

本文引用:王运. 布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的效果及其对患者肺功能和炎性递质的影响[J]. 新乡医学院学报,2017,34(10):932-935. DOI:10.7683/xxxyxb. 2017. 10. 017.

【临床研究】

布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的效果及其对患者肺功能和炎性递质的影响

王 运
(驻马店市中心医院呼吸与危重症科,河南 驻马店 463000)

摘要: **目的** 探讨布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的效果及其对患者肺功能和炎性递质的影响。**方法** 抽取2015年1月至2016年1月驻马店中心医院收治的96例COPD患者,根据用药方案分为对照组($n=48$)和观察组($n=48$)。对照组患者给予布地奈德吸入治疗,每次1吸,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予福莫特罗雾化吸入,每次4.5 μg ,每日3次;2组患者均持续治疗3个月。观察2组患者临床疗效、不良反应发生率,比较2组患者治疗前后1 s用力呼气容积(FEV1)、FEV1与用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)、FEV1占预测值百分比(FEV1%)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、动脉血氧分压(PaO_2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-8(IL-8)水平的差异。**结果** 治疗前2组患者FEV1、FEV1/FVC、FEV1%、 PaCO_2 、 PaO_2 、TNF- α 、IL-8水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组患者治疗后FEV1、 PaO_2 显著高于治疗前($P<0.05$), PaCO_2 、TNF- α 、IL-8水平显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组患者FEV1、 PaO_2 水平显著高于对照组($P<0.05$),FEV1/FVC、FEV1%、 PaCO_2 、TNF- α 、IL-8水平显著低于对照组($P<0.05$)。观察组患者治疗总有效率(95.83%)显著高于对照组(77.08%)($\chi^2=7.207, P<0.05$);观察组患者不良反应发生率(8.33%)与对照组(10.42%)比较差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P>0.05$)。**结论** 布地奈德联合福莫特罗治疗COPD患者疗效确切,可有效改善患者肺部功能,减少炎性因子释放量,且不增加不良反应发生率,具有一定安全性。

关键词: 布地奈德;福莫特罗;慢性阻塞性肺疾病;肺功能;炎性递质
中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)10-0932-04

Curative effect of the budesonide and formoterol inhalation on chronic obstructive pulmonary disease and its effect on pulmonary function and inflammatory mediators

WANG Yun
(Department of Respiratory and Critically Disease, the Central Hospital of Zhumadian City, Zhumadian 463000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the curative effect of the budesonide and formoterol inhalation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its effect on pulmonary function and inflammatory mediators. **Methods** Ninety-six patients with COPD in the Central Hospital of Zhumadian City from January 2015 to January 2016 were selected. According to the different treatment plan, they were divided into control group ($n=48$) and observation group ($n=48$). The patients in the control group were only treated with budesonide, every time one suction, three times a day. Based on the usage of the control group, the patients in the observation group was treated with formoterol, every time 4.5 μg , three times a day. The two groups were treated for three months. The clinical efficacy and adverse reaction rate of two groups were statistically analyzed, and the changes of one second forced expiratory volume (FEV1), FEV1 and FEV1/forced vital capacity(FVC), FEV1%, arterial carbon dioxide (PaCO_2), arterial oxygen pressure (PaO_2), the level tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** There was no significant difference in the FEV1, FEV1/FVC, FEV1%, PaCO_2 , PaO_2 , TNF- α , IL-8 between the two groups before treatment($P>0.05$). After treatment, the levels of FEV1 and PaO_2 in the two groups were higher than those before treatment($P<0.05$), and the levels of PaCO_2 , TNF- α , IL-8 were lower than those before treatment($P<0.05$). After treatment, the levels of FEV1 and PaO_2 in the observation group were higher than those in the control group($P<0.05$), while the levels of FEV1/FVC, FEV1%, PaCO_2 , TNF- α and IL-8 were lower than those in the control group($P<0.05$). The total effective rate of the observation group (95.83%) was significantly higher than that of the control group (77.08%) ($\chi^2=7.207, P<0.05$). The was no significant difference in the

incidence rate of adverse reaction in the observation group (8.33%) compared with the control group (10.42%) ($\chi^2 = 0.000, P > 0.05$). **Conclusion** The curative effect of budesonide and formoterol in treating patients with COPD is exact, it can effectively improve lung function, reduce the release of inflammatory factors, improve the therapeutic effect, and does not increase the incidence of adverse reactions. It has certain safety.

