

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.012

多索茶碱联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床疗效及对血清凋亡因子及炎症因子水平的影响*

郑 晓,郑永华,胡小燕,嵇华夏,陈占军,钱 宝
上海市金山区亭林医院呼吸内科,上海 201599

摘 要:目的 探究多索茶碱联合布地奈德对支气管哮喘的临床疗效及对血清细胞凋亡因子、炎症因子水平的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的 124 例支气管哮喘患者为研究对象。将所有患者根据入院顺序随机分为研究组和对照组,每组 62 例。对照组予以布地奈德吸入剂治疗,研究组在对照组的基础上加服多索茶碱治疗,两组患者治疗周期均为 4 周。评估两组患者的临床疗效和肺功能相关指标,检测两组治疗前后血清凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2(Blc-2)、可溶性脂肪合成酶(sFas)和炎症因子白细胞介素(IL)-16、白介素-17(IL-17)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,对研究组患者茶碱血药水平进行监测,并记录患者在治疗期间产生的不良反应。**结果** 研究组患者治疗总有效率为 95.16%,高于对照组的 85.48%,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后研究组肺功能各指标一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及呼气流量峰值(PEF)与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组治疗后血清凋亡相关因子 Blc-2、sFas 水平均低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组血清炎症因子 IL-6、IL-17、TNF- α 水平在治疗后明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在治疗期间,研究组患者茶碱平均血药水平为 $(7.25\pm2.04)\mu\text{g/mL}$,不良反应总发生率为 6.45%,与对照组(4.84%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 多索茶碱联合布地奈德对支气管哮喘的治疗安全有效,能明显改善肺功能,有效降低血清凋亡因子和炎症因子水平,可推广应用。

关键词:多索茶碱; 布地奈德; 支气管哮喘; 凋亡因子; 炎症因子

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1870-04

Observation of the clinical efficacy of doxofylline combined with budesonide on bronchial asthma,serum apoptosis factors and inflammatory factors*

ZHENG Xiao,ZHENG Yonghua,HU Xiaoyan,JI Huaxia,CHEN Zhanjun,QIAN Bao

Department of Respiratory Medicine,Tinglin Hospital of Jinshan District,Shanghai 201599,China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of doxofylline combined with budesonide on bronchial asthma and its influence on the levels of apoptosis factors and serum inflammatory factors. **Methods** A total of 124 patients with bronchial asthma admitted to the hospital from January 2019 to January 2020 were selected as the research objects. All patients were randomly divided into study group and control group according to the order of admission,with 62 people in each group. The control group was treated with budesonide inhalation,and the study group was treated with doxofylline on the basis of the control group. The treatment period of both groups was 4 weeks. The clinical efficacy and lung function-related indicators of the two groups of patients were evaluated,the levels of serum apoptosis factors B-lymphoma-2 (Blc-2),soluble fatty acid synthase (sFas) and inflammatory factors interleukin (IL)-16,IL-17,serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment in the two groups were detected,and the patient's adverse reactions during treatment were recorded. **Results** The total effective rate of patients in the study group was 95.16%,which was higher than 85.48% in the control group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment,the lung function indexes forced expiratory volume in the first second (FEV1),forced vital capacity (FVC) and peak value expiration velocity of flow (PEF) in the study group were different from those in the control group ($P<0.05$). After treatment,the expression levels of serum apoptosis-related factors Blc-2 and sFas in the study group were lower than those in the control

* 基金项目:上海市金山区卫生健康委员会科研课题(JSKJ-KTMS-2020-07)。

作者简介:郑晓,男,主治医师,主要从事呼吸道感染性疾病方面的研究。

本文引用格式:郑晓,郑永华,胡小燕,等.多索茶碱联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床疗效及对血清凋亡因子及炎症因子水平的影响

[J]. 检验医学与临床,2021,18(13):1870-1873.

group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum inflammatory factors IL-6, IL-17 and TNF- α in the study group were significantly lower than those in the control group after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment period, the average serum concentration of theophylline in the study group was $(7.25 \pm 2.04) \mu\text{g/mL}$. The total incidence of adverse reactions in the study group was 6.45%, compared with the control group (4.84%), the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Doxofylline combined with budesonide is safe and effective in the treatment of bronchial asthma. It could significantly improve lung function, effectively reduce the levels of apoptosis factors and inflammatory factors, which could be widely used.

