

乌司他丁联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的效果观察

薛 琴, 周桂智*

安康市中医院 呼吸内科, 陕西 安康 725000

摘要: 目的 研究乌司他丁联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。方法 选择2016年1月—2019年1月安康市中医院治疗的慢性阻塞性肺疾病59例作为研究对象,用抽签法随机分为对照组(30例)和观察组(29例)。对照组患者吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂,1吸/次,2次/d。观察组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液,10万U的注射用乌司他丁加于500 mL 0.5%葡萄糖溶液中静脉滴注,2次/d。两组均治疗2周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC、二氧化碳分压(pCO₂)以及氧合指数(OI);外周血单核细胞样受体(TLR4)、C反应蛋白(CRP)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后,观察组的总有效率为93.10%,显著高于对照组的70.00%($P < 0.05$)。两组治疗后的FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、pCO₂和OI均明显升高($P < 0.05$),且观察组的肺功能明显高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的TLR4、CRP、HMGB1和TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$),且观察组的上述指标明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁联合布地奈德福莫特罗能显著降低慢阻肺患者外周血CRP、TLR4、TNF- α 和HMGB1水平,减轻炎症反应对机体产生的不良影响,有利于提高疗效,改善患者肺功能。

关键词: 乌司他丁;布地奈德福莫特罗;慢性阻塞性肺疾病;用力肺活量;第1秒用力呼气容积;二氧化碳分压;氧合指数;外周血单核细胞样受体;C反应蛋白;高迁移率族蛋白B1;肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)12-2473-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.021

Effect of ulinastatin combined with budesonide and formoterol fumarate in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

XUE Qin, ZHOU Guizhi

Department of Respiratory Medicine, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of ulinastatin combined with budesonide and formoterol fumarate in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Fifty-nine patients with chronic obstructive pulmonary disease treated in Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2019 were selected as study subjects, and randomly divided into control group (30 cases) and observation group (29 cases) by lottery. Patients in the control group received Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation, 1 inhalation/time, twice daily. Patients in the observation group was injected with Ulinastatin Injection intravenously on the basis of the control group, 100 000 U was added into 500 mL 0.5% glucose solution, twice daily. Both groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacy in two groups was observed. Meanwhile, the FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, pCO₂ and OI, and the levels of TLR4, CRP, HMGB1, and TNF- α in peripheral blood before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.10%, which was significantly higher than 70.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, pCO₂ and OI in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and pulmonary function in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TLR4, CRP, HMGB1 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TLR4, CRP, HMGB1, and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the

收稿日期: 2020-03-25

基金项目: 陕西省中医管理局中医药科研项目(LCPT044)

第一作者: 薛 琴(1984—),女,江苏昆山人,本科,主治医师,研究方向为呼吸系统。E-mail: xq7882@126.com

*通信作者: 周桂智(1976—),男,湖南邵阳人,本科,副主任医师,研究方向为呼吸系统。E-mail: 75311172@qq.com

observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with budesonide and formoterol fumarate can significantly reduce the levels of CRP, TLR4, TNF- and HMGB1 in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease, reduce the adverse effects of inflammatory reaction on the body, and is conducive to improving the curative effect and lung function of patients.

Key words: ulinastatin; budesonide and formoterol fumarate; chronic obstructive pulmonary disease; FVC; FEV₁; pCO₂; OI; TLR4; CRP; HMGB1; TNF- α

慢性阻塞性肺疾病是一类具有气流阻塞特征的慢性支气管炎或(和)肺气肿,能进一步发展成肺源性心脏病或者呼吸衰竭,具有极高的致死率^[1]。该病的实质是肺血管、气道和肺实质的慢性非特异性炎症,与长期吸入有害的气体及颗粒相关。临床治疗慢性阻塞性肺疾病的主要目标为减少急性发作,改善机体健康状况和肺功能。糖皮质激素及气管扩张剂虽能对慢阻肺的病情有所缓解,但不能从根本上改善预后,抗生素的大量使用易引起二重感染及多重耐药^[2-3]。因此,探寻行之有效的治疗方法尤为重要。乌司他丁可以抑制细胞因子和炎症介质释放,减轻全身性的炎症反应^[4]。布地奈德福莫特罗主要成分包括布地奈德及福莫特罗,能增加肺表面活性蛋白B,抵抗氧化应激和气道炎症,改善肺功能;其中布地奈德可抑制气道炎症,且对炎症细胞的活化及相关因子的生成同样具有强烈的抑制作用,有助于气道的重塑,控制炎症;福莫特罗属高选择性、长效的 β 受体激动剂,在临床应用中,对缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者气管的痉挛具有重要作用,可使患者气管保持长时间的舒张,减轻气喘等症状^[5]。本研究采用乌司他丁联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病,分析其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2019年1月安康市中医医院治疗的慢性阻塞性肺疾病59例作为研究对象。其中男性36例,女性23例;年龄52~80岁,平均年龄(64.12 \pm 8.26)岁;病程3~11年,平均病程(5.35 \pm 1.34)年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:均符合慢性阻塞性肺疾病的诊断标准^[6],无脱落病例,短期内气短、痰量和气喘症状明显增加,患者均知情同意。