Key words: budesonide; formoterol; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; inflammatory mediators

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见慢性全身性炎症综合征,其主要特征为不完全可逆性气流受限^[1,2]。COPD 多因有害颗粒或有害气体引发的炎症反应所致,患者多表现为气短、咳嗽及咳痰等,若未得到及时干预治疗,则极易继发心肺疾病与呼吸衰竭,导致微循环障碍,由于该病具有较高发病率及病死率,已得到临床广泛重视^[3-5]。COPD 基本治疗原则为减轻炎症反应、延缓或阻止疾病进展、减慢肺功能退化速度、提高其生活质量,并减少急性发作次数^[6]。我国 COPD 防治指南将糖皮质激素联合长效 β_2 -受体激动剂推荐作为 COPD 首选治疗方案,其可显著延缓病患肺功能恶化进程,改善患者临床症状,提高肺部功能。本研究旨在探讨布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗 COPD 的效果及其对患者肺功能和炎症递质的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月驻马店市中心医院收治的 96 例 COPD 患者,根据用药方案不同分为对照组和观察组。对照组 48 例,男 25 例,女 23 例;年龄 56 ~ 75 岁,平均 (65.53 ± 7.22) 岁;病程 1.3 ~ 5.8 a,平均 (3.55 ± 0.98) a。观察组 48 例,男 26 例,女 22 例;年龄 54 ~ 77 岁,平均 (65.49 ± 7.18) 岁;病程 1.2 ~ 6.1 a,平均 (3.61 ± 1.01) a。2 组患者性别、年龄、病程等临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:符合中华医学会制定的 COPD 相关临床诊断标准^[7];支气管扩张试验结果呈阴性;知晓本研究并签署知情同意书。(2)排除标准:纳入研究前 1 个月内采用糖皮质激素治疗者;合并心、肝、肾等重要脏器功能不全或衰竭者;合并肿瘤疾病或严重血液系统功能障碍者;合并重大自身免疫性疾病者;既往有气管切开或气管插管史者。

1.3 治疗方法 2 组患者均于入院后立即给予解痉平喘(吸入硫酸沙丁胺醇或服用茶碱缓释片)、抗感染、化痰止咳等常规治疗措施,在此基础上对照组患者给予布地奈德(上海信谊百路达药业有限公司,国药准字 H20010551)治疗,最大呼气后以最大吸气量吸入布地奈德,每次 1 吸,每日 3 次。观察组患者给予布地奈德及福莫特罗(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20103179)联合治疗,布地奈德用法用量同对照组,每次雾化吸入福莫特罗 4.5 μg ,每日 3 次。2 组患者均持续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 (1)治疗前后 2 组患者肺功能相关指标变化,包括 1 s 用力呼气容积(forced expiratory volume, FEV1)、FEV1/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1 占预测值百分比(FEV1%)等;(2)治疗前后 2 组患者动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in artery, PaCO₂)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)变化情况;(3)治疗前后 2 组患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平变化情况;(4)2 组患者临床疗效;(5)2 组患者不良反应发生率。

1.5 疗效评定标准 疗效标准参考文献[8]评定。显效:喘憋症状及肺部哮鸣音、痰鸣音完全消失;有效:喘憋症状及肺部哮鸣音、痰鸣音明显减轻;无效:喘憋症状及肺部哮鸣音、痰鸣音无任何改善甚至加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 19.0 对数据进行分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布且方差齐的两独立样本均数比较采用 t 检验,计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^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相关指标水平比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者 FEV1、FEV1/FVC、

FEV1% 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者治疗后 FEV1 显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗后 FEV1/FVC、FEV1% 显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 而观察组 FEV1/FVC、FEV1% 较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 FEV1 显著高于对照组, 而 FEV1/FVC、FEV1% 显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后肺功能相关指标水平比较

