

【临床研究】

作者简介:韩亚军(1974-),男,陕西宝鸡人,学士,主治医师,研究方向:老年心力衰竭的诊断、治疗及老年综合评估。

wheezing sound and moist rale of the patients in the observation group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV_1) between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The PEF, FEV_1 and FVC of the patients after treatment were higher than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). The PEF, FEV_1 and FVC of the patients in the observation group were higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum NGF and IL-6 levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum NGF and IL-6 of the patients after treatment were lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of serum NGF and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the AQLQ score of the patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The AQLQ score of the patients in the two groups after treatment was higher than that before treatment ($P < 0.05$). The AQLQ score in the observation group was higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group and the control group was 96.77% (90/93) and 83.87% (78/93), respectively. The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2 = 8.857, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 12.90% (12/93) and 8.60% (8/93), respectively. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.896, P > 0.05$). **Conclusion** Salmeterol xinafoate and fluticasone propionate powder for inhalation combined with aminophylline injection in the treatment of elderly patients with bronchial asthma can effectively improve the clinical symptoms, inhibit the inflammatory response, and improve the lung function and quality of life.

Key words: bronchial asthma; salmeterol xinafoate and fluticasone propionate powder for inhalation; aminophylline injection; lung function; nerve growth factor; quality of life

支气管哮喘为呼吸内科常见疾病,是一种以气道慢性炎症反应为特征的异质性疾病,好发于老年和儿童,主要临床症状为喘憋、咳嗽、气促等,随着病情加重,可导致气道不可逆性狭窄及气道重塑,严重影响患者身体健康和生活质量^[1]。目前,糖皮质激素在支气管哮喘治疗中应用较为广泛,其具有强效抗炎作用,可有效缓解患者临床症状。 β_2 -受体激动剂也是临床治疗支气管哮喘的主要药物之一,其可以通过舒张呼吸道平滑肌、改善呼吸道上皮纤毛运动功能等作用缓解患者症状。因此,糖皮质激素与 β_2 -受体激动剂联合用药已成为支气管哮喘的首选治疗方案^[2-3]。沙美特罗替卡松粉吸入剂由糖皮质激素与 β_2 -受体激动剂复合而成,吸入后可直达病变部位,具有良好的治疗效果^[4]。茶碱类药物能够抑制嗜酸性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等引起的支气管痉挛,具有扩张支气管的作用,可以缓解支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者的喘息、咳嗽等症^[5]。本研究旨在探讨沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液治疗老年支气管哮喘的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月空军军医大学第一附属医院收治的老年支气管哮喘患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合支气管哮喘诊断标准^[6];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)对本研究所

用药物无禁忌证;(4)可正常沟通。排除标准:(1)有恶性肿瘤、感染性疾病、免疫功能缺陷、血液系统疾病、精神疾病者;(2)合并严重心脑血管疾病;(3)严重肝、肾功能障碍者;(4)不能配合本研究。本研究共纳入老年支气管哮喘患者 186 例,根据治疗方法将患者分为观察组和对照组,每组 93 例。观察组:男 57 例,女 36 例;年龄 60 ~ 79 (71.53 ± 3.96) 岁,病程 1 ~ 10 (5.71 ± 2.36) a;病情程度:轻度 25 例,中度 46 例,重度 22 例。对照组:男 54 例,女 39 例;年龄 61 ~ 80 (72.39 ± 3.71) 岁,病程 2 ~ 10 (5.92 ± 2.25) a;病情程度:轻度 27 例,中度 45 例,重度 21 例。2 组患者的性别、年龄、病程及病情程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予解痉、祛痰、止咳、抗感染等常规治疗,在常规治疗基础上,对照组患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(英国 Glaxo Operations UK limited,进口药品注册证号:H20090242,规格:每吸含 50 μg 沙美特罗和 500 μg 丙酸氟替卡松)550 μg ,经鼻吸入,每日 2 次,治疗 3 个月;观察组患者在对照组治疗基础上给予氨茶碱注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020884)0.25 g,加入 50 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,每日 1 次,治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状改善情况 记录2组患者咳嗽、喘憋、哮鸣音、湿啰音等临床症状的消失时间。

1.3.2 肺功能 分别于治疗前后使用 Master Screen Diffusion 型肺功能检测仪(德国耶格公司)检测2组患者肺功能,肺功能指标包括呼气流量峰值(peak expiratory flow,PEF)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC)、第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second,FEV₁)。

1.3.3 血清神经生长因子(nerve growth factor,NGF)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)水平 分别于治疗前后采集2组患者晨起空腹肘静脉血3 mL,3 500 r·min⁻¹离心10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清中NGF和IL-6水平,试剂盒购自上海华美生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 生活质量 分别于治疗前后采用哮喘生活质量问卷(asthma quality of life questionnaire,AQLQ)评估2组患者生活质量,AQLQ包括症状、活动受

