

中图分类号: R969.4; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0085-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.019



布地奈德福莫特罗治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床研究*

李秀琼, 吴智, 黄昌秀

(海南省第二人民医院, 海南 五指山 572299)

摘要:目的 探讨布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效,以及对患者痰液中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体水平的影响。方法 选取医院2019年12月至2021年12月收治的COPD患者98例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各49例。两组患者均予常规治疗,研究组在此基础上加用布地奈德福莫特罗,均连续治疗3个月。结果 研究组患者总有效率为95.92%,显著高于对照组的81.63%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC均显著高于治疗前($P < 0.05$),残气量(RV)/肺总量(TLC)均显著低于治疗前($P < 0.05$),且研究组均显著优于对照组($P < 0.05$);动脉血氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SpO₂)均显著高于治疗前($P < 0.05$),二氧化碳分压(PaCO₂)均显著低于治疗前($P < 0.05$),且研究组均显著优于对照组($P < 0.05$);NLRP3炎性小体、白细胞介素18(IL-18)、白细胞介素1β(IL-1β)水平均显著低于治疗前($P < 0.05$),且研究组均显著低于对照组($P < 0.05$)。研究组患者药品不良反应发生率为10.20%,显著低于对照组的28.57%($P < 0.05$)。结论 布地奈德福莫特罗治疗COPD疗效较好,可改善患者的肺功能和动脉血气指标,降低NLRP3炎性小体及炎性因子水平,且安全性良好。

关键词:布地奈德福莫特罗;慢性阻塞性肺疾病;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎性小体;肺功能;动脉血气指标;临床疗效

Clinical Study of Budesonide and Formoterol in the Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LI Xiuqiong, WU Zhi, HUANG Changxiu

(Hainan Second People's Hospital, Wuzhishan, Hainan, China 572299)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of budesonide and formoterol in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and its effect on the NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3 (NLRP3) inflammasome levels in the sputum of patients. **Methods** A total of 98 patients with COPD admitted to the hospital from December 2019 to December 2021 were selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, with 49 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment, and the patients in the study group were treated with budesonide and fomotoprob on this basis. Both groups were treated for three courses of treatment. **Results** The total effective rate in the study group was 95.92%, which was significantly higher than 81.63% in the control group.

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200242]。

第一作者:李秀琼,大学本科,主治医师,研究方向为慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘的诊治,(电子信箱)lixuqiong2892@163.com。

服用双重抗血小板药物患者上消化道出血的发生率、临床特征及危险因素分析[J]. 中华内科杂志,2016,55:445-450.

[10] 颜红兵,宋莉.从关注支架局部到全面关注患者——解读欧洲2017年双联抗血小板治疗指南[J].中国循环杂志,2017,32(S2):61-63.

[11] 杨慧,王忠.PRECISE-DAPT评分与CRUSADE评分对老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后出血事件预测价值比较[J].中国现代医药杂志,2021,23(2):32-36.

[12] 田苗,范亚林,王梅英,等.PCI术后双联抗血小板治疗危险性急性上消化道出血的危险因素分析[J].河北医药,2020,42(16):2446-2450.

[13] 孙梓宜,王子涵,陈颖,等.TyG指数联合血管功能指标对冠状动脉狭窄程度的预测价值[J].临床心血管病杂志,2022,38(1):17-21.

[14] KWOK CS, SIRKER A, FARMER AD, et al. In-hospital gastrointestinal bleeding following percutaneous coronary intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95(1): 109-117.

[15] 张仕钊,王子乾,吴阳勋,等.替格瑞洛强效抗栓治疗的老年冠心病患者出血相关因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(6):583-586.

[16] 华参,李田昌,王宇彬,等.CRUSADE评分、HAS-BLED评分预测心房颤动并PCI患者院内及远期出血风险的比较[J].临床心血管病杂志,2017,33(6):570-575.

[17] COSTA F, VAN KLAVEREN D, JAMES S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials[J]. Lancet, 2017, 389(10073): 1025-1034.

(收稿日期:2022-09-02;修回日期:2023-01-03)

($P < 0.05$). After treatment, the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and FEV_1 / FVC in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the residual volume (RV) / total lung capacity (TLC) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$); the arterial oxygen partial pressure (PaO_2) and peripheral oxygen saturation (SpO_2) in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) in the two groups was significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of NLRP3 inflammasome, interleukin - 18 (IL - 18), and interleukin - 1β (IL - 1β) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 10.20%, which was significantly lower than the 28.57% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Budesonide and formoterol are effective and safe in the treatment of COPD, which can improve pulmonary function and arterial blood gas indexes, and reduce the level of NLRP3 inflammasome and inflammatory factors.

