

孟鲁司特治疗儿童支原体肺炎致慢性咳嗽的疗效观察

金海丽, 王孙尧, 梅淑芬, 詹璐

(浙江省中西医结合医院儿科, 浙江 杭州 310003)

【摘要】 目的 观察孟鲁司特治疗儿童支原体感染致慢性咳嗽的临床疗效。方法 选择本院收治的支原体感染后慢性咳嗽的患儿 60 例,按随机原则分为对照组和治疗组,每组 30 例。两组均采用相同的止咳化痰药对症处理。治疗组同时加用孟鲁司特(顺尔宁)睡前口服,每次 1 片(<6 岁用每片 4 mg,≥6 岁用每片 5 mg),每日 1 次,连续服用 4 周。于治疗后 1、2、3、4 周观察咳嗽缓解情况;于治疗后 4 周取静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和白细胞介素-5(IL-5)水平。结果 随着治疗时间的延长,两组咳嗽缓解率均不断增加,且治疗组缓解率明显高于对照组(1 周:60.0%比 20.0%,2 周:83.3%比 33.3%,3 周:90.0%比 53.3%,4 周:93.3%比 66.7%,均 $P < 0.05$)。治疗 4 周后,两组 ECP 水平均明显降低(均 $P < 0.05$),但治疗组治疗后 ECP($\mu\text{g/L}$)水平与对照组比较差异无统计学意义(4.62 ± 1.53 比 4.03 ± 1.12 , $P > 0.05$);对照组 IL-5(ng/L)水平无明显变化($P > 0.05$),治疗组明显下降,且治疗组下降程度较对照组更显著(42.24 ± 9.44 比 61.89 ± 11.67 , $P < 0.05$)。结论 孟鲁司特治疗儿童支原体感染后慢性咳嗽能降低气道炎症,缓解咳嗽症状,缩短病程,疗效肯定,值得临床推广。

【关键词】 孟鲁司特; 支原体; 慢性咳嗽; 嗜酸粒细胞阳离子蛋白; 白细胞介素

An investigation of therapeutic effect of Montelukast on mycoplasma pneumonia induced chronic cough in children JIN Hai-li, WANG Sun-yao, MEI Shu-fen, ZHAN Lu. Paediatric Department, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, Zhejiang, China
Corresponding author: JIN Hai-li, Email: 32049287@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Montelukast on mycoplasma infection induced chronic cough in children. Methods Sixty children with chronic cough after mycoplasma infection were recruited in the study and were randomly divided into control group (30 cases) and treated group (30 cases). Both groups received the same drugs to relieve cough and sputum. Montelukast was exclusively added in the treated group, once a pill/day, the dosage being a 4 mg pill for <6 years and a 5 mg one for ≥ 6 years children. The treatment lasted for 4 weeks. Cough symptom relief was observed 1, 2, 3 and 4 weeks after treatment. The eosinophil cationic protein (ECP) and interleukin-5 (IL-5) levels in venous blood were also determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 4 weeks after treatment. Results With the prolongation of treatment time, cough symptoms were gradually relieved in both groups, and the relief rates were higher in treated group than those in control group (1 week: 60.0% vs. 20.0%, 2 weeks: 83.3% vs. 33.3%, 3 weeks: 90.0% vs. 53.3%, 4 weeks: 93.3% vs. 66.7%, all $P < 0.05$). The ECP ($\mu\text{g/L}$) level in both groups was reduced obviously after 4 weeks (both $P < 0.05$); the difference in the level after treatment between treated group and control group had no statistic significance (4.62 ± 1.53 vs. 4.03 ± 1.12 , $P > 0.05$). The IL-5 (ng/L) level was reduced significantly in treated group ($P < 0.05$), but there was no observable change in control group ($P > 0.05$), the difference between the two groups being significant (42.24 ± 9.44 vs. 61.89 ± 11.67 , $P < 0.05$). Conclusions Montelukast can significantly reduce bronchial inflammation, relieve the cough symptom, and shorten the course of the chronic cough induced by mycoplasma infection in children. Since its therapeutic effect is confirmed, it is worthwhile to be widely used in clinical practice.