排除标准:近期采取过激素类、抗凝类药物治疗者;高血压未得到控制患者;合并充血性心力衰竭、脑梗塞、严重心律失常、脑出血、肝功、肾功明显

受损患者。

1.3 分组和治疗方法

用抽签法随机分为对照组(30例)和观察组(29例)。其中对照组男19例,女11例;年龄52~80岁,平均(64.36 \pm 8.36)岁;病程3~11年,平均(5.34 \pm 1.75)年。观察组男17例,女12例;年龄53~80岁,平均(63.49 \pm 9.27)岁;病程3~11年,平均(5.37 \pm 1.62)年。两组的基线资料对比无显著差异,有可比性。

对照组患者吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca AB,批准文号H20110556,规格:320 μ g/9 μ g/吸,生产批号NA972、160447、312286),1吸/次,2次/d。观察组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040505,规格:10万U/支,生产批号:20150317、6990134、031303034),10万U的注射用乌司他丁加入500 mL 5%葡萄糖溶液中静脉滴注,2次/d。两组均治疗2周。无病例脱落,患者均完成相应的检测。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准^[7] 显效:患者的心肺功能改善至2级以上,咳痰为泡沫状、白色的黏液痰,比较容易咳出,实验室的各项检测指标基本正常;好转:患者的心肺功能改善1级,实验室的各项检测指标有所改善;无效:患者的病情无好转或加重。

总有效率=(显效+好转)/总例数

1.4.2 肺功能相关指标 采用安徽电子科学研究所的肺功能检测仪检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC、二氧化碳分压(pCO₂)以及氧合指数(OI)。

1.4.3 炎性因子 在治疗前后,采取ELISA法检测患者外周血单核细胞样受体(TLR4)、C反应蛋白(CRP)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自上海瓦兰生物公司。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,两组间计量资料对比用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为93.10%,显著高于对照组的70.00% ($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肺功能比较

两组治疗后的FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、pCO₂和

OI均明显升高 ($P < 0.05$),且观察组的肺功能明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组TLR4、CRP、HMGB1和TNF- α 水平比较

两组治疗后的TLR4、CRP、HMGB1和TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$),且观察组的上述指标明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	13	8	9	70.00
观察	29	16	11	2	93.10*

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 of lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%	pCO ₂ /kPa	OI
对照	30	治疗前	2.15±0.43	1.49±0.52	54.36±6.72	4.38±0.29	178.36±31.42
		治疗后	2.42±0.59*	1.72±0.64*	64.28±7.34*	5.01±0.32*	309.75±42.53*
观察	29	治疗前	2.16±0.47	1.48±0.53	54.19±5.83	4.37±0.26	179.25±32.48
		治疗后	2.73±0.62**	1.93±0.82**	73.25±8.13**	5.48±0.42**	351.47±43.56**

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TLR4、CRP、HMGB1和TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the levels of TLR4, CRP, HMGB1, and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TLR4/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	30	治疗前	5.37±0.82	37.62±9.34	313.67±14.25	67.92±8.34
		治疗后	3.45±0.61*	16.31±5.42*	193.47±12.59*	39.57±4.36*
观察	29	治疗前	5.34±0.86	38.19±8.63	314.69±15.23	68.13±9.21
		治疗后	0.93±0.27**	10.27±3.58**	124.75±10.13**	26.31±3.28**

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

慢性阻塞性肺疾病呈进行性、不完全可逆发展,细胞因子趋化炎症反应细胞造成肺组织迁移活化,释放出各种氧化产物和酶,导致肺功能不断恶化^[8]。布地奈德福莫特罗是临床上新一代的吸入药物,布地奈德能使 β_2 受体的敏感性大大增强,有效避免气道重塑,福莫特罗可通过结合气道的 β_2 受体,从而抑制炎症介质的释放,产生良好的支气管舒张作用^[9]。随着临床研究的不断深入,已证实有多种细胞因子、氧自由基和炎症介质均参与慢性阻塞性肺疾病的发生及发展^[10]。

