

〔文章编号〕 1007-0893(2023)05-0070-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.05.022

# 小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘临床疗效

赵帅燕 刘 珊 王 勃

(河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003)

〔摘要〕 目的: 研究小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的临床疗效。方法: 选取河南科技大学第一附属医院 2020 年 1 月至 2022 年 6 月诊治的 90 例哮喘患儿, 采用随机对照方法分为观察组和对照组, 各 45 例。对照组采用孟鲁司特钠治疗, 观察组采用小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗, 比较两组患儿疗效、并发症、肺功能、儿童哮喘控制测试 (C-ACT) 评分、血清炎症因子及 T 淋巴细胞的差异。结果: 观察组患儿治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组患儿消化道症状、肝肾功能损伤、嗜睡及心率失常发生率高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组患儿治疗后用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气量 (FEV1)、呼气流量峰值 (PEF) 及 C-ACT 评分均高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组患儿治疗后血清白三烯 D4 (LTD4) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 小剂量红霉素联合孟鲁司特钠可改善哮喘患儿肺功能及炎症反应状态, 具有高效安全等优点。

〔关键词〕 哮喘; 红霉素; 孟鲁司特钠; 儿童

〔中图分类号〕 R 256.12 〔文献标识码〕 B

## Clinical Effect of Low Dose Erythromycin Combined with Montelukast Sodium on Children with Asthma

ZHAO Shuai-yan, LIU Shan, WANG Bo

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Luoyang 471003)

〔Abstract〕 Objective To study the clinical effect of low dose erythromycin combined with Montelukast sodium on children with asthma. Methods A total of 90 children with asthma diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2020 to June 2022 were selected and divided into an observation group and a control group by randomized control method, with 45 cases in each group. The control group was treated with Montelukast sodium, and the observation group was treated with low-dose erythromycin combined with Montelukast sodium. The differences of efficacy, complications, lung function, childhood asthma control test (C-ACT) score, inflammatory factors and T lymphocytes were compared between the two groups. Results The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of gastrointestinal symptoms, liver and kidney function injury, lethargy and arrhythmia in the observation group were higher than those in the control group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After treatment, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), peak expiratory flow (PEF) and C-ACT score in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Leukotriene D4 (LTD4), tumor necrosis fact- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> in the observation group were lower than those in the control group after treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion Low dose erythromycin combined with Montelukast sodium can improve lung function and inflammatory response in children with asthma, and has the advantages of high efficiency and safety.

〔Keywords〕 Asthma; Erythromycin; Montelukast sodium; Children

儿童支气管哮喘起病急骤, 及时有效的控制症状缓解缺氧状况在其治疗中具有重要作用<sup>[1]</sup>。目前哮喘的治疗药物包括孟鲁司特钠等白三烯受体拮抗剂, 疗效较高但对儿童难治性哮喘效果作用较低<sup>[2]</sup>。红霉素为大环内

酯类抗菌药物, 具有广谱抗菌作用, 有学者将其应用于支气管哮喘的治疗<sup>[3]</sup>, 但在儿童支气管哮喘中尚无相关研究。本研究将小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘, 探讨其疗效、安全性及对炎症因子和 T 淋

〔收稿日期〕 2023-01-18

〔作者简介〕 赵帅燕, 女, 住院医师, 主要研究方向是儿科内分泌。

巴细胞的影响, 结果如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取河南科技大学第一附属医院 2020 年 1 月至 2022 年 6 月诊治的 90 例哮喘患儿, 采用随机对照方法分为观察组和对照组, 各 45 例。对照组男性 25 例, 女性 20 例, 有哮喘病史 30 例, 无哮喘病史 15 例; 观察组男性 23 例, 女性 22 例, 有哮喘病史 32 例, 无哮喘病史 13 例。两组患儿性别、年龄、体质量指数等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 ( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	体质量指数 / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	起病时间 / h
对照组	8.1 ± 1.8	16.3 ± 2.5	1.8 ± 0.5
观察组	7.9 ± 1.6	16.5 ± 2.6	1.9 ± 0.4

#### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 经临床表现及肺功能检测确诊, 符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》中哮喘的诊断标准<sup>[4]</sup>; (2) 近 3 个月内未行糖皮质激素、短效  $\beta_2$ -受体激动剂、红霉素及孟鲁司特钠等治疗; (3) 无红霉素及孟鲁司特钠药物禁忌证; (4) 患儿家属知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并严重心脑血管疾病、自身免疫性疾病及其他病因导致肺疾病等; (2) 合并精神神经疾病; (3) 临床资料不完整。

#### 1.3 方法

对照组患儿给予孟鲁司特钠治疗, 孟鲁司特钠片 (美国 Merck Sharp & Dohme B.V., 国药准字 J20130054) 口服治疗, 即给予孟鲁司特钠咀嚼片  $5 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ,  $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ , 睡前服用。观察组患儿在对照组基础上给予小剂量红霉素治疗, 红霉素肠溶片 (特一药业集团股份有限公司, 国药准字 H44021101) 口服,  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ ,  $3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组患儿均治疗 1 个月。

