

卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘的临床研究

张轩斌

南阳市中心医院 呼吸内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2017年4月在南阳市中心医院治疗的支气管哮喘患者74例,随机分为对照组(37例)和治疗组(37例)。对照组雾化吸入异丙托溴铵气雾剂,2揿/次,2次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注卡介菌多糖核酸注射液,1 mL/次,3次/周。两组患者均治疗4周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者肺功能、血清学指标、临床症状评分和PAQLQ各维度评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为81.08%和97.30%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流速(PEF)均显著升高($P < 0.05$);且治疗组患者上述肺功能指标水平明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清IL-4、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶天然抑制剂-1(TIM-1)水平均显著降低,IL-2和IFN- γ 水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者血清学指标显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者胸闷、喘息、咳嗽和哮鸣音等评分均明显降低($P < 0.05$);且治疗组比对照组降低更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组PAQLQ各维度评分均明显升高($P < 0.05$);且治疗组比对照组升高更显著($P < 0.05$)。**结论** 卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘可有效改善患者临床症状,利于患者肺功能改善。

关键词: 卡介菌多糖核酸注射液;异丙托溴铵气雾剂;支气管哮喘;1秒用力呼气容积;最大呼气流速;基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)02-0290-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.018

Clinical study on BCG polysaccharide and nucleic acid combined with ipratropium bromide in treatment of bronchial asthma

ZHANG Xuan-bin

Department of Respiratory Medicine, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of BCG polysaccharide and nucleic acid combined with ipratropium bromide in treatment of bronchial asthma. **Methods** Patients (74 cases) with bronchial asthma in Nanyang City Central Hospital from April 2016 to April 2017 were randomly divided into control (37 cases) and treatment (37 cases) groups. Patients in the control group were atomization inhalation administered with Ipratropium Bromide Aerosol, 2 presses/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with BCG Polysaccharide and Nucleic Acid Injection on the basis of the control group, 1 mL/time, three times weekly. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the pulmonary function, serum markers, the clinical symptom scores and PAQLQ scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.08% and 97.30%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1, FVC and PEF in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And these pulmonary function indexes levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-4, MMP-9 and TIMP-1 levels in two groups were significantly decreased, but the IL-2 and IFN- γ levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serum markers in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the chest tightness, wheezing, coughing and wheezing scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these clinical symptom scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PAQLQ scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And these PAQLQ scores in the treatment group increased more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** BCG polysaccharide and nucleic acid combined with ipratropium bromide in treatment of

收稿日期: 2017-08-18

作者简介: 张轩斌(1981—),男,硕士,主治医师,主要从事呼吸内科方面疾病诊治。Tel: 15993102766 E-mail: dtoci@163.com

bronchial asthma can effectively improve the clinical symptoms and lung function.

Key words: BCG Polysaccharide and Nucleic Acid Injection; Ipratropium Bromide Aerosol; bronchial asthma; FEV1; PEF; MMP-9

支气管哮喘的发病与多种因素有关,临床主要表现为喘息、咳嗽、气急、胸闷,于清晨或夜间较重,严重影响患者日常生活^[1]。异丙托溴铵具有松弛支气管平滑肌、控制黏液腺体分泌、改善纤毛运动的作用,进而起到平喘的作用^[2]。卡介菌多糖核酸具有增强机体免疫力、抗过敏和平喘等作用^[3]。因此,本研究对支气管哮喘患者采用卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵进行治疗,取得了较满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年4月—2017年4月在南阳市中心医院进行治疗的74例支气管哮喘患者为研究对象,所有患者均符合支气管哮喘诊断标准^[4],且签署知情同意书。其中男30例,女44例;年龄20~66岁,平均年龄(38.63±1.25)岁;病程1~12年,平均病程(6.27±1.42)年。

排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)伴有肺结核、肺部肿瘤、气道异物者;(3)伴有严重心、肝、肾功能障碍者;(4)伴有凝血功能异常及自身免疫系统疾病者;(5)对本研究药物过敏者;(6)伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;(7)近1个月内用过其他药物治疗者;(8)妊娠及哺乳期妇女;(9)伴有精神系统疾病者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

异丙托溴铵气雾剂由Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,规格20 μg/揆,产品批号160207;卡介菌多糖核酸注射液由湖南斯奇生物制药有限公司生产,规格1 mL/瓶,产品批号150309。

