

中图分类号: R969.4; R974⁺.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0092-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.021



规律使用吸入性糖皮质激素联合长效 β 受体激动剂的成人支气管哮喘控制现状及影响因素分析*

冯文玲^{1,2}, 李静², 郗昱琨^{1,2}, 颜明智^{1,2}, 赵军^{2 Δ}

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 为规律使用吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效 β 受体激动剂(LABA)的成人支气管哮喘的临床药物治疗提供参考。方法 选取新疆医科大学第一附属医院2021年1月至12月收治的规律使用ICS联合LABA的成人支气管哮喘患者226例,按哮喘控制测试(ACT)量表评分分为未控制组(≤ 19 分,72例)和控制组(20~25分,154例)。查阅病历,回顾性收集患者的基本信息、服用哮喘药物前的合并症、合并用药及基础肺功能信息。检测哮喘相关基因的基因型,采用ACT量表评估患者用药3个月及以上的哮喘控制水平。通过单因素和Logistic回归分析影响哮喘控制水平的相关因素,分析基因多态性对哮喘控制的影响。结果 单因素分析结果显示,年龄、吸烟史、非甾体抗炎药用药史、钙通道阻滞剂用药史、合并慢性阻塞性肺疾病、体质量指数(BMI) ≥ 28 kg/m²及基础肺功能第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁%pred)、用力肺活量(FVC)、FEV₁占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)、最大呼气流量(PEF)与哮喘控制水平有关($P < 0.05$);多因素分析结果显示,吸烟史、BMI ≥ 28 kg/m²、非甾体抗炎药用药史、基础肺功能PEF是影响哮喘控制水平的独立危险因素($P < 0.05$)。72例成人哮喘患者基因型频率研究结果显示,糖皮质激素诱导转录蛋白1(CRHRI)基因rs242941位点基因多态性与哮喘控制有关。结论 影响规律使用ICS联合LABA的成人哮喘控制水平的因素包括吸烟、BMI ≥ 28 kg/m²、基础肺功能、用药史、基因多态性,可根据相关影响因素制订个体化的干预措施,以改善支气管哮喘控制水平。

关键词:吸入性糖皮质激素;长效 β 受体激动剂;支气管哮喘;控制水平;影响因素;基因多态性

Control Status of Bronchial Asthma in Adults Regularly Treated with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β Agonist and Its Influencing Factors

FENG Wenling^{1,2}, LI Jing², LI Yukun^{1,2}, YAN Mingzhi^{1,2}, ZHAO Jun²

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical medication for adults with bronchial asthma regularly treated with

*基金项目:省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题[SKL-HIDCA-2020-JZ3]。

第一作者:冯文玲,女,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)1923423148@qq.com。

^{Δ} 通信作者:赵军,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学和药剂学,(电子信箱)zhaojun700326@163.com。

综上所述,溃结灵灌肠联合红光治疗肛隐窝炎的临床疗效良好,可减轻患者的肛周不适症状,降低炎症因子水平,且安全性良好。

参考文献

- [1] MIYATA M, LEDA H, KAWASE K, et al. Clinicopathological Study on Anal Cryptitis [J]. Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi, 2000, 53(4): 244-247.
- [2] 袁伟超,余灵辉,朱立霞. 桃红四物汤保留灌肠配合微波治疗肛隐窝炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(11): 73-74.
- [3] 黄乃健. 中国肛肠病学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 1996: 51.
- [4] 刘绍林,毛发明,袁四华,等. 复方黄柏液保留灌肠联合坐浴治疗肛隐窝炎临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(24): 4490-4493.
- [5] 陆金根,丁义江,李国栋,等. 中西医结合肛肠病学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2009: 193-174.
- [6] 张娜,蔡文玲. 中西药液结合保留灌肠治疗溃疡性结肠炎验方[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(21): 88.
- [7] 孙怡,张泽旗,彭作英. 加味白头翁汤灌肠治疗湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察及对血清IL-17、TNF- α 的影响[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 71-73.
- [8] 刘畅,吴慧,范恒. 基于网络药理学探讨复方苦参汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2798-2802.
- [9] 张宇君. 消风散加减联合肤痔清软膏治疗慢性肛周湿疹的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(23): 193-195.
- [10] 马晟,王剑,朱光宇,等. 超声导入元胡止痛膏治疗I型肩峰撞击征疗效分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(1): 25-29.
- [11] 丁玲英,杨肖杰,罗梦,等. 龙血竭外敷联合红光治疗压力性损伤的效果[J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1400-1402.
- [12] 王静,张晓燕. 龙胆泻肝汤治疗慢性肛隐窝炎的临床疗效及对血清IL-6、MCP-1与SP、5-HT、CCK的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1890-1893.

