

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.13.042

布地奈德混悬液联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘的疗效 及对炎症因子水平的影响*

陈余思¹ 白碧慧¹ 胡 强¹ 张榆铃¹ 苏晓勇¹ 高 丽²

(1 攀枝花学院附属医院呼吸科 四川 攀枝花 617099; 2 成都中医药大学附属医院呼吸科 四川 成都 610075)

摘要 目的: 探讨布地奈德混悬液联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子水平的影响。方法: 选择2018年6月至2019年6月我院收治的92例支气管哮喘患者随机分为对照组(n=46)和观察组(n=46), 所有患者均给予常规基础治疗, 对照组患者在常规治疗基础上给予雾化吸入沙丁胺醇治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合雾化吸入布地奈德混悬液治疗, 疗程均为1周。比较两组患者的临床疗效及治疗前、后的血清炎症因子水平。结果: 观察组患者临床总有效率为93.48%(43/46), 明显高于对照组的78.26%(36/46)($P<0.05$)。观察组患者哮喘、肺部的湿啰音和哮鸣音、咳嗽的消失时间均明显短于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者血清中超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-4(IL-4)水平较治疗前降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率分别为4.35%(2/46)、8.70%(4/46), 二者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 支气管哮喘采用雾化吸入布地奈德混悬液联合沙丁胺醇治疗可获得较好的临床疗效, 改善支气管哮喘的临床症状的同时还可缓解患者的炎症反应, 安全性较高, 值得临床推广。

关键词: 布地奈德; 沙丁胺醇; 雾化吸入; 支气管哮喘; 炎症因子; 疗效

中图分类号: R562.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)13-2597-04

Efficacy of Nebulized Budesonide Suspension Combined with Salbutamol in the Treatment of Bronchial Asthma and the Influence on the Level of Inflammation Factors*

CHEN Yu-si¹, BAI Bi-hui¹, HU Qiang¹, ZHANG Yu-ling¹, SU Xiao-yong¹, GAO Li²

(1 Department of Respiration, Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua, Sichuan, 617099, China;

2 Department of Respiration, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, 610075, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of nebulized budesonide suspension combined with salbutamol in the treatment of bronchial asthma and the influence on the level of inflammation factors. **Methods:** 92 cases of bronchial asthma treated in our hospital from June 2018 to June 2019 were randomly divided into control group (n=46) and observation group (n=46), all patients were given routine basic treatment, the control group was treated with nebulized salbutamol on the basis of routine basic treatment, and the observation group was treated with nebulized budesonide suspension on the basis of the control group, the courses of treatment were one week. The clinical efficacy and the level of inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the control group was 93.48%(43/46), which was significantly lower than 78.26%(36/46) in the observation group ($P<0.05$). The asthma, pulmonary wet rales and wheeze, cough disappeared time of the observation group were significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-4 (IL-4) of the observation group were lower than that before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were lower than in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in two groups were 4.35%(2/46) and 8.70%(4/46) respectively, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Nebulized budesonide suspension combined with salbutamol in the treatment of bronchial asthma can get better clinical efficacy, which can not only improve the clinical symptoms of bronchial asthma, but also alleviate the inflammatory reaction of patients with bronchial asthma, it has a high safety and worthy of clinical promotion.

Key words: Budesonide; Salbutamol; Aerosol inhalation; Bronchial asthma; Inflammation factor; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)13-2597-04

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81103541); 四川省卫生和计划生育委员会科研项目(16PL1073)

作者简介: 陈余思(1980-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病, E-mail: lnadczx33@163.com

(收稿日期: 2020-10-28 接受日期: 2020-11-24)

