

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.015

噻托溴铵联合布地奈德雾化吸入治疗 急性期支气管哮喘临床评价

杨鑫明

(上海同济大学医学院, 上海 200092)

摘要:目的 观察噻托溴铵粉剂联合布地奈德雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作的疗效及对气道重塑和呼吸功能的影响。方法 将116例支气管哮喘急性发作患者随机分为治疗组(噻托溴铵+布地奈德组)和对照组(布地奈德组),各58例。于治疗前(T_1)及治疗7d后(T_2)检测两组患者气道重塑相关指标[骨桥蛋白(OPN)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)]、血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素17(IL-17)]水平、痰液相关指标[嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)、白蛋白(ALB)、嗜酸性粒细胞(EOS)占比、中性粒细胞(Neu)占比]和呼吸功能[第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁%)、最大呼吸峰流速(PEFR)],于 T_2 时观察哮喘控制情况[哮喘控制测试评分表(ACQ)],记录不良反应。结果 T_2 时,两组患者的OPN、TGF- β_1 、VEGF、TNF- α 、IL-8、IL-17、eotaxin、ALB、EOS和Neu占比均较 T_1 时降低,且治疗组降低幅度大于对照组($P<0.05$);两组患者的FEV₁、FEV₁%,PEFR水平则均较 T_1 时升高,且治疗组上升幅度大于对照组($P<0.05$);治疗组ACQ量表评分低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率相当(13.79%比10.34%, $P>0.05$)。结论 噻托溴铵联合布地奈德雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作可有效控制哮喘症状,减轻气道重塑,改善呼吸功能,且安全性良好,于病情转归有利。

关键词:噻托溴铵;布地奈德;支气管哮喘急性发作;气道重塑;呼吸功能;雾化吸入;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)08-0045-04

Clinical Evaluation on Tiotropium Bromide Combined with Budesonide Inhalation in the Treatment of Acute Bronchial Asthma

Yang Xinming

(Shanghai Tongji University School of Medicine, Shanghai, China 200092)

Abstract: Objective To observe the effect of tiotropium bromide powder inhalation combined with budesonide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of bronchial asthma and its effect on airway remodeling and respiratory function. **Methods** Totally 116 patients with acute attack of bronchial asthma treated in our hospital were selected and divided into the treatment group (tiotropium bromide + budesonide group) and the control group (budesonide group), 58 cases in each group. The airway remodeling related indicators [osteopontin (OPN), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial growth factor (VEGF)], levels of serum inflammatory

第一作者:杨鑫明(1985-),男,大学本科,主治医师,研究方向为呼吸内科疾病的诊疗,(电话)021-52780030(电子信箱) qingdao4431@sohu.com。

- 基因在世界不同人群中的多样性比较分析[J]. 遗传,2016,38(6):544-565.
- [2] 成银宏. 急性冠状动脉综合征非介入患者强化阿托伐他汀治疗疗效观察[D]. 杭州:浙江大学,2011.
- [3] Smith SC Jr, Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(6):601-612.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):后插1-后插36.
- [5] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 285(13):1711-1718.
- [6] Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(7):540.
- [7] 成银宏,傅国胜,唐欧杉,等. 急性冠状动脉综合征非介入患者强化阿托伐他汀治疗疗效观察[J]. 浙江医学, 2011, 33(9):1263-1264.
- [8] 梁小卫,罗兴才. 阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病合并2型糖尿病患者强化降脂临床疗效分析[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2014, 30(5):65-66.
- [9] 姚丽. 阿托伐他汀强化降脂对冠心病高危患者的内皮功能与颈动脉内-中膜厚度的影响[D]. 保定:河北医科大学,2007.
- [10] Aung TH, Go YY, Low LP, et al. Public perceptions, knowledge and awareness of cholesterol management in Singapore: a prospective pilot study[J]. Singapore Med J, 2013, 54(1):32-35.
- [11] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, et al. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A):77C-81C.

