, 给药方法和用量同B组和C组。

1.3 观察指标及疗效评定 观察所有患儿治疗前、治疗第3天及第7天血清 CysLTs、尿 LTE4、血清 25(OH) D₃ 水平; 以呼吸困难消失时间、喘憋消失时间、肺哮鸣音消失时间、住院时间为疗效评定指标。

1.4 检测方法 所有患儿晨起空腹状态下采集静脉血 4 ml 4℃低温静置 10 min 4℃下 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, 置于 -80℃冰箱中待测。同时收集晨尿 8 ml, 置于 -30℃保存待测。采用 ELISA 法检测血 CysLTs、尿 LTE4 水平, 试剂盒均由上海易博生物技术有限公司提供; 电化学发光法检测血清中 25(OH) D₃ 水平, 试剂盒购自瑞士罗氏公司。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间采用 *t* 检验比较, 多组之间比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD 检验, 各组不同时间点 25(OH) D₃、CysLTs、LTE4 的比较采用重复测量方差分析, 计数资料以百分比表示, 组间比较使用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状缓解时间 与A组相比, B、C、D组的喘憋消失时间、肺部哮鸣音消失时间、呼吸困难消失时间、住院天数均明显缩短(P < 0.05); D组的喘憋消失时间、肺部哮鸣音消失时间、呼吸困难消失时间、住院天数较B组和C组相比均明显缩短(P < 0.05); B组和C组相比各指标差异无统计学意义, 见表1。

2.2 血清 CysLTs、尿 LTE4、血清 25(OH) D₃ 的变化 D组血清 CysLTs 水平(39.6 ± 4.9) μg/L 显著低于A组(47.9 ± 6.6) μg/L、B组(41.9 ± 6.2)

μg/L、C组(44.5 ± 5.9) μg/L(P < 0.05); 尿 LTE4 水平(58.2 ± 7.8) μg/L 显著低于A组(76.3 ± 8.9) μg/L、B组(68.2 ± 8.4) μg/L、C组(72.8 ± 9.3) μg/L; 血清 25(OH) D₃ 水平(20.47 ± 5.46) μg/L 显著高于A组(10.05 ± 3.61) μg/L 和B组(10.69 ± 3.47) μg/L(P < 0.05)。

2.3 各组治疗前后血清 CysLTs 的比较 治疗前各组血清 CysLTs 水平比较差异无统计学意义。治疗后3 d 和 7 d: B组和D组血清 CysLTs 水平显著低于A组(P < 0.05), 且D组血清 CysLTs 水平下降较B组显著(P < 0.05); B组血清 CysLTs 水平与C组比较差异有统计学意义(P < 0.05); C组血清 CysLTs 水平与A组比较差异无统计学意义。见图1。

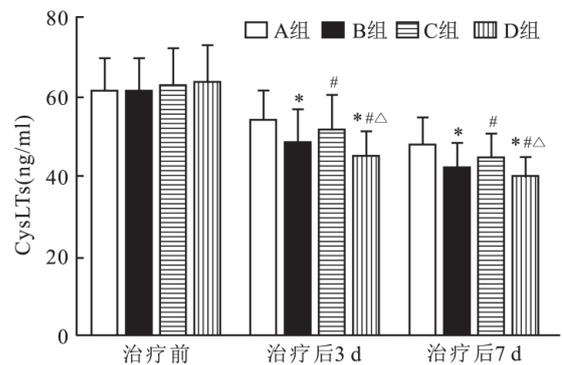


图1 各组治疗前后血清 CysLTs 的比较
与 A 组比较: * P < 0.05; 与 B 组比较: # P < 0.05; 与 C 组比较: Δ P < 0.05

2.4 各组治疗前后尿 LTE4 的比较 治疗前各组尿 LTE4 水平比较差异无统计学意义。治疗后3 d, B组和D组尿 LTE4 水平显著低于A组(P < 0.05)。治疗后3 d 和 7 d: B组和D组尿 LTE4 水平显著低于A组(P < 0.05), 且D组尿 LTE4 水平下降较B组显著(P < 0.05); B组尿 LTE4 水平与C组比较差异有统计学意义(P < 0.05); C组尿 LTE4 水平与A组比较差异无统计学意义。见图2。

表1 各组患儿临床症状体征缓解时间及住院天数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	喘憋消失时间(d)	肺部哮鸣音消失时间(d)	呼吸困难消失时间(d)	住院时间(d)
A	50	7.8 ± 3.4	9.5 ± 3.6	4.6 ± 1.6	13.4 ± 3.8
B	53	4.6 ± 2.1*	6.4 ± 2.7*	2.9 ± 1.2*	9.8 ± 1.7*
C	55	4.4 ± 1.9*	6.1 ± 2.6*	2.7 ± 1.3*	9.6 ± 2.0*
D	54	2.7 ± 1.0* #Δ	4.8 ± 1.8* #Δ	1.9 ± 0.8* #Δ	8.3 ± 1.1* #Δ

