

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.012

孟鲁司特钠联合维生素 D₃ 改善老年哮喘气道重塑的疗效观察*

张知远, 金海珍

(浙江省温州市中心医院呼吸内科 325000)

[摘要] **目的** 探究孟鲁司特钠联合维生素 D₃ 改善老年哮喘气道重塑的疗效。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2018 年 12 月该院收治的 98 例老年哮喘患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组(各 49 例),对照组给予孟鲁司特钠治疗,观察组在对照组基础上联合维生素 D₃ 治疗,比较治疗后两组患者的临床疗效、症状持续时间、肺功能[1 s 用力呼气量占预计值比例(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)]、气道重塑情况、血清碱性磷酸酶、25 羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]和免疫球蛋白 A(IgA)水平。**结果** 治疗后,观察组临床总有效率明显高于对照组(95.92% vs. 81.63%, $P<0.05$);观察组患者支气管总直径(TA)、管腔面积(LA)、管壁面积(WA)值和症状持续时间明显低于对照组($P<0.05$),管腔内部直径(ID)、外径(OD)和管壁厚度(WT)明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组 FEV₁、FEV₁/FVC、25-(OH)D₃、IgA、碱性磷酸酶水平均升高,且观察组均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 采用孟鲁司特钠联合维生素 D₃ 治疗老年哮喘能有效缩短不良症状持续时间,降低炎症反应,抑制气道重塑,改善肺功能。

[关键词] 孟鲁司特钠;胆骨化醇;老年人;哮喘;气道重塑

[中图分类号] R562.2+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)23-4005-04

Effect of montelukast sodium combined with vitamin D₃ on improving airway remodeling in elderly patients with asthma*

ZHANG Zhiyuan, JIN Haizhen

(Department of Respiratory Medicine, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 32500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of montelukast sodium combined with vitamin D₃ on airway remodeling in elderly patients with asthma. **Methods** A total of 98 elderly patients with asthma admitted to this hospital from March 2017 to December 2018 were divided into two groups according to the random number table method, 49 cases in each group. The control group received montelukast sodium only, while the observation group was given montelukast sodium combined with vitamin D₃. Then the clinical efficacy, duration of symptoms, pulmonary function indexes [the percentage of forced expirator volume in one second to expected value (FEV₁), FEV₁/forced vital capacity ratio (FEV₁/FVC)], airway remodeling status, levels of serum alkaline phosphatase, 25-(OH)D₃ and IgA were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (95.92% vs. 81.63%, $P<0.05$). After treatment, the total area (TA), lumen area (LA), wall thickness (WA) of bronchus and duration of symptom in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the internal diameter (ID), outside diameter (OD) and wall thickness (WT) of bronchus were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the values of FEV₁ and FEV₁/FVC, levels of 25-(OH)D₃, alkaline phosphatase and IgA were increased in both groups, and these indexes were significantly higher in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The application of the montelukast sodium combined with vitamin-D₃ can effectively shorten the duration of adverse symptoms, reduce inflammation reactions, inhibit airway remodeling, and ameliorate the pulmonary function.

[Key words] montelukast sodium; cholecalciferol; aged; asthma; airway remodeling

哮喘(asthma)是一种常见的慢性气道炎症,临床表现为咳嗽、呼吸困难、喘鸣等症状,发病原因可能与

遗传、环境等因素有关^[1]。近年来,随着我国老龄化进程加快,老年哮喘患者数量逐渐增加,对越来越多的患者健康造成威胁。全球哮喘防治指南提出采用 β_2 受体激动剂、糖皮质激素对哮喘进行治疗,但对老年患者效果不是十分理想^[2]。孟鲁司特钠是一种常见平喘药物,能缓解支气管痉挛和气道炎症,降低哮喘发作^[3]。有研究发现,给支气管肺炎患儿服用维生素 D_3 治疗能显著改善临床疗效,但目前对老年患者作用研究较少^[4]。因此,本研究以本院收治的 98 例老年哮喘患者为研究对象,探究孟鲁司特钠联合维生素 D_3 改善老年哮喘气道重塑的疗效,以期为临床诊疗提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 12 月本院收治的 98 例老年哮喘患者,纳入标准:(1)患者符合哮喘诊断标准,且经高分辨率 CT 检查存在气道重塑现象,具体参考《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》^[5];(2)年龄大于或等于 60 岁;(3)患者或家属知情并签署知情同意书。排除标准:(1)合并呼吸道器质性等影响肺功能的疾病;(2)合并全身严重感染;(3)合并心脏、免疫系统、血液疾病;(4)患者资料不全或依从性差等。入选患者按照随机数字法分为观察组和对照组(各 49 例)。观察组男 27 例,女 22 例;年龄 60~81 岁,平均(72.8±4.3)岁;病程 2~9 年,平均(6.0±3.4)年;病情严重程度:轻度 16 例,中度 24 例,重度 9 例。对照组男 25 例,女 24 例;年龄 61~78 岁,平均(70.4±4.5)岁;病程 3~10 年,平均(6.1±3.3)年;病情严重程度:轻度 18 例,中度 23 例,重度 8 例。两组患者病程、病情严重程度、年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者基础治疗方案均按 2017 版全球哮喘防治倡议(GINA)指南制订,综合常规治疗,包括吸氧、抗感染、祛痰或雾化等治疗,根据患者病情采取具有针对性的阶梯式治疗。对照组口服孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司,10 mg×5 片,批号:国药准字 J20130047),每次 10 mg,1 次/天,疗程 12 周。观察组在对照组基础上加用维生素 D_3 胶囊[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司,规格:400 IU,批号:国药准字 H35021450],1 粒/天,疗程 12 周。