(收稿日期:2017-12-20)

factors[tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8(IL-8), interleukin-17(IL-17)], indexes related to sputum[eosinophil chemotactic factor(eotaxin), albumin(ALB), the percentage of eosinophils(EOS), the percentage of neutrophils(Neu)], and respiratory function [the forced respiratory volume in 1 s(FEV₁), the ratio of FEV₁ and forced vital capacity(FEV₁%), peak expiratory flow rate(PEFR)] in the two groups were detected before treatment(T₁) and after 7 d of treatment(T₂). The situation of asthma control[asthma control questionnaire(ACQ)] was observed at T₂, and the incidence of adverse reactions was recorded. **Results** The OPN, TGF- β_1 , VEGF, TNF- α , IL-8, IL-17, eotaxin, ALB, percentages of EOS and Neu in the two groups at T₂ were lower than those at T₁, and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). However, the FEV₁, FEV₁% and PEFR levels in the two groups at T₂ were higher than those at T₁, and the increase in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of ACQ in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (13.79% vs. 10.34%, $P > 0.05$).

Conclusion Tiotropium bromide powder inhalation combined with budesonide aerosol inhalation for treating patients with acute attack of bronchial asthma can effectively control the symptoms of asthma, reduce airway remodeling and improve the respiratory function, it has good safety, which is conducive to the prognosis of the disease.

Key words: tiotropium bromide; budesonide; acute attack of bronchial asthma; airway remodeling; respiratory function; atomization inhalation; clinical effect

支气管哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞等多种炎性细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,与气道高反应性相关。目前,多采用布地奈德、二丙酸倍氯米松等吸入性激素治疗,在改善气道炎症方面效果显著且安全性良好^[1]。但在其急性发作期,气促、咳嗽、胸闷等症状会突然发生或加重,噻托溴铵、沙丁胺醇、茶碱等支气管扩张药物对控制上述急性症状有一定作用^[2]。本研究中观察了噻托溴铵联合布地奈德治疗支气管哮喘急性发作的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《支气管哮喘防治指南(2016年版)》中相关诊断标准^[3];年龄大于18岁;急性发作(病程不超过5 d);支气管舒张试验阳性;近30 d内未接受糖皮质激素、 β -受体激动剂、胆碱能受体拮抗剂治疗;自愿签订知情同意书。

排除标准:合并严重心、肝、肾功能不全;合并肺结核、慢性阻塞性肺疾病等其他呼吸系统疾病;青光眼、前列腺增生及膀胱梗阻;妊娠、哺乳期妇女;精神、智力障碍;对本研究药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年2月收治的支气管哮喘急性发作患者116例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各58例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予吸氧、抗感染、解痉平喘、支气管舒张药、补液等常规治疗。对照组患者在此基础上采用YZB/GEM1058-2009型雾化器以氧气驱动雾化吸入吸入用布地奈德混悬液(商品名普米克令舒, AstraZeneca Pty Ltd, 进口药品注册证号 H20140475, 规格

表1 两组患者一般资料比较($n=58$)

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	慢性病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	严重程度 (轻/中,例)
治疗组	31/27	40.51 $\pm$ 4.84	6.58 $\pm$ 0.97	17/41
对照组	30/28	40.67 $\pm$ 4.93	6.61 $\pm$ 1.02	20/38
χ^2/t 值	0.035	0.176	0.162	0.357
P 值	0.852	0.860	0.871	0.550

为每支1 mg/2 mL),根据病情每次1~2 mg,每日3次。治疗组患者在对照组治疗基础上加用噻托溴铵粉吸入剂(商品名思力华,上海勃林格殷格翰药业有限公司,进口药品注册证号 H20140954,规格为每粒18 μ g)吸入,每日1次,1次18 μ g。两组均持续治疗7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:于治疗前(T₁)及治疗7 d后(T₂)采集患者空腹静脉血,离心分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测骨桥蛋白(OPN)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素17(IL-17)水平,试剂盒购自青岛捷世康生物科技有限公司和上海劲马实验设备有限公司;采用诱导痰技术^[4]取痰,采用ELISA法检测痰液嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)和白蛋白(ALB)水平,试剂盒购自上海劲马实验设备有限公司;制作痰涂片,光学显微镜下计数200个炎性细胞并分类,计算嗜酸性粒细胞(EOS)和中性粒细胞(Neu)占比;采用MSA99肺功能检测仪检测呼吸功能[第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁%)、最大呼吸峰流速(PEFR)]。