Tab. 1 Comparison of indexes related lung function between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1/L	FEV1/FVC	FEV1%/%
对照组	48			
治疗前		1.41 ± 0.28	44.45 ± 5.45	47.42 ± 3.36
治疗后		1.87 ± 0.37 ^a	65.13 ± 5.16 ^a	63.52 ± 3.33 ^a
观察组	48			
治疗前		1.45 ± 0.22	43.52 ± 5.34	46.23 ± 3.44
治疗后		2.72 ± 0.31 ^{ab}	44.45 ± 5.45 ^b	47.42 ± 3.36 ^b

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

2.2 2 组患者治疗前后血气指标比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者 PaCO₂、PaO₂ 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者治疗后 PaCO₂ 显著低于治疗前, 而 PaO₂ 显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者 PaCO₂ 低于对照组, PaO₂ 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后血气指标比较

Tab. 2 Comparison of blood gas indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaCO ₂ /mmHg	PaO ₂ /mmHg
对照组	48		
治疗前		68.06 ± 6.03	44.07 ± 6.31
治疗后		48.36 ± 2.79 ^a	57.54 ± 5.26 ^a
观察组	48		
治疗前		68.13 ± 5.96	44.63 ± 5.58
治疗后		42.13 ± 3.98 ^{ab}	67.83 ± 5.35 ^{ab}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与对照组比较^b $P < 0.05$; 1 mmHg = 0.133 kPa。

2.3 2 组患者治疗前后 TNF-α、IL-8 水平比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者 TNF-α、IL-8 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者治疗后 TNF-α、IL-8 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者 TNF-α、IL-8 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 2 组患者治疗前后 TNF-α、IL-8 水平比较

Tab. 3 Comparison of the levels of TNF-α and IL-8 between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	IL-8/(ng · L ⁻¹)
对照组	48		
治疗前		86.36 ± 8.06	83.15 ± 13.58
治疗后		77.72 ± 7.36 ^a	54.27 ± 10.87 ^a
观察组	48		
治疗前		84.08 ± 7.82	79.57 ± 10.74
治疗后		70.06 ± 8.22 ^{ab}	48.51 ± 10.65 ^{ab}

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

2.4 2 组患者临床疗效比较 对照组患者显效 16 例, 有效 21 例, 无效 11 例, 总有效率为 77.08% (37/48); 观察组患者显效 22 例, 有效 24 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.83% (46/48)。观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.207, P < 0.05$)。

2.5 2 组患者不良反应发生率比较 对照组患者皮疹 1 例, 头痛 2 例, 声嘶 2 例, 不良反应发生率为 10.42% (5/48); 观察组患者心悸 1 例, 头痛 1 例, 声嘶 2 例, 不良反应发生率为 8.33% (4/48)。观察组患者不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.000, P > 0.05$)。

3 讨论

COPD 是一种以肺血管、肺实质、气道慢性炎症为主要特征的呼吸系统疾病^[9], 肺部分布大量炎性细胞, 此类细胞可生成多种炎性递质, 如 IL-8、白三烯等。炎性反应是 COPD 发病与进展的主要因素, 其能引起气道高反应性和气流受限, 主要表现为呼吸困难、气喘、重咳等一系列临床症状, 严重者可并发呼吸衰竭、肺心病和全身多脏器功能受损等^[10]。临床公认 COPD 首选治疗措施为吸入型糖皮质激素联合长效 β₂-受体激动剂, 其可发挥改善呼吸困难症状、抗感染功效。

福莫特罗为新型吸入型长效 β₂-受体激动剂, 该药物可轻易通过气管上皮细胞细胞膜脂质层, 与气道细胞中 β₂-受体产生选择性结合, 并活化细胞膜上腺苷酸环化酶, 降低钙离子表达水平, 促使支气管平滑肌松弛, 舒张支气管平滑肌, 增加呼吸容积。此外, 福莫特罗可对未活化的糖皮质激素受体产生

激活作用,因此,当其与糖皮质激素类药物联用时,糖皮质激素抗感染功效可得到显著增强。布地奈德是临床较为常用的糖皮质激素,具有高效局部抗感染功效。布地奈德可对多类炎症细胞产生抑制性功效,提高溶酸体膜及肥大细胞稳定性,进而降低炎性因子表达水平,阻滞支气管收缩物质的合成及释放,改善平滑肌收缩反应,发挥局部抗感染功效。

