

阿奇霉素联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及对血浆B型脑钠肽水平的影响

姚旭¹, 黎慧², 凌灿³, 幸世峰⁴

1. 新疆维吾尔自治区人民医院米东医院 重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830000

2. 新疆维吾尔自治区人民医院米东医院 心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000

3. 新疆医科大学基础医学院 病理生理学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830054

4. 新疆医科大学第五附属医院 心内科, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: **目的** 研究阿奇霉素联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及对血浆B型脑钠肽(BNP)水平的影响。**方法** 选择2015年1月—2017年12月新疆维吾尔自治区人民医院米东医院收治的60例慢性阻塞性肺疾病患者, 随机分为两组。对照组吸入沙美特罗/氟替卡松治疗, 观察组在对照组基础上加用阿奇霉素, 每次0.25 g, 每天1次。两组均治疗6个月。比较两组临床疗效、每分钟最大通气量(MVV)、用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/FVC), 并测量两组的6分钟步行距离, 观察两组肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-8、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)和血浆BNP水平改变情况, 记录两组的住院时间以及出院1年后的病死率。**结果** 观察组总有效率为93.33%, 明显高于对照组的73.33%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的MVV、6 min步行距离和FEV1/FVC均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组以上指标明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8和血浆BNP水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组以上指标明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的住院时间及病死率均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿奇霉素联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病患者的疗效确切, 可明显减轻气道炎症反应, 降低血浆BNP水平, 改善肺功能, 值得推广应用。

关键词: 沙美特罗/氟替卡松; 阿奇霉素; 慢阻肺; B型脑钠肽

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)06-1172-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.022

Effect of salmeterol / fluticasone combined with azithromycin on chronic obstructive pulmonary disease and its effect on plasma B-type brain natriuretic peptide level

YAO Xu¹, LI Hui², LING Can³, XING Shifeng⁴

1. Intensive Care Unit, Midong Hospital of People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi 830000, China

2. Cardiovascular Department, Midong Hospital of People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi 830000, China

3. Department of Physiology and Pathology, Basic Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

4. Cardiovascular Department, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of salmeterol/fluticasone combined with azithromycin on chronic obstructive pulmonary disease and its effect on plasma B-type brain natriuretic peptide level. **Methods** Selected 60 cases of patients with chronic obstructive pulmonary disease in our hospital from January 2013 to December 2017, divided into two groups randomly. The control group was treated with salmeterol/fluticasone inhalation, while the observation group was treated with azithromycin. **Results** The effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, MVV, 6-minute walking distance and FEV1/FVC in both groups were significantly increased ($P < 0.05$), especially in the observation group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-02-01

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018D01C308)

第一作者: 姚旭(1974—),男,本科,主治医师,研究方向为呼吸内科。Tel:15389915621 E-mail:yaoxu_1974@163.com

0.05)。The levels of serum hs-CRP, TNF- α , IL-8 and plasma BNP were significantly decreased in both groups, especially in the observation group ($P < 0.05$). The hospitalization time and mortality of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salmeterol/fluticasone combined with azithromycin has definite curative effect on COPD patients. It can significantly reduce airway inflammation, reduce plasma BNP level and improve lung function. It is worth popularizing.

Key words: salmeterol/fluticasone; azithromycin; COPD; B-type brain natriuretic peptide

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者会出现呼吸道阻塞,随着病情的进一步发展,呼吸道气流会受到限制,出现不完全可逆病变,且伴有不同程度的呼吸道高反应性,造成肺功能下降,影响患者的日常生活活动及体力活动能力,导致生存质量降低^[1-2]。COPD的发病机制极其复杂,目前尚无特别有效的治疗手段,临床上治疗COPD的主要目的在于减轻症状、阻止疾病进展、阻止或缓解肺功能下降、提高生活质量、改善活动能力和降低病死率^[3]。沙美特罗/氟替卡松具有持续扩张支气管和抗炎的效果,但单独使用对COPD患者的疗效并不佳。阿奇霉素不但具有较强的抗菌效果,还有独立的免疫调节及抗炎功能,可以降低COPD急性加重的发生频率,改善肺功能^[4]。本研究将沙美特罗/氟替卡松以及阿奇霉素联合使用,探讨其对COPD的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择新疆维吾尔自治区人民医院米东医院2015年1月—2017年12月收治的60例COPD患者,纳入标准:均符合COPD的诊断标准^[5],近未采用过抗生素、支气管扩张剂和糖皮质激素等药物治疗,半年内无呼吸衰竭病史,均知情同意。排除标准:对沙美特罗/氟替卡松或阿奇霉素过敏者,合并充血性心力衰竭、肺癌、支气管哮喘、肺结核、支气管扩张、弥漫性细支气管炎以及闭塞性细支气管炎的患者。用抽签法随机分为两组。观察组30例,男18例,女12例,年龄41~86岁,平均(64.37 $\pm$ 8.26)岁;病程1~10年,平均(5.43 $\pm$ 1.27)年。对照组30例,男19例,女11例,年龄40~85岁,平均(65.29 $\pm$ 7.43)岁;病程1~10年,平均(5.23 $\pm$ 1.14)年。两组的基线资料具有可比性。

