

丙酸氟替卡松对稳定期 COPD 患者肺功能、炎症因子和内皮功能的影响

张 瑞, 陈亚飞, 王志新, 夏玉红

新乡市中心医院 呼吸内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨吸入糖皮质激素丙酸氟替卡松治疗稳定期 COPD 的疗效及对患者肺功能、炎症因子和内皮功能的影响。**方法** 收集 2014 年 7 月—2016 年 7 月河南省新乡市中心医院收治的 90 例稳定期 COPD 患者, 随机分为对照组和观察组, 各 45 例。对照组患者给予西医常规治疗, 观察组在对照组的基础上给予丙酸氟替卡松雾化吸入剂 250 μg /次, 2 次/d。两组患者均接受 6 个月的治疗。观察比较治疗前后两组患者的肺功能指标, 包括用力肺活量 (FVC)、1 s 用力呼气容积 (FEV1)、最大呼气中期流速 (MMEF) 以及呼气峰流速 (PEF); 炎症因子, 包括白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及 C 反应蛋白 (CRP) 水平; 血管内皮功能指标, 包括内皮依赖性血管舒张功能 (FMD)、可溶性细胞间黏附因子 (SICAM-1)、内皮素 1 (ET-1), 以及呼出一氧化氮 (FENO) 的变化。**结果** 治疗后, 两组患者的肺功能指标均有显著改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且观察组的 FEV1、FEV1/FVC、MMEF 及 PEF 显著高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的炎症因子水平均有明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且观察组的 IL-6、IL-8、TNF- α 和 CRP 均显著低于对照组, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的 FMD 较治疗前显著升高, 且高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SICAM-1 和 ET-1 较治疗前明显降低, 且低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的 FENO 均有明显降低, 但观察组的 FENO 降低幅度更大, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 吸入糖皮质激素治疗可显著改善稳定期 COPD 患者的肺功能, 抑制炎症反应, 尤其可提升内皮细胞功能、降低呼出 NO 量, 有助于减少心血管事件的发生。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 糖皮质激素; 丙酸氟替卡松; 肺功能; 炎症因子; 内皮功能; 一氧化氮

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376 (2017) 07 - 0967 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.018

Influence of fluticasone propionate on pulmonary function, inflammatory factors, endothelial function, and fractional exhaled nitric oxide for patients with stable COPD

ZHANG Rui, CHEN Ya-fei, WANG Zhi-xin, XIA Yu-hong

Department of respiratory, Xinxiang central hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To explore the influence of inhaled corticosteroids on the curative effect and fractional exhaled nitric oxide and endothelial function for patients with stable COPD. **Methods** Totally 90 patients with stable COPD were collected in Xinxiang Central Hospital from July 2014 to July 2016, and divided into two groups randomly. The control group ($n = 45$) was treated with conventional Western medicine, the observation group ($n = 45$) were given fluticasone propionate inhalation atomization of 250 μg per time, twice daily. The two groups received 6 months of treatment. The pulmonary function indexes including forced vital capacity (FVC), 1 s forced expiratory volume (FEV1), maximal mid expiratory flow (MMEF) and peak expiratory flow (PEF), inflammatory factors such as Interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C reactive protein (CRP) levels, and vascular endothelial function indexes including flow-mediated vasodilation (FMD), soluble intercellular adhesion molecule-1 (SICAM-1), endothelin 1 (ET-1), and fractional exhaled nitric oxide (FENO) were compared and analyzed. **Results** After treatment, the pulmonary function indexes were improved significantly ($P < 0.05$), and the FEV1, FEV1/FVC, MMEF, and PEF of observation group were higher significantly than those patients in control group ($P < 0.05$). The levels of inflammatory factors decreased than before treatment remarkably ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and CRP in observation group were lower than those in control