哮喘控制情况评估标准:以哮喘控制测试评分表(ACQ)^[5]为依据,该量表涵盖憋醒、憋醒时症状、活动受限、气急、喘息5个方面,各0~6分,评分越低表示哮喘控制情况越好。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者气道重塑相关指标水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}, n = 58$)

组别	OPN		TGF- β_1		VEGF	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
治疗组	64.58 $\pm$ 7.22	51.99 $\pm$ 5.23 [▲]	0.74 $\pm$ 0.07	0.45 $\pm$ 0.05 [▲]	0.44 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.05 [▲]
对照组	63.63 $\pm$ 7.11	55.04 $\pm$ 5.82 [▲]	0.73 $\pm$ 0.08	0.48 $\pm$ 0.06 [▲]	0.45 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.06 [▲]
t 值	0.714	2.969	0.716	2.925	0.769	2.925
P 值	0.477	0.004	0.475	0.004	0.443	0.004

注:与本组 T₁ 时比较,▲ $P < 0.05$ 。表 3 至表 5 同。

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}, n = 58$)

组别	TNF- α		IL-8		IL-17	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
治疗组	21.07 $\pm$ 2.91	12.56 $\pm$ 2.01 [▲]	28.75 $\pm$ 4.26	14.27 $\pm$ 3.06 [▲]	78.47 $\pm$ 7.22	55.86 $\pm$ 5.06 [▲]
对照组	20.87 $\pm$ 2.85	13.68 $\pm$ 2.15 [▲]	28.66 $\pm$ 4.21	16.02 $\pm$ 3.24 [▲]	78.49 $\pm$ 7.21	59.14 $\pm$ 5.74 [▲]
t 值	0.374	2.898	0.114	3.005	0.015	3.265
P 值	0.709	0.005	0.909	0.003	0.988	0.001

表 4 两组患者痰液 eotaxin 和 ALB 水平及 EOS 和 Neu 占比比较($\bar{X} \pm s, n = 58$)

组别	eotaxin(ng/L)		ALB(mg/L)		EOS(%)		Neu(%)	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
治疗组	6.76 $\pm$ 0.71	2.87 $\pm$ 0.48 [▲]	33.41 $\pm$ 5.35	27.15 $\pm$ 4.12 [▲]	6.71 $\pm$ 0.90	3.51 $\pm$ 0.62 [▲]	45.15 $\pm$ 8.16	26.12 $\pm$ 5.53 [▲]
对照组	6.81 $\pm$ 0.75	3.16 $\pm$ 0.51 [▲]	33.38 $\pm$ 5.32	29.02 $\pm$ 4.66 [▲]	6.75 $\pm$ 0.91	3.81 $\pm$ 0.76 [▲]	45.06 $\pm$ 8.11	28.92 $\pm$ 6.64 [▲]
t 值	0.369	3.153	0.030	2.290	0.238	2.329	0.060	2.468
P 值	0.713	0.002	0.976	0.024	0.812	0.022	0.953	0.015

表 5 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 58$)

组别	FEV ₁ (L)		FEV ₁ (%)		PEFR(L/s)	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
治疗组	1.57 $\pm$ 0.24	2.24 $\pm$ 0.31 [▲]	72.11 $\pm$ 5.54	80.92 $\pm$ 6.25 [▲]	3.82 $\pm$ 0.54	4.73 $\pm$ 0.72 [▲]
对照组	1.56 $\pm$ 0.25	2.02 $\pm$ 0.28 [▲]	72.12 $\pm$ 5.53	75.06 $\pm$ 5.84 [▲]	3.81 $\pm$ 0.53	4.26 $\pm$ 0.64 [▲]
t 值	0.220	4.011	0.010	5.217	0.101	3.716
P 值	0.827	0.000	0.992	0.000	0.920	0.000