Key words: budesonide and formoterol; chronic obstructive pulmonary disease; NLRP3 inflammasome; pulmonary function; arterial blood gas index; clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿^[1-2],可发展为呼吸衰竭、肺源性心脏病,致残率和致死率均较高,严重影响患者的生存质量。COPD的治疗关键在于降低急性发作概率,保证患者气道通畅^[3]。抗菌药物、机械通气是临床常用的治疗方法,但疗效欠佳。研究显示,糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动药起效快、抗炎效果好,有利于延缓肺功能恶化^[4-5]。福莫特罗为长效 β_2 受体激动剂,见效快,且药效持续时间长。叶祥庆^[6]的研究显示,布地奈德联合福莫特罗治疗COPD,可显著减轻患者的炎症反应,改善肺功能。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体是免疫反应的重要组成部分,其过度活化可导致COPD产生^[7]。本研究中探讨了布地奈德福莫特罗治疗COPD的临床疗效,以及对患者诱导痰中NLRP3炎性小体水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合COPD诊断标准^[8];对本研究中治疗药物耐受;稳定期中、重度COPD患者。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为伦[2019]07号),患者及其家属自愿参与并签署知情同意书。

排除标准:长期使用 β_2 受体激动剂;合并慢性肺源性、冠状动脉粥样硬化性、肺纤维化心脏病;近1个月有全身使用糖皮质激素史;精神异常;严重心、脑血管等重要脏器功能障碍。

病例选择与分组:选取医院2019年12月至2021年12月收治的COPD患者98例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各49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

两组患者均接受COPD常规治疗,包括吸氧、平喘、

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	性别(男/女, 例)	病程($\bar{X} \pm s$, 年)
研究组	61.13 ± 6.38	30 / 19	5.3 ± 0.6
对照组	60.86 ± 6.42	26 / 23	5.2 ± 0.7
t / χ^2 值	0.209	0.671	0.759
P 值	0.835	0.414	0.450

祛痰、抗感染、营养支持、纠正电解质紊乱及酸碱平衡等。两组患者均予噻托溴铵吸入粉雾剂(南昌弘益药业有限公司,国药准字H20130110,规格为每瓶18 μ g),每天1次,每次18 μ g,扩张支气管。研究组患者在此基础上加用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II)(商品名信必可都保, AstraZeneca AB, 进口药品注册证号H20140458,规格为每吸含布地奈德160 μ g和富马酸福莫特罗4.5 μ g)治疗,每天2次,每次1吸。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肺功能。检测两组患者治疗前后用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1),并计算 FEV_1 / FVC ,残气量(RV) / 肺总量(TLC)。2)动脉血气指标。未吸氧状态下,采集股动脉血2 mL,利用Opticla - II型血气分析仪测定两组患者治疗前后的血气指标,包括动脉血氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SpO_2)、二氧化碳分压($PaCO_2$)。3)痰液中NLRP3炎性小体和炎性因子水平。对所有患者治疗前后进行痰诱导,咳痰后漱口,随即吸入200 μ g沙丁胺醇,以3%高渗盐水雾化吸入,收集痰液;加入与痰液等量的0.1%二硫苏糖醇,充分振荡化开。取约50 μ L用于细胞计数,剩余痰液离心(转速为3 000 r / min)15 min,留取上清液待检。采用酶联免疫吸附法检测痰液中NLRP3炎性小体、白细胞介素 1β

(IL-1 β)、白细胞介素18(IL-18)水平。4)不良反应。记录患者治疗过程中的头痛、口干、咽部不适、声音嘶哑等药品不良反应发生情况。

疗效判定:显效为临床症状(咳嗽、咳痰、呼吸困难等)基本消失,胸部CT各项指标明显改善,肺部湿罗音完全消失;有效为临床症状有所好转,胸部CT各项指标有所改善,肺部湿罗音较少;无效为症状未改善/加重。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理数据。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 49$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 49$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	29(59.18)	18(36.73)	2(4.08)	47(95.92)
对照组	15(30.61)	25(51.02)	9(18.37)	40(81.63)
χ^2 值				5.020
P 值				0.025

表3 两组患者动脉血气指标比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab. 3 Comparison of arterial blood gas indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	SpO ₂ (%)		PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	73.25 \pm 7.66	97.05 \pm 10.06 ^a	48.54 \pm 5.03	43.06 \pm 4.63 ^a	61.37 \pm 6.35	67.46 \pm 6.97 ^a
对照组	73.39 \pm 7.64	91.19 \pm 9.64 ^a	48.10 \pm 5.08	45.34 \pm 4.79 ^a	61.19 \pm 6.37	64.28 \pm 6.66 ^a
t 值	0.091	2.944	0.431	2.396	0.140	2.309
P 值	0.928	0.004	0.668	0.019	0.889	0.023

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。表4和表5同。1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5). 1 mmHg = 0.133 kPa.