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 张 瑞 (1984—), 女, 河南新乡人, 汉族, 本科, 主治医师, 研究方向为呼吸内科相关疾病的诊疗。Tel: 18336089522 E-mail: zhangrui_1984@medthesisonline.com

group, and which difference was significance ($P < 0.05$). The FMD of patients in study group was higher than those in control group significantly ($P < 0.05$). The levels of SICAM-1 and ET-1 in observation group were decreased significantly than those before treatment, and were lower than control group ($P < 0.05$). The FENO of all patients decreased than before treatment, and reduced amplitude in observation group was more than those in control group significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Inhaled corticosteroids for patients stable COPD could improve pulmonary functions and inhibit inflammatory response, specially, which improves endothelial function and reduces the amount of exhaled NO and occurrence of cardiovascular events.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; corticosteroids; pulmonary function; inflammatory factors; endothelial function; fractional exhaled nitric oxide

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是临床上极为常见的呼吸系统疾病, 主要特征是慢性炎症导致的持续性气流受限, 近年来该病的发病率及死亡率呈逐步上升趋势^[1]。有研究表明, COPD 患者常伴有心血管疾病, 而 COPD 也是冠状动脉硬化心脏病的致病因素之一^[2]。此外, 包括 COPD、哮喘甚至吸烟者在内的人群均伴随着内皮功能异常的现象, 而吸入糖皮质激素能有效降低 COPD 患者的心血管疾病的发生率^[3]。呼出气一氧化氮 (FENO) 可较好反映哮喘患者的气道炎症反应水平, 可作为一种有效评估气道炎症的方式, 用于 COPD 患者的诊断和病情评估^[4]。本研究拟探讨吸入糖皮质激素治疗稳定期 COPD 患者的临床疗效, 及其对患者 FENO 及内皮功能的影响, 旨在为 COPD 的临床治疗提供坚实的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 7 月—2016 年 7 月河南省新乡市中心医院收治的 90 例稳定期 COPD 患者, 均符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》对稳定期 COPD 的诊断标准, 且在接受本次治疗前 1 个月内未接受糖皮质激素治疗。排除标准: (1) 既往有大型手术史, 尤其是接受胸部手术者; (2) 其他因素所致的喘息、呼吸困难及慢性咳嗽者; (3) 合并有支气管哮喘、肺结核及肺部肿瘤等疾患者; (4) 合并有心、肝、肾等严重疾患及精神疾病者。将患者随机分为对照组和观察组, 均为 45 例。对照组男性 28 例, 女性 17 例, 年龄 33~65 岁, 平均 (45.23±7.61) 岁; 观察组男性 27 例, 女性 18 例, 年龄 35~66 岁, 平均 (46.17±7.25) 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 提示组间可比。

1.2 治疗方法

两组患者入院后均进行精神及营养状态、全身

皮肤黏膜以及四肢肌力等方面的评估。对照组患者给予西医常规治疗, 如抗炎、祛痰、低流量吸氧、营养支持等以及其他对症治疗。在此基础上, 观察组患者给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (葛兰素史克 (天津) 有限公司, 规格 250 μg/揆), 250 μg/次, 2 次/d。两组患者均接受 6 个月的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标测定 分别于治疗前和治疗 6 个月, 采用肺功能仪测定两组患者的肺功能, 包括用力肺活量 (FVC)、1 s 用力呼吸容积 (FEV1)、最大呼气中期流速 (MMEF) 以及呼气峰流速 (PEF)。

1.3.2 炎症因子水平测定 晨间采集患者静脉血 3~5 mL, 离心, 取上清。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定患儿的炎症因子, 包括白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 以及 C 反应蛋白 (CRP) 的水平 (试剂盒购于生工生物工程 (上海) 股份有限公司)。

1.3.3 内皮功能指标测定 采用 LOGIQ 400 MR3 型高分辨率彩色多普勒血流诊断仪测定血流介导的内皮依赖性血管舒张功能 (FMD)。晨间采集患者股动脉血 5~8 mL, 离心, 取上清。血管内皮因子包括可溶性细胞间黏附因子 (SICAM-1)、内皮素 1 (ET-1) 采用 ELISA 法测定 (试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司)。

