

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.016

舌下含服粉尘螨滴剂联合布地奈德福莫特罗治疗重度支气管哮喘疗效及安全性分析*

杜丽娟¹, 林建华², 白文梅¹, 王兵¹, 杨剑³

(1. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨舌下含服粉尘螨滴剂联合布地奈德福莫特罗治疗重度支气管哮喘的临床疗效及安全性。方法 选取医院2016年8月至2017年8月收治的重度支气管哮喘患者100例,按随机数字表法分为两组,各50例。对照组患者仅予布地奈德福莫特罗粉吸入剂(每次160 μg,每日2次)治疗,观察组在此基础上加用粉尘螨滴剂治疗。结果 观察组治疗总有效率为98.00%,显著高于对照组的88.00% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组治疗后第1秒用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)和最大呼气流量(PEF)显著升高,PEF变异率(PEFR)显著下降 ($P < 0.05$),且观察组各指标明显优于对照组 ($P < 0.05$);两组治疗后白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素5(IL-5)和肿瘤坏死因子- α 较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$),且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率(16.00%)与对照组(12.00%)相比无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 舌下粉尘螨滴剂联合布地奈德福莫特罗治疗重度支气管哮喘的疗效较好,可有效改善患者的呼吸功能,缓解炎症反应,安全性较高。

关键词:布地奈德福莫特罗;粉尘螨滴剂;重度支气管哮喘;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)03-0051-03

Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy with Dermatophagoides Farinae Drops Combined with Budesonide Formoterol in the Treatment of Severe Bronchial Asthma

DU Lijuan¹, LIN Jianhua², BAI Wenmei¹, WANG Bing¹, YANG Jian³

(1. Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 3. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides Farinae Drops combined with budesonide formoterol in the treatment of severe bronchial asthma. **Methods** Totally 100 patients with severe bronchial asthma admitted to our hospital from August 2016 to August 2017 were selected and divided into two groups according to the random number table method, 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation (160 μg/time, 2 times/day), on this basis, the patients in the observation group were treated with Dermatophagoides Farinae Drops. **Results** The total effective rate of the observation group was 98.00%, which was significantly higher than 88.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1 /forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) in the two groups were significantly higher than those before treatment, the variation rates of PEF (PEFR) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin (IL)-4, IL-5 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the observation group and the control group (16.00% vs. 12.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides Farinae Drops combined with budesonide formoterol in the treatment of severe bronchial asthma have good efficacy and high safety, which can effectively improve the respiratory function of patients, alleviate inflammatory response.

Key words: budesonide formoterol; Dermatophagoides Farinae Drops; severe bronchial asthma; curative effect; safety

目前,支气管哮喘主要采用糖皮质激素联合长效 β_2 -受体激动剂吸入治疗,虽能有效控制症状,但患者急性发作频率仍然较高,总体疗效不佳^[1]。布地奈德福莫特罗为新型复合干粉吸入剂,为布地奈德、福莫特罗

复方制剂,属糖皮质激素,具有高效局部抗炎作用,能有效缓解哮喘症状,但对于重度支气管哮喘效果不佳。尘螨是诱发变应性疾病最常见的变应原,同时也是导致支气管哮喘加重的重要原因,能对尘螨耐受的患者再次接

*基金项目:新疆医科大学附属中医医院院级课题[ZYY200818]。

第一作者:杜丽娟,女,硕士研究生,副主任医师,讲师,研究方向为中西医结合呼吸疾病,(电子信箱)xjp20080808@126.com。

触该变应原不会再发生过敏反应,故采用特异性尘螨过敏原免疫疗法对重度支气管哮喘的治疗十分有效^[2]。本研究中探讨了舌下含服粉尘螨滴剂联合布地奈德福莫特罗治疗重度支气管哮喘的疗效与安全性,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(2008年)》^[3]中有关重度支气管哮喘诊断标准;年龄18~80岁;支气管舒张试验为阳性;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:治疗前1个月内接受过 β -受体激动剂、糖皮质激素或抗胆碱药物治疗;既往肺部外科手术史;肺部器质性疾病;合并精神疾病或拒绝依从。

病例选择与分组:选取新疆维吾尔自治区中医医院2016年8月至2017年8月收治的重度支气管哮喘患者100例,按随机数字表法分为两组,各50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。

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		ACT评分		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	($\bar{X} \pm s$,分)	范围	$\bar{X} \pm s$	
观察组	31/19	56~82	68.1 $\pm$ 7.9	7.8 $\pm$ 1.9	2~9	5.2 $\pm$ 1.3	
对照组	30/20	54~82	68.0 $\pm$ 7.7	7.4 $\pm$ 1.8	2~8	5.1 $\pm$ 1.4	
t/χ^2 值	0.128		0.011	0.821		0.012	
P 值	0.596		0.863	0.382		0.826	