表1 2组患者临床症状消失时间比较

Tab.1 Comparison of the clinical symptom disappearance time between the two groups					($\bar{x} \pm s$)
组别	<i>n</i>	咳嗽消失时间/d	喘憋消失时间/d	哮鸣音消失时间/d	湿啰音消失时间/d
对照组	93	6.12 ± 1.08	5.03 ± 1.14	5.06 ± 0.86	4.67 ± 0.89
观察组	93	5.07 ± 0.95	3.13 ± 0.98	3.15 ± 0.79	3.09 ± 0.76
<i>t</i>		7.040	12.188	15.773	13.019
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<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 PEF、FEV₁、FVC 比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后 PEF、FEV₁、FVC 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者 PEF、FEV₁、FVC 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组患者肺功能比较

Tab.2 Comparison of the lung function between the two groups					($\bar{x} \pm s$)
组别	<i>n</i>	PEF/(L·s ⁻¹)	FEV ₁ /L	FVC/L	
对照组	93				
治疗前		3.41 ± 0.39	1.32 ± 0.29	2.10 ± 0.41	
治疗后		3.62 ± 0.45 ^a	1.71 ± 0.38 ^a	2.25 ± 0.43 ^a	
观察组	93				
治疗前		3.35 ± 0.37	1.28 ± 0.31	2.07 ± 0.45	
治疗后		4.06 ± 0.52 ^{ab}	1.97 ± 0.41 ^{ab}	2.46 ± 0.58 ^{ab}	

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

2.3 2组患者血清 NGF 和 IL-6 水平比较 结果见表3。治疗前2组患者血清 NGF、IL-6 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后血清

限、情感功能、环境刺激4个维度,得分越高,表明生活质量越高。

1.3.5 临床疗效 治疗结束后评估2组患者治疗效果。显效:临床症状基本消失,FEV₁较治疗前提高>35%;有效:临床症状明显改善,FEV₁较治疗前提高25%~35%;无效:临床症状改善不明显或无改善,FEV₁较治疗前提高<25%^[7]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.6 不良反应 观察2组患者不良反应发生情况,包括头痛、头晕、恶心、呕吐、心悸、嗜睡、声嘶等。

1.4 统计学处理 应用SPSS22.0软件进行统计学处理。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;计数资料以例数和百分率表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床症状改善情况 结果见表1。观察组患者咳嗽、喘憋、哮鸣音及湿啰音消失时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

NGF、IL-6 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者血清 NGF、IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组患者血清 NGF 和 IL-6 水平比较

Tab.3 Comparison of the levels of serum NGF and IL-6 between the two groups					($\bar{x} \pm s$)
组别	<i>n</i>	NGF/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(μg·L ⁻¹)		
对照组	93				
治疗前		31.47 ± 7.33	160.22 ± 31.64		
治疗后		23.13 ± 5.26 ^a	97.62 ± 28.19 ^a		
观察组	93				
治疗前		32.59 ± 7.65	161.35 ± 32.17		
治疗后		19.16 ± 4.81 ^{ab}	75.81 ± 26.17 ^{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 AQLQ 评分比较 结果见表4。治疗前2组患者 AQLQ 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后 AQLQ 评分高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者 AQLQ 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 2 组患者 AQLQ 评分比较

Tab.4 Comparison of the AQLQ scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AQLQ 评分	
		治疗前	治疗后
对照组	93	4.51 ± 1.30	5.49 ± 0.79 ^a
观察组	93	4.35 ± 1.22	6.16 ± 0.81 ^{ab}
t		0.866	5.711
P		>0.05	<0.05

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

2.5 2 组患者临床疗效比较 观察组患者治疗显效 42 例,有效 48 例,无效 3 例,总有效率为 96.77% (90/93);对照组患者治疗显效 33 例,有效 45 例,无效 15 例,总有效率为 83.87% (78/93);观察组患者治疗总有效率高於对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.857, P < 0.05$)。

2.6 2 组患者不良反应发生率比较 观察组患者出现头痛、头晕 3 例,恶心、呕吐 3 例,心悸 2 例,嗜睡 2 例,声嘶 2 例,不良反应发生率为 12.90% (12/93);对照组患者出现头痛、头晕 1 例,恶心、呕吐 2 例,心悸 2 例,嗜睡 1 例,声嘶 2 例,不良反应发生率为 8.60% (8/93);2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.896, P > 0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘的发生与遗传及环境等因素有关,老年人群发病率较高,由于老年支气管哮喘患者体质较弱,且多伴有冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压等疾病,心肺储备功能较差,急性发作时可能引起心律失常、呼吸衰竭等严重并发症,因此,采取积极有效的治疗措施对改善患者预后至关重要。