(收稿日期:2022-09-29;修回日期:2022-12-30)

inhaled glucocorticoids (ICS) combined with long - acting β agonist (LABA). **Methods** A total of 226 adults with bronchial asthma regularly treated with ICS combined with LABA from January to December 2021 in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University in the Xinjiang Uygur Autonomous Region were selected and divided into the uncontrolled group (≤ 19 points, 72 cases) and the control group (20 - 25 points, 154 cases) according to the asthma control test (ACT) scale. The patients' basic information, comorbidities before taking asthma medication, combined medication and baseline pulmonary function information were retrospectively collected by reviewing medical records, the genotype of asthma - related genes was tested, and the ACT scale was used to evaluate the asthma control level of patients who had been taking medication for three months or more. The relevant factors affecting asthma control levels were analyzed through the univariate analysis and Logistic regression analysis, and the influence of gene polymorphism on asthma control was analyzed. **Results** The results of univariate analysis showed that age, smoking history, medication history of non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAID), medication history of calcium channel blockers, combined chronic obstructive disease, body mass index (BMI) ≥ 28 kg / m², forced expiratory volume in the first second (FEV₁) of baseline pulmonary function, FEV₁% pred, forced vital capacity (FVC), FEV₁% / FVC, the peak expiratory flow (PEF) were related to the asthma control level ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that smoking history, BMI ≥ 28 kg / m², medication history of NSAID, and basic pulmonary function PEF were independent risk factors affecting asthma control level ($P < 0.05$). The genotypic frequency of 72 adult with asthma showed that the genetic polymorphism at the corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHRI) rs242941 was associated with asthma control. **Conclusion** Factors affecting the control level of adult with asthma regularly treated with ICS combined with LABA include smoking, BMI ≥ 28 kg / m², basic pulmonary function, medication history, and genetic polymorphism, and individualized interventions can be made to improve the control level of bronchial asthma based on the relevant influencing factors.

Key words: inhaled corticosteroids; long - acting β agonist; bronchial asthma; control level; influencing factors; genetic polymorphism

支气管哮喘是一种慢性气道炎性疾病,常伴有胸闷、气促、咳嗽、夜间憋醒等症状^[1]。目前,我国有成年哮喘患者4 570万,且患病率不断升高^[2]。《支气管哮喘防治指南(2020年版)》推荐吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效 β 受体激动剂(LABA)作为哮喘的主要治疗方式^[3]。临床实践表明,该治疗方式可有效减少哮喘急性发作次数,降低死亡率,改善肺功能^[4]。但全球ICS联合LABA治疗成人支气管哮喘控制效果并不理想,英国和德国有55%以上的成年患者哮喘未达到控制水平,中国仅有16.8%达到完全控制^[5-8]。既往研究显示,吸入剂的使用能力及用药依从性是影响哮喘控制水平的主要因素。但部分患者尽管规律服用药物,仍出现症状反复发作、肺功能下降的情况,其原因尚不明确^[9-11]。随着针对哮喘患者个体化用药研究的深入开展,哮喘患者间的个体差异逐渐得到重视,如用药依从性、疾病自我管理,但合并慢性疾病、用药史及反映患者疾病严重程度的基础肺功能等因素对哮喘控制水平的影响目前尚未见文献报道。此外,已有研究报道ICS在哮喘中的治疗反应与多个基因相关^[12-14],但已报道基因中部分结论尚不一致,有的未在成人患者中进行研究^[15-16]。故本研究中纳入规律服用ICS联合LABA治疗的成年哮喘患者,比较不同控制水平患者的基本信息、基础肺功能、合并症及用药史,探讨影响成人支气管哮喘控制水平的因素;同时,筛选与ICS抗哮喘机制相关的蛋白编码基因,根据中国人群具有的潜在突变等位基因频率的相关位点,探讨相关基因位点在不同控制水平成人患者中的分布是否有差异,为控制哮喘