Key words: doxofylline; budesonide; bronchial asthma; apoptosis factor; inflammatory factor

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,以反复发作的咳嗽、胸闷、气短、喘息为主要症状^[1],其发病及严重程度与时间变化关系密切,一般在清晨或夜间发病^[2]。流行病学调查显示,我国支气管哮喘的人数高达 3 000 万人以上,且发病人数有逐年增多的趋势^[3]。目前,支气管哮喘的治疗以茶碱类、白三烯受体拮抗剂、IgE 抗体类、 β -2 受体激动剂及糖皮质激素为常用药物^[4-6]。布地奈德是一种糖皮质激素药物,多索茶碱是一种新型的平喘类药物,两者联合使用的临床疗效及机制目前尚不明确。本研究旨在观察多索茶碱联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床疗效及对外周血清凋亡因子、炎症因子水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月本院收治的 124 例支气管哮喘患者为研究对象。将所有患者根据入院顺序随机分为对照组和研究组,每组 62 例。对照组中,男 35 例,女 27 例;年龄 23~74 岁,平均 (49.00 ± 3.86) 岁;病程 1~22 年,平均 (8.00 ± 3.07) 年。研究组中,男 32 例,女 30 例;年龄 21~75 岁,平均 (48.42 ± 4.03) 岁;病程 1~20 年,平均 (7.00 ± 3.29) 年。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。纳入标准:(1)年龄 20~75 岁;(2)符合《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》中的诊断标准^[7];(3)支气管舒张试验检查确诊。排除标准:(1)肝、肾功能不全;(2)对本研究药物过敏;(3)患有其他系统性疾病;(4)患有精神类疾病,有认知障碍。本研究经本院医学伦理委员会的批准,两组患者均按自愿原则,签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均采取基础治疗,包括给予吸氧、祛痰、营养支持、维持水电解质平衡等。对照组给予布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty 公司,注册证号 H20140475,规格 2 mL:1 mg),采用雾化吸入的给药方式,每次 0.2 g,每天两次。研究组在对照组的基础上,加服多索茶碱片(浙江昂利康制药股份有限公司,国药准字 H20000011,规格:0.2 g),每次 0.4 g,每天两次。两组均治疗 4 周。

1.3 检测方法

1.3.1 临床疗效观察 显效:患者临床症状及体征基本消失;有效:哮喘发作明显减少,咳嗽、气喘等临床症状好转,但仍需继续服药治疗;无效:临床症状和体征无明显改变,哮喘时常发作甚至有加重倾向。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肺功能指标检测 使用肺功能检测仪,检测治疗前后肺功能相关指标的改善情况,包括:一秒用力呼气容积(FEV1)、呼气流量峰值(PEF)、用力肺活量(FVC)。

1.3.3 血清凋亡因子及炎症因子检测 抽取两组患者治疗前后空腹状态下血清 5 mL,置于富含抗凝剂的真空采血管中,常温静置 30 min 后,1 000 r/min,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 15 min,分离血清,将血清转移至标记好的 EP 管中,-80 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及 AU5800 型全自动生化分析仪检测细胞凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、可溶性脂肪酸合成酶(sFas)及炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.3.4 茶碱血药水平监测 采用 TDX 快速血药水平测定仪监测研究组患者茶碱血药水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料如满足正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 t 检验;如不满足正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用频率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 研究组总有效率高于对照组,差异有统计意义($\chi^2 = 6.683, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较					
组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
对照组	62	32	21	9	85.48
研究组	62	41	18	3	95.16 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者肺功能指标变化情况 治疗前,两组

患者肺功能指标 FEV1、FVC、PEF 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周后,研究组 FEV1、PEF、FVC 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者肺功能指标变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC(L)		FEV1(L)		PEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	2.01±0.38	2.39±0.27	1.58±0.27	1.92±0.45	2.14±0.52	3.53±0.44
研究组	62	2.14±0.35	2.62±0.26 ^a	1.56±0.31	2.38±0.19 ^a	2.23±0.48	3.87±0.40 ^a

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者血清凋亡因子水平比较 治疗 4 周后,研究组血清中凋亡相关因子 Bcl-2、sFas 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较 治疗 4 周后,研究组血清中炎症因子 IL-6、IL-17、TNF- α 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 研究组患者用药前后多索茶碱血药水平监测 用药前,研究组茶碱血药水平为 0.00 $\mu\text{g/mL}$ 。用药

