**孟鲁司特钠对多种儿童哮喘的临床应用进展研究**

（天津中医药大学第二附属医院，）

摘要：支气管哮喘是儿童常见的慢性气道炎症疾病，研究发现白三烯受体拮抗剂（LTRAs）能在一定程度上影响和克服哮喘引起的气道受损等问题，近年的临床实践也表明LTRAs可以安全有效的缓解多种儿童支气管哮喘的临床症状。本文就LTRAs药物孟鲁司特钠在多种类型儿童哮喘症状的实践应用和不良反应方面作一综述，为今后治疗儿童哮喘的研究提供文献支持。

关键词：儿童 白三烯受体拮抗剂 孟鲁斯特钠 哮喘

支气管哮喘是由炎性介质、气道结构细胞和细胞因子等介导的气道慢性炎症性疾病，气道炎症细胞积聚、气道高反应性和慢性炎症是哮喘的主要特征，有着多种的临床表现，患儿易受物理、化学、生物等外界环境刺激而出现反复发作的喘气、胸闷、心率不齐、咳嗽、气短等症状[1]。儿童的呼吸系统娇嫩且发育不全更易发生哮喘，影响大约7%的儿童和青少年[2]。白三烯类抗炎拮抗剂药物具有辅助提升儿童呼吸道黏液分泌、促进气道平滑肌收缩、强化血管通透性和呼吸道白细胞活化性等功效，增强气道结构细胞的增殖从而参与气道重塑，对于多种类型的儿童哮喘具有很好的辅助和治疗作用[3]，在儿童哮喘临床诊治上发挥着重要研究意义。

**LTRAs在儿童哮喘中的临床应用实践**

研究明确哮喘与一种称作花生四烯酸代谢的混合物（白三烯LTs）有关，它是引起气道炎症、组织水肿碎屑聚集、腺体肥大引发支气管痉挛的重要原因[4]。赵建平等[5]早在2003年通过对176例轻度儿童哮喘患者服用扎鲁司特（白三烯受体抑制剂）进行观察，发现患者服药一周后，呼吸流量峰值FEV出现明显下降，沙丁胺醇的日吸入量也逐步减少，肺气功能得到明显改善，临床总有效率为86%。李志民等[6]通过60例哮喘患儿服用孟鲁斯特的对比观察得出，孟鲁斯特加用倍氯米松在用药1周后，患儿哮喘发作明显减少，轻度哮喘患儿在3-4周后停用孟鲁斯特直到治疗结束也未见哮喘复发，重度哮喘患儿的频繁痉挛性咳嗽缓解明显，临床效果突出。余冰等[7]研究了在哮喘常规治疗基础上加用孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的临床观察，将48例哮喘患儿分为轻度哮喘组、中度哮喘组和对照组，通过长期观察发现治疗组的临床控制率达24例（75%），肺功能达标率为96.6%，复发率明显低于对照组（P<0.05）未出现哮喘病情恶反弹，白三烯受体拮抗剂抗炎抗哮喘效果明显。

**针对多种儿童哮喘的机制研究**

咳嗽变异性哮喘（CVA） 主要表征为慢持续性干咳的发作类型哮喘，也是典型哮喘的前驱，由多种炎性因子和细胞参与的呼吸道炎症性疾病。受刺激介质释放的半膀氨酸白三烯（LTE4、LTD4、LTC4）促进了呼吸道炎性反应，引发咳嗽受体敏感性增加，支气管粘膜上皮层增厚以及轻微的呼吸道收缩等现象[8]。LTRAs对半胱氨酰白三烯受体有着强烈的靶向性和高度的亲和性，能够快速有效地抑制LTE4、LTD4和LTC4与受体结合，减少气道中嗜酸性细胞的炎症效应，支持气道改善和重构[9]。林育能等[10]对73例CVA患儿按2:1随机分成的治疗组和对照组进行了观察，治疗组在对照组治疗基础上加用孟鲁司特钠，疗程12周疗程后统计发现，治疗组体征缓解所需时间明显较少，咳嗽的恶化和典型哮喘转化率显著下降且无副作用发生。

运动诱发性哮喘（EIA） 主要表征为患儿在剧烈运动后出现急性气道狭窄和气道阻力增高引发的咳嗽、喘息、胸闷和气短等肺功能下降。研究[11]认为EIA与变态反应相关，高通气活动时，干冷空气诱导气道肥大细胞受冷脱颗粒，释放出炎性介质；运动停止后支气管反应性充血和水肿，气道壁受热刺激紧缩阻力加大致喘息胸闷。孙铁英等[12]观察研究了孟鲁司特钠治疗轻中度运动诱发性支气管收缩的案例，证实EIA患者尿液中白三烯代谢物LET4水平明显高于正常范围，通过对30例患儿的对照统计，发现长期服用孟鲁司特钠的EIA患者运动后每秒用力呼气容积（FEV）最低值为（2.3+0.8）L，比较改善率为28%（P<0.01），FEV恢复时间与治疗前比较缩短了（27+49）min（P<0.01），表明作为重要的炎症介质受体拮抗剂，对于治疗缓解和预防运动型哮喘有效。

