

【临床研究】

指南主张对中、重度 COPD 患者联合吸入糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂,以降低局部炎症反应,改善肺功能^[3]。本研究旨在观察布地奈德联合福莫特罗治疗 COPD 患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在咸宁市中心医院呼吸内科住院治疗的 COPD 患者,病例纳入标准:(1)诊断符合 COPD 诊治指南(2007 年修订版)^[4];(2)肺功能分级为中、重度者;(3)所有患者均签署知情同意书,且本研究通过医院伦理委员会批准。排除标准:(1)有糖皮质激素使用禁忌证者;(2)合并严重全身性疾病、精神障碍性疾病者;(3)妊娠期与哺乳期妇女;(4)不能坚持治疗或随访者。共纳入患者 92 例,根据治疗方法分为观察组和对照组,每组 46 例。观察组:男 31 例,女 15 例;年龄 49~72 岁,平均(59.67±7.28)岁;病程 5~18 a,平均(10.58±2.42)a。对照组:男 30 例,女 16 例;年龄 50~73 岁,平均(61.64±7.38)岁;病程 5~19 a,平均(10.79±2.67)a。2 组患者性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均给予 COPD 常规治疗,包括平喘、化痰、氧气吸入等,急性加重期给予 β_2 受体激动剂和布地奈德雾化吸入。治疗 7 d 待患者临床症状稳定后,对照组患者给予富马酸福莫特罗粉吸入剂(江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H20103179)4.5~9.0 μg 吸入,每日 1~2 次,治疗 60 d;观察组患者给予布地奈德联合福莫特罗治疗,布地奈德粉吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB,注册证号 H20130322)2 吸,每日 2 次,治疗 60 d;富马酸福莫特罗粉吸入剂使用方法同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 免疫功能 分别于治疗前及疗程结束后抽取患者外周静脉血 2 mL,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)、白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)水平。应用上海西唐生物科技有限公司提供的 ELISA 试剂盒,并严格按说明书进行操作。

1.3.2 肺功能 分别于治疗前及疗程结束后测定 2 组患者血气分析指标,包括 1 秒钟用力呼气量

(forced expiratory volume in one second,FEV1)、FEV1 与用力肺活量(forced vital capacity,FVC)比值(FEV1/FVC)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen in artery,PaO₂)及动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in artery,PaCO₂)。应用德国耶格公司 Jaeger 肺功能检测仪,由专人进行肺功能检测。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平比较

结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组患者血清 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平均显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后观察组患者 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平显著低于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组患者血清 TNF- α 、ICAM-1 及 IL-8 水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of serum TNF- α ,ICAM-1 and IL-8 between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	ICAM-1/ ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-8/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	46			
治疗前		8.12±1.28	68.78±7.76	20.32±3.14
治疗后		6.46±0.76 ^a	60.59±6.83 ^a	15.35±2.02 ^a
观察组	46			
治疗前		8.08±1.22	69.38±7.37	21.03±3.16
治疗后		5.32±0.85 ^{ab}	54.27±5.79 ^{ab}	12.17±1.67 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者肺功能比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者 FEV1、FEV1/FVC、PaO₂、PaCO₂ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组患者肺功能均有明显改善,观察组患者 FEV1、FEV1/FVC、PaO₂ 显著高于对照组($P<0.05$),PaCO₂ 显著低于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组患者肺功能比较
Tab.2 Comparison of the lung function of patients between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1/L	FEV1/FVC/%	PaO ₂ /kPa	PaCO ₂ /kPa
对照组	46				
治疗前		1.58±0.30	34.11±4.18	8.58±1.19	8.16±0.41
治疗后		1.65±0.39 ^a	47.69±4.20 ^a	10.08±1.31 ^a	7.23±1.22 ^a
观察组	46				
治疗前		1.57±0.24	33.39±4.19	8.60±1.09	8.20±0.19
治疗后		2.86±0.29 ^{ab}	56.18±5.96 ^{ab}	11.28±1.51 ^{ab}	6.82±1.08 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 。

3 讨论

COPD 是一种呼气障碍性疾病,临床表现为进行性的呼气性呼吸困难,疾病反复发作,迁延不愈,最终患者可因呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭导致死亡。治疗 COPD 重在减轻呼吸道高反应性,控制急性发作次数,改善肺功能及预后,提高患者生活质量^[5]

