

• 临床探讨 •

噻托溴铵联合孟鲁司特治疗 COPD 及对炎症反应的效果

韩颖明

(湖北省天门市第一人民医院呼吸科 431700)

摘要:目的 观察噻托溴铵与孟鲁司特联合治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的效果,以及对患者痰液炎性细胞及炎症因子表达的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月该院 COPD 患者 90 例为观察对象,随机分为治疗组(45 例)与对照组(45 例)。治疗组患者在常规治疗的基础上每晚口服 10 mg 孟鲁司特钠,吸入噻托溴铵 18 μg ,对照组患者给予茶碱缓释片口服,治疗 1 个月。在治疗开始与结束时测定患者肺功能,留取痰液进行痰沉渣炎性细胞及痰上清液炎性因子[白三烯 B₄(LTB₄)、白细胞介素(IL)-8、髓过氧化物酶(MPO)]检查。**结果** 治疗后 2 组患者的肺功能均明显提高,治疗组患者提高幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者痰沉渣炎性细胞水平均明显下降,LTB₄、IL-8、MPO 等炎性因子水平均明显下降,治疗组患者下降幅度大于对照组患者,比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合孟鲁司特治疗 COPD 可明显改善患者的肺功能,减少痰液炎性细胞,降低痰液炎性因子水平,抑制气道炎症反应。

关键词:噻托溴铵; 孟鲁司特; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.045 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)21-3242-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是常见的呼吸系统疾病,以气流受限为基本特征,通常认为是累及气道、肺实质等部位的慢性炎症性疾病,多有中性粒细胞等炎性细胞在气道等部位聚集,激活后释放白三烯 B₄(LTB₄)、白细胞介素(IL)-8、髓过氧化物酶(MPO)等多种炎性因子,加快病情进展。既往临床实践证实,小剂量茶碱可抑制炎症反应。噻托溴铵作为长效抗胆碱药,可舒张气道平滑肌,对炎症反应也有抑制作用^[1];孟鲁司特是非甾体抗炎药,亦是白三烯的高选择性受体拮抗剂,对炎症反应的抑制作用明显^[2]。本研究将噻托溴铵联合孟鲁司特应用到 COPD 治疗中,并与茶碱进行效果比对,以期提供临床依据并进行推广。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月本院 COPD 患者 90 例为观察对象,随机分为治疗组(45 例)与对照组(45 例)。2 组患者在性别、年龄、吸烟史、病情程度、病程等一般情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者一般情况

项目	治疗组	对照组	χ^2/t	P
性别(n)			0.200	>0.05
男	31	29		
女	14	16		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.3 \pm 6.9	66.6 \pm 6.5	0.958	>0.05
吸烟史(n)			0.216	>0.05
有	33	31		
无	12	14		
病情程度(n)			0.265	>0.05
轻度	10	10		
中度	23	25		
重度	12	10		
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	13.7 \pm 4.6	15.3 \pm 4.7	1.606	>0.05

1.2 入选及排除标准 COPD 的诊断依据中华医学会呼吸病学分会 COPD 诊治指南的标准进行^[3]。患者对治疗知情同

意,在接受治疗 3 个月前未接受,糖皮质激素(全身或局部)、茶碱类、噻托溴铵类、其他针对性的抗炎药物治疗。排除支气管哮喘、支气管扩张患者,排除心、肝、肾等功能障碍患者,排除肿瘤、类风湿等病患者,排除其他原因不能使用本研究相关药物的患者。

1.3 方法 2 组患者依据病情,给予吸氧、解痉、化痰、止咳、平喘、补液及必要的抗感染治疗。对照组患者在此基础上,给予茶碱缓释片口服,0.1 g,2 次/日;治疗组患者给予每晚口服孟鲁司特钠 10 mg,吸入噻托溴铵 18 μg 。治疗 1 个月后评价疗效。