1.3.4 FENO 测定 采用纳克库伦 NO 分析仪, 按照《NO 呼出测定指南》严格操作, 于治疗前后监测患者的 FENO。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 统计学软件处理数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能指标比较

治疗后, 两组的肺功能指标均有显著改善, 同

组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且观察组的 FEV1、FEV1/FVC、MMEF 及 PEF 显著高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者的炎症因子水平均有明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且观察组的 IL-6、IL-8、TNF- α 和 CRP 均显著低于对照组, 组间比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血管内皮功能指标和 FENO 比较

治疗后, 观察组的 FMD 较治疗前显著升高, 且高于对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SICAM-1 和 ET-1 较治疗前明显降低, 且低于对照组 ($P < 0.05$)。两组的 FENO 均有明显降低, 但观察组的 FENO 降低幅度更大, 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on lung function indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	FEV1/L	FEV1/FVC/%	MMEF/(L·s ⁻¹)	PEF/(L·s ⁻¹)
对照	45	治疗前	1.75±0.69	55.25±6.98	1.22±0.19	3.32±0.91
		治疗后	1.91±0.81*	63.41±7.75*	1.94±0.42*	4.86±1.05*
观察	45	治疗前	1.60±0.71	56.34±7.06	1.18±1.83	3.42±0.95
		治疗后	2.31±0.67**	69.30±8.04**	2.79±0.53**	6.66±1.14**

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 2 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	180.58±26.02	36.07±5.93	16.15±3.26	18.06±4.20
		治疗后	139.47±16.81*	25.83±4.22*	10.11±1.38*	9.43±1.91*
观察	45	治疗前	172.43±27.60	35.72±5.44	15.63±2.87	18.55±3.98
		治疗后	87.23±13.59**	17.32±2.78**	7.07±1.20**	6.36±1.72**

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 两组治疗前后血管内皮功能指标和 FENO 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on vascular endothelial function indexes and FENO between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	FMD/%	SICAM-1/(ng·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	FENO/ppb
对照	45	治疗前	9.33±2.69	666.28±98.92	3.50±0.62	82.03±4.16
		治疗后	10.14±3.21	639.35±108.64	3.27±0.67	78.65±4.30*
观察	45	治疗前	9.41±2.58	671.02±117.74	3.43±1.83	81.75±4.28
		治疗后	13.97±3.43**	457.08±96.76**	2.58±0.56**	69.24±3.87**

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

COPD 是临床常见的慢性感染疾病, 可根据病情分为稳定期和急性加重期^[5]。稳定期 COPD 多发于中老年人, 其中 40 岁以上人群发病率高达 10%, 患者临床上常表现肺功能进行性恶化、肢体运动后出现呼吸困难以及生活质量降低等^[6]。目前

认为气道、肺血管及肺实质的炎症反应是引起 COPD 患者特征性改变的主要病理基础, 肺部的炎症细胞被激活后, 会促进炎症反应的加剧, 进而影响肺功能, 最终导致气流阻塞、气道重构甚至肺动脉高压等严重病症^[7]。因此, 对气道炎症反应的抑制是缓解期 COPD 患者治疗的重要目标。在本研究

中, 治疗后, 两组患者的炎症因子水平均有明显降低, 并且观察组的 IL-6、IL-8、TNF- α 和 CRP 均显著低于对照组。TNF- α 在机体炎症反应中最先被激活, 是 IL-6 和 IL-8 分泌和瀑布式炎症反应的调控因子, 也是引起气道平滑肌炎性损害的关键因素^[8]。IL-6 和 IL-8 作为机体炎症反应的促炎介质, 主要参与炎症反应和免疫应答, 具有招募炎性细胞的浸润并促使其释放炎症因子的作用^[9-10]。本研究结果提示, 吸入糖皮质激素治疗在抑制稳定期 COPD 患者气道炎症反应、抑制炎症介质的合成和分泌方面效果更为显著。此外, 在本研究中两组的肺功能指标均有一定程度的改善, 而观察组的改善幅度更显著, 这可能是由于吸入糖皮质激素治疗抑制了 COPD 患者肺部以及气道的慢性炎症反应, 从而减轻肺功能的损耗, 改善患者的肺功能^[11]。