前言

支气管哮喘是慢性呼吸道疾病之一,是由肥大细胞和 T 淋巴细胞介导的炎症疾病,临床症状表现为反复性喘息、呼吸急促、咳嗽或胸闷等,多数出现在夜间或凌晨时段^[1]。其致病原因尚未明确,但是其发展过程伴随大量的炎症细胞因子的异常变化,推测可能与炎症反应有关系^[2-4]。目前临床上主要通过地塞米松、氨茶碱等糖皮质激素以及 β_2 受体激动剂等药物进行治疗,但是地塞米松的使用禁忌症较多,且长期使用容易产生依赖性,而 β_2 受体激动剂虽可快速改善支气管哮喘患者的临床症状,但单一使用或过量使用会引起心律失常、骨骼肌震颤、低血钾等不良反应,所以临床应用受限^[5-7]。既往有研究发现支气管哮喘采用雾化吸入布地奈德联合沙丁胺醇治疗可获得较为满意的疗效^[8],但是关于采用雾化吸入布地奈德混悬液联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘患者血清炎症因子影响的报道较少。鉴于此,本研究对我院收治的支气管哮喘患者采用雾化吸入布地奈德混悬液联合沙丁胺醇治疗,并比较了患者的血清炎症因子水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月我院收治的 92 例支气管哮喘患者作为研究对象,纳入标准:(1)诊断参考《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》^[9]中支气管哮喘的相关标准;(2)符合临床相关症状:肺部出现弥漫性或散在性哮鸣音,持续时间在 6h 以内,运动试验显示阳性或支气管舒张试验显示阳性;(3)认知功能正常者;(4)患者或其家属知情同意并签订知情同意书。排除标准:(1)正在进行激素类药物治疗的患者;(2)慢性阻塞性肺疾病及慢性支气管炎者;(3)合并心、肝、肾等重大脏器病变者;(4)对糖皮质激素药物过敏者。将患者随机分为对照组(n=46)和观察组(n=46),其中对照组者男 26 例,女 20 例;年龄 20~64 岁,平均(42.15±3.22)岁;病程 1~7 年,平均(4.92±1.24)年,观察组男 24 例,女 22 例;年龄 23~65 岁,平均(41.62±2.97)岁;病程 1~7 年,平均(4.83±1.19)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),可行组间比较。我院伦理委员会审核通过本研究。

1.2 治疗方法

所有患者入院后均进行常规基础治疗,如抗炎、吸氧、化

痰、止咳等。对照组患者给予雾化吸入沙丁胺醇(广东同德药业有限公司,国药准字 H44023669,规格:0.14 mg×200/ 揿),每次 2.5 mg~5.0 mg,每日 3 次。观察组患者在对照组的基础上,联合雾化吸入布地奈德混悬液(澳大利亚阿斯利康有限公司,注册证号:H20010422,规格:2 mL:0.5 mg),每次 0.25 mg,每日 3 次。两组患者疗程均为 1 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 统计两组患者的临床总有效率,由两名专业的护理人员详细记录患者的临床症状消失时间(包括哮喘、肺部的湿啰音和哮鸣音、咳嗽等)。

1.3.2 血清炎症因子的检测 于治疗前、治疗后抽取所有患者清晨空腹静脉血 5 mL,经 3500 r/min 离心 10 min 后分离上清,存于 -30℃ 冰箱中待测,24 h 内检测所有样本,采用酶联免疫吸附测定法(试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)检测患者血清中超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)水平。

1.3.3 安全性评价 统计所有患者喉部不适、血糖升高、血压升高等不良反应发生情况。

1.4 疗效评价标准^[9]

患者的临床疗效分为四个等级,分别为治愈、显效、有效和无效,治愈:患者咳嗽症状消失,肺部只有轻度的湿啰音及哮鸣音;显效:患者咳嗽症状改善,肺部湿啰音及哮鸣音明显减少;有效:患者咳嗽症状好转,肺部湿啰音及哮鸣音改善;无效:患者的咳嗽症状无改善甚至加重,肺部可闻重度的湿啰音及哮鸣音。总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析,总有效率、性别比例、不良反应等计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;年龄、hs-CRP、IL-1 β 、IL-4 水平等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的临床总有效率比较

观察组临床总有效率为 93.48%(43/46),高于对照组的 78.26%(36/46),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床总有效率的比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical total effective rate between the two groups[n(%)]

