

- hypoxia-inducible factor 1 [J]. Cell, 2011, 146(5):772-784
- 6 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12):746-747
- 7 刘大军, 杜威, 刘葵. 来氟米特治疗过敏性紫癜肾炎的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(15):57-61
- 8 周云飞, 刘文虎. 成人紫癜性肾炎患者的免疫状态研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(2C):608-610
- 9 Jen HY, Chuang YH, Lin SC, *et al.* Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011, 22(8):862-868
- 10 Chen O, Zhu XB, Ren H, *et al.* The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(1):67-71
- 11 苗静, 周俊霖, 彭晓杰, 等. 辅助性 T 细胞 17 及白介素-17 在儿童过敏性紫癜的表达及意义[J]. 江西医药, 2014, 49(2):102-104
- 12 Luo Q, Sun Y, Liu W, *et al.* A novel disease-modifying antirheumatic drug, iguratimod, ameliorates murine arthritis by blocking IL-17 signaling, distinct from methotrexate and leflunomide[J]. J Immunol, 2013, 191(10):4969-4978

(收稿日期:2014-05-06)

(修回日期:2014-06-10)

孟鲁司特对儿童鼾症疗效的初步对照研究

闻人亚军 徐 科 柳辉高

摘 要 目的 探讨儿童鼾症的新治疗和解决途径,将孟鲁司特药物治疗与手术治疗进行对比分析。**方法** 选取笔者医院 47 例确诊的鼾症儿童,分为孟鲁司特治疗组($n=26$)和手术方案组($n=21$)。经过 6 个月的治疗,评价所有患者生活质量、PSG 监测情况。**结果** 治疗前后比较,两组鼾症患儿 PSG 各指标与治疗前比较均无统计学差异($P>0.05$),但在睡眠结构、AHI、微觉醒指数、氧减指数和 LSaO₂ 方面有改善趋势($P<0.1$)。两组患儿治疗前后生活质量均有一定程度的改善,如睡眠障碍、身体症状、对监护人的影响和 OSA-18 总评分方面($P<0.05$)。另在改善不佳情绪方面,孟鲁司特组有一定的改善趋势($P<0.1$),而手术治疗无此作用。在睡眠障碍和 OSA-18 总分方面孟鲁司特组略优于手术组。**结论** 孟鲁司特能显著改善生活质量,与手术治疗差异无统计学意义,但更安全更经济。其改善鼻塞鼻涕等相关症状和鼾症可能与控制鼾症患儿腺样体扁桃体大小及抗上呼吸道变态反应抗炎症有关。

关键词 孟鲁司特 儿童鼾症 疗效比较 生活质量

[中图分类号] R766 [文献标识码] A

Primary Comparison Study on the Efficacy of Montelukast for Children with Snoring. Wenren Yajun, Xu Ke, Liu Huigao. Department of ENT, Yuyao Second People's Hospital, Zhejiang 315400, China

Abstract Objective To explore new ways to treat and solve snoring children problem, the montelukast therapy and surgical options were analyzed. **Methods** In our hospital 47 cases diagnosed snoring children screened were divided into montelukast treatment group ($n=26$) and surgical regimen group ($n=21$). After six months of treatment, all patients' quality of life and PSG monitoring were evaluated. **Results** Both groups of children snoring PSG indexes compared with before treatment showed no significant change ($P>0.05$), but the sleep architecture, AHI, arousal index, oxygen desaturation index and LSaO₂ were improved in tendency ($P<0.01$). The quality of life between two groups before and after treatment were improved to some extent, such as sleep disorders, physical symptoms, the impact on the Guardian and OSA-18 total score aspects ($P<0.05$). Another aspect in improving poor mood, montelukast group got improvement trend ($P<0.1$), while no such effect in surgery. In sleep disorders and OSA-18 total score, montelukast group was slightly better. **Conclusion** Montelukast can significantly improve the quality of life, with no difference compared with surgery, but safer and more economical. Its effect on relieving stuffy nose, snoring and other related symptoms might be related to its control on adenoid tonsil size, anti-upper respiratory allergy and anti-inflammatory of snoring children.