1.3 分组及治疗方法

根据入院顺序将患者分为对照组(37例)和治疗组(37例),其中对照组男16例,女21例;年龄20~65岁,平均年龄(38.57±1.21)岁;病程1~12年,平均病程(6.31±1.47)年。治疗组男14例,女23例;年龄20~66岁,平均年龄(38.69±1.27)岁;病程1~11年,平均病程(6.21±1.38)年。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予抗感染、吸氧、止咳、平喘等常规治疗。对照组雾化吸入异丙托溴铵气雾剂,2揆/次,2次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注卡

介菌多糖核酸注射液,1 mL/次,3次/周。两组患者均治疗4周后进行疗效比较。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经过治疗后患者临床症状、体征均消失,肺功能恢复正常,一秒用力呼气容积(FEV1)增加量>25%;有效:经过治疗后患者临床症状、体征较前有所好转,肺功能也明显好转,15%≤FEV1增加量<25%;无效:未达到上述标准,FEV1增加量<15%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能 使用肺通气量测量仪检测肺功能指标,包括1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流速(PEF)。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法检测白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶天然抑制剂-1(TIMP-1)、干扰素-γ(IFN-γ)水平。

1.5.3 临床症状评分 比较治疗前后胸闷、喘息、咳嗽及哮鸣音等症状评分^[6]。胸闷:根据程度分为正常、轻度、中度、重度,分别计为0、2、4、6分;咳嗽:无明显咳嗽为0分,轻微咳嗽为2分,咳嗽较明显为3分,咳嗽十分明显为4分;喘息:无明显气喘者为0分,轻微气喘者为1分,气喘明显者为3分;哮鸣音:无明显哮鸣音为0分,可闻及散在哮鸣音为1分,满布哮鸣音为2分。

1.5.4 PAQLQ 维度评分^[7] 包括症状(10项)、活动(5项)和情感(8项)3个维度,共23项,以1~7分进行评分,分值越高生活质量越高。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的红肿、结节、口干等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用软件SPSS 17.0分析实验数据。两组治疗前后肺功能、临床症状评分、血清学指标及PAQLQ各维度评分的比较采用 t 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效12例,有效18例,无效

7 例, 总有效率为 81.08%; 治疗组显效 26 例, 有效 10 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.30%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能比较

治疗后, 两组患者 FEV1、FVC、PEF 均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述肺功能指标水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、MMP-9 和 TIMP-1

水平均显著降低, IL-2 和 IFN- γ 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述血清学指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组临床症状评分比较

治疗后, 两组胸闷、喘息、咳嗽和哮鸣音评分均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组临床症状评分比对照组降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	12	18	7	81.08
治疗	37	26	10	1	97.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/L		FVC/L		PEF/(L·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	1.55 ± 0.28	1.87 ± 0.24*	2.14 ± 0.45	2.55 ± 0.24*	57.45 ± 5.77	74.62 ± 6.33*
治疗	37	1.53 ± 0.26	2.96 ± 0.32*▲	2.12 ± 0.43	2.99 ± 0.27*▲	57.49 ± 5.74	83.25 ± 6.37*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

Table 3 Comparison on serum markers between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

组别	观察时间	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	52.38 ± 9.57	106.42 ± 15.29	315.29 ± 15.38	524.67 ± 42.75	19.49 ± 3.27
	治疗后	64.36 ± 9.71*	87.37 ± 9.59*	168.62 ± 12.31*	375.28 ± 31.35*	24.28 ± 3.15*
治疗	治疗前	52.36 ± 9.53	106.38 ± 15.26	315.27 ± 15.36	524.63 ± 42.73	19.47 ± 3.25
	治疗后	78.82 ± 9.74*▲	70.27 ± 9.35*▲	121.74 ± 12.28*▲	349.47 ± 23.26*▲	27.23 ± 3.36*▲

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 两组临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

Table 4 Comparison on the clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 37$)

组别	观察时间	胸闷评分	喘息评分	咳嗽评分	哮鸣音评分
对照	治疗前	4.66 ± 0.78	4.26 ± 0.27	4.82 ± 0.61	4.75 ± 0.56
	治疗后	2.25 ± 0.09*	2.17 ± 0.13*	2.32 ± 0.15*	2.15 ± 0.04*
治疗	治疗前	4.62 ± 0.74	4.23 ± 0.25	4.84 ± 0.65	4.72 ± 0.53
	治疗后	1.12 ± 0.03*▲	1.02 ± 0.05*▲	1.06 ± 0.12*▲	1.03 ± 0.07*▲

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

2.5 两组 PAQLQ 各维度评分比较

治疗后, 两组 PAQLQ 各维度评分均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且与对照组相比, 治疗后治疗组升高更显著, 两组比较差

异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组在治疗过程中均无红肿、结节、口干等药物相关不良反应发生。

