

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.018

沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠对支气管哮喘患者血清炎症因子水平、T 淋巴细胞亚群、肺功能的影响

艾斯卡尔·阿布拉¹, 阿孜古力·吐尔逊²

1. 新疆维吾尔自治区喀什地区结核病防治所, 新疆喀什 844000; 2. 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院, 新疆喀什 844000

摘要:目的 探讨沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠对支气管哮喘患者血清炎症因子[白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)]水平、T 淋巴细胞亚群、肺功能的影响。方法 选择 2017 年 10 月至 2018 年 10 月于新疆维吾尔自治区喀什地区结核病防治所进行支气管哮喘治疗的 124 例患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组与研究组, 每组 62 例。对照组患者使用沙美特罗替卡松治疗, 研究组患者使用沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠治疗。对比两组患者血清炎症因子水平、临床症状及体征消失时间、T 淋巴细胞亚群以及肺功能。结果 治疗前两组患者 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后研究组患者 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后研究组患者胸闷、气促、咳嗽等临床症状及体征消失时间均短于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者 T 淋巴细胞亚群差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组, CD8⁺ 水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者呼气峰流速、用力肺活量、第 1 秒用力呼气容积比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后研究组患者上述肺功能指标水平均优于对照组($P < 0.05$)。结论 对支气管哮喘患者应用沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠治疗, 能够显著降低患者血清炎症因子水平, 改善机体免疫功能及肺功能, 显著缩短临床症状及体征消失时间, 促进机体恢复, 疗效确切, 值得临床推广。

关键词:沙美特罗替卡松; 孟鲁司特钠; 支气管哮喘; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8

中图分类号:R562.2+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3297-04

Effect of salmeterol-fluticasone combined with montelukast sodium on serum inflammatory factors levels, T lymphocyte subsets levels and lung function in patients with bronchial asthma

Askar · Abra¹, Aziguri · Turson²

1. Kashi Area Institute for Tuberculosis Prevention and Treatment, Kashi, Xinjiang 844000, China;

2. Kashi Area First People's Hospital, Kashi, Xinjiang 844000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of salmeterol-fluticasone combined with montelukast sodium on serum inflammatory factors (IL-6, IL-8, TNF- α , CRP), T lymphocyte subsets levels and lung function in the patients with bronchial asthma. **Methods** A total of 124 patients with bronchial asthma treated in Kashi Area Institute for Tuberculosis Prevention and Treatment from October 2017 to October 2018 served as the study subjects and divided into the control group and study group by adopting the random number table method, 62 cases in each group. The control group was treated with salmeterol-fluticasone, while the study group was treated with salmeterol-fluticasone combined with montelukast sodium. Serum inflammatory factors levels, clinical symptom disappearance time, T lymphocyte subsets, and lung function were compared between the two groups. **Results** There was no statistical difference in CRP, TNF- α , IL-8, IL-6 before treatment between the two groups ($P > 0.05$). The levels of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 after treatment in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The disappearance time of clinical symptoms and signs such as chest distress, shortness of breath and cough after treatment in the study group was less than that in the control group ($P < 0.05$). The T lymphocyte subsets levels before treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ after treatment in the treatment group were higher than those in the control group, while the CD8⁺ level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of lung function indexes such as PEF, FVC and FEV1 before treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The above-mentioned lung function indexes after

treatment in the treatment group were superior to those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salmeterol-fluticasone combined with montelukast sodium for treating bronchial asthma can significantly reduce the levels of serum inflammatory factors, improve the body's immune function and lung function, significantly shorten the disappearance of clinical symptoms and signs, promote the body recovery, has definite effect, and is worthy of clinical promotion.

Key words: salmeterol-fluticasone; montelukast sodium; bronchial asthma; IL-6; IL-8