的发生与发展、改善患者的长期预后及提高其生活质量奠定基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[3]诊断为支气管哮喘;病程不短于3个月;正确使用吸入剂且规律服用布地奈德福莫特罗吸入粉剂(II)(商品名信必可都保, AstraZeneca AB, 进口药注册证号H20140457,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),每日2次,每次1吸,或在布地奈德福莫特罗基础上短期使用白三烯调节剂或缓释茶碱;急性发作时使用短效 β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物;联合用药时间不短于3个月。本研究方案通过医院医学伦理委员会审批(批件号为K202103-24),患者均签署知情同意书。

排除标准:年龄小于18岁;无法获得完整的临床资料或未进行哮喘控制水平评估;合并其他严重脏器疾病及恶性肿瘤;重复住院。

病例选择与分组:选取新疆医科大学第一附属医院呼吸科2021年1月至12月收治的成人支气管哮喘患者226例,其中男87例,女139例。采用哮喘控制测试(ACT)量表评估哮喘控制水平,该量表包括活动受限、呼吸困难频率、夜间觉醒、使用急救药物次数、患者对哮喘控制情况的自我评估5项内容,分值范围5~25分,25分为完全控制,20~24分为部分控制, ≤ 19 分为未控制。根据ACT量表评分将患者分为未控制组(72例)和控制组(154例,其中完全控制26例和部分控制128例)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查阅病历,收集患者的基本信息、用药史、合并症、基础肺功能信息。1)基本信息包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、过敏史、家族遗传病史。2)用药史指规律使用ICS联合LABA治疗前后1个月内以下药物的使用。包括H₁受体拮抗剂、非甾体抗炎药(NSAIDs)、β受体阻滞剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、钙通道阻滞剂、β内酰胺类抗菌药物、喹诺酮类抗菌药物、他汀类药物、质子泵抑制剂、口服降糖药、胰岛素。3)合并症包括糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、呼吸道感染、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、心律失常、高脂血症、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)、过敏性鼻炎。4)基础肺功能指标包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁%pred)、用力肺活量(FVC)、FEV₁占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)、最大呼气流量(PEF)。

1.2.2 哮喘相关基因型检测

与符合1.1项下纳入和排除标准的226例患者或家属沟通,有72例患者同意被采集2 mL外周血进行相关基因检测。本研究中采用竞争性等位基因特异性聚合酶链式反应(KASP)对糖皮质激素诱导转录蛋白1(*GLCC1*)基因 rs37973、rs37972位点,促肾上腺皮质激素释放激素受体1(*CRHR1*)基因 rs242941、rs1876828位点,核受体亚家族3C组成员1(*NR3C1*)基因 rs41423247位点,壳多糖酶3样蛋白1(*CHI3L1*)基因 rs4950928位点,T-框蛋白21(*TBX21*)基因 rs2240017、rs9910408位点基因型进行检测。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料行正态性检验和方差齐性检验,若符合要求以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;若方差不齐,则采用秩和检验。采用单因素分析法对相关因素进行筛选,行Logistic多因素分析,计算优势比(OR)及95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响哮喘控制水平的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、吸烟史、NSAIDs用药史、钙通道阻滞剂用药史、合并慢性阻塞性肺疾病、BMI ≥ 28 kg/m²及基础肺功能FEV₁, FEV₁%pred, PEF, FEV₁/FVC水平与哮喘控制水平相关($P < 0.05$)。详见表1至表4。