过敏性哮喘 主要表征为患儿受刺激性慢性干性咳嗽。目前发病机制尚不明确，有研究认为儿童支气管粘膜娇嫩，抵抗外界病菌感染能力低所致，受损支气管上皮暴露了气道迷走神经末梢感受器，在轻微的外界源直接刺激下引起气管紧缩，引起轻度咳嗽[13]。有临床报道表明使用白三烯受体拮抗剂消除气道炎症缓解儿童过敏性哮喘效果明显，王庆贤等[14]通过47例加服孟鲁司特钠咀嚼片的治疗组和45服用安慰咀嚼片的对照组观察分析发现，治疗组在用药期间的临床控制率达97.89%，停药后患儿哮喘缓解情况和肺部喘鸣音消失时间均优于对照组，且各项肺部指标改善显著无复发和不良反应。也有报道采用孟鲁司特钠联合雾化吸入加服治疗，达到快速起效和持续控制的效果，方便使用，儿童依从性好易于接受，值得广泛引用。

感染性哮喘 主要表征为患儿身体乏力、咽痛、咳嗽且反复发作，持续不愈。临床认为[15]支原体病毒感染、细胞因子代谢紊乱，同样会导致呼吸道上皮细胞和黏膜损伤、炎性介质的释放，患儿支气管肺泡灌洗液中炎性细胞增加；同时，支原体感染会诱发哮喘神经机制以及呼吸道高反应性，使患者易发作哮喘。临床上消除病原体感染的同时加服LTRAs，能够快速强效抑制半胱酰胺白三烯受体引发的气道炎症，降低气道高反应。田晓媛等[16]探讨了160例呼吸道感染咳嗽患儿采用孟鲁司特联合雾化治疗效果，药物以颗粒型式吸入，直接作用于呼吸道病变组织，药效快剂量小同时避免了不良反应，儿童接受度高。

阿司匹林性哮喘（AIA） 主要表现为患者对阿司匹林类或其它非甾体类抗炎药（NSAIDs）不耐受而诱发剧烈喘息的特殊性哮喘，国内早期有过3例儿童有相关临床报道[17]。国外研究表明AIA与患者体制、遗传等因素有关，儿童发病虽少，但由于儿童体制娇嫩敏感再加上药物滥用等，药物诱发性哮喘逐渐增多，需要引起重视！

**LTRAs在其他儿童呼吸系统炎症性疾病的临床应用**

白三烯作用于促进炎症细胞在气道聚集并释放毒性蛋白损害上皮细胞和表面粘膜从而重创呼吸系统，因此除哮喘外，与其他呼吸系统炎症性疾病都有密切关系，哮喘患儿多合并有其他呼吸道疾病。谭丽兰等[18]综述了白三烯作为重要的前炎症介质与过敏性鼻炎、毛细支气管炎、上呼吸道感染、肺炎等疾病儿童炎症的作用机理，并提到使用白三烯受体拮抗剂抑制受损细胞合成炎症介质对改善儿童慢性炎症有着重要意义。临床报道有，吴庆莲等[19]通过长期对126例过敏性鼻炎患儿的临床观察中发现，如果单独使用激素类布地奈德喷鼻剂疗效仍不令人满意副作用大，但是通过雾化吸入孟鲁斯特钠后炎症得到明显控制，治疗周期更短。刁锡东等[20]研究证实了肺炎患儿者的支原体感染能够刺激中心粒细胞、单核细胞分泌促炎性细胞因子IL-6、TNF-α和CRP等，并通过90例儿童肺炎感染临床观察统计，说明了孟鲁司特钠在抑制TNF-α分泌，阻断NF-B核见底支气管平滑肌敏感性，增强气管粘膜表面纤毛的摆动和改善肺气功能的疗效。

**LTRAs的临床不良反应**

孟鲁司特钠自上市以来在治疗儿童小窗的临床应用日益广泛，其引发的不良反应报道在国内外也不再少数，加拿大卫生部统计自1997年至2009年共收到与孟鲁司特钠治疗哮儿童喘相关的不良反应报道42例[21]。国内也屡见报道，陈金月等[22]报道1例12岁哮喘女童口服孟鲁司特钠咀嚼片出现每晚多次遗尿现象；柳青等[23]报道1例6岁过敏性咳嗽患儿给予孟鲁司特钠咀嚼片10天后出现耳痛现象；应雅丽等[24]报道1例12个月喘息性支气管炎患儿因给予孟鲁司特钠咀嚼片后出现持续无规律阵发性全身抖动，即停药次日后抖动症状消失。另瑞典一项针对129例妊娠期妇女服用孟鲁司特治疗观察发现，新生婴儿患有先天心脏疾病概率明显偏高，发病率约为2%~5%[25]。因此患儿用药应密切观察，一旦出现不良反应立即停药，保证儿童用药安全。