支气管哮喘为常见的慢性呼吸道疾病,其特征表现为气道高反应性以及气道可逆性阻塞^[1],临床表现主要为胸闷、气促、湿啰音、呼吸困难等,且症状反复发作,发作时间多为清晨与夜间,多种炎症因子参与该病的整个病理过程中^[2]。支气管哮喘的发生与气道高反应性存在一定联系,可发展为慢性阻塞性肺部疾病。流行病学调查资料证实,全球范围内的支气管哮喘发病率呈现持续升高趋势,加重了患者的心理负担及家庭的经济负担^[3]。临床针对支气管哮喘的治疗,往往应用吸入性糖皮质激素来控制呼吸道炎症反应,避免气道重塑,但是糖皮质激素尚不能有效抑制机体内白三烯的合成与释放^[4]。本研究对支气管哮喘患者采用沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠治疗,探讨它们对患者血清炎症因子水平、T 淋巴细胞亚群、肺功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2017 年 10 月至 2018 年 10 月于新疆维吾尔自治区喀什地区结核病防治所进行支气管哮喘治疗的 124 例患者作为本次研究对象,采用随机数字表法分为对照组与研究组,每组 62 例。对照组中男 32 例,女 30 例;年龄 22~65 岁,平均(43.6±1.4)岁;病程 1~15 年,平均(8.4±1.2)年;病情分型:轻度 31 例,中度 21 例,重度 10 例。研究组中男 34 例,女 28 例;年龄 23~66 岁,平均(43.9±1.2)岁;病程 1~16 年,平均(8.6±1.3)年;病情分型:轻度 29 例,中度 22 例,重度 11 例。两组患者性别、年龄、病程、病情严重程度等一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。针对本研究的用药及治疗方式,患者及其家属均表示知情同意,且自愿参与本研究,并签署了知情同意书。该院伦理委员会对本研究进行了审核、批准^[5]。纳入标准:(1)两组患者疾病均符合《支气管哮喘防治指南》中的诊断标准;(2)精神正常,可以正常沟通交流;(3)无高血压、高脂血症、糖尿病及慢性心脏病;(4)无全身感染性疾病。排除标准:(1)对本研究所涉及药物不耐受者;(2)合并肝、肾等器官感染者;(3)30 d 内接受全身激素类以及类似白三烯受体拮抗剂用药者;(4)孕期及哺乳期女性;(5)存在免疫系统疾病或者内分泌系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

患者入院后均进行常规对症治疗,

如抗感染、维持水电解质平衡、导管吸氧、纠正酸碱失衡、补液等^[6]。在常规治疗基础上,对照组采用沙美特罗替卡松(药品名称:舒利迭;通用名称:沙美特罗替卡松粉吸入剂;批号:H20160425;生产厂家:法国葛兰素史克)治疗。方法:依据患者病情分型,由主治医师进行药量调节,轻度及中度患者 2 次/天吸入治疗,剂量为 1 吸/次(50 μg/250 μg);重度哮喘患者也为 2 次/天吸入治疗,剂量为 1 吸/次(50 μg/500 μg)^[7]。研究组在对照组基础上联用孟鲁司特钠(药品名称:顺尔宁;通用名:孟鲁司特钠片;国药准字:J20130047;生产厂家:杭州默沙东制药有限公司)治疗。治疗方案:口服;1 次/天,剂量为 10 毫克/次;沙美特罗替卡松用药方法同对照组^[8]。两组患者均持续治疗 4 周。所有患者入院第 2 天以及出院前 1 d 进行外周静脉血采集,以及肺功能相关指标检测。

1.2.2 检测及检查方法

采集患者 3 mL 清晨空腹外周静脉血,高速离心分离血清,取血清置于-20℃环境中保存待测。白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平应用 ELISA 检测,试剂盒购自上海申能公司;C 反应蛋白(CRP)水平采用免疫比浊法进行测定,试剂盒购自 Cenzyme 公司,操作均依照说明书严格进行;CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞亚群采用免疫荧光法依据操作指示进行检测,试剂盒购自武汉博士德生物科技公司。应用肺功能测定仪(德国 JAEGER 公司)检测患者呼气峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)。

1.3 观察指标

(1)对比两组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF-α、CRP 水平。(2)记录、对比两组患者胸闷、气促、咳嗽等临床症状及体征消失时间。(3)检测患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞亚群水平。(4)比较两组患者肺功能指标 PEF、FVC、FEV1 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清炎症因子水平对比