1.4 观察指标 所有患者在治疗开始前及治疗 1 个月后,采用肺功能仪测定用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV₁)、第一秒用力呼气量占肺活量比例(FEV₁/FVC);于治疗当月第一天和最后一天清晨诱导痰标本采集,由固定人员在光学显微镜下对诱导痰沉渣进行观察,分类计数各类细胞,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)对诱导痰上清液中的炎性因子(IL-8、LTB₄、MPO)进行检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计量资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后肺功能比较 2 组患者在接受治疗前,FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者的 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 较治疗前有明显提高,治疗组患者提高幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者治疗前后痰液炎性因子比较 2 组患者治疗前 IL-8、LTB₄、MPO 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者 IL-8、LTB₄、MPO 水平明显下降,治疗组下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者治疗前后诱导痰液炎性细胞比较 2 组患者在治疗前的中性粒细胞和嗜酸粒细胞水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者中性粒细胞、嗜酸粒细胞水平明显下降,治疗组水平下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC(L)		FEV1(L)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	45	1.63±0.21	2.19±0.28*	1.08±0.18	1.32±0.20 [△]	39.80±4.51	62.61±4.41 [▲]
对照组	45	1.56±0.23	1.93±0.17 [#]	1.10±0.18	1.20±0.16 [▽]	41.53±4.74	57.80±4.36 [▼]
t		-1.553	-6.212	0.397	-3.491	1.776	-5.216
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较, $t=12.124$, * $P<0.05$, $t=8.593$, # $P<0.05$, $t=8.544$, $\Delta P<0.05$, $t=5.749$, $\nabla P<0.05$, $t=24.246$, $\blacktriangle P<0.05$, $t=16.923$, $\blacktriangledown P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前后痰液炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-8(pg/mL)		LTB4(pg/mL)		MPO($\mu\text{g/mL}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	45	801.29±144.02	317.96±82.86*	56.80±13.52	31.16±4.54 [△]	29.74±5.51	20.45±3.03 [▲]
对照组	45	785.82±149.24	417.02±95.16 [#]	55.08±10.35	34.64±5.46 [▽]	28.83±4.29	24.52±3.08 [▼]
t		0.500	5.267	-0.672	3.290	-0.871	6.310
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较, $t=18.386$, * $P<0.05$, $t=14.933$, # $P<0.05$, $t=12.058$, $\Delta P<0.05$, $t=11.721$, $\nabla P<0.05$, $t=9.898$, $\blacktriangle P<0.05$, $t=5.474$, $\blacktriangledown P<0.05$

表 4 2 组患者治疗前后诱导痰液炎性细胞比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒细胞(%)		嗜酸粒细胞(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	45	89.24±4.27	78.42±3.65	10.21±2.66	6.46±2.26
对照组	45	88.64±4.17*	83.54±3.65 [#]	10.83±2.04 [△]	7.56±2.89 [▽]
t		-0.670	6.650	1.237	2.002
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗组比较, $t=12.928$, * $P<0.05$, $t=6.184$, # $P<0.05$, $t=4.531$, $\Delta P<0.05$, $t=9.602$, $\nabla P<0.05$

3 讨论

COPD 全球发病率较高,病死率在全死因中排第 4 位,世界卫生组织预测其将于 2020 年上升至第 3 位。我国成年人 COPD 发病率约为 8%。COPD 主要病理改变为气道慢性炎症反应,气道弹性回缩力下降,阻力增加,患者肺部通气活动受限,对患者的生命质量有明显影响^[4]。

COPD 气道慢性炎症反应中,中性粒细胞是常见炎性细胞,在吸烟患者中则多伴有嗜酸粒细胞增高^[5]。中性粒细胞在气道聚集,分泌 IL-8、LTB4、MPO 等多种炎性因子,广泛参与气道病理过程。

研究报道,IL-8 是中性粒细胞分泌的环氧趋化因子,在 COPD 病理过程中对中性粒细胞有选择性聚集和活化作用,其水平随诱导痰液中的中性粒细胞数变化而变化^[6]。LTB4 作为中性粒细胞分泌的细胞因子,对中性粒细胞具有强力趋化、激活作用。同时,中性粒细胞表面存在 LTB4 受体,对炎症反应呈正反馈激活,会加重病情。MPO 是中性粒细胞标志性的细胞因子,其水平高低直接反映中性粒细胞水平。

