

· 药物与临床 ·

白三烯受体拮抗剂改善哮喘患者炎症及免疫功能的效果分析

聂力, 葛卫红 (南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 分析白三烯受体拮抗剂在哮喘患者中的抗炎、改善免疫功能的效果。**方法** 选取鼓楼医院 2014 年 8 月至 12 月收治的 86 例哮喘患者为研究对象, 随机分为对照组 (43 例) 和观察组 (43 例), 对照组采用常规治疗+沙美特罗替卡松粉吸入剂 (舒利迭 50 μg /250 μg), 观察组在对照组的基础上采用白三烯受体拮抗剂 (孟鲁司特钠片), 两组疗程均为 14 d。比较两组炎症因子、免疫功能的变化, 以评估治疗方案的有效性, 同时比较两组的不良反应。**结果** 观察组的炎症因子如 IL-6、TNF- α 及 CRP 较之对照组均有所降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的免疫功能指标如 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组, CD8⁺ 均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组经治疗后的 ACT 评分较之对照组有所提高, 且总有效率也高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在治疗过程中均未出现明显不良反应。**结论** 白三烯拮抗剂 (孟鲁司特) 在哮喘治疗中能够发挥抗炎和改善免疫功能的效果, 这可能是其提高哮喘治疗效果的重要机制。

[关键词] 白三烯受体拮抗剂; 哮喘; 抗炎; 免疫功能

[中图分类号] R562.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)06-0562-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.020

Effect of leukotriene receptor antagonist on anti-inflammation and immune function in asthmatic patients

NIE Li, GE Weihong (Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of leukotriene receptor antagonist on anti-inflammation and immune function in asthmatic patients. **Methods** 86 cases of asthma patients in our hospital from August to December 2014 were taken as the research objects, they were randomly divided into the observation group with 43 cases and the control group with 43 cases, the control group was treated with conventional therapy plus Seretide, the observation group was given leukotriene receptor antagonist—montelukast based on the control group, two groups were treated for 14 d. The changes of inflammatory factors and immune function, therapeutic effect, adverse reaction were compared between the two groups after treatment. In the observation group after the treatment, the IL-6, TNF- α and CRP were lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the observation group after the treatment, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than that in the control group, CD8⁺ was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment in the observation group, the ACT score was higher than that in the control group, the total effective rate was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in the two groups. **Conclusion** Leukotriene antagonist (montelukast) could play an important role in improving the immune function and anti-inflammation in asthma patients, which might be an important mechanism to improve the therapeutic effect of asthma.

[Key words] leukotriene receptor antagonist; asthma; anti-inflammatory; immune function

支气管哮喘典型的表现为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难, 由多种细胞, 特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞参与。支气管哮喘发病时常常会出现广泛而多变的可逆性气流受限, 表现

出以气道反应性为主的炎症和气道高反应性为特征^[1,2]。我国目前支气管哮喘的平均发病率为 1.54%, 而且随着空气污染的加重, 哮喘发病率逐渐升高。现阶段糖皮质激素是治疗哮喘的主要药物, 但治疗周期较长, 且副反应发生率高。炎症反应以及临床细胞功能失衡在哮喘发生、发展过程中起重要作用, 气道炎症免疫反应的进展及预后取决于炎症因子的控制效果。有研究^[3]指出, 白三烯是重要

[作者简介] 聂力, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 13770840310, Email: nielifefeifei@163.com

[通讯作者] 葛卫红, 硕士, 主任药师, Email: 6221230@sina.com

的炎症介质,白三烯受体拮抗剂能够抑制气道炎症反应,减轻免疫损伤,其与糖皮质激素以及长效 β_2 受体激动剂具有协同效果。选取南京大学医学院附属鼓楼医院2014年8月至12月收治的86例哮喘患者为研究对象,分析白三烯受体拮抗剂在哮喘患者中的抗炎、改善免疫功能的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 86例支气管哮喘患者,入组标准:①诊断为支气管哮喘的患者^[4];②目前尚未出现其他严重疾病;③入组前1个月内均未出现感染性疾病;④可接受入组后相关药物治疗且对治疗药物耐受;⑤尚未出现对激素的依赖;⑥从未有过规律的吸入激素的治疗方案;⑦依从性良好。两组患者的一般资料具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 ①对照组:视患者具体病情予抗感染、止咳化痰等治疗,采用抗生素、糖皮质激素、支气管扩张剂及稀释痰液的药物。待患者病情稳定后,予吸入舒利迭(沙美特罗替卡松粉吸入剂,50 μ g/250 μ g, Glaxo Operations UK Limited,进口药品注册标准号H20090240)治疗, bid。②观察组:在对照组的基础上加用孟鲁司特钠片(Merck Sharp&Dohme Limited,国药准字J20070058)治疗, po, 10 mg/次, qd。两组均治疗14 d,治疗结束后比较相关指标。