2.2 影响哮喘控制水平的多因素分析

将单因素中具有显著性的因素纳入Logistics回归分析模型,结果显示,吸烟史、BMI ≥ 28 kg/m²、NSAIDs

表1 两组患者基本信息与哮喘控制水平单因素分析结果比较

Tab.1 Comparison of the univariate analysis results of the patients' basic information and the asthma control level between the two groups

基本信息	未控制组(n=72)	控制组(n=154)	χ^2/t 值	P值	
性别(男/女,例)	31/41	56/98	0.928	0.335	
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	58.29 \pm 11.94	54.10 \pm 14.11	2.182	0.030	
BMI	< 28 kg/m ²	44(61.11)	120(77.92)	7.492	0.006
[例(%)]	≥ 28 kg/m ²	28(38.89)	34(22.08)		
吸烟史	有	25(34.72)	24(15.58)	10.582	0.001
[例(%)]	无	47(65.28)	130(84.42)		
饮酒史	有	10(13.89)	23(14.94)	0.043	0.836
[例(%)]	无	62(86.11)	131(85.06)		
过敏史	有	23(31.94)	53(34.42)	0.134	0.714
[例(%)]	无	49(68.06)	101(65.58)		
家族遗传病史	有	5(6.94)	11(7.14)	0.003	0.957
[例(%)]	无	67(93.06)	143(92.86)		

表2 两组患者用药史与哮喘控制水平单因素分析结果比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of the univariate analysis results of the patients' medication history and the asthma control level between the two groups [case(%)]

药品种类	未控制组(n=72)	控制组(n=154)	χ^2 值	P值	
H ₁ 受体拮抗剂	合用	48(66.67)	113(73.38)	1.078	0.299
	未合用	24(33.33)	41(26.62)		
NSAIDs	合用	22(30.56)	19(12.34)	10.965	0.001
	未合用	50(69.44)	135(87.66)		
β受体阻滞剂	合用	9(12.50)	19(12.34)	0.001	0.972
	未合用	63(87.50)	135(87.66)		
ARB	合用	10(13.89)	12(7.79)	2.075	0.150
	未合用	62(86.11)	142(92.21)		
钙通道阻滞剂	合用	20(27.78)	24(15.58)	4.652	0.031
	未合用	52(72.22)	130(84.42)		
β内酰胺类	合用	15(20.83)	29(18.83)	0.125	0.723
	抗菌药物	未合用	57(79.17)		
喹诺酮类	合用	25(34.72)	41(26.62)	1.556	0.212
	抗菌药物	未合用	47(65.28)		
他汀类药物	合用	16(22.22)	26(16.88)	0.924	0.336
	未合用	56(78.78)	128(83.12)		
质子泵抑制剂	合用	12(16.67)	21(13.64)	0.361	0.548
	未合用	60(83.33)	133(86.36)		
口服降糖药	合用	9(12.50)	10(6.49)	2.299	0.129
	未合用	63(87.50)	144(93.51)		
胰岛素	合用	5(6.94)	7(4.55)	0.562	0.454
	未合用	67(93.06)	147(95.45)		

用药史、基础肺功能PEF水平是影响哮喘控制水平的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表5。

表3 两组患者合并症与哮喘控制水平单因素分析结果比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the univariate analysis results of the patients' comorbidities and the asthma control level between the two groups [case(%)]