表 6 两组患者 ACQ 量表评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 58$)

组别	憋醒	憋醒时症状	活动受限	气急	喘息
治疗组	2.72 $\pm$ 0.31	2.68 $\pm$ 0.33	1.46 $\pm$ 0.21	2.38 $\pm$ 0.37	2.44 $\pm$ 0.32
对照组	3.52 $\pm$ 0.37	3.55 $\pm$ 0.41	2.85 $\pm$ 0.31	3.25 $\pm$ 0.45	3.61 $\pm$ 0.44
t 值	12.622	12.589	28.272	10.850	16.378
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 58$]

组别	口干	便秘	皮疹	潮红	合计
治疗组	3(5.17)	2(3.45)	2(3.45)	1(1.72)	8(13.79)*
对照组	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	2(3.45)	6(10.34)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.325, *P = 0.569 > 0.05$ 。

3 讨论

目前,支气管哮喘的发病机制尚未阐明,可能主要与免疫-炎症反应、神经机制和气道高反应性等因素有

关^[6]。该病长期反复发作时,随着炎症的迁延和反复加重,在多种炎症细胞及其释放出的细胞因子和炎症介质的作用下,气道上皮发生基底膜增厚、腺体肥大增生、平滑肌增生肥厚和心血管形成等气道重塑病变^[7]。气道重塑可使支气管哮喘患者气道炎症的可逆性降低,对哮喘治疗药物的反应降低,并可使其肺功能指标持续降低,呼吸功能减退,甚至对糖皮质激素耐药,最终导致病情恶化而危及生命。因此,在抑制支气管哮喘急性期患者气道炎症的基础上,应重视改善气道重塑和呼吸功能等。

支气管哮喘的病理基础是慢性非特异性炎症,控制慢性气道炎症是哮喘的基本、重要治疗环节。布地奈德是具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素,在抑制呼吸道炎症反应、减轻呼吸道高反应、缓解支气管痉挛等方面

效果显著,对控制慢性气道炎症有一定作用^[8]。该药物可通过诱导脂皮素、炎症蛋白等抗炎因子的合成,抑制IL-8和TNF- α 等炎性因子的合成,诱导炎性细胞的凋亡,收缩血管并抑制蛋白水解酶释放等作用,从而发挥抗炎作用^[9]。其还可抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理,通过促进淋巴细胞的破坏和解体促使其移出血管^[10]。支气管哮喘患者气道管腔上皮损伤、杯状细胞增生、纤维细胞增殖活化等情况将导致气道重塑,进而导致炎症持续发展、气道阻塞、气道高反应等,引起肺功能快速减退、哮喘急性发作加重^[11]。布地奈德可减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,通过抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌收缩反应,对炎性反应的有效控制也可减轻气道炎症导致的气道重塑^[12],对于支气管哮喘的长期治疗有重要意义。本研究结果显示,对照组气道重塑相关指标、血清炎性因子水平、痰液中eotaxin水平、EOS占比等相关指标均较治疗前显著改善,表明该药物对减轻支气管哮喘急性发作期患者炎性反应有一定作用,推测与其可抑制炎性细胞的活化与炎性介质的释放、抑制炎性细胞在气道黏膜的迁移聚集、减轻平滑肌的收缩反应等作用有关。