Groups	n	Curative	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective
Control group	46	19(41.30)	7(15.22)	10(21.74)	10(21.74)	36(78.26)
Observation group	46	26(56.52)	10(21.74)	7(15.22)	3(6.52)	43(93.48)
χ^2						4.389
P						0.036

2.2 两组患者临床症状消失时间比较

观察组患者的哮喘、肺部的湿啰音和哮鸣音、咳嗽消失时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清 IL-4、IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平的比较

治疗后两组患者血清中 IL-4、IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床症状消失时间比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of disappearance time of clinical symptoms between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Disappearance time of asthma(d)	Disappearance time of moist rales(d)	Disappearance time of wheezing sound(d)	Disappearance time of cough(d)
Control group	46	5.87 $\pm$ 1.36	3.62 $\pm$ 0.96	4.02 $\pm$ 1.03	6.32 $\pm$ 1.47
Observation group	46	4.25 $\pm$ 1.21	2.12 $\pm$ 0.75	2.77 $\pm$ 0.69	4.02 $\pm$ 1.31
t		6.036	10.959	6.838	9.606
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者血清 IL-4、IL-1 β 、TNF- α 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum IL-4, IL-1 β , TNF- α and hs-CRP level between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IL-1 β (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	hs-CRP(μ g/mL)
Control group (n=46)	Before treatment	60.87 $\pm$ 6.82	52.62 $\pm$ 10.58	61.39 $\pm$ 8.53	72.15 $\pm$ 6.87
	After treatment	26.73 $\pm$ 6.12*	43.13 $\pm$ 7.43*	47.83 $\pm$ 8.67*	25.61 $\pm$ 4.92*
Observation group (n=46)	Before treatment	60.12 $\pm$ 6.71	52.45 $\pm$ 10.42	60.42 $\pm$ 9.46	72.32 $\pm$ 7.12
	After treatment	21.55 $\pm$ 5.92**	37.17 $\pm$ 5.62**	36.17 $\pm$ 6.32**	20.23 $\pm$ 5.23**

Notes: Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with the control group, ** $P < 0.05$.

2.4 观察两组患者的不良反应发生情况

对照组患者出现失眠 1 例、血糖升高 1 例、咽部不适 2 例,不良反应发生率为 8.70%(4/46);观察组患者出现血糖升高 1 例、咽部不适 1 例,不良反应发生率为 4.35%(2/46),两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.713$, $P=0.398$)。

3 讨论

支气管哮喘患者的主要病理为气道的炎症反应及黏膜损伤,如果不能及时进行治疗,可能会造成气道狭窄,其治疗原则为抑制气道的炎症反应,清除气道的分泌物,从而保证气道的通气和换气功能^[10-12]。雾化吸入治疗方式不仅可以增加药物与病灶部位的接触面积直接作用于病灶部位,还能在肺组织中形成酯化复合物,从而延长作用时间^[13]。沙丁胺醇是一类由人工合成的 β_2 受体激动剂,属于水杨醇类,常用的制剂类型为硫酸盐,但是单纯使用沙丁胺醇只能减缓支气管哮喘的急性症状,并不能抑制机体的炎症反应^[14-15]。布地奈德是糖皮质激素的雾化吸入剂型,不含卤素,具有较好的脂溶性,可与其他药物联合使用发挥较为理想的抗炎抗感染作用^[16,17]。

本研究结果中观察组患者采取雾化吸入沙丁胺醇联用布地奈德治疗后,临床总有效率得到提高,其哮喘、肺部的湿啰音和哮鸣音、咳嗽消失时间均明显缩短,说明联合治疗有助于提升治疗效果,可较为迅速地改善支气管哮喘患者临床症状,这可能是因为沙丁胺醇可以通过激活 β_2 受体,再与G蛋白耦合,提高细胞中环磷酸腺苷含量,降低游离的 Ca^{2+} 水平,可舒张支气管平滑肌,从而改善患者的临床症状^[18],而布地奈德雾化吸入后可以通过下调组胺和5-羟色胺等过敏性介质的释放量,从而抑制支气管哮喘痉挛^[19,20]。众所周知支气管哮喘患者随病情发展体内会出现剧烈的炎症反应,hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 和IL-4均是反映炎症反应的重要指标^[21],在机体出现哮喘时均表现为升高,其中IL-4主要由活化的T细胞如CD4⁺T细胞分泌,其可以通过促进B细胞增殖、强化巨噬细胞的吞噬