中、重度 COPD 患者的临床治疗一般应用吸入糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂。布地奈德是临床治疗 COPD 的常用糖皮质激素药物^[6],通过抑制呼吸道炎症介质的释放,减轻呼吸道水肿,减少慢性炎症刺激引起的黏液分泌,缓解呼吸道痉挛及狭窄,有利于呼吸道通畅^[7-8]。福莫特罗是长效 β_2 受体激动剂,能增加糖皮质激素受体的亲和力。二者联合能发挥协同及促进作用,布地奈德吸入后在发挥呼吸道抗炎作用的同时,上调 β_2 受体激动剂的敏感性;福莫特罗扩张支气管,降低呼吸道高反应性,促进呼吸道畅通,提高呼气峰流速值,改善患者肺功能。本研究结果显示,治疗后 2 组患者肺功能均有明显改善,观察组患者肺功能改善显著优于对照组,提示布地奈德联合福莫特罗治疗能显著改善 COPD 患者的肺功能。

COPD 是一种呼吸道慢性炎症性疾病,患者呼吸道在慢性炎症刺激下,释放大量的 TNF- α ,TNF- α 是强有力的致炎因子,能增加炎症刺激反应,加重呼吸道炎症反应^[9]。ICAM 是参与细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用的一类膜表面糖蛋白分子,以受体-配体结合的形式发挥作用^[10]。ICAM-1 作用于呼吸道细胞外基质,增加呼吸道壁细胞外基质降解程度,促使炎性细胞游出,从而加重呼吸道炎症反应^[11]。IL-8 参与机体免疫反应的中心环节,能增加呼吸道分泌,加重 COPD 患者呼吸道高反应性^[12]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者血清 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平均显著低于治疗前,观察组患者 TNF- α 、ICAM-1、IL-8 水平显著低于对照组。国内外学者也有类似的文献报道^[13-14]。提示布地奈德联合福莫特罗治疗能降低 COPD 患者炎症反应,提高患者免疫功能。

综上所述,布地奈德联合福莫特罗治疗可显著减轻 COPD 患者的炎症反应,提高其免疫功能;并可降低 COPD 患者呼吸道高反应性,促进气体交换及血氧供应,改善 COPD 患者肺功能。

参考文献:

- [1] 李伟杰,罗瑞峰,谢梓正. 社区中重度 COPD 稳定期患者不同治疗方案的临床对照研究[J]. 中华全科医学,2014,12(4): 585-586,597.
- [2] Eagan T M, Aukrust P, Ueland T, et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010,36(5):1027-1033.
- [3] 柳涛,蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):1-12.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [5] 程磷令,刘雅雅,苏柱泉,等. 糖皮质激素改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响因素的分析[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(13):980-983.
- [6] 刘鹏珍,宋春钰,刘艳芹. 噻托溴铵联合信必可都保吸入剂治疗 COPD 稳定期的疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2013,18(3): 544-544.
- [7] Von Scheele I, Larsson K, Palmberg L. Budesonide enhances Toll-like receptor 2 expression in activated bronchial epithelial cells[J]. *Inhal Toxicol*, 2010,22(6):493-499.
- [8] Crisafulli E, Menendez R, Huerta A, et al. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD[J]. *Chest*, 2013,143(4):1009-1017.
- [9] 晏路标,韩树萍,储晓彬,等. 布地奈德联合肺表面活性物质对机械通气极低出生体质量儿脑损伤的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(6):419-423.
- [10] 李静,葛心,马建民,等. 特发性眼眶炎性假瘤患者血清细胞间黏附分子-1 水平及其临床意义[J]. 眼科新进展,2015,35(1):39-41.
- [11] McGrath-Morrow S A, Lauer T, Collaco J M, et al. Neonatal hyperoxia contributes additively to cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease changes in adult mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011,45(3):610-616.
- [12] 朱木林,袁云华,邓巍,等. 慢性阻塞性肺疾病合并外周骨骼肌功能障碍患者炎症因子和代谢水平及线粒体功能的变化[J]. 新乡医学院学报,2015,32(5):412-414,418.
- [13] Barker B L, Halder K, Patel H, et al. Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations[J]. *Chest*, 2015,147(1):46-55.
- [14] 杜雪霞,吴明清,陈小龙,等. 布地奈德联合福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对炎症递质的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(2):38-41.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)