表 5 两组 PAQLQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on PAQLQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状维度评分		情感维度评分		活动维度评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	3.29±0.65	4.36±0.54*	3.66±0.44	4.87±0.51*	4.16±0.17	3.28±0.17*
治疗	37	3.27±0.63	6.47±0.58*▲	3.63±0.42	6.74±0.53*▲	4.12±0.15	6.82±0.24*▲

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

3 讨论

支气管哮喘是临床上常见的一种气道慢性炎症性疾病, 临床主要以喘息、咳嗽、气急、胸闷等为主要表现, 于清晨或夜间较重, 严重影响患者日常生活^[1], 寻找积极有效治疗措施是极为重要的。

异丙托溴铵是抗胆碱类药, 可有效松弛支气管平滑肌, 起到平喘作用, 并还可通过控制黏液腺体的分泌和改善纤毛运动, 减少因痰液对气道阻塞而引发的通气障碍, 并且因痰液减少也减轻了其对支气管的刺激, 有效缓解其痉挛^[2]。卡介菌多糖核酸可通过稳定肥大细胞, 封闭 IgE 功能, 减少脱颗粒细胞释放活性物质, 以及具有抗乙酰胆碱所致的支气管痉挛作用, 达到抗过敏及平喘效果, 此外还可增强机体免疫功能的作用^[3]。因此, 本研究对支气管哮喘患者采用卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵进行治疗, 取得了较满意效果。

IL-2 主要是有由 Th1 细胞分泌的免疫调节物质, 属于抗炎因子, 具有下调炎症反应作用^[8]。IL-4 可刺激 B 细胞分泌 IgE, 促进嗜酸性粒细胞聚集, 引发气道黏膜黏液过度分泌, 进而导致气道高反应性^[9]。IFN- γ 是由活化的 NK 细胞及 T 细胞分泌的具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物活性的细胞因子^[10]。MMP-9 与 TIMP-1 与 ECM 降解的作用有关, 可调节 ECM 代谢, 正常情况二者释放比例是恒定的, 因气道重塑与 ECM 降解程度有关, 所以检测二者有助于判断 ECM 情况^[11]。本研究中, 治疗后两组血清 IL-4、MMP-9、TIMP-1 水平均降低, 而 IL-2、IFN- γ 水平均升高, 且治疗后治疗组上述指标的改善更显著 ($P<0.05$)。说明卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵可有效降低机体炎症反应、

提高免疫能力。此外, 治疗后, 治疗组总有效率为 97.30%, 明显高于对照组的 81.08% ($P<0.05$)。治疗后, 两组 FEV1、FVC、PEF 均显著升高, 且治疗组比对照组升高更明显 ($P<0.05$)。治疗后, 两组胸闷、喘息、咳嗽及哮鸣音评分均显著降低, 且以治疗组降低更显著 ($P<0.05$)。治疗后两组 PAQLQ 各维度评分均明显升高, 且治疗组比对照组升高更明显 ($P<0.05$)。说明卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘效果良好。

综上所述, 卡介菌多糖核酸联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘可有效改善患者临床症状, 提高机体免疫能力, 利于患者肺功能改善, 具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 蒋宝安, 屈 斌, 郑 辉, 等. 支气管哮喘的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(13): 35-37.
- [2] 付笑飞, 姚尚龙. 异丙托溴铵的药理基础及临床应用现状 [J]. 中华中医学杂志, 2005, 29(2): 139-140.
- [3] 李 俐, 卞 方, 梁丽丽. 卡介菌多糖核酸治疗哮喘的临床研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(9): 18-19.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 28-31.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南 (基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 第 4 版, 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 61-66.
- [7] 吴谨准, 张健民, 徐琳玲, 等. 应用儿科哮喘生命质量调查问卷评估儿童哮喘吸入疗法 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(4): 301-302.

- [8] 董玉红, 史应进. 支气管哮喘患儿血清白细胞介素变化及其与 IgE/中性粒细胞百分比相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42(11): 51-52.
- [9] 崔丽英, 任 卉, 郝 璐, 等. 白细胞介素 4、白细胞介素 8、白细胞介素 10 在哮喘和慢性阻塞性肺疾病发病中的作用 [J]. 中国临床医学, 2012, 19(1): 22-24.
- [10] 杨小琼, 甘仲霖, 黄忠碧, 等. 哮喘患者 IL-18、IL-12 及 IFN- γ 水平的初步研究 [J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(6): 574-575.
- [11] 陈桂金. 支气管哮喘患儿治疗前后血清 CGRP、MMP-9、TIMP-1 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(6): 621-622.