

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.011

布地奈德粉吸入剂对咳嗽变异性哮喘患者的影响*

陈雅娟¹, 赵 蕾², 曾海珠²

(1. 上海交通大学附属新华医院药学部, 上海 200092; 2. 上海市浦东新区公利医院呼吸内科 200135)

摘要:目的 研究布地奈德粉吸入剂对咳嗽变异性哮喘气道高反应性、炎症因子和免疫功能的影响。方法 选取 2015 年 9 月至 2016 年 9 月于上海市浦东新区公利医院接受治疗的咳嗽变异性哮喘患者 67 例作为治疗组, 67 例同期健康体检者作为健康组。治疗组给予布地奈德粉吸入剂吸入治疗, 评估治疗组的 PD20-FEV1 值, 检测两组观察者不同时间段诱导痰白细胞介素(IL-5)、IL-10 水平及嗜酸性粒细胞百分比(EOS%), 血清炎症因子指标、免疫功能指标, 并进行统计学分析。结果 (1) 治疗组的 PD20-FEV1 值随着治疗时间延长逐步升高, 3 个月后水平明显高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (2) 健康组的诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 明显优于治疗组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组在治疗 6、9、12 个月后诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (3) 两组治疗前的 IL-6 及 TNF- α 水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 经治疗 12 个月后, 治疗组 IL-6 及 TNF- α 水平较治疗前明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (4) 健康组的 CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显优于治疗组治疗前, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 经治疗 12 个月后, 治疗组 CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 布地奈德粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘有助于改善患者肺功能, 减轻气道高反应性, 降低炎症因子水平, 提高免疫功能, 临床上值得推广。

关键词: 布地奈德粉吸入剂; 咳嗽变异性哮喘; 气道高反应性

中图法分类号: R562

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0037-03

The influence of budesonide powder for inhalation on cough variant asthma*

CHEN Yajuan¹, ZHAO Lei², ZENG Haizhu²

(1. Department of pharmacy in Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China; 2. Department of Respiratory, Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China)

Abstract: Objective To research the influence of Budesonide Powder for Inhalation on airway hyperresponsiveness, inflammatory factors and immune function in the Treatment of Cough Variant Asthma. **Methods** 67 cases with cough variant asthma in Pudong New Area Gongli Hospital from September 2015 to September 2016 were selected as treatment group, 67 healthy persons were selected as healthy group. The treatment group was given Budesonide Powder for Inhalation, the were airway hyperresponsiveness, inflammatory factors and immune function compared. **Results** (1) The PD20-FEV1 of the treatment group increased gradually after 3 months, with statistical significance ($P < 0.05$); (2) Before treatment, the IL-5, IL-10 content and the percentage of EOS in induced sputum of treatment group was significantly different from the healthy group, with statistical significance ($P < 0.05$); after 6, 9, 12 months, the IL-5, IL-10 content and EOS was significantly different than before, with statistical significance ($P < 0.05$); (3) Before treatment, the IL-6 and TNF- α of treatment group was significantly different from the healthy group, with statistical significance ($P < 0.05$); after 12 months, the IL-6 and TNF- α was significantly different than before, with statistical significance ($P < 0.05$); (4) Before treatment, the CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ of treatment group was significantly different from the healthy group, with statistical significance ($P < 0.05$); after 12 months, the CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ was significantly different than before, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Budesonide Powder for Inhalation had certain clinical effect in treating bronchial asthma, can effectively reduce the serum levels of inflammatory cytokines, improve the pulmonary function and immunological function.

* 基金项目: 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会面上项目(PW2016A-20)。

作者简介: 陈雅娟, 女, 主管药师, 主要从事药品管理方面的研究。

Key words: budesonide powder for Inhalation; cough variant asthma; airway hyperresponsiveness