本研究中,治疗前 2 组患者痰液中的中性粒细胞、嗜酸粒细胞水平较高,治疗后 2 组中性粒细胞与嗜酸粒细胞水平均明显下降,提示治疗的有效性。茶碱对气道炎症反应的抑制作用已得到公认,噻托溴铵与孟鲁司特亦可广泛应用于 COPD 的

治疗中。

噻托溴铵作为长效抗胆碱药,是平滑肌受体 M3 的特异选择性抑制剂,对气管有明显扩张作用,且长期使用不容易发生耐药。有报道称,给药后 30 min,患者的 FVC、FEV1 即得到明显改善,对早、晚峰值呼气流速亦有提高,可明显增强患者肺功能^[7]。有研究报道,在接受噻托溴铵治疗后,患者体内血清及痰液中的炎性因子水平均明显下降,提示噻托溴铵对气道炎症反应也有抑制作用^[8-9]。

孟鲁司特作为非甾体抗炎药,对白三烯受体有高度选择性的拮抗作用,可明显抑制白三烯在气道的活性,从而抑制炎症反应,减轻由白三烯造成的气管痉挛、黏膜水肿,降低毛细血管通透性,减少气道渗出,改善肺功能^[10-11]。

噻托溴铵与孟鲁司特均具有抑制炎症反应、改善肺功能作用,且两者作用于不同环节,相互协同,治疗效果优于茶碱。总之,噻托溴铵联合孟鲁司特治疗 COPD 的效果优异,具有临床进一步推广价值。

参考文献

- [1] 董广锋,刘瑞娟,郭兴华. 噻托溴铵抑制慢性阻塞性肺疾病气道重塑及炎症反应机制的研究进展[J]. 山东医药, 2014,54(42):106-107.
- [2] 陈永,曾颖,秦燕,等. 孟鲁司特治疗 60 例稳定期老年慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 重庆医学,2015,44(13):1809-1811.
- [3] 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(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):67-80.
- [4] 姚文飞,屠春林,赵开顺,等. 慢性阻塞性肺疾病的肺康复研究进展[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):347-350.
- [5] Nijs DB, Fens N, Lutter R, et al. Airway inflammation and mannitol challenge test in COPD[J]. Respir Res, 2011, 12(1):11-13.

[6] 宋晓萍,裴复阳.慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰液中 IL-6 和 IL-8 水平变化的临床意义[J].实用临床医药杂志,2016,20(5):36-39.

[7] 李强,邹小新,饶常红.孟鲁司特联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的研究[J].重庆医学,2013,42(19):2278-2280.

[8] 单淑香,徐向英,刘艳霞,等.噻托溴铵吸入治疗 COPD 患者痰液炎症细胞计数及相关炎症因子表达变化[J].山东医药,2016,56(3):74-75.

[9] 周蓉.噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子水平及肺功能的影响[J].临床肺科杂志,2016,21

(8):1413-1416.

[10] Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preliminary report [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 52(1): e36-39.

[11] 郭素娟,牛莉娜,肖胜霞.孟鲁司特钠对 AECOPD 患者血清 IL-13、TNF- α 水平及肺功能的影响[J].南昌大学学报(医学版),2015,55(5):71-73.

(收稿日期:2017-03-29 修回日期:2017-06-28)

• 临床探讨 •

2 种颈后路手术对脊髓型颈椎病的疗效

李广章¹,蒋召芹²,刘志新¹

(河北省秦皇岛市第一医院:1.骨科;2.急诊科 066000)

摘要:目的 研究改良锚定法单开门椎管扩大成形术与全椎板减压侧块螺钉内固定术等 2 种颈后路手术对脊髓型颈椎病的临床治疗效果。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2013 年 3 月期间该院治疗的 78 例脊髓型颈椎病患者,根据手术方式分为 2 组:A 组 37 例,为改良锚定法单开门椎管扩大成形术;B 组 41 例,为全椎板减压侧块螺钉内固定术。对 2 组手术时间、出血量、术前及术后 12 个月日本骨科学会评分(JOA 评分)、术后颈椎轴性症状、颈椎活动度及颈椎曲度等进行比较。**结果** A 组和 B 组患者手术时间和出血量方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 12 个月随访,2 组患者的 JOA 评分分别为(12.8±3.1)分,(12.5±2.8)分,与术前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组和 B 组患者的轴性症状发生率分别为 18.9%,22.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组在术后颈椎活动度方面明显高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组颈椎曲度略低于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 2 种手术方式均能有效治疗脊髓型颈椎病,改善患者神经功能症状。改良锚定法单开门椎管扩大成形术能有效地保留颈椎活动度,而全椎板减压侧块螺钉内固定术则能有效改善并维持颈椎生理曲度。