乌司他丁具有稳定溶酶体膜、抑制各种蛋白酶

的活性、减少炎症因子的释放、抑制溶酶体酶的释放、降低毛细血管通透性、清除氧自由基和改善组织水肿等多种作用;对于肝脏、小肠、肾脏、胰腺、脑组织以及心脏等多种脏器的缺血再灌注损伤均有较好的保护效果^[11-12]。乌司他丁对慢性阻塞性肺疾病患者的保护作用主要是通过减少炎症因子的释放,抑制白细胞与细胞炎症因子之间发生相互作用,避免白细胞过度激活,减弱白细胞对组织造成的损伤程度,从而抑制炎症反应所导致的肺功能损害。本研究发现,乌司他丁联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的总有效率明显高于单用布地奈德福莫特罗,证实了二者联用的价值。

Toll样受体家族是联系获得性免疫以及天然免疫之间的纽带,能非特异性以及特异性地与病因相关的分子发生结合,从而启动下游信号转导所导致的炎症介质表达。TLR4作为Toll样受体家族中的一种重要受体,其表达能影响炎症因子的产生,在获得性免疫以及天然免疫中具有极为重要的作用^[13]。Devaraj等^[14]研究发现,TLR4的表达水平与白细胞介素(IL)-8、TNF- α 和IL-1的分泌紧密相关。而且,TLR4信号通路被激活后,诱导My D88依赖通路MAPKs以及NF- κ B信号转导,促进机体的气道平滑肌生成大量的炎症因子,加速气道慢性炎症反应的进一步发展^[15]。HMGB1在于心、肝、肾和淋巴等组织细胞中广泛存在,可以通过多种不同途径作为晚期的炎症介质促进炎症反应,加强和放大炎症反应,最终致使炎症失控^[16]。TNF- α 作为一种具有多种功能的细胞因子,在肺部受到感染时,TNF- α 能破坏溶酶体,促进机体释放溶酶体酶,破坏肺组织结构,损伤肺泡细胞,因此,其与呼吸系统疾病的发生和发展有关。慢阻肺患者急性发作期最为常见的诱发原因是呼吸道感染,进而造成一系列的炎症反应^[17]。因而,在急性发作期,慢性阻塞性肺病患者能激活TLR4,从而激活其信号通路的下游分子,促进TNF- α 的生成。乌司他丁联合布地奈德福莫特罗能使TLR4、CRP、HMGB1和TNF- α 水平明显降低。分析其原因为,乌司他丁可以通过竞争性和非竞争性等多种不同途径与多种酶结合,从而改善酶的活性,减少释放多种炎症细胞因子,抑制炎症反应对肺组织产生损伤,有助于保护机体的心肺功能,改善其预后。

综上,乌司他丁联合布地奈德福莫特罗能显著降低慢阻肺患者外周血CRP、TLR4、TNF- α 和HMGB1水平,减轻炎症反应对机体产生的不良影响,有利于提高疗效,改善患者肺功能。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 吴增光.噻托溴铵联合乌司他丁对慢性阻塞性肺病患者炎症因子水平及肺功能的影响[J].山西医药杂志,2018,47(7):798-800.
- [5] 赵焕,石寒冰,毕红霞.布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J].中国全科医学,2013,16(2B):4219-4221.
- [6] 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.
- [7] 卫生部医政司.慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011年版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(1):69-76.
- [8] 申永春,文富强.2017年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J].中国实用内科杂志,2017,37(2):132-135.
- [9] 张祥乐,何美燕,邓玲,等.布地奈德福莫特罗吸入辅治哮喘伴慢性阻塞性肺疾病对肺功能及炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2018,17(1):5-9.
- [10] 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.
- [11] 袁壮军,赵燕,周梅芳.乌司他丁联合双水平气道正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病并II型呼吸衰竭的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(8):88-91.
- [12] 岑永艺,陈锋,梁政.美托洛尔联合乌司他丁治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭的临床观察[J].广西医科大学学报,2017,34(3):394-397.
- [13] 孙印,何士杰,景卫革,等.慢性阻塞性肺病患者血清IL-21,IL-17,TLR4的表达及临床意义[J].临床肺科杂志,2020,25(9):1363-1366.
- [14] Devaraj S, Dasu M R, Rockwood J, et al. Increased toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(2): 578-583.
- [15] 赵静,孙秀娥.慢性阻塞性肺病患者外周血与肺组织中HMGB1和TLR4的表达水平[J].河北医药,2018,40(24):3696-3699.
- [16] 龙瀛,欧阳瑶,张婧.HMGB1、Th17/Treg在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展[J].山东医药,2018,58(20):97-100.
- [17] 余国辉,舒美玲.肿瘤坏死因子 α -308位点基因多态性与慢性阻塞性肺疾病的相关性分析[J].国际呼吸杂志,2018,38(9):648-651.