【Key words】 Montelukast; Mycoplasma; Chronic cough; Eosinophil cationic protein; Interleukin

肺炎支原体(MP)是儿童肺炎的常见病原,近年来有患病率上升、患病年龄下降的趋势。研究证实由 MP 导致慢性咳嗽的比例有增加之势^[1]。长时间咳嗽会影响患儿的日常生活,增加了家长的焦虑情绪,也导致了抗菌药物的泛滥使用。本院 2010 年 10 月至 2012 年 4 月对收治的支原体肺炎后慢性咳嗽患儿采用口服孟鲁司特治疗,疗效满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择本院收治的确诊为支原体肺炎致慢性咳嗽患儿 60 例,其中男性 38 例,女性 22 例;年龄 2~10 岁,平均(4.25 ± 2.20)岁;病程 1~5 个月,平均(3 ± 2)个月。

入选和排除标准:①诊断均符合《诸福棠实用儿科学》MP 肺炎的标准^[2]和《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)》中儿童慢性咳嗽标准^[3]。②给予大环内酯类抗菌药物治疗 4~6 周,感染症状得到控制,痰细菌培养阴性,实验室检查血象、X 线胸片均无异常。排除其他呼吸系统疾病引起的慢性咳嗽。

按随机原则将患儿分为治疗组和对照组,每组 30 例。两组性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,入选病例和治疗方案均经家长同意。

1.2 治疗方法:两组均采用相同的止咳化痰药对症处理。治疗组同时加服孟鲁司特(默沙东公司生产,商品名:顺尔宁),每次 1 片,每日 1 次,睡前服用, <6 岁者用每片 4 mg, ≥ 6 岁者用每片 5 mg,连续服用 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 咳嗽缓解率:观察治疗后 1、2、3、4 周咳嗽缓解情况,咳嗽缓解标准为无咳嗽或仅有轻度咳嗽,夜间可安睡,遇到外界刺激仅有轻度咳嗽。

1.3.2 嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和白细胞介素-5(IL-5)的检测方法:于治疗前后相应时间点清晨空腹安静状态下取静脉血 3 ml,分离血清,冻存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$,待分批检测 ECP、IL-5 水平。ECP、IL-5 均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定(试剂盒均购自上海麦莎生物公司),将已知浓度的标准品和血清标本同时检测(由酶标仪测定),用标准品的系列浓度与其对应的吸光度(A)值做标准曲线,根据 ECP、IL-5 的标准曲线可获得各血清标本的 ECP、IL-5 含量。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(例)表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后咳嗽缓解率的比较(表 1):两组咳嗽缓解率随着治疗时间延长均不断增加,治疗组各时间点缓解率均明显高于同期对照组(均 $P<0.01$)。

表 1 两组患儿治疗后咳嗽缓解率的比较

组别	例数	咳嗽缓解率[% (例)]			
		1 周	2 周	3 周	4 周
治疗组	30	60.0 (18) ^a	83.3 (25) ^a	90.0 (27) ^a	93.3 (28) ^a
对照组	30	20.0 (6)	33.3 (10)	53.3 (16)	66.7 (20)

注:与对照组比较,^a $P<0.01$

2.2 两组治疗前后 ECP、IL-5 水平变化(表 2):治疗 4 周后,两组 ECP 水平均明显降低(均 $P<0.05$),但两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组 IL-5 水平无明显变化($P>0.05$),治疗组 IL-5 水平明显下降,且治疗组下降程度较对照组更

显著($P<0.05$)。

表 2 两组患儿治疗前后 ECP、IL-5 水平的变化

组别	例数	ECP ($\mu\text{g/L}$)		IL-5 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	17.46 \pm 9.44	4.62 \pm 1.53 ^a	73.03 \pm 13.54	42.24 \pm 9.44 ^{ab}
对照组	30	15.97 \pm 8.76	4.03 \pm 1.12 ^a	67.05 \pm 12.72	61.89 \pm 11.67