1.2 方法

对照组在吸入器的刺孔槽中放入1粒沙美特罗/氟替卡松吸入剂(葛兰素史克,国药准字H20150324,规格50 μ g:250 μ g,生产批号:R700141、R737346、4s3x),把吸入器放在患者口腔的深部,指导患者主动用力将药粉吸入,每天给药1

次。观察组在对照组基础上加用阿奇霉素片(东北制药集团沈阳第一制药厂,国药准字H20000426,规格0.25 g,生产批号:140513、160205、170604),0.25 g/次,1次/d。两组均治疗6个月。

1.3 观察指标

疗效标准^[5]:临床症状和血气检测指标值未出现好转甚至发生恶化判定为无效;临床症状获得一定程度的缓解,血气检测指标值基本上恢复至正常水平判定为有效;临床症状明显得到缓解,血气检测指标值恢复至正常水平判定为显效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

采用德国耶格肺功能仪(MS-IOS)检测两组的每分钟最大通气量(MVV)和用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/FVC)。并测量两组的6分钟步行距离。

比较两组肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-8、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)和血浆BNP水平改变情况,其中,血清hs-CRP水平采用免疫比浊法检测,血浆BNP水平采用免疫法检测,血清TNF- α 和IL-8水平采用ELISA双抗体夹心法检测,试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司。

记录两组的住院时间以及出院1年后的病死率。

1.4 统计学分析

采用SPSS21.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率为93.33%,明显高于对照组的73.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组MVV、6 min步行距离和FEV1/FVC比较

治疗后,两组的MVV、6 min步行距离和FEV1/FVC均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组以上指标明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	12	10	8	73.33
观察	30	15	13	2	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表2 两组MVV、6 min 步行距离和FEV1/FVC比较

Table 2 Comparison on MVV, 6-minute walking distance and FEV1/FVC between two groups

组别	n/例	时间	MVV/L	6 min 步行距离/m	FEV1/FVC
对照	30	治疗前	73.18±7.26	335.63±57.48	57.15±9.26
		治疗后	79.34±10.59 [#]	355.27±62.95 [#]	75.43±10.82 [#]
观察	30	治疗前	74.43±8.26	334.41±56.79	56.97±10.42
		治疗后	84.15±11.92 ^{#*}	389.84±64.36 ^{#*}	83.61±12.78 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8和血浆BNP水平比较Table 3 Comparison on serum hs-CRP, TNF- α , IL-8 and plasma BNP levels between two groups

组别	n/例	时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)
对照	30	治疗前	47.25 ± 3.41	25.23 ± 1.79	36.14 ± 5.19	342.65±43.78
		治疗后	23.87 ± 1.54 [#]	17.57 ± 1.46 [#]	33.25±4.73 [#]	239.64±33.25 [#]
观察	30	治疗前	47.64 ± 3.53	25.42 ± 2.13	35.79 ± 5.23	341.29±48.37
		治疗后	12.38 ± 2.92 ^{#*}	11.65 ± 1.38 ^{#*}	28.13±4.07 ^{#*}	107.42±27.54 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组住院时间和病死率比较

Table 4 Comparison on hospitalization time and mortality between two groups

组别	n/例	住院时间/d	病死率/%
对照	30	16.34±2.79	10.00
观察	30	11.47±1.83*	3.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

COPD患者的症状主要表现为慢性咯痰、咳嗽、胸闷及喘息等。由于其发病率和死亡率均较高,社会经济负担较重,已日益成为一个重要的社会公共卫生问题^[6]。多数研究学者认为其与接触化学物质及职业性粉尘、吸烟、空气污染、慢性支气管炎和感染有关。COPD患者的病理学变化主要为炎症细胞

2.3 两组血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8和血浆BNP水平比较

治疗后,两组的血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8和血浆BNP水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组住院时间和病死率比较

观察组的住院时间及病死率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

浸润中央气道(支气管、气管和内径大于2 mm的细支气管)的黏膜上皮,黏液分泌腺以及杯状细胞明显增多,使得黏液的分泌量大大增加,患者的痰量明显多于正常人^[7-9]。