1.3 观察指标

1.3.1 炎性因子指标 于治疗前、后取患者的空腹肘静脉血4 ml, EDTA抗凝管收集,放入离心机离心(3 000 r/min),集分离血清,标记后置于-80 $^{\circ}$ C下保存。使用同一批次试剂盒统一检测,指标包括白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、C反

应蛋白(CRP), IL-6、TNF- α 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定, CRP用酶联免疫法测定。

1.3.2 免疫功能指标的测定 取抽取的患者上层血清用于免疫功能指标的检测。相关指标为CD4⁺和CD8⁺,检测方法为磷酸酶桥联酶标法,使用美国B. D公司生产的FAC S Calibur流式细胞仪,以上指标检测均由检验科工作人员进行统一测定,检验科制订统一的质量控制标准,严格按照《全国临床检验操作规程》的操作标准进行检测。

1.3.3 治疗效果评估 利用支气管哮喘控制测试(ACT)对患者用药后的疗效等指标进行评价,从而判定其临床疗效。ACT所测试的内容包括:急救药物次数、呼吸困难次数、哮喘妨碍日常活动时间等。依据得分进行评判,其中<20分为未得到控制,20~24分为部分控制,而25分为完全控制。临床疗效的判定标准分为显效、有效和无效3个等级,详见参考文献[5]。

1.3.4 不良反应 所有患者于治疗前、后常规检查血常规、尿常规、心电图、肝肾功能,并记录不良反应。采用不良反应量表(TESS)评价,当该量表中条目评分在2分以上时,认为有此条目的不良反应。

2 结果

2.1 患者的一般情况 将两组患者的一般资料进行归纳,见表1。

2.2 患者的炎性因子指标 两组患者治疗前的IL-6、TNF- α 、CRP水平均无统计学差异($P>0.05$)。在两组患者进行相关药物治疗后,以上炎性因子水平均有下降趋势。观察组治疗后的IL-6、TNF- α 、CRP均较对照组降低,且差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者一般资料比较($n=43$)

组别	例数(例)		年龄(岁)		病程(年)		严重程度(例)	
	男	女	范围	平均	范围	平均	轻度	重度
对照组	25	18	19~78	41.23 \pm 16.45	1~20	9.12 \pm 2.47	18	25
观察组	23	20	18~75	40.52 \pm 15.21	2~21	9.35 \pm 2.13	15	28

表2 两组患者治疗前后炎性因子指标的比较($\bar{x}\pm s, n=43$)

组别	CRP(ρ _B /mg \cdot L ⁻¹)		IL-6(ρ _B /ng \cdot L ⁻¹)		TNF- α (ρ _B / μ g \cdot L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.25 \pm 3.49	10.20 \pm 3.06	129.31 \pm 21.47	89.02 \pm 15.47	45.47 \pm 13.05	32.12 \pm 11.46
观察组	16.47 \pm 3.21	6.32 \pm 2.22	121.32 \pm 15.48	67.43 \pm 12.29	46.51 \pm 12.12	20.21 \pm 7.24
<i>t</i> 值	0.76	4.48	1.32	12.25	0.69	7.83
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 患者治疗前后的免疫功能指标 由表 3 可知, 两组患者治疗前的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均无统计学差异 ($P>0.05$)。两组患者在进行相关药物治疗后, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均有所上升, 且 CD8⁺ 出现下降趋势。观察组患者经药物治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较对照组高, CD8⁺ 较对照组低, 该差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 患者的治疗效果 对照组中显效 12 例, 有效

20 例, 无效 11 例。观察组中显效 15 例, 有效 25 例, 无效 3 例。观察组的总有效率高于对照组, 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。而两组患者治疗前的 ACT 评分, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。经相关药物治疗后, 其 ACT 评分均出现改善, 且观察组患者经药物治疗后的 ACT 评分明显较对照组高, 该差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 患者的不良反应 两组患者在药物治疗期间