1.3 观察指标与疗效判定 观察两组患者治疗后临床疗效、症状持续时间和气道重塑情况,于治疗前后检测两组患者肺功能[1 s 用力呼气量占预计值比例(FEV_1)、 FEV_1 与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)]、血清碱性磷酸酶、25 羟基维生素 D_3 [25-(OH) D_3]和免疫球蛋白 A(IgA)水平。采用肺功能仪(美国 Sensor-Medics 公司,型号 Vmax22)检测患者肺功能。治疗

后观察患者咳嗽、喘息、胸闷等症状缓解时间。采用 CT 检测患者气道重塑指标,于最大吸气末屏气扫描肺尖至肺底,以右端上叶尖段为起点,测量支气管管腔内部直径(internal diameter, ID)、外径(outside diameter, OD)、管壁厚度(wall thickness, WT),系统可自动极端管腔面积(lumen area, LA)、管壁面积(tube wall area, WA)和支气管总直径(total area, TA)。抽取患者清晨空腹血 3~5 mL,离心取上清液,采用全血干化学免疫浓缩法检测碱性磷酸酶水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 25-(OH) D_3 水平,采用免疫透比浊法检测 IgA 水平。临床疗效判断^[6]:(1)显效,肺部啰音消失或明显减轻,喘憋症状减轻;(2)有效,肺部啰音少,咳嗽、憋喘有所缓解;(3)无效,肺部啰音较为明显,咳嗽、憋喘无缓解。临床总有效率=(显效例数+有效例数)/患者总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床治疗疗效 治疗后,观察组临床总有效率(95.92%)高于对照组(81.63%),差异有统计学意义($\chi^2=5.018, P=0.025$),见表 1。

表 1 两组临床治疗有效率[$n=49, n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	34(69.39)	13(26.53)	2(4.08)	47(95.92)
对照组	28(57.14)	12(24.49)	9(18.37)	40(81.63)

2.2 两组症状缓解时间比较 治疗后,观察组各症状持续时间均较对照组短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组症状持续时间比较($n=49, \bar{x}\pm s, d$)

组别	咳嗽	气喘	胸闷
观察组	6.3±1.5	3.2±0.5	4.8±0.9
对照组	7.5±1.7	4.1±0.6	5.7±1.2
t	3.705	8.066	4.433
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组肺功能比较 治疗前,两组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 比较无明显差异($P>0.05$);治疗后,两组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($t=16.861, 14.265, P<0.05$),见表 3。

2.4 两组气道重塑指标比较 治疗后,观察组患者 TA、LA 和 WA 值均低于对照组, ID、OD 和 WT 值均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见

表 4。

表 3 两组肺功能比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$, %)

组别	FEV ₁		FEV ₁ /FVC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64.17±1.84	81.02±2.45 ^{ab}	58.04±1.83	80.39±1.95 ^{ab}
对照组	63.92±1.92	72.45±2.58 ^a	57.89±1.79	74.52±2.12 ^a

^a: P<0.05, 与同组治疗前比较; ^b: P<0.05, 与对照组治疗后比较

表 4 两组气道重塑指标比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
TA(mm ²)	27.38±4.20	29.57±4.53	2.482	0.015
LA(mm ²)	10.54±1.73	12.59±2.02	5.396	<0.01
WA(%)	14.93±1.51	17.58±1.47	8.802	<0.01
ID(mm)	5.93±1.42	5.28±1.29	2.372	0.020
OD(mm)	7.02±1.53	6.24±1.48	2.565	0.012
WT(%)	1.81±0.87	1.30±0.62	3.342	0.001

