

布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片和孟鲁司特钠治疗中重度缓解期支气管哮喘临床观察

张连国

作者单位: 463400 河南, 平舆县人民医院呼吸内科

作者简介: 张连国(1976-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科常见病和并发症的诊治。E-mail: 2569043798@qq.com

[摘要] **目的** 探讨布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片和孟鲁司特钠治疗中重度支气管哮喘缓解期的临床疗效。**方法** 选择该院2015-02~2016-07收治的缓解期支气管哮喘患者112例作为研究对象, 随机分为对照组和观察组各56例。对照组予以孟鲁司特钠联合茶碱缓释片治疗, 观察组予以布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片和孟鲁司特钠治疗, 两组均治疗2周。对比两组治疗前后的炎症因子水平及肺功能。**结果** 治疗前, 两组炎症因子水平及肺功能差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均低于对照组, 第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及1秒钟用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 对缓解期支气管哮喘患者予以布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片和孟鲁司特钠治疗效果确切, 对减轻患者的炎症反应、增强肺功能具有积极的意义。

[关键词] 布地奈德福莫特罗; 茶碱缓释片; 孟鲁司特钠; 中重度支气管哮喘; 缓解期

[中图分类号] R 65 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2017)08-0789-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.23

Clinical observation on budesonide formoterol combined with theophylline sustained release tablets and montelukast sodium in treatment of moderate to severe bronchial asthma in remission stage ZHANG Lian-guo.
Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Pingyu County, Henan 463400, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of budesonide formoterol combined with theophylline sustained release tablets and montelukast sodium in treatment of moderate to severe bronchial asthma in remission stage. **Methods** 112 patients with moderate to severe bronchial asthma in remission stage in our hospital from February 2015 to July 2016 were randomly divided into two groups, with 56 cases in each group. The control group received montelukast sodium combined with theophylline sustained release tablets, while the observation group was treated with budesonide formoterol combined with theophylline sustained release tablets and montelukast sodium. Both of the two groups were given the treatment for two weeks. Before and after the treatment, the levels of inflammatory factors and lung function were compared between the two groups. **Results** Before the treatment, there were no significant differences in the levels of inflammatory factors and lung function between the two groups ($P > 0.05$). After the treatment, the levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the observation group were lower than those in the control group. The forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and FEV₁/FVC in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Budesonide formoterol combined with theophylline sustained release tablets and montelukast sodium is effective in the treatment of moderate to severe bronchial asthma in remission stage, which can reduce the inflammatory reaction and increase the lung function.

[Key words] Budesonide formoterol; Theophylline sustained release tablets; Montelukast sodium; Moderate to severe bronchial asthma; Remission stage

支气管哮喘是一种常见的慢性呼吸系统疾病^[1], 发病后, 患者会出现不同程度的喘鸣、咳嗽、呼吸困

难、咯痰及胸闷等症状, 根据其临床表现可将支气管哮喘分为缓解期和急性发作期。缓解期的哮喘患者

在经过一定治疗后临床症状、体征已基本消失,肺功能恢复至发作前水平且持续时间 > 3 个月。目前,西医临床主要采用糖皮质激素治疗哮喘,对缓解期支气管哮喘尚无“治本”措施^[2],本研究针对部分支气管哮喘患者予以布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片和孟鲁司特钠治疗,旨在探讨缓解期支气管哮喘更为有效的治疗方法。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015-02 ~ 2016-07 我院收治的缓解期支气管哮喘患者 112 例作为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组各 56 例。对照组中男 30 例,女 26 例;年龄 34 ~ 67 (45.82 ± 5.78) 岁。观察组中男 28 例,女 28 例;年龄 36 ~ 68 (46.09 ± 5.91) 岁。两组的性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1) 发作时双肺伴有弥漫性哮鸣音;(2) 发作时出现咳嗽、喘息及呼吸困难等症状,且多因冷空气、化学性刺激、接触病变原、剧烈运动及病毒性上呼吸道感染诱发;(3) 临床症状不典型的患者至少伴有以下项目中的一项检测结果阳性:支气管舒张试验、运动试验、支气管激发试验。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 对本研究采用的药物无过敏史的患者;(2) 对本研究知情且可以配合研究的患者;(3) 符合重度支气管哮喘的诊断标准^[3]。