表 3 两组患者治疗前后免疫功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27.98±7.12	31.65±8.89	35.13±5.62	29.11±6.24	0.72±0.35	1.07±0.39
观察组	28.12±6.25	35.52±7.89	36.36±5.14	24.32±4.35	0.74±0.24	1.43±0.41
<i>t</i> 值	0.45	5.01	0.74	6.17	0.23	2.05
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前后效果的比较 ($n=43$)

组别	ACT 评分		总有效率 [例(%)]
	治疗前	治疗后	
对照组	15.79±3.65	19.52±3.21	32(74.42)
观察组	15.34±3.20	22.45±2.69	40(93.02)
<i>t/χ²</i> 值	0.57	5.26	5.46
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

均未见明显不良反应, 且未影响治疗过程及效果。

3 讨论

3.1 抗炎方面的作用机制 慢性炎症是哮喘的特征性改变, 参与该病变炎症过程的炎性细胞有 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞等^[4], 比较常见的炎性因子有 IL-6、TNF-α 和 CRP。IL-6 是由活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子, 主要诱导急性反应, 其在哮喘患者血清中的水平显著增高, 可与其他因子协同作用, 促进中性粒细胞分化, 加重气道炎症反应, 在哮喘的发生和发展中起重要作用。TNF-α 由巨噬细胞和血管内皮细胞分泌, 能够以直接或间接的方式诱导炎症发生, 可诱导内皮细胞表达中性粒细胞趋化因子和黏附因子, 可增加基底膜通透性和增大细胞旁间隙, 导致气道重塑。有研究^[5]报道, TNF-α 能够增加局部血管的通透性, 促进支气管活性物质的释放, 进而诱发哮喘。CRP 是一种急性时相反应蛋白, 是作为炎症和组织损伤评判的较为灵敏的指标, 它主要由肝脏合成, 被细胞因子诱导, 在全身炎症反应中发挥重要作

用。在气道出现慢性炎症的情况下, CRP 可与病原体结合并黏附于病原体的表面, 从而启动并引发机体免疫吞噬作用, 杀灭病原体。孟鲁司特是目前临床中应用较广的白三烯受体特异性拮抗剂。有研究^[6]报道, 孟鲁司特可与半胱氨酸受体发生竞争性结合, 从而抑制白三烯的活性, 此举阻断了白三烯与受体的结合, 有效阻止了气道炎症的发生, 同时起到减少气道堵塞的作用。弥补全身或局部用糖皮质激素所难以解决的那部分抗炎作用, 大大减少了激素的使用量, 降低相关不良反应的发生率。本研究结果显示, 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特能够进一步降低哮喘患者的 IL-6、TNF-α、CRP 水平, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。提示孟鲁司特能够有效抑制炎症细胞的作用, 发挥抗炎保护效果。

孟鲁司特能够选择性抑制白三烯与其受体结合, 降低血管壁的通透性, 快速改善症状, 从而弥补了糖皮质激素未能覆盖的那部分抗炎作用。孟鲁司特联合吸入用糖皮质激素能明显提高用力肺活量 (FVC)、第 1 秒呼出的气量容积 (FEV1), 对肺功能的改善效果优于单独吸入糖皮质激素。对中、重度哮喘的患者建议两者联用, 早期使用 2~3 个月, 可有效控制哮喘症状。除此而外, 孟鲁司特能够减少糖皮质激素的吸入量, 一定程度上避免了大剂量激素吸入导致的口腔霉菌感染、声音嘶哑等局部副作用。因此, 吸入用糖皮质激素联合孟鲁司特治疗支气管哮喘能够改善肺功能, 降低气道呼吸阻力, 明显

(下转第 568 页)