合并疾病		未控制组(n=72)	控制组(n=154)	χ^2 值	P值
糖尿病	合并	9(12.50)	13(8.44)	0.920	0.338
	未合并	63(87.50)	141(91.56)		
高血压	合并	29(40.28)	52(33.77)	0.905	0.342
	未合并	43(59.22)	102(66.23)		
慢性阻塞性肺疾病	合并	38(52.78)	49(31.82)	9.103	0.003
	未合并	34(47.22)	105(68.18)		
慢性支气管炎	合并	5(6.94)	16(10.39)	0.691	0.406
	未合并	67(93.06)	138(89.61)		
呼吸道感染	合并	15(20.83)	31(20.13)	0.015	0.903
	未合并	57(79.17)	123(79.87)		
冠心病	合并	22(30.56)	45(29.22)	0.042	0.838
	未合并	50(69.44)	109(70.78)		
心律失常	合并	12(16.67)	34(22.08)	0.886	0.347
	未合并	60(83.33)	120(77.72)		
高脂血症	合并	2(2.78)	11(7.14)	1.724	0.234
	未合并	70(97.22)	143(92.86)		
OSAHS	合并	9(12.50)	21(13.64)	0.055	0.815
	未合并	63(87.50)	133(86.36)		
过敏性鼻炎	合并	7(9.72)	10(6.49)	0.735	0.391
	未合并	65(90.28)	144(93.51)		

表4 两组患者基础肺功能与哮喘控制水平单因素分析结果比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the univariate analysis results of the patients' basic pulmonary function and the asthma control level between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	FEV ₁ (L/s)	FEV ₁ %pred	FVC(L/s)	FEV ₁ /FVC(%)	PEF(L/s)
未控制组(n=72)	1.90±0.85	72.86±26.83	3.10±0.87	59.64±15.94	4.91±1.84
控制组(n=154)	2.14±0.77	80.44±23.36	3.22±0.93	66.41±12.85	5.76±2.04
t值	-2.082	-2.164	-0.912	-3.408	-3.012
P值	0.038	0.031	0.363	0.001	0.003

2.3 哮喘相关基因型频率比较

经ACT量表评估,参与相关基因检测的72例患者中,50例患者ACT量表评分为20~25分,定义为控制1组;22例患者ACT量表评分≤19分,定义为未控制1组。上述基因位点在本地区成人哮喘患者中均存在多态性,除rs242941和rs1876828位点有2种基因型外,其他位点均包括3种基因型。两组患者CRHR1基因rs242941位点基因型频率比较,未控制1组TT型基因频率显著高于控制1组($P < 0.05$);但两组其他基因位点基因型频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表6。

表5 哮喘控制水平的多因素Logistics回归分析结果

Tab. 5 Results of the multifactorial Logistics regression analysis of asthma control level

因素	β	Wald	P值	OR	95%CI
吸烟史	0.983	4.027	0.045	2.674	(1.023,6.986)
年龄	0.007	0.157	0.691	1.007	(0.973,1.043)
BMI≥28 kg/m ²	0.832	5.615	0.018	2.298	(1.155,4.573)
NSAIDs用药史	0.969	5.844	0.016	2.634	(1.201,5.776)
钙通道阻滞剂用药史	0.614	2.139	0.144	1.848	(0.812,4.209)
合并慢性阻塞性肺疾病	0.225	0.274	0.601	1.253	(0.538,2.915)
FEV ₁	-0.271	0.206	0.650	0.762	(0.236,2.457)
FEV ₁ %pred	-0.018	1.176	0.278	0.982	(0.951,1.014)
FEV ₁ /FVC	0.021	0.808	0.369	1.021	(0.976,1.068)
PEF	0.391	5.294	0.021	1.478	(1.060,2.062)

表6 两组患者基因型频率比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of genotypic frequency between the two groups [case(%)]

基因	位点	基因型	控制1组 (n=50)	未控制1组 (n=22)	χ^2 值	P值
GLCCII	rs37973	AA	16(32.00)	5(22.73)	0.636	0.728
		AG	22(44.00)	11(50.00)		
		GG	12(24.00)	6(27.27)		
	rs37972	CC	16(32.00)	7(31.82)	0.159	0.924
		CT	23(46.00)	11(50.00)		
		TT	11(22.00)	4(18.18)		
CRHR1	rs242941	CC	45(90.00)	15(68.18)	5.236	0.022
		AA	5(10.00)	7(31.82)		
	rs1876828	CC	49(98.00)	20(90.91)	1.924	0.219
TBX2I	rs9910408	AA	19(38.00)	10(45.45)	0.355	0.837
		AG	26(52.00)	10(45.45)		
		GG	5(10.00)	2(9.09)		
rs2240017	CC	42(84.00)	18(81.82)	0.052	0.819	
	CG	8(16.00)	4(18.18)			
NR3CI	rs41423147	CC	33(66.00)	11(50.00)	1.646	0.200
		CG+GG	17(34.00)	11(50.00)		
CH3LI	rs4950928	GG	38(76.00)	19(86.36)	0.995	0.529
		CG+CC	12(24.00)	3(13.64)		