1.3.2 排除标准 (1) 合并急性感染、肝硬化、肾功能不全等可能影响炎症因子水平疾病的患者;(2) 合并甲亢、糖尿病等代谢疾病或近期进行手术

的患者。

1.4 治疗方法 对照组睡前口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20083330), 10 mg/次, 1 次/d;口服氨茶碱缓释片(通化嘉丰药业股份有限公司,国药准字 H22020999), 0.1 g/次, 2 次/d。观察组在对照组基础上增加吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca AB,批准文号 H2009-0773), 160 μg/4.5 μg 1 吸, 2 次/d。孟鲁司特钠、茶碱的用药方法及剂量同对照组。两组均连续用药 2 周。

1.5 评价指标 (1) 炎症因子:治疗前及治疗后 2 周,于晨起时采集患者空腹肘正中静脉血 3 ml,待血液自然凝固 10 ~ 20 min 后离心(2 000 r/min) 15 min,取其上清液置于 - 80 °C 的冰箱内保存待测。后采用酶联免疫吸附法(试剂盒货号: E90932Mu,北京乐博生物科技有限公司)测定两组患者的 IL-4、IL-5 及 TNF-α 水平。(2) 肺功能:治疗前及治疗后 2 周,采用德国康讯肺功能仪测定两组患者的第 1 秒用力呼吸容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及 FEV₁/FVC。

1.6 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清炎症因子变化情况比较 治疗前,两组血清炎症因子含量无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后,观察组的 IL-4、IL-5 及 TNF-α 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血清炎症因子变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-4 (ng/ml) | | IL-5 (ng/ml) | | TNF-α (ng/ml) | |
|----------|----|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 56 | 9.43 ± 0.94 | 6.29 ± 0.76 * | 10.74 ± 0.51 | 7.04 ± 1.12 * | 8.82 ± 1.41 | 5.53 ± 1.27 * |
| 对照组 | 56 | 9.54 ± 1.01 | 7.27 ± 1.06 | 10.69 ± 0.54 | 10.16 ± 1.42 | 8.69 ± 1.46 | 8.36 ± 1.42 |
| <i>t</i> | - | 0.834 | 18.370 | 0.778 | 73.656 | 0.955 | 7.888 |
| <i>P</i> | - | 0.408 | 0.000 | 0.440 | 0.000 | 0.344 | 0.000 |

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后肺功能变化情况比较 治疗前,两组患者的 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 水平无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后,观察组的 FEV₁、FVC 及

FEV₁/FVC 水平均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后肺功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | FEV ₁ (L) | | FVC (L) | | FEV ₁ /FVC (%) | |
|----------|----|----------------------|---------------|-------------|---------------|---------------------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 56 | 1.59 ± 0.28 | 2.17 ± 0.42 * | 2.19 ± 0.18 | 2.88 ± 0.40 * | 77.06 ± 4.49 | 85.84 ± 6.34 * |
| 对照组 | 56 | 1.54 ± 0.29 | 1.84 ± 0.30 | 2.28 ± 0.29 | 2.46 ± 0.35 | 76.42 ± 6.30 | 80.70 ± 4.50 |
| <i>t</i> | - | 0.656 | 19.721 | 1.528 | 3.831 | 1.614 | 3.592 |
| <i>P</i> | - | 0.515 | 0.000 | 0.132 | 0.000 | 0.112 | 0.001 |

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3 讨论

3.1 目前认为,支气管哮喘是一种细胞因子介导作用下的气道慢性炎症,患者不仅存在气道结构重构,还会出现气道高反应性^[4]。若未得到及时有效的治疗,该病极易引发肺气肿、支气管炎等并发症,降低患者的生活质量。