功能、协同白介素-3(Interleukin-3, IL-3)维持和促进肥大细胞的增殖进而发挥免疫调节作用^[22,23],IL-1 β 是机体发生炎症反应的主要成分之一,在机体受到感染作出免疫应答时大量分泌,其具有刺激血小板生长因子、集落刺激因子等修复因子合成分泌的作用^[24]。hs-CRP在炎症反应开始时即出现急剧升高,而机体炎症缓解后则逐渐恢复至正常水平^[25],因此临床上常通过检测hs-CRP判断机体炎症反应是否消退。TNF- α 则是由激活的巨噬细胞分泌的生物活性因子,是常见的促炎因子,其水平升高代表机体炎症反应加剧^[26]。本研究中两组支气管哮喘患者经治疗后血清IL-1 β 、hs-CRP、TNF- α 和IL-4水平均得到改善,且观察组优于对照组,提示支气管哮喘患者机体存在的炎症反应经治疗后得以缓解,原因主要是由于沙丁胺醇下调肥大细胞及嗜酸性细胞中炎症因子的释放量,达到抗炎的效果^[27],雾化吸入布地奈德后,其可与靶器官上的糖皮质激素受体结合,降低机体内花生四烯酸的代谢率、炎症细胞的释放和嗜酸性细胞的活性,控制呼吸道内免疫反应,降低炎症反应程度^[28-30]。此外并未增加血糖升高、喉部不适的不良反应发生率,可见其安全性较好,可能是研究中所使用的布地奈德剂量经严格控制,对机体的影响较小,因而没有增加不良反应。

综上所述,雾化吸入布地奈德混悬液联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘患者可提高临床疗效,快速缓解支气管哮喘患者的临床症状的同时还可缓解炎症反应,同时不会增加不良反应发生风险,可考虑作为支气管哮喘的治疗方案选择。

参考文献(References)

- [1] Rafeeq MM, Murad H. Evaluation of drug utilization pattern for patients of bronchial asthma in a government hospital of Saudi Arabia [J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(9): 1098-1105
- [2] 李莉,白晓兵,王景阳,等.乌司他丁联合布地奈德治疗支气管哮喘急性发作期的临床疗效及对患者血清PDCD5、S1P、OPN水平的影响[J].现代生物医学进展, 2019, 19(18): 3541-3545
- [3] Kavitha V, Mohan A, Madan K, et al. Fractional exhaled nitric oxide is a useful adjunctive modality for monitoring bronchial asthma [J].