沙美特罗替卡松气雾剂是临床治疗支气管哮喘的常用药物,该药是沙美特罗与丙酸氟替卡松复合制剂。沙美特罗是一种 β_2 受体激动剂,可选择性与 β_2 受体结合,产生 12 h 以上的支气管扩张作用,且能抑制肺肥大细胞分泌过敏反应介质,缓解吸入抗原诱发的早期、迟发相变态反应,降低呼吸道高反应性,从而缓解呼吸道阻塞及炎症反应。丙酸氟替卡松属于糖皮质激素,可缓解呼吸道炎症,有效减轻哮喘症状及呼吸道高反应性,从而改善哮喘患者的临床症状^[8]。有研究表明,沙美特罗与丙酸氟替卡松可通过不同作用机制改善哮喘症状,二者可起到协同作用,且安全性较高^[9]。近年来,茶碱类药物在呼吸道疾病治疗中的作用逐渐受到重视,氨茶碱注射液是较为常用的一种茶碱类药物,其在松弛呼吸道平滑肌方面具有良好作用;氨茶碱为茶碱和乙二胺复盐,主要有效成分为茶碱,其可通过抑制磷酸二酯酶活性提高细胞内环磷酸腺苷水平,从而松弛平

滑肌,促进支气管哮喘患者症状改善,此外,茶碱属于嘌呤受体阻滞剂,可对抗腺嘌呤诱导的呼吸道收缩作用,且能提高膈肌收缩作用,有利于改善肺功能^[10]。有研究显示,氨茶碱与肾上腺皮质激素、 β_2 -受体激动剂联合用药能提高支气管哮喘患者的治疗效果^[11]。陈国贤等^[12] 研究显示,氨茶碱与沙美特罗替卡松粉吸入剂联合治疗慢性支气管哮喘的有效率高达 96.30%,且能有效减少哮喘持续时间,提高患者肺功能。本研究结果显示,观察组患者咳嗽、喘憋、哮喘音、湿啰音消失时间均短于对照组,治疗后观察组患者 PEF、FEV₁、FVC 高于对照组,观察组患者治疗总有效率高於对照组,表明沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液可以有效改善支气管哮喘患者的临床症状和肺功能,显著提高治疗效果。

研究表明,支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等参与的慢性炎症性疾病,相关炎性因子参与并促进疾病的发生和发展^[13]。IL-6 是机体内促进炎症反应的主要炎性因子之一,可刺激 T 淋巴细胞增殖,诱导肝细胞合成急性时相蛋白,调节细胞内 G 蛋白活性,使中性粒细胞功能多样化,加重炎症反应^[14]。NGF 属于神经营养因子家族的重要成员,可通过自分泌、旁分泌、靶细胞分泌等方式作用于中枢神经系统及外周传入、传出神经元,引起呼吸道炎症反应,并促进炎症发展^[15]。本研究结果显示,2 组患者治疗后血清 NGF、IL-6 水平低于治疗前;治疗后,观察组患者血清 NGF、IL-6 水平低于对照组;表明沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液能显著降低老年支气管哮喘患者血清炎症因子水平,缓解炎症反应,促进疾病转归。此外,本研究结果还显示,治疗后观察组患者 AQLQ 评分高于对照组,但 2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义;可见,沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液能进一步改善老年支气管哮喘患者的预后,且未增加不良反应,具有一定的安全性。

综上所述,沙美特罗替卡松粉吸入剂和氨茶碱注射液联合治疗可以有效缓解老年支气管哮喘患者的临床症状,抑制机体炎症反应,提高肺功能,改善患者生活质量,且具有一定的安全性。

参考文献:

[1] 舒冬冬,宋乃宝.布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效观察[J].新乡医学院学报,2018,35(12):1101-1103.

[2] 孙亚娜,高治庆.沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效和安全性评价[J].中国现代药物应用,2016,10(11):26-27.

中进一步的完善。

参考文献:

[1] 季立津,鹿斌,史虹莉. 催乳素瘤发病机制研究进展[J]. 医学综述,2016,22(1):55-59.

[2] KASEVA N,WEHKALAMPI K,PYHALA R,*et al.* Blunted hypothalamic-pituitary-adrenal axis and insulin response to psychosocial stress in young adults born preterm at very low birth weight[J]. *Clin Endocrinol*,2014,80(1):101-106.

[3] ALDRIMER M,RIDEFELT P,RODOO P,*et al.* Reference intervals on the abbott architect for serum thyroid hormones,lipids and prolactin in healthy children in a population-based study[J]. *Scand J Clin Lab Invest*,2012(72):326-332.