#### 1.4 观察指标

(1) 疗效: 显效为治疗后患儿咳嗽、喘息等症状消失, 肺功能明显改善; 有效为治疗后患儿临床症状缓解, 肺功能好转; 无效为治疗后患儿症状体征基本无变化<sup>[5]</sup>。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

(2) 并发症发生情况: 比较两组患儿并发症发生率, 包括消化道症状、肝肾功能损伤、嗜睡及心率失常。

(3) 肺功能和儿童哮喘控制测试 (child hood asthma control test, C-ACT) 评分<sup>[6]</sup>: 肺功能指标包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV1)、呼气

流量峰值 (peak expiratory flow, PEF); C-ACT 评分为评分越高表示病情控制越佳; (4) 炎症因子及 T 淋巴细胞: 空腹 8 h 后于次晨取静脉血 20 mL, 其中 10 mL 用于检测 T 淋巴细胞 ( $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ ), 采用流式细胞仪检测。10 mL 全血  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min 后取血清检测炎症因子、白三烯 D4 (leukotriene D4, LTD4) 及肿瘤坏死因子  $-\alpha$  (tumor necrosis factor  $-\alpha$ , TNF  $-\alpha$ ), 检测方法为酶联免疫吸附法。

#### 1.5 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿疗效比较

观察组患儿治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患儿疗效比较 ( $n = 45, \text{例}$ )

组别	显效	有效	无效	总有效率 / %
对照组	22	12	11	75.6
观察组	32	10	3	93.3 <sup>a</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患儿并发症发生情况比较

观察组患儿消化道症状、肝肾功能损伤、嗜睡及心率失常发生率高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患儿并发症发生情况比较 ( $n = 45, n(\%)$ )

组别	消化道症状	肝肾功能损伤	嗜睡	心律失常
对照组	5(11.1)	5(11.1)	3(6.7)	2(4.4)
观察组	7(15.6)	6(13.3)	4(8.9)	3(6.7)

### 2.3 两组患儿治疗前后肺功能及 C-ACT 评分比较

两组患儿治疗后 FVC、FEV1、PEF 及 C-ACT 评分均较治疗前增加, 且观察组患儿治疗后 FVC、FEV1、PEF 及 C-ACT 评分均高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后肺功能及 C-ACT 评分比较

( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	FVC/L	FEV1/L	PEF/L $\cdot \text{s}^{-1}$	C-ACT/分
对照组	治疗前	2.8 ± 0.3	2.3 ± 0.3	5.3 ± 0.6	18.2 ± 2.5
	治疗后	3.1 ± 0.4 <sup>b</sup>	2.7 ± 0.4 <sup>b</sup>	5.9 ± 0.5 <sup>b</sup>	22.4 ± 2.1 <sup>b</sup>
观察组	治疗前	2.7 ± 0.4	2.2 ± 0.3	5.2 ± 0.5	18.1 ± 2.3
	治疗后	3.4 ± 0.5 <sup>bc</sup>	3.1 ± 0.4 <sup>bc</sup>	6.3 ± 0.6 <sup>bc</sup>	24.7 ± 2.4 <sup>bc</sup>

注: FVC — 用力肺活量; FEV1 — 第 1 秒用力呼气量; PEF — 呼气流量峰值; C-ACT — 儿童哮喘控制测试。

与同组治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 两组患儿治疗前后血清炎症因子和 T 淋巴细胞水平比较

两组患儿治疗后血清 LTD4、TNF-α、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>

及 CD8<sup>+</sup> 均较治疗前降低，观察组患儿治疗后血清 LTD4、TNF-α、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 均低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后炎症因子和 T 淋巴细胞水平比较 ( $n = 45, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	LTD4/ng · mL <sup>-1</sup>	TNF-α/pg · mL <sup>-1</sup>	CD3 <sup>+</sup> %	CD4 <sup>+</sup> %	CD8 <sup>+</sup> %
对照组	治疗前	14.1 ± 1.9	11.2 ± 1.8	55.3 ± 2.3	33.9 ± 1.6	17.2 ± 1.4
	治疗后	7.7 ± 1.4 <sup>d</sup>	6.2 ± 1.2 <sup>d</sup>	52.6 ± 2.1 <sup>d</sup>	32.1 ± 1.4 <sup>d</sup>	15.3 ± 1.2 <sup>d</sup>
观察组	治疗前	14.2 ± 1.8	11.4 ± 1.9	55.1 ± 2.2	33.8 ± 1.5	17.1 ± 1.3
	治疗后	6.8 ± 1.2 <sup>de</sup>	5.1 ± 1.1 <sup>de</sup>	50.4 ± 1.5 <sup>de</sup>	30.5 ± 1.1 <sup>de</sup>	14.5 ± 1.1 <sup>de</sup>