Key words Montelukast; Snoring children; Comparison of efficacy; Quality of life

作者单位:315400 浙江省余姚市第二人民医院耳鼻喉科(闻人亚军、徐科);315200 浙江省宁波市镇海龙赛医院耳鼻咽喉科(柳辉高)

孟鲁司特自从作为治疗哮喘的白三烯受体拮抗剂上市以来,在新适应证方面有了新的突破,其在过敏性鼻炎(AR)等方面的作用逐渐被人们接受和学术界认可,国外有研究对所有临床报道进行了再评价,

表明其的确能改善 AR 相关的损伤和风险^[1]。而对于鼻部的另一病症——鼾症,国内却鲜见应用孟鲁司特治疗的相关报道。因此,本研究对孟鲁司特在儿童鼾症方面的治疗效果与手术进行比较分析,衡量利弊,为临床研究及医务工作者提供参考和借鉴。

方法与资料

1. 研究对象:选取 2011 年 5~11 月间来笔者医院耳鼻喉科门诊就诊的儿童 63 例,男性 46 例,女性 17 例,患儿平均年龄 5.8 ± 2.3 岁。普通鼾症的诊断标准^[2]为:经常性打鼾,但无低氧血症即最低血氧饱和度正常 ($\text{LSaO}_2 > 92\%$),且呼吸暂停低通气指数 (AHI) $0 \sim 5$ 次/小时或阻塞性呼吸暂停指数 (OAI) $0 \sim 1$ 次/小时,各指标均在正常范围值以内。随机分为孟鲁司特治疗组 ($n = 33$) 和手术组 ($n = 30$),两组患者在年龄、性别、BMI、病症指征等指标方面均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2. 筛选标准:入选条件:有完备的多导睡眠监测仪 (PSG) 监测数据,完善的就诊登记病例记录,无相关耳鼻喉科或呼吸科手术史。筛除标准:呼吸道相关部位器质性病变或畸形,肌肉神经性问题,心肺功能异常,依从性较差者及未完成相关完整治疗方案者。

3. 评价指标:(1)OSA-18 生活质量调查表^[3]:主要向患儿家长调查相关的生活质量情况,主要从 5 个角度进行评估:①睡眠质量:有无鼾声、气喘或窒息、不安多动或频繁觉醒;②身体状况:鼻塞、张口呼吸、常有流涕等感冒症状或上呼吸道感染、吐咽困难等;③情绪:情绪多变或易怒、有攻击性或多动行为等;④白天状态:嗜睡、打盹过多、注意力不集中、早起困难等;⑤对监护人影响:是否担心患儿健康、是否影响监

护人工作及是否有焦虑等问题。所有症状或问题按频率和严重程度分为 1~7 级:全无 1 分,极少见 2 分,偶尔 3 分,有时 4 分,常有 5 分,多半 6 分,总有 7 分。评分越高,表明鼾症和上气道问题越严重。(2)采用多导 (16 通道) 生理记录仪 (MP150 型号,美国 Biopac 公司):同步记录睡眠效率、睡眠结构、OAI、AHI、微觉醒指数、氧减指数和 LSaO_2 等。

4. 治疗方法:孟鲁司特组给药剂量:2~5 岁为 4mg/d,6~13 岁为 5mg/d,每天睡前服用 1 次,治疗周期为 3 个月。手术组采用全身麻醉下鼻内镜下扁桃体切除并依据患者情况经口插管切除腺样体,止血并拔管留院观察直至康复。住院期间给予低通气吸氧至少 4h,术后 3 天予抗生素并给予流食喂养。监测患儿各种不良反应情况,及时记录和做相应处理。

5. 指标评价标准:3 个月后,随访记录和比较分析所有患者治疗前后生活质量 OSA-18 量表 (睡眠障碍、情绪、身体症状、白天状态和对监护人的影响)、PSG 监测 (睡眠效率、睡眠结构、OAI、AHI、微觉醒指数、氧减指数和 LSaO_2) 等指标情况。

6. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 版统计软件,所有数值均以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达,治疗前后组内比较行配对 t 检验,组间行独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,详见表 1。

结 果

1. PSG 监测指标:两组鼾症患儿经各自方案治疗后,PSG 各指标与治疗前比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。但两组患者在睡眠结构、AHI、微觉醒指数、氧减指数和 LSaO_2 方面有改善趋势 ($P < 0.1$)。组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后 PSG 睡眠指标情况比较

指标	孟鲁司特组		手术组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
睡眠效率 (%)	85.2 ± 8.3	86.3 ± 6.1	86.1 ± 6.4	86.3 ± 7.8
REM 期比例 (%)	14.1 ± 5.2	12.4 ± 7.8	13.2 ± 5.6	11.4 ± 8.6
S ₁ 期比例 (%)	7.4 ± 2.5	$6.4 \pm 2.8^*$	7.8 ± 2.6	$6.5 \pm 2.8^*$
S ₂ 期比例 (%)	46.1 ± 4.8	45.7 ± 6.5	47.0 ± 11.2	45.9 ± 10.7
SWM 期比例 (%)	27.1 ± 6.3	$30.9 \pm 7.1^*$	27.8 ± 9.8	31.1 ± 8.6
OAI	0.33 ± 0.4	0.24 ± 0.3	0.28 ± 0.2	0.21 ± 0.3
AHI	1.9 ± 1.0	$1.4 \pm 1.3^*$	1.6 ± 1.2	$1.3 \pm 1.4^*$
微觉醒指数	4.6 ± 2.2	$4.0 \pm 2.9^*$	4.1 ± 2.1	$3.7 \pm 3.8^*$
氧减指数	0.6 ± 0.7	$0.5 \pm 0.8^*$	0.6 ± 0.8	$0.5 \pm 0.8^*$
LSaO_2	95.1 ± 2.0	$96.8 \pm 1.9^*$	95.5 ± 2.2	$96.6 \pm 1.4^*$

组内治疗前后比较, * $P < 0.1$

2. OSA-18 生活质量调查结果:两组患儿治疗前后生活质量均有一定程度的改善,如睡眠障碍、身体症状、对监护人的影响和 OSA-18 总评分方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另在改善不佳情绪方面,

孟鲁司特组有一定的改善趋势 ($P < 0.1$),而手术治疗无此作用。组间比较表明,在睡眠障碍和 OSA-18 总分方面孟鲁司特组有优于手术组的趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患儿生活质量 OSA-18 的比较分析

指标	孟鲁司特组		手术组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
睡眠障碍	12.5±5.1	7.3±2.7**	12.9±5.1	8.2±3.0**△
身体症状	10.8±2.7	7.5±3.2**	11.7±4.3	8.1±3.2**
情绪不佳	5.1±2.2	4.4±1.5*	5.4±3.1	4.8±2.4
白天功能	6.6±4.1	5.8±3.3	7.1±3.4	6.2±3.0
对监护人影响	9.4±3.2	6.8±2.9**	10.1±4.4	6.7±3.0**
OSA-18 总评分	44.4±5.6	31.8±4.1**	47.2±9.6	34.0±6.7**△