3 讨论

随着人口老龄化和社会环境的变化,哮喘的患病率呈逐年上升趋势。哮喘全球防治倡议(GINA)指出,控制哮喘当前症状的同时降低未来发作的风险是治疗哮喘的最终目标^[17]。虽然哮喘诊断和治疗正逐步规范化,但治疗效果尚未达到GINA的控制目标,合并慢性疾病、用药史、基础肺功能及患者治疗药物有关基因多态性等是引起药物治疗效果差异的不可忽视的因素。本

研究选取的规律使用ICS联合LABA的226例成人支气管哮喘患者,其中哮喘控制不良率高达31.86%,表明即使规律用药,哮喘控制水平仍未达到理想水平。探讨影响哮喘控制水平的因素并给予相应的干预措施,有助于提升哮喘的控制水平。本研究中在既往报道的基础上,进一步探讨了慢性合并症、用药史、基础肺功能及哮喘相关基因多态性对哮喘控制水平的影响。结果显示,吸烟史、BMI ≥ 28 kg/m²、NSAIDs用药史、基础肺功能PEF水平是导致哮喘未控制的独立危险因素;CRHR1基因rs242941位点基因型频率在控制1组和未控制1组的差异显著。

成人哮喘患者的不良生活习惯是诱发哮喘和影响哮喘控制水平的重要危险因素之一。烟草烟雾中含多种有毒物质,可促进支气管上皮细胞释放更多的炎症因子,从而诱发或加重哮喘^[18]。研究发现,烟草烟雾会降低哮喘患者对ICS治疗的反应性,导致药物疗效减弱,使哮喘更难控制^[19-21]。本研究结果显示吸烟是影响哮喘控制水平的独立危险因素,表明吸烟哮喘患者应戒烟,以改善哮喘症状,提高生活质量。此外,肥胖与哮喘的严重程度、更频繁及更严重的恶化、对哮喘药物治疗的反应降低有关^[22]。本研究中将BMI ≥ 28 kg/m²的成人患者定义为肥胖患者,结果显示,肥胖是影响哮喘控制水平的独立危险因素,与既往研究结论^[23-25]一致,提示肥胖是哮喘的独立危险因素,不受地区或年龄的影响,成人哮喘患者应严格控制体质量。

成人哮喘患者常伴有高血压、冠心病、糖尿病、慢性支气管炎等慢性合并症^[26-28],需同时合用多种药物进行长期治疗,但目前关于慢性合并症及其相关治疗药物对哮喘控制的影响尚不明确。本研究结果显示,在伴有其他疾病的成人哮喘患者中,合并使用NSAIDs可能会导致哮喘控制水平较差。NSAIDs具有解热、镇痛、抗炎作用,在临床应用广泛,但其不良反应包括诱发哮喘,这可能与NSAIDs导致的花生四烯酸的代谢失衡有关。NSAIDs通过抑制环氧合酶,使舒张支气管的前列腺素合成受阻,同时会收缩支气管,增加黏液分泌的白三烯生成增多,从而导致哮喘或症状加重^[29-30]。本研究结果显示,有哮喘病史的成人患者应谨慎使用NSAIDs药物,避免哮喘的急性加重,对于因心血管疾病、风湿病等其他疾病导致必须服用NSAIDs的成人哮喘患者,应考虑进行脱敏治疗^[31]。