3 讨论

COPD为呼气障碍性疾病,主要表现为气道阻力增大,进行性呼气性呼吸受阻,易反复发作,最终可发展

表5 两组患者痰液中NLRP3炎性小体和炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 49$)

Tab. 5 Comparison of NLRP3 inflammasome and inflammatory factor levels in the sputum between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 49$)

组别	NLRP3炎性小体		IL-1 β		IL-18	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	93.25 \pm 9.66	76.05 \pm 8.03 ^a	10.24 \pm 1.33	6.86 \pm 0.80 ^a	13.27 \pm 1.58	5.69 \pm 0.60 ^a
对照组	93.39 \pm 9.64	81.19 \pm 8.37 ^a	10.10 \pm 1.28	7.94 \pm 0.92 ^a	13.19 \pm 1.47	7.02 \pm 0.74 ^a
t 值	0.072	3.102	0.531	6.201	0.259	9.772
P 值	0.943	0.003	0.597	0.000	0.796	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 49$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 49$]

组别	头痛	口干	咽部不适	声音嘶哑	合计
研究组	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
对照组	3(6.12)	3(6.12)	5(10.20)	3(6.12)	14(28.57)
χ^2 值					5.290
P 值					0.022

成呼吸衰竭、呼吸窘迫综合征。临床治疗关键在于减轻呼吸道高反应性,降低急性发作率,改善呼吸道通气功能^[9-10]。病情较重者常采取糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂治疗,糖皮质激素可迅速缓解临床症状,长效 β_2 受体激动剂可显著舒张支气管,同时抑制气道平滑肌细胞增殖,两药联用可显著改善COPD患者的肺功能^[11-12]。布地奈德可提高细胞膜的稳定性,抑制细胞免疫,控制炎性因子释放;福莫特罗可扩张支气管平滑肌,扩张作用强且作用时间持久,还可抑制肥大细胞引起的过敏反应^[13-14]。本研究结果显示,研究组治疗COPD的临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),这与张子洲等^[15]的研究结果一致,表明布地奈德福莫特罗治疗COPD的临床疗效显著。

布地奈德直接进入气道,结合细胞内糖皮质激素受体形成类固醇复合物,抑制细胞因子形成,干扰炎性因子的合成与释放,从而改善气道水肿及肺毛细血管渗漏,还可增强福莫特罗的敏感性。福莫特罗对中性粒细胞的活化产生抑制作用,具有中度的亲水性、亲脂性,药效持续时间长^[16-17]。两药联用可发挥协同作用,

表4 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 49$)

Tab. 4 Comparison of pulmonary function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 49$)

组别	FEV ₁ (L)		FVC(L)		FEV ₁ / FVC(%)		RV / TLC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	1.08 \pm 0.13	2.48 \pm 0.30 ^a	2.16 \pm 0.24	2.96 \pm 0.32 ^a	50.00 \pm 5.05	83.78 \pm 8.43 ^a	41.78 \pm 4.39	34.39 \pm 3.64 ^a
对照组	1.09 \pm 0.14	1.84 \pm 0.20 ^a	2.14 \pm 0.23	2.47 \pm 0.27 ^a	50.93 \pm 5.34	74.49 \pm 7.62 ^a	42.02 \pm 4.38	39.42 \pm 4.26 ^a
t 值	1.466	12.425	0.421	8.192	0.886	5.836	0.271	6.284
P 值	0.146	0.000	0.675	0.000	0.378	0.000	0.787	0.000

改善患者的肺功能、动脉血气指标^[18]。本研究结果显示,两组患者治疗后的FEV₁, FVC, FEV₁ / FVC, SpO₂, PaO₂均较治疗前显著升高, RV / TLC和PaCO₂均显著降低,且研究组均显著优于对照组,这与王运^[19]的研究结果一致,表明布地奈德福莫特罗可有效改善COPD患者的肺功能与动脉血气指标。

