

### 【临床研究】

**作者简介:**姚丽霞(1973-),女,湖北武汉人,硕士,副主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病及重症肺炎等呼吸系统疾病。

支气管哮喘是一种常见的呼吸道慢性炎症性疾病。老年人是哮喘的高发人群,目前我国老年人哮喘的发病率为 3% ~ 10%,且呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。研究发现,哮喘可能由多种细胞因子及炎症递质共同作用导致,辅助性 T 淋巴细胞(helper T cell 1,Th1)/Th2 的失衡可能是哮喘发病的重要机制<sup>[2]</sup>。糖皮质激素是最有效的抗变态反应性炎症药物,能有效控制哮喘症状,是目前治疗哮喘最有效的方法之一<sup>[3]</sup>。但糖皮质激素治疗哮喘的机制与 Th1/Th2 间关系的研究尚少。作者通过分析老年哮喘患者细胞因子白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)及  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平的变化,探讨布地奈德雾化吸入治疗老年哮喘的机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2014 年 4 月武汉市东西湖区人民医院收治的老年哮喘患者 166 例,均符合《支气管哮喘防治指南》中老年哮喘的诊断标准<sup>[4]</sup>。入选标准:(1)符合诊断标准;(2)年龄 > 60 岁;(3)近 4 周末使用其他药物治疗。同时排除合并有严重并发症及心、肝、肾疾病和恶性病变的病例。入选病例分为观察组和对照组,每组 83 例。对照组:男 39 例,女 44 例,年龄 61 ~ 80 岁,平均(67.4 ± 8.6)岁;观察组:男 40 例,女 43 例,年龄 60 ~ 79 岁,平均(67.2 ± 7.8)岁;2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究获得患者或家属的知情同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者给予吸氧、化痰、抗感染以及静脉注射氨茶碱等对症治疗;观察组患者在对对照组治疗基础上给予布地奈德(阿斯利康制药有限公司,国药准字 JX20010140)0.5 mg + 2 mL 生理盐水置雾化吸入器吸入治疗,患者平静呼吸,吸入时氧流量控制在 4 ~ 8 L · min<sup>-1</sup>,每日 2 次,每次 4 mL,吸药后漱口,2 组患者均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标 肺功能指标:峰值呼气流速(peak expiratory flow, PEF)、第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)变化;采用免疫比浊法检测 2 组患者外周血血清 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 及 Th2 细胞因子 IL-5 水平变化;并观察临床症状(asthma control test, ACT)评分和生活质量(St. georges respiratory questionnaire, SGRQ)评分及不良反应。

1.4 评价标准 ACT 评分标准<sup>[5]</sup>:0 分:无任何不适;1 分:轻度症状,但不影响日常生活;2 分:中度症状,日常生活受限;3 分:症状严重,影响日常生活。

SGRQ 评分分值为 0 ~ 100 分,评分越低,生活质量越高<sup>[6]</sup>。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后肺功能指标变化 结果见表 1。2 组患者治疗前 PEF、FEV1 及 FEV1/FVC 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组患者 PEF、FEV1 及 FEV1/FVC 均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),且观察组患者治疗后 PEF、FEV1 及 FEV1/FVC 显著高于对照组( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组患者治疗前后肺功能指标变化比较  
Tab. 1 Comparison of pulmonary function between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FEV/%	FEV1/FVC/%	PEF/(L · min <sup>-1</sup> )
对照组	83			
治疗前		51.20 ± 7.80	53.40 ± 7.50	55.58 ± 7.62
治疗后		66.48 ± 8.92 <sup>a</sup>	66.00 ± 7.10 <sup>a</sup>	69.93 ± 7.97 <sup>a</sup>
观察组	83			
治疗前		50.84 ± 7.96	54.11 ± 7.49	54.79 ± 7.81
治疗后		80.51 ± 9.49 <sup>ab</sup>	79.74 ± 8.56 <sup>ab</sup>	80.84 ± 8.26 <sup>ab</sup>

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

2.2 2 组患者治疗前后血清 IL-2、IL-5 及 IFN- $\gamma$  水平变化 结果见表 2。2 组患者治疗前血清 IL-2、IL-5 及 IFN- $\gamma$  水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平较治疗前均显著升高( $P < 0.05$ ),且观察组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平显著高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后 2 组患者血清 IL-5 水平较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组患者血清 IL-5 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组患者治疗前后血清 IL-2、IL-5 及 IFN- $\gamma$  水平变化比较  
Tab. 2 Comparison of the changes of IL-2, IL-5 and IFN- $\gamma$  between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-2/(ng · L <sup>-1</sup> )	IL-5/(ng · L <sup>-1</sup> )	IFN- $\gamma$ /(ng · L <sup>-1</sup> )
对照组	83			
治疗前		29.50 ± 10.02	83.79 ± 14.01	1.54 ± 0.36
治疗后		36.11 ± 11.09 <sup>a</sup>	67.94 ± 12.26 <sup>a</sup>	2.05 ± 0.35 <sup>a</sup>
观察组	83			
治疗前		30.01 ± 10.69	84.02 ± 14.38	1.57 ± 0.33
治疗后		46.23 ± 12.85 <sup>ab</sup>	59.77 ± 11.83 <sup>ab</sup>	2.51 ± 0.39 <sup>ab</sup>

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

2.3 2 组患者治疗前后 ACT 和 SGRQ 评分比较 结果见表 3。2 组患者治疗前 ACT 和 SGRQ 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组患者 ACT 和 SGRQ 评分较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组患者 ACT 和 SGRQ 评分显著低于