2.5 两组碱性磷酸酶、25-(OH)D₃ 及 IgA 水平比较 治疗后, 两组 IgA、碱性磷酸酶、25-(OH)D₃ 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (t=6.940, P<0.01; t=2.322, P=0.022; t=14.000, P<0.01), 见表 5。

表 5 两组碱性磷酸酶、25-(OH)D₃、IgA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IgA (g/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	25-(OH)D ₃ (nmol/L)
观察组	治疗前	0.26±0.11	247.15±93.15	28.14±9.25
	治疗后	0.53±0.19 ^{ab}	325.19±108.29 ^{ab}	71.29±18.39 ^{ab}
对照组	治疗前	0.23±0.13	243.27±110.58	27.86±9.32
	治疗后	0.29±0.15 ^a	274.16±109.24 ^a	29.27±10.16 ^a

^a: P<0.05, 与同组治疗前比较; ^b: P<0.05, 与对照组治疗后比较

3 讨 论

支气管哮喘是常见于老年人群的一种慢性疾病, 简称哮喘^[7]。患者临床表现为咳嗽、胸闷和呼吸困难^[8], 目前发病机制尚不明确, 可能与遗传、炎症反应、神经信号传导、环境等因素有关^[9]。老年患者抵抗力较差, 易发生肺部乃至整个呼吸道感染, 长期反复的呼吸道感染可导致患者气道上皮受到损伤, 引发气道高反应^[10]。此外, 高龄患者常并发冠心病、脑血栓等, 需要使用β阻滞剂、抗炎药物等进行治疗, 可加重哮喘的发生^[11]。相对于年轻患者, 高龄患者病程往往较长, 常伴有多年咳痰病史, 患者脱敏治疗效果较差^[12]。此外, 部分患者由于脑血栓、意识不清等病情描述与实际程度不符, 且对疼痛等敏感度降低, 导致治疗难度较大。有研究发现, 白三烯在哮喘发生、发展过程中起到重要作用, 白三烯可由炎症细胞大量分泌释放到气道中, 引发平滑肌异常收缩, 黏液分泌增

加, 导致患者气道重塑的发生^[13]。此外, 哮喘患者发病期表现为体内白三烯水平的异常升高^[14], 表明白三烯与哮喘的发生和发展过程密切相关^[15], 通过抑制白三烯水平能有助于控制患者哮喘的发作^[16]。孟鲁司特钠是一种高竞争性的白三烯受体, 能参与肥大细胞核嗜酸性粒细胞的炎症物质释放过程, 通过抑制白三烯水平, 从而缓解支气管收缩、气道黏液分泌和增加血管通透性达到控制哮喘发作的目的^[17]。维生素 D₃ 具有调节钙、磷代谢和免疫调节作用, 能通过降低外周血 T 淋巴细胞含量, 引发 B 淋巴细胞分化成熟障碍及降低血清免疫球蛋白水平^[18]。此外, 维生素 D₃ 还能通过与气道受体结合, 增加抗菌肽的表达, 从而缓解气道炎症反应, 降低对气道的免疫损伤^[19]。

本次研究显示, 观察组采用联合治疗后临床总有效率明显高于单纯使用孟鲁司特钠, 此外, 观察组患者各种不良症状, 如咳嗽、气喘、胸闷的症状持续时间也短于对照组, 说明治疗后患者症状得到有效缓解。观察组治疗后 FEV₁、FEV₁/FVC 值均升高, 说明患者肺功能得到有效提高。而治疗后观察组患者 TA、LA、WA 值和症状持续时间明显低于对照组, ID、OD 和 WT 值明显高于对照组, 表明两组患者气道重塑情况均得到抑制, 且观察组效果优于对照组。维生素 D₃ 是维生素 D 在人体血液中最主要的存在形式之一^[20], 分泌型 IgA 是气道黏膜屏障的重要组成部分。治疗后两组 25-(OH)D₃ 和 IgA 水平均升高, 说明孟鲁司特钠和维生素 D₃ 均能有效增加血清碱性磷酸酶和 IgA 水平, 有助于肺功能恢复, 且联合维生素 D 效果优于单纯使用孟鲁司特钠。