NLRP3炎性小体可识别病原体所致固有免疫应答,同时参与一些无菌性炎性反应。NLRP3炎性小体的产生可使无活性的前体胱天蛋白酶-1(Caspase-1)产生活化型的Caspase-1,从而促进活化型的IL-1 β 和IL-18产生^[20-21]。本研究结果显示,两组患者治疗后的NLRP3炎性小体、IL-1 β 、IL-18水平均显著低于治疗前,且研究组均显著低于对照组,表明布地奈德福莫特罗可降低痰液中NLRP3炎性小体及其下游产物IL-1 β 与IL-18的水平。布地奈德与细胞质、细胞核内受体结合,抑制基因转录,从而抑制细胞因子的合成与释放,促进细胞凋亡;福莫特罗可激动 β 受体,与激素互补,阻止平滑肌细胞增生与炎性因子释放。两者相互协调,共同促进,可显著降低NLRP3炎性小体及炎性因子水平。研究组患者药品不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.05$),表明布地奈德福莫特罗安全性良好。

综上所述,布地奈德福莫特罗治疗COPD疗效较好,可显著改善患者的肺功能及动脉血气指标,降低NLRP3炎性小体及炎性因子水平,且安全性良好。

参考文献

[1] 杨丽辉,卢宁,焦斌. 脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国药业, 2020,29(2):67-69.

[2] HRMAN E, HALLGREN O, MALMSTRM L, et al. Quantitative proteomic characterization of the lung extracellular matrix in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Journal of Proteomics, 2018, 189(30):23-33.

[3] MACLEOD M, PAPI A, CONTOLI M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact [J]. Respiriology, 2021, 26(6):532-551.

[4] 刘晓冬,胡克. 特布他林联合糖皮质激素与谷胱甘肽治疗慢阻肺急性加重期的疗效及对患者炎症因子水平的影响[J]. 河北医学, 2020,26(1):71-75.

[5] 代岩,金博,姜乐. 糖皮质激素联合特布他林治疗对慢阻肺急性加重期外周血单核细胞PD-1/PD-L1表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(13):1621-1626.

[6] 叶祥庆. 布地奈德联合福莫特罗治疗对慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应及肺功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(11):1012-1014.

[7] 王和暄,江来. NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎性体在急性肺损伤病程中的作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019,40(5):503-508.

[8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8):8-15.

[9] 童朝晖. 慢性阻塞性肺疾病维持治疗期吸入药物的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(5):398-400.

[10] 张叶钦,胡晓芸,侯飞飞,等. 早期慢性阻塞性肺疾病诊治进展[J]. 临床肺科杂志, 2018,23(3):547-550.

[11] 姚志强,袁维蔚,黄桂琼. 布地奈德对慢性阻塞性肺疾病患者FeNO、hs-CRP和血浆Fbg水平变化的影响[J]. 河北医药, 2019,41(7):1018-1021.

[12] 李志强. 布地奈德福莫特罗、沙美特罗替卡松吸入治疗缓解期慢性阻塞性肺病的效果、安全性及生存质量对比研究[J]. 贵州医药, 2019,43(4):553-555.

[13] 梁起芳,马海滨,贺丽菁,等. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者治疗效果观察[J]. 中国药物与临床, 2020,20(16):2736-2737.

[14] 吴丽燕. 布地奈德福莫特罗吸入剂和噻托溴铵吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2019,19(18):3146-3148.

[15] 张子洲,钱璞,沈科. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合血必净治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,35(1):10-13.

[16] LIN YH, LIAO XN, FAN LL, et al. Long-term treatment with budesonide / formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e0183300.

[17] HUANG K, GUO Y, KANG J, et al. The efficacy of adding budesonide / formoterol to ipratropium plus theophylline in managing severe chronic obstructive pulmonary disease: an open-label, randomized study in China [J]. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2019, 13:1-13.

[18] 刘明,杨慧敏,史飞飞,等. 补通骨联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床效果[J]. 临床误诊误治, 2021,34(5):32-38.

[19] 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.

[20] WANG W, GENG L, WU D, et al. Zika virus infection induces host inflammatory responses by facilitating NLRP3 inflammasome assembly and interleukin-1 β secretion [J]. Nature Communications, 2018, 9(1):106-121.

[21] 惠超,刘馨. NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3对哮喘小鼠气道炎症反应及细胞焦亡的调控作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2021,23(9):959-964.

(收稿日期:2022-06-15;修回日期:2022-12-08)