本研究结果发现,观察组患者临床疗效、肺功能相关指标及血气指标均显著优于对照组,差异有统计学意义,证实布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗 COPD 可明显缓解患者临床症状,改善血液循环及肺功能,提高治疗效果。此外,治疗后观察组患者 TNF- α 、IL-8 水平显著低于对照组,差异有统计学意义,表明该联合用药方案对减少 COPD 患者炎性递质表达水平具有重要临床价值。TNF- α 为内源性细胞因子的一种常见亚型,其生物学活性较为广泛^[11],可促使炎性细胞活化及趋化,参与炎症反应过程^[12-15],还可导致中性粒细胞颗粒伴蛋白水解酶释放,并增加其他炎性因子生成量,进而加速 COPD 进展。而 IL-8 是一种重要炎性递质,属 Th2 生成的特异性细胞因子,IL-8 对中性粒细胞具有趋化作用,引导中性粒细胞变性及颗粒的释放,是中性粒细胞激活和迁移的重要调节因子和进入损伤组织的重要介质^[16],IL-8 趋化作用可导致气道内管壁 T 淋巴细胞浸润与中性粒细胞集聚,可将其作为 COPD 进展的重要监测指标。本研究结果还发现,2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示该联合用药方案不仅能取得显著疗效,减轻机体炎性反应,且不会增加不良反应发生率,安全性较为可靠。

综上所述,联合采用布地奈德与福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病患者疗效确切,可有效改善患者肺功能,减少炎性因子释放量,提高治疗效果,且不会增加不良反应发生率,具有一定安全性和推广价值。

参考文献:

[1] 曾林森,俞晓莲,张清华,等. 噻托溴铵联合布地奈德/福莫特罗与单用噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病患者的 Meta 分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(2):119-126.

[2] 陈望月,程德云,李鹤,等. 噻托溴铵、布地奈德/福莫特罗及联合方案对 COPD 稳定期 D 组患者的疗效观察[J]. 四川大学学报(医学版),2014,45(5):876-879.

[3] 王晓晟,李敏,康筱玲,等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能分组的临床特征和治疗反应比较[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(12):901-906.

[4] 姬峰,韩智国,闫金波,等. 噻托溴铵治疗稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病的效果观察[J]. 山东医药,2014,54(29):15-17.

[5] 谭继玲,刘兰芳. 噻托溴铵联合沙美特罗/福莫特罗对老年稳定期 COPD 患者肺功能的影响[J]. 中国药房,2014,25(8):708-711.

[6] 杜强,崔进,蔡健康,等. 百令胶囊对中重度慢性阻塞性肺病患者肺功能、气道炎症以及氧化应激的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(1):58-61.

[7] 张建刚,何小林,金辉. 布地奈德吸入降低慢性阻塞性肺病患者气道反应性的疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志,2014,29(S1):236.

[8] 韩冬,王贵佐,谢新明,等. 布地奈德雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效与安全性 Meta 分析[J]. 中华内科杂志,2013,52(11):975-977.

[9] 李慧君,吴辉,赵香梅,等. 呼吸道细菌种群及其与慢性阻塞性肺疾病相关性研究进展[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):449-452.

[10] 赵玉良,曹广科,李之海,等. 异丙托溴铵联合布地奈德呼吸机 Y 管雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期的研究[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(7):726-727.

[11] 张文博,彭媛,聂红平. 血清可溶性肿瘤坏死因子受体与 2 型糖尿病视网膜病变相关性研究[J]. 眼科新进展,2016,36(7):662-666.

[12] 徐会会,高莉莉,关风军,等. 脂氧素 A4 干预幼年大鼠代谢综合征的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(7):522-526.

[13] 翟红艳,王亚娇. 趋化素、肿瘤坏死因子- α 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 眼科新进展,2015,35(7):667-669.

[14] 尧杰,周伟,杨丽,等. 白细胞介素-1 受体相关激酶 1/4 抑制剂对坏死性小肠结肠炎新生大鼠肠道的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(2):116-119.

[15] 储三军,王敏,徐海峰. 贝伐单抗对人脐静脉内皮细胞纤维化相关炎症因子表达的影响[J]. 眼科新进展,2015,35(11):1025-1028.

[16] 贾洪真,韩泉洪,惠延年,等. 培养人视网膜色素上皮细胞机械损伤后 IL-8 的表达[J]. 眼科新进展,2011,31(6):541-543.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)