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

MP 是儿童肺炎的常见病原体,可以通过飞沫传播,人类普遍易感,高发人群是年长儿童,但其患病年龄有下降趋势^[4]。支原体肺炎占儿童肺炎的 20% 左右,且近年来有上升趋势^[5]。在美国社区获得性肺炎是第 6 位的致死原因,其中不典型病原菌引起高度重视^[6],支原体肺炎在大环内酯类药物的正规治疗下,其发热、肺部体征等临床表现均能得到有效控制,但常有部分患者表现为咳嗽经久不愈,进而转变为慢性咳嗽,考虑其原因:① MP 作为感染原直接损害气道上皮,造成气道上皮细胞坏死、脱落,使存在于上皮内的咳嗽感受器过多暴露,从而增加了咳嗽感受器的敏感性^[7]。② MP 作为致敏原,可导致炎性细胞浸润,细胞因子和炎症介质释放,引起气道慢性炎症和气道高反应性^[8]。因此,仅仅使用止咳化痰药物治疗不能迅速缓解咳嗽症状,治疗的重点应该是降低气道炎症及其气道高反应性。

白细胞三烯在 MP 引起的气道炎症反应中起着重要作用,可促进炎性细胞(如嗜酸粒细胞)和炎症因子的聚集,引起支气管平滑肌收缩、血管通透性增加、黏液分泌物增加等,导致气道炎症和气道高反应,引起咳嗽持续,甚至导致哮喘发生^[9]。孟鲁司特是一种强有效的特异性半胱氨酰白细胞三烯(CysLTs)受体拮抗剂,能有效抑制 CysLTs 与 CysLT1 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性,对多种炎症介质和细胞因子均有不同程度的抑制作用,能有效抑制上述炎症反应的发生,缓解咳嗽症状^[10]。

本研究发现,孟鲁司特治疗 MP 感染后咳嗽,能降低 IL-5 水平,缓解咳嗽症状、缩短病程,特别是在治疗初的前 2 周治疗组较对照组咳嗽缓解率明显增高,推测 MP 在支原体肺炎中不仅是感染原,同时又是致敏原,可以导致多种炎性细胞、炎症因子参与反应,从而引起慢性咳嗽,其慢性咳嗽的机制与哮喘具有相似性,两者参与的炎性细胞及炎症因子亦相似。孟鲁司特治疗哮喘的良好疗效已经得到公认。本研

究再次证实孟鲁司特能够降低 MP 感染后的气道高反应和慢性炎症,从而缓解咳嗽症状、缩短病程。且孟鲁司特服用方便,口感佳,容易被患儿及家长所接受,依从性高,其良好的治疗效果减少了抗菌药物和激素的滥用,减轻了家长的经济负担,改善了患儿的生活质量。本研究尚未发现口服孟鲁司特有副作用。

参考文献

[1] Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30 (12): 1047-1051.
 [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 1204-1205.
 [3] 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. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行). 中华儿科杂志,

2008, 46 (2): 104-107.
 [4] 纪淑萍,任尚申,李晶,等. 大庆地区小儿急性呼吸道感染的病原学研究. *中国危重病急救医学*, 2002, 14 (12): 756.
 [5] 姚艳青,崔红. 小儿肺炎支原体肺炎的中医药研究进展. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31 (10): 1436-1438.
 [6] 李建生. 下呼吸道感染若干问题的思考. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (1): 3-4.
 [7] Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*, 2000, 108 Suppl 4a: 126S-130S.
 [8] Esposito S, Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved?. *Paediatr Drugs*, 2001, 3 (3): 159-168.
 [9] 陈强,何美娟,刘建梅. 白三烯与哮喘关系研究进展. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23 (16): 1284-1286.
 [10] 董琳. 白三烯受体拮抗剂的作用机制及临床应用的研究进展. *中华儿科杂志*, 2005, 43 (4): 266-268.