注:ACT为哮喘控制测试表。

1.2 方法

两组患者均采用常规糖皮质激素、抗菌药物等治疗。对照组患者在此基础上鼻吸布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典AstraZenecaAB公司,国药准字H20090773,规格为每吸160 μ g:4.5 μ g),每次160 μ g,每日2次;观察组患者在对照组基础上加用舌下含服粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技股份有限公司,国药准字S20060012,规格为每瓶2 mL,蛋白浓度1号为1 μ g/mL、2号为10 μ g/mL、3号为100 μ g/mL、4号为333 μ g/mL、5号为1000 μ g/mL)治疗,第1周给予粉尘螨滴剂1号,用量为1滴,之后每天递增1滴至第4天4滴,第5天增至6滴,之后每天2滴至第7天10滴;第2周给予2号,第3周给予3号,给药剂量同第1周;第4周给予

4号,每次3滴;从第5周开始给予5号,每次2滴。两组疗程均为6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

呼吸功能指标:采用日本捷斯特HI-101型肺功能测试仪检测第1秒用力呼气容积(FEV₁)和FEV₁/用力肺活量(FEV₁/FVC);使用德国PEF-3型百瑞峰流速仪检测最大呼气流量(PEF)和PEF变异率(PEFR)。

炎症因子:清晨采集患者空腹外周静脉血3 mL,经2000 r/min离心15 min后,取上清液置-80℃贮存待测,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素5(IL-5)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均由北京乐博生物科技有限公司提供,操作过程严格按照试剂盒配套说明书进行。

临床疗效^[4]:显效为临床体征和症状明显缓解或消失,最大呼气流量(PEF)升高超过25%;有效为临床体征和症状有所缓解,PEF升高15%~25%;无效为临床体征和症状未改善甚至恶化,最大呼气流量增加不足15%。以前两者合计为总有效。

不良反应情况:记录治疗期间患者皮疹、便秘、口干等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用率(%)表示,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5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=50$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(62.00)	18(36.00)	1(2.00)	49(98.00)*
对照组	17(34.00)	22(44.00)	11(22.00)	39(78.00)

注:与对照组相比, $\chi^2=9.475$, $*P=0.002<0.05$ 。

表3 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=50$)

组别	IL-4		IL-5		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.41 $\pm$ 0.93	5.08 $\pm$ 0.78**	10.72 $\pm$ 0.54	6.91 $\pm$ 1.13**	8.89 $\pm$ 1.42	5.13 $\pm$ 1.25**
对照组	9.50 $\pm$ 0.98	7.38 $\pm$ 0.96*	10.67 $\pm$ 0.53	9.73 $\pm$ 1.45*	8.78 $\pm$ 1.38	7.29 $\pm$ 1.78*
t 值	0.293	5.281	0.301	6.381	0.332	5.413
P 值	0.482	0.021	0.432	0.016	0.413	0.018

注:与本组治疗前相比, $*P<0.05$;与对照组治疗后相比, $**P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者呼吸功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=50$)

组别	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		PEF(L/s)		PEFR(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.89 $\pm$ 0.39	3.31 $\pm$ 0.52**	59.38 $\pm$ 5.31	90.08 $\pm$ 7.81**	4.12 $\pm$ 0.31	6.91 $\pm$ 0.58**	34.91 $\pm$ 7.89	7.39 $\pm$ 1.34**
对照组	1.91 $\pm$ 0.42	2.23 $\pm$ 0.71*	60.11 $\pm$ 5.39	77.23 $\pm$ 6.92*	4.19 $\pm$ 0.29	5.61 $\pm$ 0.49*	34.87 $\pm$ 7.94	12.31 $\pm$ 2.34*
t 值	0.391	4.183	0.402	11.931	0.478	4.028	0.413	6.383
P 值	0.514	0.028	0.382	0.001	0.314	0.031	0.361	0.017

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=50]

组别	皮疹	便秘	口干	合计
观察组	3(6.00)	1(2.00)	4(8.00)	8(16.00)*
对照组	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)	6(12.00)

注:与对照组相比, $\chi^2 = 0.332$, * $P = 0.564 > 0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘是由多种炎性细胞参与引起的慢性炎症性疾病,气道以慢性炎症病变为主,极易对激发因子产生气道高反应,患者多表现为广泛多变的可逆性气流受限,如果病情无法被控制,就会进一步恶化并发生气道重塑,患者的肺功能进行性下降,严重影响患者生存质量。布地奈德福莫特罗是传统的糖皮质激素+长效 β -受体激动剂的复合制剂,有平喘和抗炎效果,但其症状控制率较低,疗效不佳^[5]。粉尘螨滴剂是针对螨虫这一过敏性哮喘重要致病原因的特异性免疫药物^[6]。粉尘螨滴剂主要成分为粉尘螨代谢培养基生理盐水浸出液,能由低剂量逐渐增加剂量,在达到维持剂量后坚持一定时间的疗程,诱导机体的免疫系统慢慢产生耐受过敏原,使患者再次接触过敏原时过敏症状减轻或不再过敏^[7]。

