

• 临床研究 •

舒利迭对激素抵抗型哮喘患者的临床疗效

冯宪军¹, 王祥麒², 张建波³

(1. 新乡医学院第一附属医院 呼吸科, 河南 卫辉 453100; 2. 河南中医学院第三附属医院, 河南 郑州 450003; 3. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450003)

摘要:目的 观察舒利迭(50/500)对激素抵抗型哮喘患者的疗效。方法 将36例激素抵抗型支气管哮喘患者随机分为舒利迭治疗组和泼尼松治疗组;另选18名激素敏感型哮喘患者为对照组。泼尼松治疗组口服泼尼松治疗,舒利迭治疗组及对照组均给予舒利迭(50/500)治疗,各组氨茶碱治疗相同。记录治疗前、后患者的肺功能,并检测血清IFN- γ 和IL-4的量。结果 舒利迭治疗组的总有效率高于泼尼松治疗组,疗效差异显著($P < 0.05$),且两组疗效均低于对照组,差异显著($P < 0.05$);舒利迭治疗组的IFN- γ 高于泼尼松治疗组,但差异不显著($P > 0.05$);舒利迭治疗组的IL-4低于泼尼松治疗组,且差异显著($P < 0.05$)。结论 应用舒利迭(50/500)治疗激素抵抗型哮喘,能一定程度改善肺功能,使用安全,值得在临床推广;且激素抵抗型哮喘的发病机制可能与IL-4升高有关。

关键词:舒利迭(50/500);泼尼松;激素抵抗型哮喘;激素敏感型哮喘;IL-4

中图分类号:R974.3

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)01-0058-03

The efficacy of seretide in patients with glucocorticoid resistant asthma

FENG Xian-jun¹, WANG Xiang-qi², ZHANG Jian-bo³

(1. Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical College, Weihui 453100, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China;

3. Henan Province Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: **Object** To investigate the effects of treatment using seretide on patients with glucocorticoid resistant asthma. **Methods** 36 Patients with glucocorticoid resistant asthma were randomly divided into seretide (50/500) treatment and prednisone treatment groups. And 18 patients with glucocorticoid sensitive asthma were control groups. The control group was given conventional treatment, the seretide (50/500) treatment group was given seretide (50/500) on the basis of conventional treatment. The parameters of lung function test and IFN- γ and IL-4 were measured before and after treatment. **Results** The efficient of the seretide (50/500) treatment group significantly higher than that of the prednisone treatment group. efficacy difference between the two groups was significant ($P < 0.05$); And two groups significantly lower than that control group, efficacy difference was significant ($P < 0.05$); IFN- γ of the seretide (50/500) treatment group was higher than that of the prednisone treatment group. But efficacy difference between the two groups was not significant ($P > 0.05$); IL-4 of the seretide (50/500) treatment group was significantly higher than that of the prednisone treatment group. Efficacy difference between the two groups was significant ($P < 0.05$); Seretide had no obvious side effects. **Conclusion** Application of seretide (50/500) in the treatment of glucocorticoid resistant asthma can significantly improve blood gas indicators. The use is safe. It is worth promoting in the clinic. And the mechanism of glucocorticoid resistant asthma maybe relat to IL-4.

Key words: seretide (50/500); prednisone; glucocorticoid resistant asthma; glucocorticoid sensitive asthma; IL-4

糖皮质激素作为哮喘的一线治疗药已广泛应用于临床。大多数哮喘患者口服大剂量泼尼松短时间

内就可使临床症状和病理生理变化得到明显改善。对于初始诊断的儿童和成人哮喘患者,无论是大剂

量还是小剂量吸入糖皮质激素均能缓解症状和改善肺功能。但并不是所有哮喘患者对糖皮质激素的治疗都显示出疗效,有一部分患者即使长期或大剂量服用,疗效也不理想,此为激素抵抗型哮喘(glucocorticoid resistant asthma, GRA)。对糖皮质激素显示出良好疗效的哮喘则为激素敏感型哮喘(glucocorticoid sensitive asthma, GSA)。GRA与GSA患者的共同特征是年龄较大、病史较长、气道高反应性较严重以及更易出现夜间喘息症状等。虽然GRA的发病率只有0.1%~0.01%,但因GRA的难于治疗及预后较差,值得临床医生对其发病机制及临床治疗方法进行探讨。本实验主要研究舒利迭对激素抵抗型哮喘的疗效,并在IFN- γ 和IL-4水平上探讨激素抵抗型哮喘的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

新乡医学院第一附属医院呼吸科2006年12月—2008年12月就诊的36例GRA患者,男15例,女21例。GRA的诊断标准为:FEV₁占预计值百分比 $\leq 75\%$ 的哮喘患者应用适当剂量激素(如口服泼尼松40 mg/d)经过2周治疗后,其FEV₁的改善幅度 $\leq 15\%$ 者;病情严重程度的分度均按中华医学会儿科学分会1997年修定的《支气管哮喘防治指南》的标准进行^[1]。所有患者近2周无糖皮质激素使用史,无发热、咯脓痰等呼吸道感染症状。另选18名激素敏感型哮喘患者为对照组,男10例、女8例、平均年龄29.5岁,近2周无呼吸道感染史的非吸烟者。