研究显示, COPD 患者常伴随着心血管事件的发生, 这也往往是中轻度 COPD 患者死亡的主要原因, 而包括 COPD 和支气管哮喘在内的患者通常会出现血管内皮功能异常。内皮细胞分泌的 ET-1 等血管活性物质可参与抑制血栓形成、调节血管紧张性、降低平滑肌细胞增殖以及抑制血管壁炎症反应等多个机体反应^[12-13]。SICAM-1 作为内皮功能障碍物, 与机体炎症反应关系密切, 而 FMD 则可通过对患者前臂加压而刺激血管内膜释放出 NO, 从而引起血管扩张, 而观测患者血管内径的变化来评价内皮功能, 可较好反应冠状动脉内皮的情况^[14-15]。本研究结果显示, 观察组的 FMD 较治疗前显著升高, 且高于对照组, SICAM-1 和 ET-1 较治疗前明显降低, 且低于对照组。提示, 治疗后患者血液中的能够与血管发生黏附作用的分子显著降低, 而促使患者的血管内皮功能得到显著的改善, 因而可能降低 COPD 患者的心血管疾病的患病风险。而作为有效评价气道炎症反应重要指标的 FENO, 在观察组降低幅度大于对照组, 说明患者的气道炎症反应得到明显改善。

总之, 吸入糖皮质激素治疗可显著改善稳定期 COPD 患者的肺功能, 抑制炎症反应, 尤其可提升内皮细胞功能、降低 FENO 量, 从而有助于减少心血管事件的发生。

参考文献

[1] 杨珺超, 王真, 徐俭朴, 等. 益气健脾法对 144 例慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型患者生活质量的影响

- [2] 王 晓 月, 黄 茂, 孙 培 莉. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的机制及治疗进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(15): 1193-1196.
- [3] Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena [J]. *Copd J Chron Obstr Pulm Dis*, 2008, 5(3): 187-200.
- [4] Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide [J]. *Inflammation*, 2013, 36(5): 1178-1185.
- [5] Sanchezsalcedo P, Divo M, Casanova C, et al. Disease progression in young patients with COPD: rethinking the Fletcher and Peto model [J]. *Eur Resp J*, 2014, 44(2): 324-331.
- [6] 张 琼. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂在稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(5): 735-737.
- [7] 赵考昌, 陈国忠. 联合吸入噻托溴铵和沙美特罗/氟替卡松对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者疗效的 Meta 分析 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(4): 235-239.
- [8] 李 力. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 的表达水平及临床意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(3): 40-42.
- [9] 周 蓉. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子水平及肺功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(8): 1413-1416.
- [10] Celik H, Akpınar S, Karabulut H, et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 616-622.
- [11] 美丽班·哈盼, 热 娜. 孟鲁斯特联合雾化吸入剂对稳定期 COPD 患者气道功能及炎症反应程度的影响 [J]. *河北医学*, 2016, 22(9): 1479-1481.
- [12] 陈建丽, 徐 超, 李振华. COPD 合并肺动脉高压患者血清 NT-proBNP 和内皮素-1 的表达意义研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(23): 3278-3280.
- [13] Gras E, Belaidi E, Brianonmarjollet A, et al. Endothelin-1 mediates intermittent hypoxia-induced inflammatory vascular remodeling through HIF-1 activation [J]. *J Appl Physiol*, 2016, 120(4): 437-443.
- [14] 刘 茜, 王喜春, 甘 丹, 等. 辛伐他汀对老年 COPD 合并 PAH 患者 VEGF 水平及肺功能的影响 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(6): 761-762.
- [15] Cipollone F, Muiasan M L. Flow-mediated vasodilation [J]. *J Hyp*, 2013, 31(2): 253-255.