与 A 组比较: * P < 0.05; 与 B 组比较: # P < 0.05; 与 C 组比较: Δ P < 0.05

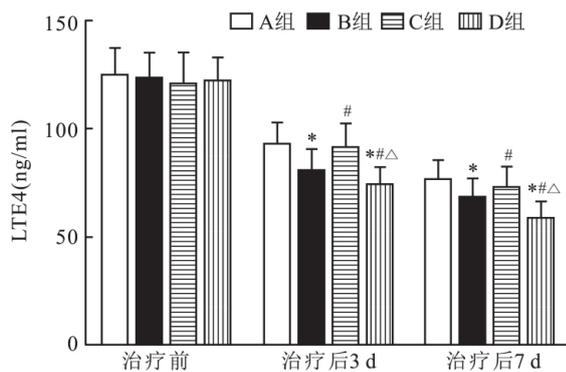
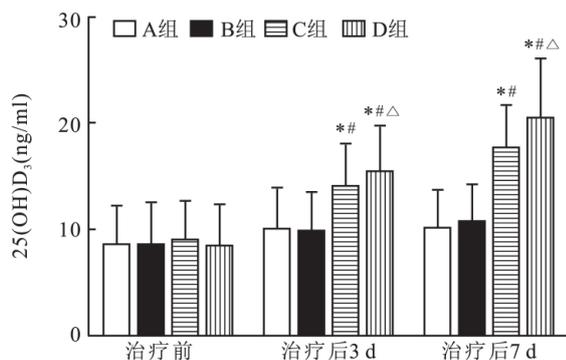


图2 各组治疗前后尿 LTE4 的比较

与 A 组比较: * $P < 0.05$; 与 B 组比较: # $P < 0.05$; 与 C 组比较: △ $P < 0.05$

2.5 各组治疗前后血清 25(OH)D₃ 的变化 治疗前各组血清 25(OH)D₃ 水平比较差异无统计学意义。治疗后 3 d 和 7 d: C 组和 D 组血清 25(OH)D₃ 水平显著高于 A 组 ($P < 0.05$); D 组血清 25(OH)D₃ 水平显著高于 A 组、B 组和 C 组 ($P < 0.05$); C 组血清 25(OH)D₃ 水平与 B 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组与 B 组血清 25(OH)D₃ 水平在各时间段比较差异均无统计学意义。见图 3。

图3 各组治疗前后血清 25(OH)D₃ 的变化

与 A 组比较: * $P < 0.05$; 与 B 组比较: # $P < 0.05$; 与 C 组比较: △ $P < 0.05$

3 讨论

RSV 感染后, CysLTs 导致支气管平滑肌收缩、促进炎症细胞集聚活化(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞)及气道重塑、增加气道黏液分泌,是呼吸道炎症反应中重要的炎症介质,对于喘息性疾病的发生进展作用显著^[9],导致患儿咳嗽、喘息、呼吸急促等临床表现。随着对 RSV 感染后呼吸道 CysLTs 水平的变化及一系列相关免疫炎症反应的了解,为其

拮抗剂——孟鲁司特钠在 RSV 感染后毛细支气管炎的治疗提供了一个全新的认识。本次实验通过观察孟鲁司特钠治疗前后血清 CysLTs、尿 LTE4 水平,评价血清 CysLTs 水平与病情程度的关联^[3],其中尿 LTE4 是 CysLTs 的代谢产物,易检测且无创,便于临床开展应用。

孟鲁司特钠是 CysLTs 拮抗剂,与 CysLTs 受体特异性结合,阻断 CysLTs 生物学效应,抑制气道变态反应,舒张支气管平滑肌,并降低核因子 κ B、白介素-6、白介素-8 水平,减轻炎症反应^[10]。陆萍等^[11]研究指出,孟鲁司特钠治疗组较常规组达到喘息缓解所需时间缩短,且血清 CysLTs 水平显著下降。本研究结果进一步支持了上述观点,D 组临床症状缓解时间及住院天数较 A 组、B 组明显缩短,D 组血清 CysLTs、尿 LTE4 水平相比 B 组在治疗 3 d 和 7 d 差异均有统计学意义;B 组血清 CysLTs、尿 LTE4 水平相比 A 组、C 组在治疗后差异均有统计学意义。提示孟鲁司特钠可以缩短 RSV 毛细支气管炎患儿临床症状缓解时间及住院天数,并且血清 CysLTs、尿 LTE4 水平较常规组明显下降,为孟鲁司特钠治疗毛细支气管炎提供了支持依据。

近年来越来越多专家提倡喘息患儿加用维生素 D,除了经典的调节钙磷平衡外,还具有免疫调节作用,包括针对上皮细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞的调控^[12]。1,25-(OH)₂D₃ 能够介导单核细胞进一步分化为巨噬细胞,刺激产生前列腺素 E2,抑制细胞因子(白介素-6、白介素-8 等)分泌及其下游的炎症反应。在临床研究^[13]中显示,对毛细支气管炎患儿补充维生素 D,不仅能减轻喘憋症状,亦可降低喘息再发率。本次研究通过检测毛细支气管炎患儿血清 25(OH)D₃ 的水平,观察外源性维生素 D 对毛细支气管炎的治疗作用。结果提示 D 组血清 25(OH)D₃ 水平在治疗后均高于 A 组、B 组、C 组,D 组临床症状缓解时间及住院天数均较 A 组、B 组和 C 组缩短。因此,补充维生素 D 后患儿住院天数及症状缓解时间均明显缩短,为毛细支气管炎的治疗提供新选择。