注：LTD4—白三烯 D4；TNF-α—肿瘤坏死因子-α。与同组治疗前比较，<sup>d</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘为一种由多种炎症因子和免疫细胞介导的以气道炎症、气道重塑及气道高反应性为特征的炎症性疾病，促炎因子及抑炎因子平衡紊乱参与哮喘的发生、发展及转归<sup>[7]</sup>。研究发现 T 淋巴细胞活化为气道高炎症反应的始动因素，多种炎症因子与免疫细胞相互调节导致免疫紊乱介导气道炎症，目前发现与哮喘相关的炎症因子包括白细胞介素 (interleukin, IL)、白三烯等脂类炎症介质、补体及其他炎症介质<sup>[8]</sup>。白介素为白细胞及淋巴细胞间相互作用的炎症因子，可激活调节免疫细胞并介导 T 细胞及 B 细胞活化，包括 IL-6 等多种 IL 参与哮喘的发病机制<sup>[9]</sup>。TNF-α 主要由单核巨噬细胞及淋巴细胞产生，可调节机体内环境免疫平衡，研究发现哮喘患儿 TNF-α 水平显著升高且与病情严重程度正相关<sup>[10]</sup>。LTD4 为哮喘发病机制中的强效促炎因子，通过多种机制损伤气道诱发气道高炎症反应而产生哮喘，为目前多种药物的治疗靶点<sup>[11]</sup>。本研究中，哮喘患儿血清 LTD4、TNF-α、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 显著升高，证实炎症因子及 T 淋巴细胞在儿童哮喘发病机制中的作用，调控炎症反应及 T 淋巴细胞为儿童哮喘潜在的治疗方法。

基于哮喘和炎症反应的关系，目前的治疗方法主要为糖皮质激素、白三烯受体阻滞剂及短效吸入性 β2 受体激动药，其中糖皮质激素并发症较多而短效吸入性 β2 受体激动药易产生耐药而限制其临床广泛应用，孟鲁司特钠等白三烯受体阻滞剂在哮喘中疗效较高<sup>[12]</sup>。红霉素为广谱抗菌剂，有学者将其联合孟鲁司特钠治疗老年哮喘患者，可提高孟鲁司特钠有效率，但在儿童哮喘中尚无相关研究。本研究将小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘，发现其有效率及对肺功能及炎症因子水平的改善显著高于单纯孟鲁司特钠，对并发症发生率无明显增加，表明小剂量红霉素联合孟鲁司特钠可显著改善哮喘患儿肺功能及炎症反应状态，具有高效安全等优点。

综上所述，小剂量红霉素联合孟鲁司特钠可显著改善哮喘患儿肺功能及炎症反应状态，对并发症无明显增加。但本研究为单中心研究且临床病例较少，小剂量红

霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的疗效及安全性有待于大规模临床实验证实。

〔参考文献〕

- 林东. 维生素 D 联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗儿童支气管哮喘的效果及对睡眠质量的影响 (J). 中国现代药物应用, 2022, 16(23): 7-10.
- 方丽丽, 毛庆东, 孙彦丽, 等. 小儿消积止咳颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察 (J). 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 195-198.
- 李青, 梁宽, 胡梦娇, 等. 小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童难治性哮喘对血清炎症因子及 C-ACT 评分的影响 (J). 海南医学, 2023, 34(4): 529-533.
- 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 (2016 年版) (J). 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- 杨红梅. 布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察 (J). 中国现代药物应用, 2023, 17(2): 133-135.
- 吕升扬, 林荣军, 路玲, 等. 中国改良版呼吸和哮喘控制测试在 5 岁以下儿童哮喘中的应用价值 (J). 青岛大学学报 (医学版), 2020, 56(4): 473-476.
- 王珊珊, 石慧莉, 范海婷, 等. 哮喘相关炎症介质研究现状 (J). 广东医学, 2022, 43(12): 1581-1584.
- Young K, Hyekang K, Seungwon L, et al. Airway G-CSF identifies neutrophilic inflammation and contributes to asthma progression (J). Eur Respir J, 2020, 55(2): 1-12.
- Ioana A, Alexandru L, Catalina C, et al. Advances in allergen immunotherapy for asthma (J). Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020, 20(6): 602-608.
- 迪丽努尔·乌甫尔, 才开·沙热力, 海迪娅·艾尔肯, 等. 支气管哮喘合并抑郁症患儿 IL-17、IL-6、TNF-α、5-HT 变化水平研究 (J). 新疆医科大学学报, 2020, 43(7): 905-908.
- 郭丽, 王娟, 周菁. 沙丁胺醇联合白三烯受体拮抗剂对高龄老年咳嗽性哮喘的疗效及对免疫功能的影响 (J). 国际老年医学杂志, 2022, 43(3): 268-272.
- 杨一民, 洪菲萍, 石慧莉, 等. 白三烯受体拮抗剂治疗支气管哮喘的药物基因组学研究进展 (J). 广西医学, 2022, 44(5): 548-552.