- 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(1):53.
- [10] 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:263-265.
- [11] 黄欣, 王尊松, 厉国, 等. 肾病综合征患者的药理学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(2):94-96.
- [12] Heytens K, De Bleecker J, Verbrugge W, et al. Exertional rhabdomyolysis and heat stroke: Beware of volatile anesthetic sedation[J]. World J Crit Care Med, 2017, 6(1):21-27.
- [13] 赵文静, 佟春雨, 程人佳, 等. 1例劳力性热射病致多器官功能衰竭的急救与护理[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(8):173-175.
- [14] Sucholeiki R. Heat stroke[J]. Semin Neurol, 2005, 25(3):307-314.
- [15] 谢院生, 刘晓雷, 陈香美. 横纹肌溶解致急性肾损伤的诊治[J]. 中国血液净化, 2009, 8(3):120-123.
- [16] Nybo L. Exercise and heat stress: cerebral challenges and consequences[J]. Prog Brain Res, 2007, 162:29-43.
- [17] 许景峰, 黄祥. 实用临床药理学[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2008:397.
- [18] 曲彩红, 黎小妍. 伏立康唑与奥美拉唑可能的不良相互作用致肌病及肝功能恶化[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6):374-377.
- [19] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:281-283.
- [20] 刘珏, 汪震. 肺曲霉病合并横纹肌溶解综合症患者的药理学监护[J]. 中国药房, 2016, 27(20):2852-2854.
- [收稿日期] 2017-06-09 [修回日期] 2017-09-11
[本文编辑] 李睿旻

(上接第564页)

提高治疗效果, 与其协同抑制呼吸道炎症反应。

3.2 改善免疫的作用机制 哮喘的发病与辅助性T淋巴细胞反应性增强引起的气道重塑或支气管高反应有关。免疫因子失调是导致哮喘患者临床症状加重、病程持续延长的重要因素^[7]。T淋巴细胞亚群有明显的调节机体免疫的功能。CD4⁺、CD8⁺是与哮喘患者病情进展密切相关的重要免疫因子。有研究^[8]报道, 哮喘患者中血清T淋巴细胞亚群中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著下降, CD8⁺显著上升。有研究^[9]显示, 孟鲁司特用于治疗小儿哮喘可显著提高免疫功能(提高CD3⁺、CD4⁺含量及CD4⁺/CD8⁺水平), 控制炎症症状。这可能与孟鲁司特能够刺激T淋巴细胞亚群的增殖功能继而增加T细胞数量有关。本研究结果显示, 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特能够进一步升高CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平, 降低CD8⁺的水平, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。调节机体免疫功能是治疗哮喘患者的关键, 这提示孟鲁司特能提高哮喘患者的免疫功能, 减轻免疫细胞因子的异常。有研究^[10]报道, 孟鲁司特还可有效控制并降低嗜酸性粒细胞水平, 减少IgE的生物合成量。本研究结果还显示, 孟鲁司特的应用进一步改善了患者的ACT评分, 提高了临床疗效, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示其通过抑制炎症反应, 提高患者的免疫功能, 在一定程度上改善了患者的临床症状, 提高了治疗效果。就不良反应而言, 孟鲁司特的不良反应少, 安全性高, 通常不需要终止治疗。一项大样本临床研究^[11]表明, 孟鲁司特的主要不良事件是头痛和腹痛, 但患者均可耐受。

综上所述, 白三烯拮抗剂在哮喘治疗中能够发挥抗炎和改善免疫功能的作用, 这可能是其提高哮

喘治疗效果的重要机制, 而且其不良反应少, 值得推广应用。

【参考文献】

- [1] Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases[J]. Biochimie, 2012, 94(10):2180-2189.
- [2] Rubini A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(5):315-321.
- [3] 马红梅, 刘香莲. 孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的作用分析[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3):350-352.
- [4] 林江涛, 祝增珠, 王家骥, 等. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8):615-622.
- [5] 李爱华. 舒利迭联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(16):67-68.
- [6] 邓俊, 杨艳, 梁宇佳, 等. 孟鲁司特对哮喘大鼠气道炎症的调控作用及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(24):34-36.
- [7] 姜增凯, 贾萍, 叶晓歌. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子、肺功能、免疫功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(4):49-52.
- [8] 夏玉平, 方圆. 孟鲁司特联合阿奇霉素对支原体肺炎儿童免疫功能及肺功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18):2115-2117.
- [9] 黄艳春, 肖强. 孟鲁司特对哮喘患儿免疫指标及促炎因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(29):3252-3254.
- [10] 吴红祥. 孟鲁司特联合舒利迭对哮喘急性发作期患者疗效及免疫功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5):568-570.
- [11] 孔黎明, 孔金阁. 舒利迭联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿的疗效及其对IL13、IgE的影响[J]. 医学临床研究, 2013, 30(12):2353-2355.

[收稿日期] 2017-06-15 [修回日期] 2017-10-23

[本文编辑] 李睿旻