本研究显示,在 RSV 毛细支气管炎的治疗过程中,维生素 D 联合孟鲁司特的治疗,能够缩短住院时间,有效缓解临床症状;孟鲁司特钠联合维生素 D 组治疗较孟鲁司特钠组治疗,临床症状缓解时间也缩短且血清 CysLTs、尿 LTE4 水平明显降低,提示维生素 D 亦可能存在调节血清 CysLTs、尿 LTE4 水平作用,但尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] Miller E K, Gebretsadik T, Carroll K N, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(9): 950 – 5.
- [2] Rezaee F, Linfield D T, Harford T J, et al. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis [J]. *Curr Opin Virol*, 2017 24: 70 – 8.
- [3] Barreira E R, Precioso A R, Bousso A, et al. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: the role in pathogenesis and clinical implications [J]. *Pediatr Pulmonol* 2011, 46(5): 415 – 20.
- [4] 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 – 5.
- [5] 苏慧霞. 血清白介素-4 和干扰素- γ 及尿白三烯 E4 在婴幼儿喘息性疾病中的变化及意义 [J]. *河北医药* 2016, 38(7): 1031 – 3.
- [6] 杜秋影, 于立君, 范慧子, 等. 维生素 D 缺乏与小婴儿毛细支气管炎发病的关系 [J]. *实用儿科临床杂志* 2011, 26(4): 304 – 5.
- [7] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 (2014 年版) [J]. *中华儿科杂志* 2015, 53(3): 168 – 71.
- [8] Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: identification and treatment [J]. *J Pediatr Health Care*, 2014, 28(6): 572 – 82.
- [9] Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(2): 155 – 60.
- [10] 贾建厚, 郭岩, 刘丹, 等. 孟鲁司特钠辅助治疗支气管哮喘的临床研究 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)* 2015, 12(6): 45 – 7.
- [11] 陆萍, 苏斌斌. 孟鲁司特在小儿呼吸道合胞病毒毛细支气管炎治疗中的应用效果分析 [J]. *国际病毒学杂志* 2015, 22(1): 48 – 51.
- [12] Trochoutsou A I, Kloukina V, Samitas K, et al. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions [J]. *Mini Rev Med Chem* 2015, 15(11): 953 – 63.
- [13] Vertegel A A, Ovcharenko L S. The vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis [J]. *Georgian Med News*, 2014, (231): 55 – 9.

Effect of montelukast sodium combined with vitamin D on bronchiolitis in respiratory syncytial virus

Shen Yang^{1,2}, Luo Feifei², Wang Yating¹, et al

(¹*Dept of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;*

²*Emergency Center, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051)*

Abstract Objective To investigate the clinical effect of montelukast sodium combined with vitamin D in the treatment of bronchiolitis with respiratory syncytial virus infection. **Methods** A total of 212 patients with RSV antigen positive respiratory syncytial virus bronchiolitis were randomly divided into routine treatment group (group A) 50 cases, montelukast sodium group (group B) 53 cases, vitamin D group (group C) 55 cases and montelukast sodium combined with vitamin D group (group D) 54 cases. Four groups of children were examined with 25(OH) D₃, serum cysteine leukotrienes (CysLTs), urinary leukotriene-4 (LTE4) at before treatment, day 3, day 7. The time of disappearance of dyspnea, the time of disappearance of asthma, the time of disappearance of wheeze and the time of hospitalization were observed and compared. **Results** The time of disappearance of asthma, the time of disappearance of wheeze, the disappearance of dyspnea and the number of hospitalizations in D, B and C group were significantly shorter than those of the A group ($P < 0.05$). The time of relapse in group D was significantly shorter than that in group B and group C. Serum CysLTs level at (39.6 ± 4.9) $\mu\text{g/L}$ in group D was significantly shorter than that in group B (41.9 ± 6.2) $\mu\text{g/L}$ and group C (44.5 ± 5.9) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). Urinary LTE4 level at (58.2 ± 7.8) $\mu\text{g/L}$ in group D were significantly lower than that in group A (76.3 ± 8.9) $\mu\text{g/L}$, group B (68.2 ± 8.4) $\mu\text{g/L}$, and group C (72.8 ± 9.3) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). Serum 25(OH) D₃ level at (30.67 ± 5.46) $\mu\text{g/L}$ in group D was significantly higher than that in group A (10.05 ± 3.61) $\mu\text{g/L}$ and group B (10.69 ± 3.47) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium combined with vitamin D can shorten the course of bronchial synovial virus infection bronchiolitis, reduce the hospital stay, effectively alleviate the clinical symptoms.

Key words respiratory syncytial virus; bronchiolitis; montelukast; Vitamin D