[4] MOISI M,CRUZ A S,BENKERS T,*et al.* Treatment of aggressive prolactin secreting pituitary adenomas with adjuvant temozolomide chemotherapy:a review[J]. *Cureus*,2016,8(6):e658.

[5] KISTNER A,DESCHMANN E,LEGNEVALL L,*et al.* Preterm born 9-year-olds have elevated IGF-1 and low prolactin,but levels vary with behavioural and eating disorders[J]. *Acta Paediatrica*,2014,103(11):1198-1205.

[6] LIU J K,PATEL J,ELOY J A. The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors[J]. *J Clin Neurosci*,2015,22(6):923-929.

[7] ZEMMOURA I,WIERINCKX A,VASILJEVIC A,*et al.* Aggressive and malignant prolactin pituitary tumors:pathological diagnosis and patient management[J]. *Pituitary*,2013,16(4):515-522.

[8] BENGTSSON D,SCHRODER H D,ANDERSEN M,*et al.* Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with

atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(4):1689-1698.

[9] DI IEVA A,ROTONDO F,SGRO L V,*et al.* Aggressive pituitary adenomas diagnosis and emerging treatments[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2014,10(7):423-435.

[10] 戴丽凤,田华,杨群燕,等. 儿童性早熟流行病学特征及相关影响因素分析[J]. 中国公共卫生管理,2017,33(1):136-137.

[11] 翟屹,沈冲,李伟荣,等. 我国 26 558 名学龄儿童体重指数及肥胖调查[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(8):669-673.

[12] 宋文琪,彭晓霞,沈颖. 临床实验室儿童参考区间制定的流程与挑战[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(5):345-351.

[13] 张乔轩,韩丽乔,黄宪章. 血清雌激素检测方法 with 标准化进展[J]. 中华临床实验室管理电子杂志,2016,4(3):173-178. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-5820.2016.03.010.

[14] 张健,管丽娟,马列婷. 西安地区汉族男性儿童期、青春期及成人期性激素正常范围的建立[J]. 西安交通大学学报,2012,33(2):258-260.

[15] 孙丽芳,李莹莹,黄宝兴,等. 基于化学发光法建立深圳地区健康儿童性激素的参考区间[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(12):1257-1262.

[16] 郭鹏波,周明锦. 郑州地区健康儿童性激素水平测定及参考值范围的建立[J]. 中国校医,2018,32(1):57-58.

[17] 张晓威,王晶莹. 长春市健康女童性激素水平的检测及临床应用[J]. 中国实验诊断学,2011,15(12):2136-2137.

(本文编辑:孟 月)

(上接第 436 页)

[3] EMEYANOV A V. The therapeutic potential of inhalation glucocorticoids in patients with bronchial asthma[J]. *Klin Med*,2015,93(1):23-29.

[4] 李桂娟. 观察沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效和安全性[J]. 数理医药学杂志,2016,29(12):1801-1802.

[5] 王银叶. 吸入糖皮质激素联合氨茶碱治疗支气管哮喘的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(32):24-25.

[6] 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,2008,31(3):177-185.

[7] OHTA K,ICHINOSE M,NAGASE H,*et al.* Japanese guideline for adult asthma 2014[J]. *Allergol Int*,2014,63(3):293-333.

[8] 邓俊,梁宇佳,刘春风,等. 热毒宁注射液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对支气管哮喘患者临床疗效、肺功能及细胞免疫因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):180-183.

[9] 潘古杰. 沙美特罗替卡松粉吸入剂在支气管哮喘患者中的应用及对肺功能的影响研究[J]. 中国医刊,2017,52(3):43-46.

[10] 黄会芝,胡晓峰,温晓红,等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗对

呼吸暂停早产儿神经发育的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(2):147-149.

[11] 郑文龙. 沙美特罗替卡松粉吸入剂与氨茶碱联合治疗慢性支气管哮喘的临床观察[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(4):672-673.

[12] 陈国贤,雷向阳,王伟民. 沙美特罗替卡松粉吸入剂与氨茶碱联合治疗慢性支气管哮喘的临床观察[J]. 临床医学工程,2018,25(6):761-762.

[13] YANAGIDA N,TOMIKAWA M,SHUKUYA A,*et al.* Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks[J]. *World Allergy Organ J*,2015,8(1):14-18.

[14] 刘丽华,李鑫,刘忠,等. 老年支气管哮喘急性发作期患者血清神经生长因子、白细胞介素-6 和-25 水平变化及意义[J]. 中国老年学杂志,2017,37(5):1187-1188.

[15] 姚国丽,毛伟,张双美,等. 西罗莫司对支气管哮喘患者血清神经生长因子及 IL-21 的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(5):75-77.

(本文编辑:徐自超)