(收稿日期: 2013-01-14)
 (本文编辑:李银平)

• 病例报告 •

消渴丸致低血糖昏迷 1 例报告

王艳娟

(北京市西城区德胜社区卫生服务中心, 北京 100011)

消渴丸是治疗糖尿病的常用药物,服用不当也会引起不良反应。介绍 1 例服用消渴丸致低血糖昏迷如下。

1 病例资料

患者女性,64 岁,因急性昏迷 1 h 于 2012 年 4 月 13 日来诊,来诊时查体:体温(T) 36.6 ℃,脉搏(P) 96 次/min,呼吸频率(RR) 22 次/min,血压(BP) 130/75 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),昏迷状态,面色苍白,呼吸略促,周身冷汗,两侧瞳孔等大、等圆,直径 2 mm,对光反射略迟钝,两肺呼吸音清,未闻及干/湿啰音,心率(HR) 96 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,肝脾肋下未触及,肠鸣音无亢进,病理反射未引出,双下肢不肿。追问病史,患者既往有糖尿病史 5 年,以前服用二甲双胍治疗,效果不佳,近 10 d 改为服用消渴丸,每次 10 粒,每日 3 次,血糖未监测。即刻测指血糖为 1.9 mmol/L。诊断为低血糖昏迷。立即予以 50% 葡萄糖 60 ml 静脉推注,患者意识渐恢复,自诉无明显不适,静脉补充 10% 葡萄糖维持血糖治疗。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有诊断及治疗方法取得患者家属知情同意。

2 讨论

消渴丸的主要成分是葛根、熟地黄、黄芪、天花粉、玉米须、南五味子、山药、格列本脲,具有滋阴养阴、益气生津和降糖作用,其中格列本脲起主要的降糖作用。格列本脲是第二代磺脲类降血糖药,口服后 2~5 h 血药浓度达峰值,持续作用 24 h,降血糖强度大,半衰期长,但最易发生药物性低血糖反应,故临床使用要谨慎。临床诊断中应注意与脑血管意外的昏迷相鉴别^[1],详细采集病史、及早测定血糖是诊断的关键。

糖尿病低血糖的发生可能与以下因素有关:①老年患者各种器官功能衰退,降糖药(尤其是优降糖)在体内的代谢、分解及排泄能力下降,如服用降糖药物后出现昏迷,应考虑是否为药物性低血糖^[2-3]。②老年患者调节激素分泌的能力差,抵抗低血糖反应的升血糖激素如胰高血糖素、肾上腺素等分泌降低,胰岛素廓清率低,加之老年糖尿病患者常伴心肾功能损害,肾功能不全肾小球滤过率低,均可致降糖药在体内蓄积而发生低血糖^[1,4],特别是在体温升高、各种应激状态及食欲减少的情况下更容易发生低血糖反应,严重者可引起神经系统症状^[5],且糖尿病患者严重的代谢紊乱、昏迷、误吸亦可致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生^[6]。避免药物性低血糖发生,关键在合理用药^[2]。由此提示临床医生和患者注意,应用消渴丸治疗糖尿病时应注意监测血糖,避免低血糖反应的发生^[7]。

参考文献

[1] 朱明辉,陈思祥. 貌似脑血管意外的糖尿病性低血糖昏迷 9 例临床分析. *中国危重病急救医学*, 1994, 6 (2): 126.
 [2] 薛耀明,沈洁. 优降糖的临床合理应用与再评价. *实用糖尿病杂志*, 1998, 1 (2): 14.
 [3] 郑纪红,徐保真,吴仪. 药物性低血糖昏迷的早期诊治. *中国危重病急救医学*, 1995, 7 (3): 170-171.
 [4] 周承书,罗学斌,郑舒拉,等. 糖尿病并发低血糖昏迷 7 例分析. *中国危重病急救医学*, 1994, 6 (2): 114-115.
 [5] 梅凤君,刘青蕊,赵静霞,等. 低血糖引起急性缺血性脑血管病 3 例. *脑与神经疾病杂志*, 1997, 5 (2): 107.
 [6] 王坚,窦京涛,田慧,等. 糖尿病低血糖昏迷致急性呼吸窘迫综合征 2 例. *中国危重病急救医学*, 1997, 9 (9): 569.
 [7] 叶东海,范小平,李波,等. 提高社区医生对糖尿病合并低血糖昏迷的认识. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (2): 111-112.

(收稿日期: 2012-08-22)
 (本文编辑:李银平)