**总结与展望**

针对多种儿童呼吸系统炎症类疾病治疗的非激素非固醇类抗炎药物中，孟鲁司特钠也是唯一经美国批准应用于12岁以下儿童的白三稀拮抗药物，口服或雾化吸入白三烯类药物比传统糖皮质激素和炎症介质阻释剂治疗的药效要更优越，作为非激素类药物辅助治疗重度哮喘患儿还可以减少了激素类用药对儿童的生长发育影响，易长期使用，值得临床推广。

**【参考文献】**

[1]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南（支气管哮喘的定义，诊断，治疗和管理方案）[J].中华结核和呼吸杂志，2008，2(1):3-13.

[2]Vanden Akker-vanMarleME，BruilJ，Detmar SB.Evaluation of cost of disease:assessing the burden to society of asthma in children in the European Union.Allergy 2005;60:140-9

[3]马胜喜.白三烯受体拮抗剂在支气管哮喘中的应用，医药论坛杂志[J].2008，29(23):51-53.

[4]薛立福.白三烯受体拮抗剂在哮喘治疗中的作用[J].山东医药，1999，20:43-44.

[5]赵建平，李欣，徐顺宝.扎鲁司特治疗哮喘[J].中国新药与临床杂志，2003，21(6):329-331.

[6]李志敏，王伟群.孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘疗效观察[J].儿科药学杂志，2004，03:36-37.

[7]余冰，杨义琼，尹华.孟鲁司特钠辅助治疗儿童支气管哮喘用药临床疗效观察[J].重庆医学，2009，10:1213-1214.

[8]赵一菊，肖正伦.咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].医学综述，2012，13:2067-2069.

[9]郭建萍，吴庆莉，林荣军.孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果[J].青岛大学医学院学报，2012，48(6):511-512.

[10]林育能,李瑾瑛,肖雪葵,孟鲁司特钠治疗和预防73例儿童咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J].河北医学,2006,12(8):790-793.

[11]陈欣,林江涛.运动性哮喘的诊断和治疗[J].实用临床医药杂志,2009,23:7-10

[12]孙铁英,郭岩斐,许小毛,张洪胜,侯军,柯会星,李燕明,方保民,明树红.孟鲁司特钠治疗运动诱发性支气管收缩的临床研究[J].中华结核和呼吸杂志,2005,02:14-18.

[13]朱艳丽.小儿过敏性咳嗽临床治疗分析[J].内蒙古中医药,2013,29:67.

[14]王庆贤.孟鲁司特钠咀嚼片对儿童过敏性哮喘前瞻性研究[J].北华大学学报(自然科学版),2013,03:325-328.

[15]吴宗跃.小儿肺炎支原体感染与哮喘[J].中国实用医药,2014,03:70-71.

[16]田晓媛.用雾化吸入疗法联合孟鲁斯特治疗小儿呼吸道感染性咳嗽的疗效观察[J].当代医药论丛,2015,05:231-232.

[17]杨信礼.儿童阿司匹林性哮喘3例报告[J].实用医学杂志,1991,01:28-29.

[18]谭丽兰,孙萍.白三烯与儿童呼吸系统炎症性疾病的关系[J].江西医学院学报,2009,07:132-133+135.

[19]吴庆莲,舒畅,吴雯,付玉芳.孟鲁斯特钠联合布地奈德治疗儿童过敏性鼻炎的临床效果观察[J].中国伤残医学,2013,01:95-96.

[20]刁锡东,马力.孟鲁斯特钠在儿童肺炎支原体肺炎治疗中的作用[J].中外医疗,2014,14:28-29+32.

[21]美国FDA发布有关孟鲁司特的安全性评估信息[J].中国执业药师，2009，6（4）：13-14.

[22]陈金月,茹爱珍,患儿遗尿与孟鲁司特钠咀嚼片有关［J］.药物不良反应杂志,2007,9(3)：157-165.

[23]柳青,雷招宝. 孟鲁司特钠咀嚼片致耳痛2例[J]. 中国现代应用药学,2013,10:1147.

[24]应雅丽． 顺尔宁致不良反应 1 例报告[J]． 中国中西医结合儿科学，2013，5( 4) : 378．

[25]Kallen B,Otterbald Olausson P,Use of anti-asthmatic drugs duringpregnancy.3 Congenital malformations in the infant[J]. Eur J ClinPharmacol,2007,63(4): 383-388.