1.2 仪器与药物

A23—051型肺功能仪(德国Ganshorn公司产品);人IFN- γ ELISA试剂盒(批号20050405),人IL-4 ELISA试剂盒(CSB-E04633h)均为96test,晶美生物工程有限公司产品。

舒利迭(50/500)即沙美特罗替卡松吸入剂(英国Glaxo Wellcome Operations公司产品,批号H20040311)。

1.3 治疗方法

将36例GRA患者随机分为2组:1)舒利迭治疗组18例(男8例,女10例,平均34.6岁),吸入舒利迭0.5~1 ng/d;2)泼尼松治疗组18例(男7例,女11例,平均年龄36.1岁),每日口服泼尼松20 mg。另选18名GSA患者为对照组,吸入舒利迭0.5~1 ng/d。疗程为14 d,随访3个月。

治疗前分别测全部患者的肺功能及血清IFN- γ

和IL-4的量,规范治疗14 d后再分别检测舒利迭治疗组、泼尼松治疗组、对照组的肺功能及血清IFN- γ 和IL-4的量,并进行统计学分析。

1.4 统计学方法

应用SPSS13.0软件包统计分析。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 各组FEV₁%和PEFR变异率

比较了舒利迭组、泼尼松组和GSA组(各18例)各组FEV₁%和PEFR变异率。结果3组患者在没有治疗时,FEV₁%和PEFR变异率的量无显著差别($P>0.05$)。规范吸入舒利迭或口服泼尼松后,3组患者的FEV₁%的量均有变化,在GSA组和舒利迭组均增高、且有统计学意义($P<0.01$),泼尼松组治疗前后无统计学意义;3组患者的PEFR变异率的量均降低($P<0.01$),GSA组和舒利迭组有统计学意义($P<0.01$),泼尼松组治疗前后无统计学意义。见表1。

表1 舒利迭组、泼尼松组和GSA组FEV₁%和PEFR变异率的比较($n=18$)

组别	FEV ₁ %		PEFR/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GSA	49.3 $\pm$ 4.7	71.5 $\pm$ 6.0**	23.3 $\pm$ 7.6	10.1 $\pm$ 4.4**
舒利迭	52.4 $\pm$ 5.6	60.1 $\pm$ 5.5** $\Delta\Delta$	24.5 $\pm$ 8.0	17.8 $\pm$ 5.3** $\Delta\Delta$
泼尼松	54.6 $\pm$ 5.0	51.4 $\pm$ 5.2	21.6 $\pm$ 7.5	21.2 $\pm$ 6.3

与自身治疗前比较:** $P<0.01$

与治疗组GSA组比较: $\Delta\Delta P<0.01$

2.2 血清中IL-4和IFN- γ 的量

比较了舒利迭组、泼尼松组和GSA组(各18例)血清中IL-4和IFN- γ 的量。结果3组患者在没有治疗时,IL-4和IFN- γ 的生成量无显著差别($P>0.05$)。规范吸入舒利迭或口服泼尼松后,3组患者的IL-4生成均受到抑制,在GSA组和舒利迭组有统计学意义($P<0.01$),泼尼松组治疗前后无统计学意义;3组患者的IFN- γ 生成均有所升高,在GSA组和舒利迭组有统计学意义($P<0.01$),泼尼松组治疗前后无统计学意义。见表2。

表2 舒利迭组、泼尼松组和GSA组血清中IL-4和IFN- γ 量的比较($n=18$)

组别	IL-4/(pg·mL ⁻¹)		IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GSA	78.5 $\pm$ 36.1	42.7 $\pm$ 17.1**	236.8 $\pm$ 76.4	504.5 $\pm$ 55.7
舒利迭	80.4 $\pm$ 34.7	60.2 $\pm$ 26.5** $\Delta\Delta$	244.9 $\pm$ 54.2	294.4 $\pm$ 52.6** $\Delta\Delta$
泼尼松	75.2 $\pm$ 32.4	73.2 $\pm$ 30.7	237.4 $\pm$ 56.6	255.1 $\pm$ 53.5

与自身治疗前比较:** $P<0.01$

与治疗组GSA组比较: $\Delta\Delta P<0.01$

3 讨论

激素抵抗型哮喘的概念,最早是由 Schwarzfz 等于 1968 年提出来的。他们发现有部分哮喘患者对大剂量糖皮质激素治疗临床反应差,且外周血嗜酸细胞计数在糖皮质激素治疗后下降程度显著低于其他哮喘患者。1981 年, Carmichael 等描述了 GRA 的临床特征,并将其定义为口服强地松龙(剂量 ≥ 40 mg/d)治疗 1 周后, FEV1 改善不超过 15% 的哮喘。本实验数据显示: GSA 患者在应用糖皮质激素(舒利迭)治疗后, FEV1% 及 PEFr 改善非常明显,而 GRA 患者在应用舒利迭治疗后, FEV1% 及 PEFr 改善程度较口服泼尼松治疗效果明显,而口服泼尼松治疗后 FEV1% 及 PEFr 改善不明显。说明规范吸入舒利迭对 GRA 患者有一定疗效。舒利迭(50/500)每吸含有沙美特罗 50 μ g 和丙酸氟替卡松 0.5 mg。成分中含有 β_2 受体激动剂和糖皮质激素,不仅有扩张支气管的作用,而且有稳定各种炎性细胞,减少炎性介质释放的作用,因此对 GRA 的治疗效果优于单独口服泼尼松。