本研究结果显示,观察组治疗有效率显著高于对照组,提示联合治疗能显著提高疗效。由于粉尘螨滴剂能有效逆转患者CD4 T细胞亚群中Th₁/Th₂的比例失调,将高Th₂应答转化为Th₁应答优势,从而降低IgE表达,调节变应原特异性抗体,减少患者对粉尘螨的过敏反应,最终达到治疗目的。有研究显示,粉尘螨滴剂舌下含服能改善哮喘患儿的症状,纠正Th₁/Th₂的平衡,对儿童变态反应性哮喘效果良好^[8]。

本研究还发现,两组治疗后的FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, PEF均较治疗前显著改善,且观察组明显优于对照组。可见舌下含服粉尘螨滴剂能显著改善患者的呼吸功能,这是因为其能避免患者受变应原刺激,长期应用有助于肺功能的改善^[9]。

本研究结果显示,两组患者治疗后的IL-4, IL-5, TNF- α 均较治疗前显著改善,且观察组明显优于对照组。支气管哮喘是由细胞因子介导发生的气道炎症,IL-4, IL-5和TNF- α 均参与了这一炎症反应过程^[10]。IL-4可加强内皮细胞的黏附分子的表达,并增强单核细胞、嗜酸性粒细胞等与内皮细胞相结合,从而使炎性细胞对局部组织进行浸润;同时还能对肺泡巨噬细胞起到趋化作用,促使其释放花生四烯酸和超氧阴离子,使气道炎症反应加重。IL-5则是调节嗜酸性粒细胞功能的细胞因子,其水平升高与气道高反应的发生有密切联系,抑制其水平是治疗哮喘的重要方式。TNF- α 能激发细胞因子网络,引起细胞因子的级联反应,诱生其他的炎性介质,造成呼吸道炎症反应的进一步加重^[11]。由于重度支气管哮喘患者的血清、支气管等分泌物中多存

在嗜酸性粒细胞,这些激活的嗜酸性粒细胞可产生白三烯类物质,进而诱发嗜酸性粒细胞聚集,并引起一系列炎症反应。粉尘螨滴剂能减少白三烯类物质的释放而减轻气道炎症反应,还可抑制IgE介导的肥大细胞脱颗粒及支气管对组胺的高反应性,联合布地奈德福莫特罗能显著缓解炎症反应,促进康复^[12]。两组不良反应发生率无明显差异,表明粉尘螨滴剂的应用不会产生较大毒副作用,安全性较高。

综上所述,舌下含服粉尘螨滴剂联合布地奈德福莫特罗治疗重度支气管哮喘的疗效较好,可有效改善呼吸功能,缓解炎症反应,安全性较高,值得推广。

参考文献:

- [1] TASHKIN DP, CHIPPS BE, TRUDO F, et al. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses[J]. Journal of Asthma Research, 2014, 51(6): 603-609.
- [2] 秦勇, 叶宝祥, 刘一贞, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂结合中药加味玉屏风汤治疗变应性鼻炎的临床研究[J]. 河北医学, 2017, 23(2): 200-204.
- [3] 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.
- [4] 夏晓青. 塞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.
- [5] 吕昊泽, 刘仲祥, 侯松萍, 等. 布地奈德、沙丁胺醇联合塞托溴铵治疗老年支气管哮喘效果分析[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 4001-4002.
- [6] 周胜亮, 许萍, 李平, 等. 粉尘螨滴剂脱敏治疗对呼吸道变应性疾病Th₁/Th₂平衡的调控[J]. 实用临床医学, 2012, 13(8): 19-21.
- [7] HOJO M, IIKURA M, HIRASHIMA J, et al. A Comparison of Long-Term Anti-Inflammatory Effect of Two ICS/LABA Combination Inhalers; Fix-Dosed Maintenance Therapy with Budesonide/Formoterol and Salmeterol/Fluticasone[J]. Allergology International Official Journal of the Japanese Society of Allergy, 2014, 63(1): 103.
- [8] 杨姜德, 徐挺兰, 张敏, 等. 百令胶囊联合粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中国药师, 2016, 19(5): 947-949.
- [9] 邓敏, 许丽娟. 粉尘螨滴剂舌下含服治疗过敏性哮喘儿童临床疗效及免疫机制探讨[J]. 河北医学, 2016, 22(2): 290-293.
- [10] 李明, 李林旭, 王朔, 等. 塞托溴铵与异丙托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征效果及对血清TNF- α 、IL-6影响的比较[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(7): 673-677.
- [11] 曾霞, 陈实, 廖锋, 等. 粉尘螨滴剂舌下含服治疗儿童变应性哮喘的疗效及其对患儿肺功能的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(8): 1263-1265.
- [12] 陈雪明, 闵峰. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗小儿过敏性哮喘的疗效及其对肺功能的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3507-3510.

(收稿日期:2018-07-04)