临床治疗哮喘时常用肺功能相关指标来判断病情的严重程度,国外已有研究发现,肺功能FEV₁%pre指标与未来哮喘发作相关^[14,32]。本研究结果显示,哮喘未控制组的基础肺功能FEV₁, FEV₁%pred, FEV₁/FVC, PEF水平均低于哮喘控制组,其中PEF水平是影响哮喘控制水平的独立危险因素,提示肺功能较差患者的气

流受限程度严重,治疗难度大,愈后差。因此,患有严重哮喘的患者应更注重病情的监测,以降低未来哮喘急性发作的风险。

ICS是控制哮喘症状的主要治疗药物,多个基因多态性与ICS治疗哮喘的肺功能改善情况有关^[15-16,33]。本研究中通过纳入与ICS疗效相关的遗传因素,比较控制1组和未控制1组与ICS疗效相关基因的分布频率,发现CRHR1基因rs242941位点变异与哮喘控制不佳相关。CRHR1基因是调节内源性皮质激素在应激反应中产生抗炎作用的关键组成,该基因的变异可通过影响内源性糖皮质激素的分泌水平来改变对ICS的反应,这与文献^[15,34-35]的研究结果一致。

但本研究还存在如下局限性。1)纳入对象均使用同种药物和剂量的治疗方案,未考虑到其他药品种类和剂量对哮喘控制的影响;2)进行基因检测的成人患者数量有限,未发现其他已报道的基因位点与哮喘控制性的相关性,仍需进一步扩大样本量研究;3)由于资源有限,本研究中对成人哮喘患者的控制情况仅通过主观性较强的ACT量表进行评估,而未与客观指标肺功能联合评估控制水平,可能导致控制水平评估结果不够准确。

综上所述,在规律使用ICS联合LABA治疗哮喘的成人患者中,哮喘的控制水平受多种因素的影响,临床治疗中应多考虑患者吸烟、BMI ≥ 28 kg/m²、基础肺功能、合并症相关药物的使用及遗传因素的影响,根据不同成人哮喘患者的不同情况制订个体化治疗方案,以提升其哮喘控制水平和生活质量。

参考文献

- [1] ALKA K, AMBERKAR VS, MOHAN KUMAR KP, et al. Estimation of salivary *Candida albicans* counts in asthmatic adult patients taking anti-asthmatic medication for 3-5 years[J]. Journal of Oral and Maxillary Facial Pathology: JOMFP, 2018, 22(3):341-346.
- [2] CROSSINGHAM I, EVANS DJ, HALCOVITCH NR, et al. Stepping down the dose of inhaled corticosteroids for adults with asthma[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 2(2):CD011802.
- [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(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12):1023-1048.
- [4] ROGALA B, MAJAK P, GLÜCK J, et al. Asthma control in adult patients treated with a combination of inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists: a prospective observational study[J]. Polish Archives of Internal Medicine, 2017, 127(2): 100-106.
- [5] 李洋. 采用ICS+LABA联合治疗的支气管哮喘患者现状调查[D]. 济南:山东大学, 2014.
- [6] ZHONG N, LIN J, ZHENG J, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients[J]. Therapeutic