本实验显示治疗前 3 组患者的 IL-4 无明显差异;而在治疗后 GSA 患者的 IL-4 量较 GRA 患者明显下降,舒利迭组的 IL-4 量较泼尼松组有所下降,差异显著。说明 IL-4 可能在 GRA 发病中起重要作用。IL-4 在哮喘中的作用为:(1)IL-4 能使 Th0 细胞成熟为 Th2 细胞,被认为是 Th2 细胞转化的必需因子^[2]。Th2 介导气道高反应性(AHR)和嗜酸性粒细胞(ESO)的增多,分泌 IL-4 和 IL-13,通过调节 IgE 产生和肥大细胞(MC)、嗜碱性粒细胞(BaS)的增多及 ESO 的生长分化和募集,在启动和维持哮喘炎症反应中起重要作用^[3]。(2)IL-4 又称 B 细胞生长因子、B 细胞分化因子及 B 细胞刺激因子,可诱导 B 细胞增殖,抑制由 Fas 介导的 B 细胞凋亡。IL-4 参与白细胞的浸润和募集,尤其对人过敏性疾病炎症部位的 ESO 浸润起主要作用。在发生哮喘时,IL-4 通过诱导 ESO、BaS 及 T 细胞的聚集而加重气道阻塞及炎症反应。IL-4 还与 IL-3 有协同作用,促使肥大细胞增殖与分化^[4-5]。

Kam 等^[6]通过体外培养发现,与正常人相比,GSA 患者的外周血单核细胞(PBMC)单独培养 24 h 后,其 PBMC 中 GR 亲和力明显下降,且培养 48 h 后可恢复正常。但加入 IL-4 培养后其 GR 亲和力的下降却无明

显改善,且 IL-4 的作用可被 IFN- γ 阻止。在本实验中, IFN- γ 的量在 GRA 患者中较 GSA 患者明显降低(见表 2),对 IL-4 抑制作用减弱,也是 GRA 的发病机制。IL-2 和 IL-4 协同作用使 T 淋巴细胞的激素受体亲和力和 T 淋巴细胞对激素的反应性下降。这说明在哮喘持续炎症过程中,某些细胞因子可能使激素受体对激素的反应性受损。糖皮质激素不能抑制它们诱导的 T 淋巴细胞分化和细胞因子的分泌。IL-4 可通过降低激素受体与配体的结合力而保持对激素的抵抗。Leung 等^[7]认为 GRA 可能与辅助性 T 淋巴细胞亚群(Th1/Th2)细胞因子基因表达的改变有关。一般说来,变应性哮喘气道中 Th2 细胞占优势,其表达的 IL-4、IL-5 等导致 IgE 合成增加和以嗜酸性粒细胞为主的气道炎症,故细胞因子分泌和进行性炎症可导致 GRA。GRA 患者与 GSA 患者相比,治疗前其支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞表达 IL-4 明显增多,但 IFN- γ 表达无明显差异。治疗后 2 组 IL-2 表达均无明显改变,但 GSA 患者 BALF 中 mRNA 阳性细胞表达 IL-4、IL-5 的数量明显下降,IFN- γ 转录增强;而 GRA 患者中 IL-4 稍下降,无明显变化,IFN- γ 也无明显变化。说明 GRA 中 IL-4、IL-5 水平较高,而 IFN- γ 水平较低。这与本实验结果相符。

总之,本实验研究显示:规范吸入舒利迭对 GRA 患者有一定疗效,且 GRA 的发病机制与 IL-4 增高有关。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132-138.
- [2] Kapp U, Yeh W C, Patterson B, et al. Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Stenberg cells [J]. J Exp Med, 1999, 189(12): 1939.
- [3] Ryan J J, McReynolds I J, Keegan A, et al. Growth and gene expression are predominantly controlled by distinct regions of the human IL-4 receptor [J]. Immunity, 1996, 4 (2): 123-132.
- [4] Borish L C, Nelson H S, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(6): 963-970.
- [5] Hendele L, Asmus M, Chesrown S. Evaluation of cytokine modulators for asthma [J]. Paediatr Respir Rev, 2004, 5 (Suppl A): 107-112.
- [6] Kam J C, Szefer S J, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids [J]. J Immunol, 1993, 151(7): 3460-3466.
- [7] Leung D Y M, Martin R J, Szefer S J, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5 and interferon γ gene expression in steroid-resistant asthma [J]. J Exp Med, 1995, 181 (1): 33-40.

(收稿日期 2009-08-28)