治疗前两组患者 CRP、TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组患者 CRP、TNF-α、IL-8、IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (pg/L)		IL-8(μ g/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	38.66 \pm 7.98	28.65 \pm 4.96	186.32 \pm 35.24	125.14 \pm 31.02	0.71 \pm 0.14	0.55 \pm 0.09	1.55 \pm 0.35	0.99 \pm 0.21
研究组	62	39.61 \pm 6.99	20.14 \pm 3.65	191.24 \pm 34.25	86.35 \pm 25.68	0.73 \pm 0.15	0.23 \pm 0.07	1.53 \pm 0.34	0.75 \pm 0.16
t		1.025	20.147	1.025	18.694	1.321	21.054	1.118	21.057
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者临床症状及体征消失时间对比 经治疗,研究组患者胸闷、气促、咳嗽、湿啰音消失时间均短于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床症状及体征消失时间对比($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	胸闷	气促	咳嗽	湿啰音
对照组	62	6.35 \pm 1.15	8.65 \pm 1.20	7.33 \pm 1.14	8.34 \pm 1.21
研究组	62	4.65 \pm 1.24	6.14 \pm 1.12	5.36 \pm 1.05	5.61 \pm 1.17
t		1.943	16.125	19.658	20.158
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者 T 淋巴细胞亚群对比 治疗前两组患者 T 淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的肺功能对比 治疗前两组患者 FVC、PEF、FEV1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组患者上述肺功能指标水平均优于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组患者 T 淋巴细胞亚群对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	51.22 \pm 6.32	49.36 \pm 5.24	34.69 \pm 4.11	17.65 \pm 8.21	32.56 \pm 4.11	28.34 \pm 4.41	1.09 \pm 0.35	0.82 \pm 0.23
研究组	62	51.69 \pm 5.88	64.22 \pm 4.89	34.78 \pm 3.98	39.65 \pm 7.14	32.77 \pm 4.36	23.14 \pm 3.11	1.11 \pm 0.34	1.89 \pm 0.19
t		1.214	19.364	1.002	21.324	1.117	18.337	1.049	18.024
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者肺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC(L)		PEF(L/min)		FEV1(L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	1.22 \pm 0.32	1.38 \pm 0.28	150.31 \pm 14.22	172.32 \pm 16.34	1.03 \pm 0.35	1.22 \pm 0.14
研究组	62	1.24 \pm 0.38	1.69 \pm 0.33	152.14 \pm 13.97	189.61 \pm 20.14	1.08 \pm 0.41	1.42 \pm 0.22
t		1.021	19.624	1.204	20.157	1.012	21.304
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

支气管哮喘为临床高发疾病,发病机制复杂且易反复发作,属于非特异性呼吸道疾病。人体血清中的肥大细胞等多种炎症因子对哮喘的发生、发展起到推动作用。支气管哮喘可分作急性发作期、慢性持续期、临床缓解期^[9]。在支气管哮喘的治疗中多应用糖皮质激素、 β_2 受体激动剂等药物,但疗效稳定性差^[10]。

沙美特罗替卡松作为复合制剂,构成成分为 100 μ g 丙酸氟替卡松、50 μ g 沙美特罗,这两种药物通过协同作用可持续扩张支气管^[11],达到理想的抗炎效果。丙酸氟替卡松为糖皮质激素类药物,可在局部抗

炎,脂溶性较强,吸入剂量需要严格控制,能够在肺组织中发挥良好的抗炎作用,同时还能对全身不良反应进行抑制^[12]。沙美特罗作为受体激动剂,可抑制支气管收缩,减少肺内炎症介质的释放。丙酸氟替卡松与沙美特罗进行联合治疗,能增强药效,抑制气道收缩,在改善肺功能的同时,缓解咳嗽、喘气等临床症状,两种药物的作用方式不同,但各自具有的药效叠加可有效发挥抗炎的作用^[13]。

炎症因子对支气管哮喘的发生起了重要的促进作用,IL-6、IL-8 及 TNF- α 能促进支气管哮喘病情的发展。IL-6 产生于单核细胞,属于促炎症细胞因子,可对急性免疫应答反应产生促进作用。TNF- α 生物

学活性广泛,由淋巴细胞及巨噬细胞分泌,能够对机体的免疫损伤进行修复^[14]。CRP 为急性蛋白,健康人体内该蛋白含量很低,仅在机体发生感染时,才会急剧升高。本研究发现,治疗前两组患者 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平均低于对照组($P<0.05$),提示研究组的联合用药方案可使患者机体的炎症得到有效控制。

支气管哮喘属于炎症病变,T 淋巴细胞在该病的发生、发展过程中发挥了重要的调节功能。T 淋巴细胞在参与机体免疫反应的同时,能影响整个免疫应答过程。T 淋巴细胞表面由于所分化的抗原不尽相同,可分为 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞亚群。CD3⁺ 细胞为成熟 T 淋巴细胞;CD4⁺ 细胞为辅助性 T 淋巴细胞,对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞免疫应答功能的发挥起到辅助作用;CD8⁺ 细胞为抑制免疫功能 T 细胞,CD8⁺ 高水平表达能够对宿主的免疫反应进行抑制。孟鲁司特钠可以抑制炎症介质的释放,提升机体免疫功能,还可与糖皮质激素发挥协同作用,抑制哮喘发作,减少哮喘临床症状^[15-16]。本研究中,治疗前两组患者 T 淋巴细胞亚群差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组($P<0.05$),证明沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠可提升患者免疫功能。