支气管哮喘急性发作期症状剧烈,且部分患者已出现自主神经系统功能紊乱,仅使用布地奈德难以快速缓解急性症状^[13]。噻托溴铵作为特异性选择性抗胆碱能药物,具有毒蕈碱受体亚型M₁~M₃类似的亲和力,可通过抑制平滑肌M₃受体发挥支气管扩张作用^[14]。且其在吸入给药时体现支气管选择性,可发挥良好的支气管扩张作用,而不产生全身性抗胆碱能作用^[15]。乙酰胆碱通过激动M胆碱受体促进炎性介质的释放,并可通过诱导气道上皮细胞、肺泡巨噬细胞释放EOS和Neu等细胞的趋化因子,引起炎性反应^[16]。噻托溴铵则可通过阻断上述过程抑制炎性介质的释放,还可通过降低相关神经支配腺体和分泌细胞黏液合成功能以降低气道阻力,对于提高肺部通气功能及改善肺组织顺应性有一定帮助^[17],有利于缓解气道重塑。本研究结果显示,两组患者气道重塑相关指标水平和并发症发生情况无明显差异,治疗组哮喘控制效果、呼吸功能指标改善情况均优于对照组,表明该联合疗法对控制支气管哮喘急性发作症状、改善气道重塑和患者呼吸功能有一定作用,且安全性良好,推测与该联合疗法可有效控制慢性气道炎症、快速发挥支气管扩张作用有关。

综上所述,噻托溴铵联合布地奈德可通过有效控制慢性气道炎症、快速发挥支气管扩张作用而控制支气管哮喘急性发作症状、改善气道重塑和呼吸功能,值得推广。

参考文献:

- [1] 葛文品,谭桂花,陈晶晶,等. 特布他林联合布地奈德雾化对支气管哮喘急性发作患者炎性因子的干预作用[J]. 中国药业, 2017,26(14):45-47.
- [2] 张 力,马明钢. 沙丁胺醇联合布地奈德混悬液治疗支气管哮喘急性发作的有效性评估[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(6):286-287.
- [3] 华 雯,黄华琼,沈华浩,等.《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读[J]. 浙江大学学报(医学版),2016,45(5):446-451.
- [4] 肖 伟,刘跃建,龙怀聪,等. 诱导痰技术及在支气管哮喘中的应用[J]. 实用医院临床杂志,2016,13(3):159-161.
- [5] 夏晓青. 噻托溴铵不同给药方式用于治疗哮喘合并慢性阻塞性肺疾病的价值研究[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(4): 58-60.
- [6] 付政平. 多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘30例效果评价[J]. 中国药业,2017,26(13):57-58.
- [7] 夏亭亭,赖政道,张晓娟,等. 采用低剂量CT扫描及定量分析评价哮喘患者气道重塑及空气滞留情况[J]. 中华放射学杂志,2017,51(1):18-22.
- [8] 姜福仙,王 美,上官丽仙,等. 多索茶碱、布地奈德、心理干预联合治疗支气管哮喘效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2017,37(8):272-273.
- [9] 单淑香,刘艳霞,冯丽君,等. 孟鲁司特联合布地奈德对中重度支气管哮喘患者FEV₁%、症状评分及不良反应的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(10):156-157.
- [10] 陈晶晶. 糖皮质激素吸入治疗支气管哮喘急性发作对肺功能及血清炎性因子水平的影响[J]. 中国药业,2017,26(20): 73-75.
- [11] 王 虹,李时荣. 布地奈德联合福莫特罗治疗支气管哮喘临床研究[J]. 内蒙古医科大学学报,2017,39(4):334-337.
- [12] 陈青青. 沙丁胺醇与布地奈德联合治疗支气管哮喘的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(2):267-269.
- [13] 那 静,刘 鹏,夏 阳,等. 雾化吸入治疗支气管哮喘急性期并对炎性因子的影响对比研究[J]. 中国医药导刊, 2016,18(7):682-683.
- [14] 韩 忠,李 华,王 齐,等. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘的临床观察[J]. 中国药房, 2017,28(23):3233-3236.
- [15] 李玉磊,刘莉敏,张瑞芳,等. 噻托溴铵在重度支气管哮喘患者中的疗效分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(8):1397-1399.
- [16] 戴志辉,冯长溪,骆莹莹,等. 天晴速乐联合舒利迭治疗支气管哮喘-慢阻肺重叠综合征的可行性研究[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(8):329-330.
- [17] 郑颖文,邓小梅,刘方兰,等. 噻托溴铵吸入辅助布地奈德/福莫特罗治疗重度支气管哮喘患者的疗效观察[J]. 海南医学, 2017,28(5):736-739.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-05)