- Advances in Respiratory Disease, 2016, 10(6):507 - 517.
- [7] PAVORD ID, MATHIESON N, SCOWCROFT A, et al. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long - acting β_2 - agonists in the United Kingdom: a cross - sectional analysis [J]. NPJ Primary Care Respiratory Medicine, 2017, 27(1):17.
- [8] KONDLA A, GLAAB T, PEDERSINI R, et al. Asthma control in patients treated with inhaled corticosteroids and long - acting beta agonists: A population - based analysis in Germany [J]. Respir Med, 2016, 118:58 - 64.
- [9] DRAZEN JM, SILVERMAN EK, LEE TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma [J]. British Medical Bulletin, 2000, 56(4):1054 - 1070.
- [10] SZEFLER SJ, MARTIN RJ, KING TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002, 109(3):410 - 418.
- [11] KUKRETI R, GULERIA R. Understanding clinical variability in response to asthma treatment [J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(3):327 - 330.
- [12] 冷 婷. 294例支气管哮喘患者控制现状及影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1):24 - 27.
- [13] TOMISA G, HORVÁTH A, SÁNTA B, et al. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1):95.
- [14] FUHLBRIGGE AL, WEISS ST, KUNTZ KM, et al. Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma [J]. Pediatrics, 2006, 118(2):e347 - e355.
- [15] 郝 珉, 路 苓, 李媛媛, 等. GLCC11 和 CRHR1 基因单核苷酸多态性对支气管哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响 [J]. 当代医学, 2020, 26(35):120 - 122.
- [16] 张 超, 魏 兵, 付金月, 等. 儿童哮喘 NR3C1 基因单核苷酸多态性及对糖皮质激素疗效的影响分析 [J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(9):633 - 638.
- [17] KAPLAN A, VAN BOVEN JFM, RYAN D, et al. GINA 2020: Potential Impacts, Opportunities, and Challenges for Primary Care [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(4):1516 - 1519.
- [18] 张文静, 杨 蓉. 学龄期儿童哮喘控制水平的影响因素分析 [J]. 淮海医药, 2021, 39(1):13 - 16.
- [19] 王小燕, 郑晓君, 项邵丹. 儿童支气管哮喘控制水平的相关影响因素调查 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(19):3679 - 3681.
- [20] 杨琿瑜, 杨 冬, 叶 伶, 等. 吸烟对成人哮喘控制及气道炎症反应的影响 [J]. 中国临床医学, 2013, 20(2):138 - 140.
- [21] 张 莉, 杜永成, 许建英, 等. 吸烟对支气管哮喘患者吸入糖皮质激素治疗的影响 [J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(1):22 - 26.
- [22] THOMPSON CA, ESLICK SR, BERTHON BS, et al. Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review / meta - analysis [J]. Eur Respir J, 2021, 57(3):2000612.
- [23] 朱炳彪. 老年支气管哮喘患者慢性持续期哮喘控制水平及其影响因素分析 [J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(3):324 - 327.
- [24] 李晨阳, 刘宏博. 成年人支气管哮喘控制水平及相关因素调查研究 [J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(4):541 - 543.
- [25] 徐 通, 王 宁, 吕菊红, 等. 儿童哮喘的疾病控制水平及其影响因素分析 [J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(10):1295 - 1300.
- [26] LEE KH, LEE HS. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. International Health, 2020, 12(4):246 - 252.
- [27] ENDO Y, SHIRAI T, SAIGUSA M, et al. Severe acute asthma caused by Chlamydomydia pneumoniae infection [J]. Respiratory Case Reports, 2017, 5(4):e00239.
- [28] WEBLEY WC, HAHN DL. Infection - mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on Chlamydia pneumoniae and macrolides [J]. Respiratory Research, 2017, 18(1):98.
- [29] LE PHAM D, LEE JH, PARK HS. Aspirin - exacerbated respiratory disease: an update [J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2017, 23(1):89 - 96.
- [30] POTACZEK DP, TRAD G, SANAK M, et al. Local and Systemic Production of Pro - Inflammatory Eicosanoids is Inversely Related to Sensitization to Aeroallergens in Patients with Aspirin - Exacerbated Respiratory Disease [J]. Journal of Personalized Medicine, 2022, 12(3):447.
- [31] STEVENS WW, JERSCHOW E, BAPTIST AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin - exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021, 147(3):827 - 844.
- [32] KITCH BT, PALTIEL AD, KUNTZ KM, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long - term follow - up [J]. Chest, 2004, 126(6):1875 - 1882.
- [33] HAWKINS GA, LAZARUS R, SMITH RS, et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009, 123(6):1376 - 1383.
- [34] TANTISIRA KG, LAKE S, SILVERMAN ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(13):1353 - 1359.
- [35] EDRIS A, DE ROOS EW, MCGEACHIE MJ, et al. Pharmacogenetics of inhaled corticosteroids and exacerbation risk in adults with asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(1):33 - 45.

(收稿日期:2022 - 07 - 01; 修回日期:2022 - 12 - 20)