后,研究组茶碱平均血药水平(7.25 ± 2.04) $\mu\text{g/mL}$,血药水平控制在有效治疗水平($10.00\mu\text{g/mL}$)以内。

表 3 两组患者血清凋亡因子水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	Bcl-2		sFas	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	1.18±0.13	0.92±0.22	0.81±0.27	0.65±0.17
研究组	62	1.15±0.15	0.66±0.19 ^a	0.82±0.25	0.48±0.12 ^a

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6		IL-17		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	18.32±6.91	13.39±3.72	28.89±6.27	20.92±7.45	40.33±7.52	18.28±5.63
研究组	62	19.14±7.03	9.88±3.86 ^a	28.58±5.93	16.37±6.81 ^a	39.41±6.90	14.47±5.89 ^a

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应情况 治疗 4 周期间,研究组发生不良反应的患者有 4 例,发生率为 6.45%,对照组发生不良反应的患者 3 例,发生率 4.84%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.151,P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较

组别	<i>n</i>	头晕恶心 (<i>n</i>)	食欲减退 (<i>n</i>)	睡眠失常 (<i>n</i>)	其他 (<i>n</i>)	发生率 (%)
对照组	62	1	1	0	1	4.84
研究组	62	1	1	0	2	6.45

3 讨 论

支气管哮喘是临床常见的一种呼吸系统疾病,根据临床表现常分为 3 个不同时期,即急性发作期、慢性持续期和缓解期,发作时多表现为发作性胸闷、咳嗽及气喘,其中呼吸性困难伴哮鸣音是支气管哮喘的典型特征表现^[8-9]。支气管哮喘给患者带来了巨大困扰,持续发作严重时甚至会危及生命,其发病机制目前尚不明确,也缺少特异性治疗方案,研究和探索支气管哮喘最佳治疗方案仍然任重道远^[10-11]。

布地奈德是一种糖皮质激素,能够有效结合气道

内的糖皮质激素受体,参与调控基因转录,从而抑制炎症因子的释放,减轻哮喘的症状,缓解病情,是临床常用的治疗哮喘的药物^[12]。与布地奈德不同,多索茶碱作为甲基黄嘌呤衍生物,其作用机制能够有效抑制磷酸二酯酶,从而改变蛋白酶活性,降低钙离子水平,降低呼吸道张力,起到舒张支气管的作用,有研究发现,多索茶碱还能在一定程度上改善机体免疫力^[13]。本研究将多索茶碱与布地奈德联用,希望在不同的机制下产生协同作用,改善患者通气能力,在改善患者肺功能的同时减轻炎性反应,提升机体免疫力,获得更好的临床疗效。

本研究结果显示,多索茶碱与布地奈德联用能够有效提升治疗的总有效率,这与前期龙俊国^[14]和蔡高翔等^[15]的研究结果相一致。本研究结果显示,治疗后,研究组患者 FVC、FEV1、PEF 等指标明显高于对照组,肺功能指标的明显改善是支气管哮喘好转的重要表现,该结果与刘剑等^[16]的研究结果相似。笔者对外周血清凋亡相关因子 Bcl-2 及 sFas 水平进行检测,结果显示,研究组 Bcl-2、sFas 水平明显低于对照组,提示凋亡抑制因子可能参与支气管哮喘的发病,多索茶碱与布地奈德联用能有效纠正机体免疫紊乱。本

研究还发现,研究组患者的血清 IL-6、IL-17、TNF- α 水平均低于对照组,提示多索茶碱与布地奈德联用治疗慢性支气管炎伴哮喘有助于抑制炎症因子的分泌。研究组经过多索茶碱与布地奈德的联合治疗,茶碱血药水平升高,但血药水平维持在有效治疗范围和可控范围内,当前剂量下并不会造成茶碱类药物中毒的发生。同时,本研究结果显示两组不良反应发生率无明显差异,提示联合用药能充分协调利用不同的作用机制,提高临床疗效,且临床安全性较高,可在临床推广使用。

多索茶碱与布地奈德联用治疗支气管哮喘可明显提高临床疗效,能够有效降低血清凋亡因子和炎症因子水平,提升机体免疫力,改善炎性反应,且安全性高,不良反应少,有较好的临床应用价值。笔者将在接下来的工作中增大研究的样本量,进一步验证其可靠性。

参考文献

[1] 李娟. 多索茶碱联合雾化吸入可必特治疗支气管哮喘急性发作的疗效及对肺功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(30): 21-22.