沙美特罗替卡松为糖皮质激素,可激活腺苷酸活化酶,催化三磷酸腺苷向环磷酸腺苷转变,使机体细胞中的环磷酸腺苷水平升高,起到改善肺功能、舒张平滑肌的作用。本研究显示,研究组患者胸闷、气促、咳嗽、湿啰音消失时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者 FVC、PEF、FEV1 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组患者上述肺功能指标水平均优于对照组($P<0.05$)。

综上所述,对支气管哮喘患者应用沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠治疗,能够显著降低患者血清炎症因子水平,改善机体免疫功能及肺功能,显著缩短临床症状及体征消失时间,促进机体恢复,疗效确切,值得临床推广。

参考文献

[1] 姜增凯,贾萍,叶晓歌.孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子、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.

[2] 黄肖梅,黄卫娟,陈建江,等.沙美特罗替卡松单用与丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗儿童中度持续哮喘的疗效比较[J].中国药房,2016,27(23):3240-3243.

[3] YONG G F, JIAN K X. Clinical study of montelukast so-

dium combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate powder for inhalation in the treatment of bronchial asthma[J]. Chin J Med Guide, 2017, 14(22): 176-177.

- [4] ZENG K J, PING J, XIAO G Y, et al. Clinical effect of montelukast sodium combined with seretide on bronchial asthma and the impact on inflammatory cytokines, pulmonary function and immunological function[J]. Prac J Cardiac Cereb Pneum Vascul Dis, 2016, 5(14): 349-350.
- [5] 邢学伟,葛昌玲.沙美特罗联合孟鲁司特钠对小儿支气管哮喘肺功能及 TNF- α 、NO、ET 表达的影响[J].广西医科大学学报,2017,34(8):1185-1188.
- [6] 刘鹏珍,杨敬平,史俊平.孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松对支气管哮喘患者血清 IgE 呼出气一氧化氮及肺功能的影响[J].山西医药杂志,2017,46(18):2231-2233.
- [7] 向敏.噻托溴铵联合沙美特罗替卡松吸入剂对中重度稳定期 COPD 患者气道功能和气道炎症的影响[J].海南医学院学报,2016,22(23):2814-2817.
- [8] 王庆军,王燕.金水宝胶囊联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对支气管哮喘患者临床疗效、肺功能及细胞免疫因子的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(7):117-120.
- [9] 陆海英,袁泉,杨小东,等.孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘患者的疗效观察[J].药物评价研究,2017,40(6):828-831.
- [10] 郭立峰,刘晓虎,张俊芳,等.孟鲁司特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱对成人咳嗽变异性哮喘患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 IgE 水平的影响[J].解放军医药杂志,2016,15(6):10-12.
- [11] XUAN Z W, DEPARTMENT P. Clinical efficacy of salmeterol fluticasone in combination with montelukast sodium in the treatment of acute attack infantile asthma[J]. Clin Res Pract, 2018, 15(21): 654-655.
- [12] HAI Y L, JIN W W, DONG Q L, et al. Efficacy of salmeterol fluticasone propionate combined with montelukast in the treatment of moderate and severe bronchial asthma[J]. Chin J Biochem Pharm, 2017, 15(32): 19-20.
- [13] 蔡志善,黄善文.孟鲁司特钠联合雾化吸入对小儿咳嗽变异性哮喘的效果及血清炎症因子的影响[J].检验医学与临床,2017,14(17):2552-2553.
- [14] 吴海丽,李贤斌.气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响[J].海南医学院学报,2016,22(5):467-469.
- [15] 陈育智,陈萍,赵德育,等.布地奈德干粉吸入剂治疗中国新诊断的轻度持续性支气管哮喘患者的随机、双盲、多中心临床疗效研究[J].国际呼吸杂志,2016,36(7):481-489.
- [16] 郭玥希,杨小红,熊素琼,等.孟鲁司特钠对支气管哮喘患者血清细胞因子和肺功能的影响[J].中国医药导报,2016,13(21):149-152.