3.2 IL-4可以促进机体内皮细胞内的黏附分子表达,进而增强淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及单核细胞与内皮细胞的结合并导致炎症因子浸润局部组织,趋化肺泡巨噬细胞,进而促进超氧阴离子及花生四烯酸的释放,加重机体的气道炎症反应。IL-5是一种对嗜酸细胞功能具有调节作用的细胞因子,几乎参与了炎症反应的全过程,可以调控哮喘嗜酸性粒细胞浸润。另外,IL-5还可以诱发气道高反应性,哮喘患者的肺泡灌洗液及血浆中的IL-5含量较高,与其对变应原的免疫应答相关。因此,应将抑制、消除IL-5作为治疗支气管哮喘的主要目的之一。TNF- α 是一种支气管哮喘的启动因子,可以诱导机体的细胞因子发生级联反应并诱生其他炎性介质,参与到炎症反应的不同环节中,诱导IL-1、IL-8等炎症细胞的产生,进而引起机体上皮细胞脱落,促进其形成气道高反应性,加重炎症反应,最终加重哮喘症状^[5,6]。目前认为,白三烯可使患者出现黏膜水肿、支气管痉挛等症状。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂,可以选择性地抑制白三烯活性且具有预防白三烯炎性的作用,可以增强机体的血管通透性,降低气道高反应性,缓解支气管痉挛,改善患者的临床症状^[7]。茶碱缓释片是一种甲基嘌呤类药物,其疗效可作如下归结:(1)松弛气道平滑肌,抑制磷酸二酯酶;(2)机体的血浆浓度较低时,可起到抗炎、免疫调节的作用^[8]; (3)清除气道黏液纤毛;(4)阻断肥大细胞释放出炎症介质,发挥抗炎效果^[9]。本研究显示,治疗后,两组的炎症因子水平均有所降低,提示孟鲁司特钠联合茶碱可以降低哮喘患者的炎症因子水平。观察组的炎症因子水平低于对照组,各项肺功能指标高于对照组,提示布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片、孟鲁司特钠治疗缓解期支气管哮喘的效果较好,可以明显改善患者的炎症反应,增强肺功能。

3.3 布地奈德福莫特罗是一种由布地奈德、福莫特罗两种药物组成的新型干粉吸入剂,可以共同作用于同一细胞上的受体,经不同的药物作用机制发挥

其松弛支气管平滑肌、缓解气道炎性反应及降低杯状细胞分泌量的功效。布地奈德是一种具有高效的局部抗炎作用的糖皮质激素,可以抑制 β_2 受体激酶进而维持 β_2 受体的活性,具有一定的酯化及水溶性作用,可以与脂肪酸及黏膜上皮结合且半衰期较长^[10]。福莫特罗是一种高效的 β_2 受体激动剂,可以加快糖皮质激素受体向细胞核的转移速度,进而增强其抗炎效果^[11,12]。吸入给药方式可以在3 min内起效,长期用药安全性较高。

综上所述,对缓解期支气管哮喘患者予以布地奈德福莫特罗联合茶碱缓释片、孟鲁司特钠治疗的效果确切,对减轻患者的炎症反应、提高其肺功能具有积极的意义,适用于临床。

参考文献

- 姜红.布地奈德福莫特罗吸入剂对儿童咳嗽变异性哮喘用药安全性及C反应蛋白的影响分析[J].实用药物与临床,2016,19(5):609-612.
- 肖学平,唐可京.布地奈德/福莫特罗和孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(5):337-339.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- 高院,韩婷,拓华,等.福莫特罗、孟鲁司特和溴醋茶碱治疗支气管哮喘的疗效比较[J].国际呼吸杂志,2016,36(16):1205-1208.
- 邵双珠.孟鲁司特联合布地奈德治疗缓解期哮喘患儿临床疗效评估[J].临床肺科杂志,2016,21(3):556-557.
- 高雅,田丽,李芳,等.基于益气固本、理肺祛邪法论治小儿支气管哮喘缓解期[J].中医杂志,2016,57(16):1428-1429.
- 姚淑英,徐英.丙卡特罗联合孟鲁司特治疗儿童中度持续性支气管哮喘疗效观察[J].中国基层医药,2016,23(14):2162-2165.
- 余红,姚红梅,叶贤伟,等.吸入性皮质类固醇联合茶碱对支气管哮喘疗效观察[J].贵阳医学院学报,2015,40(7):721-723,726.
- 蔡湘龙,蒋萍.长效抗胆碱能药物与缓释茶碱对夜间哮喘控制的比较[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(5):369-371.
- 高景蓬,钱娟娟,莫伟强.布地奈德/福莫特罗吸入治疗成人哮喘合并COPD的临床效果观察[J].中国生化药物杂志,2016,37(2):29-31.
- 刘晓亮,曹励强,沈娜.支气管哮喘患者应用布地奈德福莫特罗干粉吸入剂联合督导方法治疗的临床效果[J].临床药物治疗杂志,2016,14(3):36-39.
- 莫艳萍.hs-CRP在支气管哮喘急性发作期的水平及其临床意义[J].中国临床新医学,2016,9(1):46-49.

[收稿日期 2016-12-29][本文编辑 刘京虹]