关键词:脊髓型颈椎病; 改良锚定法; 单开门椎管扩大成形术; 全椎板切除; 侧块螺钉

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.046 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)21-3244-03

脊髓型颈椎病是临床上较为常见的疾病,主要由多节段椎间盘突出、颈椎后纵韧带骨化、先天性或退行性颈椎管狭窄等导致多节段脊髓压迫性病变^[1]。目前,临床上治疗脊髓型颈椎病的手术方式中,主要包括颈后路椎板减压术和颈后路椎管扩大成形术^[2-4]。本院尝试开展保留颈 7 韧带复合体并造“穹窿”减压的锚定法单开门椎管扩大成形术,以保留颈椎重要结构——颈 7 韧带复合体为前提,使椎板单开门(症状重侧开门),带线锚定将开门固定,重建椎管完整性,可获得满意的治疗效果。本研究以回顾性分析,纳入 2010 年 1 月至 2013 年 3 月接受上述手术及全椎板减压侧块螺钉内固定术治疗的脊髓型颈椎病患者,进行随访观察对比两者疗效,以确定最佳治疗方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2013 年 3 月本院收治的 78 例脊髓型颈椎病患者作为研究对象。根据手术方式分为 A 组与 B 组。A 组为改良锚定法单开门椎管扩大成形术,共 37 例;男 20 例,女 17 例;平均年龄(49.4±10.8)岁;平均病程(27.6±7.5)月;病变节段,C3~6 为 6 例,C3~7 为 9 例,C4~6 为 10 例,C4~7 为 12 例。B 组为全椎板减压侧块螺钉内固定术,共 41 例;男 23 例,女 18 例;平均年龄(51.3±11.0)岁;平均病程(28.2±7.9)月;病变节段,C3~6 为 5 例,C3~7 为 9 例,C4~6 为 14 例,C4~7 为 13 例。2 组患者术前体征相似,均有进行性加重临床症状,其中行走不稳、伴“踩棉感”者 26

例,躯体束带感者 28 例,轴性颈肩部痛者 43 例,上肢感觉异常者 62 例,下肢感觉异常者 34 例,上肢精细运动丧失者 39 例,手部握力减弱者 48 例,大小便功能障碍者 4 例,Hoffmann 征阳性者 38 例,Babinski 征阳性者 41 例,骶阵挛阳性者 5 例。2 组年龄、性别、病程及病变节段等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)患者颈椎 7 位 X 线片(正侧位、左右斜位、过伸及过屈位、张口位)、颈椎计算机断层扫描(CT)及磁共振成像(MRI)检查均证实为有 3 个及以上脊髓节段病变;(2)病变节段范围为 C3~7;(3)有颈脊髓压迫症状,经 3 个月保守治疗无效;(4)年龄小于 70 岁,无严重心、脑、肺疾病;(5)术前、术后及随访资料完整。

1.3 方法 本研究中,所有患者的手术都由同一组医师完成操作。患者均采用气管插管全身麻醉,取俯卧位,于屈曲位固定头部。选择颈后正中切口,暴露颈椎 C3~7(以患者术前预定的减压范围是 C3~7 为例)棘突及双侧椎板。A 组行改良锚定单开门椎管扩大成形术。确认各棘突后,用磨钻于双侧的椎板和小关节结合部钻开 1 个“V”形骨槽,用磨钻将开门侧(症状较重侧)磨透全层椎板。然后依次从 C3~6 开门侧向门轴侧掀开,开门后保留 C7 韧带复合体,沿半弧线向下颈椎的方向磨出 C7 弧形槽,并完成颈 7 棘突后下方缘穹窿式减压。探查其椎管的通畅性,于门轴侧 C3~6 侧块置入美国强生公带线 G II 金属锚钉,锚钉法采用 Magerl。分别咬除拟开门椎