对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组患者治疗前后ACT和SGRQ评分比较

Tab.3 Comparison of the changes of ACT and SGRQ scores between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ACT 评分	SGRQ 评分
对照组	83		
治疗前		5.11 ± 1.39	53.22 ± 7.50
治疗后		1.62 ± 0.58 <sup>a</sup>	46.56 ± 6.34 <sup>a</sup>
观察组	83		
治疗前		5.20 ± 1.40	54.11 ± 7.49
治疗后		0.53 ± 0.37 <sup>ab</sup>	32.29 ± 5.71 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 2组患者不良反应比较** 观察组患者出现失眠、恶心呕吐、心律失常各1例,不良反应发生率为3.61%(3/83);对照组患者出现失眠2例,恶心呕吐、心律失常各1例,不良反应发生率为4.82%(4/83);2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

老年人哮喘的发病率较高,如诊治不当可危及生命。近年来有研究发现,哮喘主要是由T淋巴细胞、肥大细胞及嗜酸性粒细胞等多种细胞共同参与的呼吸道慢性炎症性疾病,其中T淋巴细胞与哮喘患者炎症存在较为密切的联系<sup>[7]</sup>。

目前,临床治疗哮喘最有效的方法是给予糖皮质激素<sup>[8]</sup>。雾化吸入糖皮质激素能够使靶细胞维持较高药物浓度,且其使用剂量较少,能够减少甚至避免全身性不良反应的发生。布地奈德是一种对局部具有高效抗炎作用的糖皮质激素,其能够增强平滑肌细胞溶酶体膜及内皮细胞的稳定性,抑制免疫反应,有效降低抗体的合成,减少组胺等过敏活性介质的释放,且能够使抗原结合抗体时激发的酶促过程减轻,对支气管收缩物质的合成及释放起到一定的抑制作用,进而使平滑肌的收缩反应减轻。本研究结果发现,2组患者治疗后肺功能指标PEF、FEV1水平及FEV1/FVC均显著改善,ACT和SGRQ评分显著降低,且观察组患者PEF、FEV1水平及FEV1/FVC均较对照组升高,ACT和SGRQ评分较对照组显著降低,2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示常规对症治疗基础上雾化吸入布地奈德能够显著提高患者肺功能,改善生活质量,这与晏路标等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。

近年来,大量研究表明,T淋巴细胞中的Th1/Th2亚型的因子水平失衡是导致哮喘疾病发作的重要机制,表现为对哮喘具有负向调节作用的Th1细胞分泌的IL-2和IFN-γ减少,对哮喘具有正向调节作用的Th2细胞分泌的IL-5增加<sup>[9-11]</sup>。IL-5是哮喘炎症中关键的调节因子,其协调IL-4促进B细胞生

成IgE,IL-5是IFN-γ分泌和Th0和Th1细胞分化强有力的诱导剂,可促进IFN-γ等Th1细胞因子表达,纠正Th1/Th2的失衡,正常情况下Th1/Th2细胞因子互相依存和制约,保持动态平衡<sup>[12]</sup>,当哮喘发生时,Th1/Th2间的平衡即被打破。本研究结果显示,观察组患者血清IL-2和IFN-γ水平均较治疗前显著升高,且显著高于对照组,而IL-5水平较治疗前显著降低,且显著低于对照组。这可能与布地奈德能纠正哮喘患者Th1/Th2的失衡,降低过敏原导致的呼吸道高反应性和嗜酸性粒细胞的浸润,减轻哮喘病理生理改变有关。

综上所述,作者认为常规对症治疗基础上雾化吸入布地奈德能够显著提高患者肺功能,改善生活质量。

### 参考文献:

[1] 曾霞,陈实,王灵. 丙酸氟替卡松吸入治疗儿童哮喘96例临床分析[J]. 海南医学,2013,24(7):1056-1057.

[2] LIU M,LIU K,ZHU N,et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment[J]. *Mediators Inflamm*,2012,20(3):403-405.

[3] 李玲,苟洪波,亚娜,等. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J]. 重庆医学,2013,42(34):4198-4199.

[4] 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/OL]. 中华哮喘杂志(电子版),2008,2(1):3-13. DOI:10.3969/j.issn.1674-3911.2008.01.002.

[5] 丁春梅,胡承平,熊翔凤,等. 不同剂量糖皮质激素治疗老年哮喘急性发作的对比研究[J]. 现代生物医学进展,2012,18(12):3529-3531.

[6] 方桂桔,焦维克,薛青,等. 支气管哮喘未控制患者生活质量与肺功能及情绪因素相关性分析[J/OL]. 中华哮喘杂志:电子版,2013,7(2):32-34. DOI:10.3969/j.issn.1674-3911.2013.01.006.

[7] 黄琳惠,黄奕江,蔡兴俊,等. 支气管哮喘小鼠外周血CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞群和CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T细胞群作用机制研究[J]. 海南医学,2013,24(18):2658-2660.

[8] 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.

[9] TAKEMURA M,NIIMI A,MATSUMOTO H,et al. Clinical,physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma[J]. *Respiration*,2012,83(4):308-315.

[10] 韩锋,陆小霞,王莹,等. T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 mRNA表达在支气管哮喘中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(21):1614-1617.

[11] 徐艳娜,顾剑华,李永莲,等. 反复喘息婴幼儿维生素D<sub>3</sub>水平及与Th1/Th2细胞平衡变化的相关性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(4):264-266.

[12] 付燕,高晓唯,王梦斐,等. 未成熟树突状细胞诱导Th1/Th2偏移抑制大鼠高内角膜移植排斥反应的实验研究[J]. 眼科新进展,2015,33(3):220-224.