组内治疗前后比较,* $P<0.1$,** $P<0.05$;组间比较,△ $P<0.1$

讨 论

扁桃体腺样体切除手术是目前较为公认的儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)治疗手段,而对于普通鼾症亦常作为临床可选方案之一,通常视患儿症状严重程度及征询患儿监护人意见而定。由于鼾症及 OSAHS 被认为对儿童身心发育,尤其是大脑中枢神经发育及生长激素水平等多方面多器官系统有一定影响,因此关注和寻求安全有效的治疗途径非常重要^[4]。而 OSA-18 生活质量调查表亦为临床应用中可信度及有效程度较高的一种问卷调查形式^[5]。它能更全面的观察和评价 PSG 监测以外的健康状况及治疗作用。目前国内有关孟鲁司特应用于鼾症及 OSAHS 治疗的临床研究尚属空白,而国外已有相关的一些研究报告,如 2008 年加拿大研究人员试图探寻超越针对患儿阻塞性睡眠呼吸紊乱疾病的扁桃体切除术治疗的新方案,对于是否可用孟鲁司特等白三烯受体拮抗剂药物取代现有治疗方案进行了论述^[6]。2009 年有体外研究表明,白三烯途径与扁桃体细胞增殖相关的儿童 OSAHS 的发病机制有密切关联^[7,8]。从而为使用白三烯受体拮抗剂治疗患儿鼾症及 OSAHS 提供了理论依据。2012 年以色列的有关临床医生就孟鲁司特在临床上治疗阻塞性睡眠呼吸暂停患儿的疗效进行了双盲随机临床对照试验,表明经过孟鲁司特 12 周的治疗后,轻中度患儿的症状得到明显改善,腺样体大小也得到有效控制^[9]。为鼾症及 OSAHS 患儿的临床治疗开辟了新的途径和重大借鉴意义。

本研究通过对孟鲁司特药物治疗与手术治疗效果的观察比较,发现在 PSG 监测方面,两组患者在睡眠结构、AHI、微觉醒指数、氧减指数和 L_{SaO₂} 方面有改善趋势($P<0.1$)。组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。而在生活质量 OSA-18 得分方面,两组患儿治疗前后生活质量均有一定程度的改善,如睡眠

障碍、身体症状、对监护人的影响和 OSA-18 总评分方面($P<0.05$)。另在改善不佳情绪方面,孟鲁司特组有一定的改善趋势($P<0.1$),而手术无此作用。组间比较表明,在睡眠障碍和 OSA-18 总分方面孟鲁司特组有优于手术组的趋势,但无统计学差异($P<0.1$)。另外,手术治疗后 1 周内患者较易出现局部出血、疼痛、呕吐、厌食等短期不良反应,虽然术后长期并发症较为罕见,但仍有万分之一的病死率风险,不容忽视^[10]。而孟鲁司特药物治疗却较为安全,对于儿童长期服用亦无明显不良反应,是鼾症患儿较为安全有效的一种治疗手段。依据相关文献和本研究结果推测,孟鲁司特可能是通过控制鼾症患儿腺样体扁桃体大小,对变态反应有一定抑制和对上呼吸道引发的炎症也有一定作用,从而改善鼻塞鼻涕等相关症状,最终减少鼾症的不良影响。

参考文献

- 1 Rachelefsky G, Farrar JR. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children[J]. JAMA Pediatr, 2013, 167(4): 380-386
- 2 Sheldon SH. Evaluating, diagnosing, and treating sleep disorders[J]. Pediatr Ann,2008, 37(7): 449-451
- 3 Franco RA Jr, Rosenfeld RM, Rao M. First place - resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2000, 123(1 Pt 1): 9-16
- 4 蔡晓红,李秀翠,李美丽,等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征多系统影响的研究[J]. 中华儿科杂志,2012, 50(2): 93-97
- 5 De Serres LM, Derkay C, Sie K, et al. Impact of adenotonsillectomy on quality of life in children with obstructive sleep disorders[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2002, 128(5): 489-496
- 6 Praud JP, Dorion D. Obstructive sleep disordered breathing in children: beyond adenotonsillectomy[J]. Pediatr Pulmonol,2008, 43(9): 837-843
- 7 Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish - Gozal L, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea[J]. Chest,2009, 135(5): 1142-1149
- 8 Kuhle S, Urschitz MS. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (1): CD007074
- 9 Goldbart AD, Greenberg - Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Pediatrics,2012, 130(3): e575-e580
- 10 Richter GT, Bower CM. Cervical complications following routine tonsillectomy and adenoidectomy[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg,2006, 14(6): 375-380

(收稿日期:2013-10-10)
(修回日期:2013-10-19)