咳嗽变异性哮喘(CVA)属于临床常见的呼吸科疾病之一,患者表现为顽固性地干咳,部分患者伴有不同程度的胸闷症状^[1]。布地奈德粉吸入剂属于吸入性糖皮质激素(ICS),临床用于哮喘的治疗,为一线药物^[2]。但国内外关于长期使用 ICS 对于患者气道高反应性、炎症因子水平及免疫功能的影响尚未明确,为此展开相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2016 年 9 月于上海市浦东新区公利医院接受治疗的 CVA 患者 67 例作为治疗组。治疗组所有患者均符合 CVA 诊断标准:(1)慢性咳嗽,夜间阵发性咳嗽明显;(2)支气管激发/舒张试验阳性,或呼气峰流速日间变异率达 20% 及以上;(3)经支气管舒张剂治疗有效^[3]。CVA 患者排除标准:(1)合并呼吸道其他疾病者;(2)严重心、肺、肝、肾疾病者;(3)对试验使用的药物过敏者;(4)妊娠期或哺乳期妇女^[4]。选择同期在该院进行健康体检的 67 例健康者作为健康组。治疗组中男 34 例,女 33 例;年龄 23~68 岁,平均(37.26±8.43)岁;病程 1~15 年,平均病程(7.64±2.58)年;病情分级:轻度 38 例,中度 24 例,重度 5 例。健康组中男 36 例,女 31 例;年龄 25~72 岁,平均(38.19±8.63)岁。两组研究对象在性别、年龄比较上,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组患者给予常规抗感染、补液、吸氧等对症处理,在此基础上增加布地奈德粉吸入剂(AstraZenecaAB,国药准字 H20130322)治疗,每次 200 μg,每天 2 次^[5]。

1.2.2 观察指标^[6] 观察治疗组治疗前及治疗后 3、6、9、12 个月的一秒用力呼气容积(FEV1)值下降 20% 时激发药物的累积剂量(PD20-FEV1)的变化,观察治疗组治疗前及治疗 3、6、9、12 个月的诱导痰白细胞介素(IL)-5、IL-10 水平及嗜酸性粒细胞百分比(EOS%),以及治疗前和治疗 12 个月后血清炎症因子指标[IL-6 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]、免疫功能指标(CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值),并与健康组作比较。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组 PD20-FEV1 值变化研究 治疗组治疗前 PD20-FEV1 值为(0.56±0.33)μmol,治疗 3 个月后为(1.21±0.26)μmol,二者差异有统计学意义($t=12.67, P<0.05$);治疗 12 个月后,治疗组 PD20-FEV1 值已趋于正常,为(2.13±0.35)μmol。

2.2 两组研究对象的诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 比较 健康组的诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 明显优于治疗组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组在治疗 3、6、9、12 个月后诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象的诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-5(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	EOS%
健康组	67	体检时	16.84±6.31*	55.27±16.83*	2.52±1.28*
治疗组	67	治疗前	144.37±28.53	15.38±8.24	14.96±4.62
		治疗 3 个月	120.46±25.32*	18.22±9.15*	12.58±4.10*
		治疗 6 个月	106.22±20.16*	25.47±11.34*	9.45±3.74*
		治疗 9 个月	86.33±18.23*	30.16±13.27*	8.26±2.16*
		治疗 12 个月	65.21±15.37*	37.43±17.25*	6.25±1.74*

注:与治疗组治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组研究对象的血清炎症因子水平比较 健康组与治疗组治疗前 IL-6 及 TNF-α 水平差异有统计学意义($P<0.05$);经治疗 12 个月后,治疗组 IL-6 及 TNF-α 水平较治疗前明显改善,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组研究对象的血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
治疗组	67	治疗前	0.48±0.15	1 235.26±389.57
		治疗 12 个月后	0.19±0.05*	428.63±43.20*
健康组	67	体检时	0.12±0.03*	412.46±32.64*

注:与治疗组治疗前比较,* $P<0.05$

表 3 两组观察者的免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD3 ⁺ T 细胞百分比(%)	CD4 ⁺ T 细胞百分比(%)	CD8 ⁺ T 细胞百分比(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	67	治疗前	55.20±3.68	32.13±2.93	19.83±3.73	1.19±0.18
		治疗 12 个月后	63.14±4.24*	39.47±3.28*	23.87±5.00*	1.63±0.32*
健康组	67	体检时	65.28±4.74*	40.15±3.48*	40.15±5.47*	1.68±0.35*

注:与治疗组治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 两组研究对象的免疫功能指标比较 健康组的 CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值均明显优于治疗组治疗

前,差异具有统计学意义($P<0.05$);经治疗 12 个月后,治疗组 CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值明显高于治

疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

ICS 是临床 CVA 首选的治疗药物,通过吸入进入患者体内,与糖皮质激素受体结合后发挥抗炎作用^[7-8]。有报道指出,积极使用 ICS 能有效预防 CVA 向典型哮喘转变,但长期使用 ICS 治疗对患者机体的影响尚未可知^[9]。本次试验表明,经过长期 ICS 治疗的 CVA 患者,随着用药时间的推移,其 PD20-FEV1 值逐渐增加,当用药达 1 年时,CVA 患者反应阈值与健康人群基本一致,说明长期 ICS 治疗有助于降低气道敏感性。比较两组观察者诱导痰 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 发现,治疗前 CVA 患者 IL-5、EOS% 明显高于健康组,IL-10 水平低于健康组,随着治疗时间的延长,CVA 患者诱导痰内 IL-5、IL-10 水平及 EOS% 趋于正常,说明 CVA 患者慢性气道炎性反应与 EOS 密切相关,而 ICS 则能有效抑制 IL-5 的分泌及 EOS 数量,增加 IL-10 水平,进而调节患者免疫功能,改善气道炎性反应^[10]。IL-6 属于炎症相关因子,参与炎症反应过程,与 CVA 的发生密切相关;TNF- α 则能增加局部血管通透性,参与 CVA 发生、发展的免疫过程^[11]。本次试验显示,治疗组经治疗后 IL-6 及 TNF- α 水平较治疗前明显降低,说明 ICS 有助于减轻 CVA 患者机体炎性反应,改善炎性状态。

CVA 的发生机制离不开免疫调节系统,T 淋巴细胞则是其中的重要因素之一。T 淋巴细胞又可分为 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞亚群。CD3⁺T 细胞在一定程度上反映成熟 T 淋巴细胞的水平,CD4⁺T 细胞又可称为辅助性 T 淋巴细胞,CD8⁺T 细胞亚群则具有抑制免疫功能的作用^[12]。在本次试验中,治疗组治疗后 CD3⁺T 细胞百分比、CD4⁺T 细胞百分比、CD8⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显提高,说明 ICS 有助于提高患者免疫功能。

综上所述,布地奈德粉吸入剂治疗 CVA 有助于改善患者肺功能,减轻气道高反应性,降低炎症因子水平,提高免疫功能,临床上值得推广。

参考文献

[1] 杨京华,刘泽英,徐洁,等.布地奈德/福莫特罗干粉吸入

剂治疗成人咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 心肺血管病杂志,2012,31(6):678-680.

[2] 陈宽塘.孟鲁司特钠联合沙美特罗/氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 吉林医学,2014,35(3):530.

[3] 杨波,黄开明,黄文洁.特布他林雾化剂联合布地奈德混悬液治疗咳嗽变异性哮喘研究[J]. 临床肺科杂志,2013,18(5):854-856.

[4] 戚宇飞,刘甚红,王莉,等.沙美特罗丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异型哮喘的疗效观察[J]. 中国医药,2012,7(9):1069-1071.

[5] 董微,康平,钟祥柱,等.沙美特罗/氟替卡松联合酮替芬和联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(5):30-31.

[6] 李晓琳,贾芳,彭敏.孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(6):80-81.

[7] 辛长顺,周长慧.布地奈德混悬液联合孟鲁斯特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 中国实用医药,2013,8(8):149-151.

[8] 万小华,周治球,徐淑娟,等.孟鲁司特钠联合布地奈德对小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析[J]. 当代医学,2015,21(29):144-145.

[9] 丁妮娜,王航娜.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 中国伤残医学,2014,22(18):154-155.

[10] 姜增凯,贾萍,叶晓歌.孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎性因子、肺功能、免疫功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(4):49-52.

[11] 许芳.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性评价[J]. 中国现代医生,2014,52(7):68-69.

[12] 李玲,苟洪波,亚娜,等.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J]. 重庆医学,2013,42(34):4198-4199.

(收稿日期:2017-07-12 修回日期:2017-09-19)

(上接第 36 页)

[14] WANG F, WANG Q, ZHOU Z W, et al. Plumbagin induces cell cycle arrest and autophagy and suppresses epithelial to mesenchymal transition involving PI3K/Akt/mTOR-mediated pathway in human pancreatic cancer cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(10):537-560.

[15] 李春红,王飞.百令胶囊联合呼吸康复训练对矽肺合并慢阻肺患者白细胞介素-6 及肺功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(5):139-141.

[16] Rube C E, Uthe D, Wilfert F, et al. The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol

Phys, 2005, 61(5):1482-1492.

[17] 田浩,韩卓越,代景友,等.调节内质网应激反应抑制肿瘤细胞自噬的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,19(4):452-455.

[18] 姚三巧,陈志远,卢遥,等.矽肺病患者肺泡巨噬细胞死亡受体表达及意义[J]. 中国职业医学,2013,40(2):91-94.

[19] 刘锐敏.早期矽肺患者血清 IL-8 及支气管灌洗液 IL-6 含量的测定及与肺功能相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2015,20(9):1673-1675.

(收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-10-31)