- Lung India, 2017, 34(2): 132-137
- [4] Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, et al. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity [J]. Wiad Lek, 2018, 71(2 pt 1): 376-379
- [5] Mintegi S, Paniagua N, Pijoan J I, et al. Dexamethasone for Pediatric Asthma Exacerbations: A Quality Improvement Intervention[J]. Am J Med Qual, 2018, 33(6): 671
- [6] 卜晓凡,赵京.β2受体激动剂及其在哮喘治疗中的应用[J].临床药物治疗杂志, 2018, 16(6): 12-15
- [7] Diao M, Min J, Guo F, et al. Effects of salbutamol aerosol combined with magnesium sulfate on T-lymphocyte subgroup and Th1/Th2 cytokines of pediatric asthma[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 117-120
- [8] 舒冬冬,宋乃宝.布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效观察[J].新乡医学院学报, 2018, 35(12): 1101-1103
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697
- [10] Morina N, Haliti A, Iljazi A, et al. Comparison of Effect of Leukotriene Biosynthesis Blockers and Inhibitors of Phosphodiesterase Enzyme in Patients with Bronchial Hyperreactivity [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(5): 777-781
- [11] Lalu JS, Rakesh PS, Leelamoni K. Prevalence of bronchial asthma and factors associated with it among higher secondary school children in Ernakulam district, Kerala, Southern India [J]. J Family Med Prim Care, 2017, 6(2): 311-315
- [12] ELBadawy NE, Abdel-Latif RS, El-Hady HA. Association between SERPINB2 Gene Expression by Real Time PCR in Respiratory Epithelial Cells and Atopic Bronchial Asthma Severity [J]. Egypt J Immunol, 2017, 24(1): 165-181
- [13] 明荣幸,袁明,刘奎奎,等.布地奈德联合硫酸沙丁胺醇短期雾化吸入用于长期控制不佳老年哮喘患者的疗效及安全性[J].中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1203-1204, 1207
- [14] Jacobson GA, Raidal S, Hostrup M, et al. Long-Acting β2-Agonists in Asthma: Enantioselective Safety Studies are Needed [J]. Drug Saf, 2018, 41(5): 441-449
- [15] 马高原,肖琼,李喆.喘舒片联合布地奈德与沙丁胺醇治疗支气管哮喘急性发作患儿症状的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 287-290
- [16] Liu SC, Lin CS, Chen SG, et al. Effect of budesonide and azelastine on histamine signaling regulation in human nasal epithelial cells[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(2): 845-853
- [17] Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma[J]. Eur Respir J, 2018, 51(1): 1701688
- [18] Forouzan A, Masoumi K, Delirrooyfard A, et al. Effect of Nebulized 3% Hypertonic Saline with Salbutamol on Management of Acute Asthma in Outpatient Adults: A Double-blind, Randomized Clinical Trial in Emergency Department [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(5): 370-377
- [19] Saito M, Kikuchi Y, Kawarai Lefor A, et al. High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age [J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2017, 49(1): 22-27
- [20] Scichilone N, Braido F, Lavorini F, et al. Routine Use of Budesonide/Formoterol Fixed Dose Combination in Elderly Asthmatic Patients: Practical Considerations [J]. Drugs Aging, 2017, 34 (5): 321-330
- [21] 唐晓燕,田春.寒喘祖帕颗粒联合布地奈德治疗缓解期小儿哮喘疗效及其对肺功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1675-1678
- [22] Cui AH, Jing Z, Liu SX, et al. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(12): e6265
- [23] Ridolo E, Martignago I, Masieri S. Mechanisms of allergic diseases in Otorhinolaryngology[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(1 Suppl. 1): 9-12
- [24] Qian X, Aboushousha R, van de Wetering C, et al. IL-1/inhibitory κB kinase ε -induced glycolysis augment epithelial effector function and promote allergic airways disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(2): 435-450
- [25] Byelan OV, Mamontova TV, Vesnina LE, et al. Anti-inflammatory and endothelium protective effect of long-term pioglitazone intake in patients suffering from bronchial asthma concurrent with ischemic heart disease[J]. Wiad Lek, 2017, 70(4): 712-720
- [26] Bazan-Socha S, Mastalerz L, Cybulska A, et al. Prothrombotic State in Asthma Is Related to Increased Levels of Inflammatory Cytokines, IL-6 and TNFα, in Peripheral Blood [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1225-1235
- [27] Eteraf-Oskouei T, Akbarzadeh-Atashkhosrow A, Maghsudi M, et al. Effects of salbutamol on the inflammatory parameters and angiogenesis in the rat air pouch model of inflammation [J]. Res Pharm Sci, 2017, 12(5): 364-372
- [28] Ruihong Z, Lu W, Xiaoli L. Effect of terbutaline combined with budesonide in treatment of bronchial asthma and rehabilitation nursing[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(5(Special)): 2249-2255
- [29] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials[J]. Trials, 2017, 18(1): 12
- [30] Pirożyński M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, et al. Evaluation of the Efficiency of Single-Inhaler Combination Therapy with Budesonide/Formoterol Fumarate in Patients with Bronchial Asthma in Daily Clinical Practice[J]. Adv Ther, 2017, 34(12): 2648-2660