[2] 贾渭, 蔡波. 多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 792-796.

[3] 万华林, 周玉珍, 戴新建. 多索茶碱联合吸入用复方异丙托溴铵溶液治疗 60 例支气管哮喘急性发作的疗效和安全性[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1485-1487.

[4] MCQUEEN R B, SHEEHAN D N, WHITTINGTON M D, et al. Cost-effectiveness of biological asthma treatments: a systematic review and recommendations for future economic evaluations[J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(8): 957-971.

[5] 肖伟峰. 噻托溴铵联合舒利迭治疗老年重度持续支气管哮喘的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(12): 1743-1745.

[6] 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.

[7] TASHKIN D P, LIPWORTH B, BRATTSAND R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease[J]. Drugs, 2019, 79(16): 1757-1775.

[8] HASSAN S H, GHANI R, SARWAR M. Molecular basis of superoxide dismutase alterations in Spirometry proven bronchial asthma[J]. J Pak Med Assoc, 2017, 67(9): 1393-1397.

[9] AALBERS R, VOGELMEIER C, KUNA P. Achieving asthma control with ICS/LABA: a review of strategies for asthma management and prevention[J]. Respir Med, 2016, 111(2): 1-7.

[10] 林兴友. 多索茶碱在支气管哮喘急性发作患者中的疗效及对气道重塑、呼吸功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(1): 57-59.

[11] 吕美明. 多索茶碱联合复方异丙托溴铵治疗支气管哮喘急性发作临床效果观察[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(9): 146-147.

[12] YU J, LEE J, JY S. Preparation of budesonide-loaded porous PLGA microparticles and their therapeutic efficacy in a murine asthma model[J]. J Contr Rel, 2011, 150(1): 56-62.

[13] 杨志梅, 符州, 陈坤华. 巨噬细胞对儿童哮喘 TH 1/TH2 细胞因子的影响及茶碱的干预作用研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(8): 615-617.

[14] 龙俊国. 氨茶碱和多索茶碱治疗支气管哮喘的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(29): 39-40.

[15] 蔡高翔, 苏冬菊, 李彬斐. 多索茶碱联合布地奈德雾化吸入治疗对支气管哮喘急性发作的疗效观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 65(2): 149-152.

[16] 刘剑, 宫英. 多索茶碱联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2015, 5(17): 110-112.

(收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-02-09)

(上接第 1869 页)

[7] LIANG Y, ZHAI H, LI Z, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and herpes simplex virus in Beijing, China[J]. Epidemiol Infect, 2018, 147: 1-5.

[8] 李伟英. 2014—2018 年深圳市某综合医院性病流行状况分析[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42, 147(3): 359-361.

[9] 姚贝, 刘德风. 北京地区患者沙眼衣原体、淋球菌及解脲脲原体感染分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(2): 133-135.

[10] 曲沛, 郭杰, 李韦杰, 等. 4 387 例性病门诊患者沙眼衣原体、淋球菌、解脲脲原体感染情况分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12): 1996-2002.

[11] 尹学明, 刘斌, 袁慧敏. 2 699 例泌尿生殖道感染者沙眼衣原体 DNA 感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(18): 2701-2703.

[12] 万优萍. 生殖道沙眼衣原体和解脲支原体与不孕不育症的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3276-3278.

[13] 陈伯廷, 劳卓林, 谢颖眉, 等. 不孕不育夫妇生殖道感染解脲支原体和沙眼衣原体的相关性[J]. 中国医药科学, 2019, 9(11): 198-200.

[14] 洪祖蓓, 狄文. 妊娠期宫颈阴道感染性疾病的诊治[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 81-84.

[15] BAGHERI S, ROGHANIAN R, GOLBANG N, et al. Molecular evidence of chlamydia trachomatis infection and its relation to miscarriage[J]. Intern J Fertil Steril, 2018, 12(2): 152-156.

(收稿日期: 2020-08-29 修回日期: 2021-02-14)