综上所述, 采用孟鲁司特钠联合维生素 D₃ 治疗老年哮喘能有效缩短多种不良症状持续时间, 降低炎症反应, 抑制气道重塑, 改善肺功能。

参考文献

- [1] 李丽, 娄春艳, 李敏, 等. 孟鲁司特钠对哮喘小鼠气道重塑及 Th17/CD4⁺CD25⁺Treg 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1174-1180.
- [2] URBANEK K, DE ANGELIS A, SPAZIANO G A, et al. Intratracheal administration of mesenchymal stem cells modulates tachykinin system, suppresses airway remodeling and reduces airway hyperresponsiveness in an animal model[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158746.
- [3] 陈垣, 洪岩, 佟丹. 清肺止咳颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽后变异性哮喘的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(11): 1211-1214.
- [4] DING M, CHEN Y, GUAN W J, et al. Measuring airway remodeling in patients with different COPD staging using endobronchial optical coherence tomography[J]. Chest, 2016, 150(6): 1281-1290.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指

- 南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [6] 林江涛. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 3(5): 3-9.
- [7] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 56-62.
- [8] 廖嘉仪, 张涛. 孟鲁司特钠和细菌溶解产物对支气管哮喘豚鼠气道重塑及 TGF- β_1 、Smad7 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1063-1069.
- [9] LEE Y Z, SHAARI K, CHEEMA M S, et al. An orally active geranyl acetophenone attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797(2): 53-64.
- [10] 沈杨, 罗菲菲, 王亚亭, 等. 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[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(2): 297-300.
- [11] EL-SHERBEENY N A, HASSAN Z A, ATEYYA H. Tiron ameliorates oxidative stress and inflammation in a murine model of airway remodeling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 172-180.
- [12] 王润娟, 田新瑞, 常琴, 等. 血清维生素 D、TGF- β_1 水平与哮喘患者气道重塑的相关性[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(12): 1840-1842.
- [13] CHEN H, XIA Q, FENG X, et al. Effect of P2X4R on airway inflammation and airway remodeling in allergic airway challenge in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 697-704.
- [14] 余红, 杨惠英, 刘银梅. 孟鲁司特钠联合糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(17): 2025-2026.
- [15] YAO J, JIANG M Z, ZHANG Y S, et al. Chrysin alleviates allergic inflammation and airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32(5): 24-31.
- [16] 蒋凌志, 许丹媛, 杨志雄. 支气管哮喘患者血清 25-(OH) D₃、TGF- β_1 水平与气道重塑的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(12): 54-56.
- [17] LAI T W, WU D, CHEN M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 1-11.
- [18] 刘锋, 马小苗, 张礼梅, 等. 孟鲁司特钠联合丙酸氟替卡松治疗儿童支气管哮喘的疗效及对炎症因子及气道功能指标的影响[J]. 世界临床药物, 2017, 5(7): 466-470.
- [19] LANZA G M, JENKINS J, SCHMIEDER A H, et al. Anti-angiogenic nanotherapy inhibits airway remodeling and hyper-responsiveness of dust mite triggered asthma in the Brown Norway rat [J]. *Theranostics*, 2017, 7(2): 377-389.
- [20] 郭梅, 张继红, 郭振军, 等. 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠对初入高原咳嗽变异性哮喘患者的疗效分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(6): 789-790.

(收稿日期: 2019-03-04 修回日期: 2019-07-08)

(上接第 4004 页)

- smoking in relation to prostate cancer risks: the NIH-AARP Diet and Health Study [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(2): 464-473.
- [7] AUSTIN P C. Optimal caliper widths for propensity score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies [J]. *Pharm Stat*, 2011, 10(2): 150-161.
- [8] PAIS R, RUSU E, ZILISTEANU D, et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(1): 30-36.
- [9] KANG S K, CHUNG T W, LEE J Y, et al. The hepatitis B virus X protein inhibits secretion of apolipoprotein B by enhancing the expression of N-acetylglucosaminyltransferase III [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 28106-28112.
- [10] YANG M H, SUNG J, GWAK G Y. The associations between apolipoprotein B, A1, and the B/A1 ratio and non-alcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 289-298.
- [11] ZHU C, GAO G, SONG H, et al. Hepatitis B virus inhibits apolipoprotein A5 expression through its core gene [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 178.
- [12] RESS C, MOSCHEN A R, SAUSGRUBER N, et al. The role of apolipoprotein A5 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 985-991.
- [13] QUAYE O, AMUZU B G, ADADEY S M, et al. Effect of hepatitis B virus (HBV) infection on lipid profile in Ghanaian patients [J]. *Virology (Auckl)*, 2019, 10: 1178122X19827606.
- [14] LIU J, ZHANG S, WANG Q, et al. Prevalence of HBsAg/HBeAg amongst 1 936 801 couples preparing for pregnancy in rural China: an observational study [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(8): 679-686.
- [15] HERNAEZ R, LAZO M, BONEKAMP S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1082-1090.
- [16] SETO W K, LO Y R, PAWLOTSKY J M, et al. Chronic hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324.

(收稿日期: 2019-04-10 修回日期: 2019-08-15)