阿奇霉素具有组织渗透性好、对酸稳定、半衰期长、适应证广、有明显的抗生素后效应、后遗效应少和患者依从性高等特点,可以抑制细菌转肽的过程,使细菌蛋白质的合成受到阻碍,发挥较佳的抗菌效果^[10-11]。本研究表明,将沙美特罗/氟替卡松与阿奇霉素联合使用,可以明显提高COPD患者的疗效,改善MVV、6 min 步行距离和FEV1/FVC等肺功能指标。但欧立文等^[12]研究认为,低剂量的阿奇霉素可以对肺泡的过度充气状态进行改善,增强患者的运动耐力,但其对COPD肺功能的改善效果并不显著,原因可能与用药剂量、时间和COPD的病因较为复杂相关。因而探讨阿奇霉素用药时间、联合用

药和给药剂量对COPD的治疗意义重大。

虽然COPD的确切发病机制及病因尚未明了,多项研究均发现,COPD实质上是一种慢性的气道炎症性疾病,对慢性气道炎症反应进行有效的控制是防治COPD的关键。炎症因子可以介导气道炎症反应,其水平越高表明机体的气道炎症反应越严重^[13-14]。CRP作为一种典型的炎症标志物,其水平的升高表明机体出现了炎症反应,是临床诊断早期炎症的可靠指标。CRP能对机体中的补体发挥激活功能,增强吞噬细胞作用,发挥清除病原微生物以及保护机体组织的目的^[15]。TNF- α 主要由巨噬细胞以及单核细胞分泌,是调节免疫反应及炎症反应的重要细胞因子;IL-8是一种细胞趋化性因子,在免疫和炎症调节反应中发挥着重要的作用。治疗后,两组的血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8水平均明显降低,且观察组更为明显($P<0.05$);表明沙美特罗/氟替卡松联合阿奇霉素可减轻COPD的气道炎症反应。其原因是阿奇霉素能通过对各种炎性细胞因子的活性进行抑制,使炎症介质的释放减少,并且可以抑制致炎性细胞因子的生成,从而发挥减轻炎症反应的作用。有研究发现,血浆BNP水平可能是反映COPD患者右室收缩功能障碍的重要指标,检测COPD患者血浆BNP水平的改变情况能有效评估患者的右心室功能、治疗效果以及预后情况^[16]。本研究经治疗后血浆BNP水平的明显降低,进一步证实了沙美特罗/氟替卡松联合阿奇霉素对COPD有显著的疗效。

综上所述,沙美特罗/氟替卡松联合阿奇霉素对COPD患者的疗效确切,可明显减轻气道炎症反应,降低血浆BNP水平,改善肺功能,值得应用推广。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017GOLD报告)解读[J].国际呼吸杂志,2017,37(1):6-17.
- [3] 张小娥,张彩莲.慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(6):472-476.
- [4] 刘旭东,吴俊丽,刘云,等.辛伐他汀联合阿奇霉素治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的疗效[J].实用医学杂志,2016,32(7):1199-1200.
- [5] 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].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 龚峰,张晓调,陈显静,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者相关病毒感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(4):800-803.
- [7] 刘星,冯肝珠.生物标志物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(5):934-937.
- [8] 庞才双,曾妮,申永春.慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及其研究进展[J].西部医学,2017,29(1):135-140.
- [9] 刘娅钦,马丽,刘琳.慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1113-1117.
- [10] 张媚霞,孙志芬,曲桂红.小剂量阿奇霉素联合噻托溴铵治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(7):111-113,114.
- [11] 孙志芬,曲桂红,张媚霞,等.阿奇霉素联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].中国药师,2016,19(7):1311-1313.
- [12] 欧立文,卢平.低剂量阿奇霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道中肿瘤坏死因子- α 的影响及疗效[J].中国老年学,2014,34(3):656-657.
- [13] 李雪英,胡苏萍,陈国忠,等.炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J].山东医药,2017,57(1):71-73.
- [14] 陈永春,王天轶.不同时期慢性阻塞性肺病患者血清炎症因子水平和肺功能情况分析[J].解放军医药杂志,2017,29(4):38-40.
- [15] 毛陇军,李英,强华.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清炎症因子水平、肺功能及右心室重塑的影响[J].药物评价研究,2017,39(9):1323-1326.
- [16] 张忠华,徐东波,邬波.慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压患者血浆BNP水平的变化[J].宁夏医科大学学报,2017,39(7):837-839.