

· 论著 ·

孟鲁司特联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、免疫功能及炎性因子的影响研究

吴娟

【摘要】 目的 探讨孟鲁司特联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者肺功能、免疫功能及炎性因子的影响。方法 选取广西壮族自治区南溪山医院 2012 年 5 月—2015 年 5 月收治的 COPD 患者 160 例, 采用随机数字表法分为对照组、A 组、B 组和 C 组, 每组 40 例。对照组患者给予常规治疗, A 组患者在常规治疗基础上给予孟鲁司特片口服, B 组患者在常规治疗基础上给予噻托溴铵雾化吸入, C 组患者在常规治疗基础上给予孟鲁司特片口服联合噻托溴铵雾化吸入; 4 组患者均连续治疗 3 个月。比较 4 组患者治疗前后肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)]、6 分钟步行距离、伯格呼吸困难量表 (Borg) 评分、T 淋巴细胞亚群 (CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值) 及血清炎性因子 [白介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、脂联素 (APN)] 水平, 观察 4 组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 治疗前 4 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 A、B、C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于对照组、治疗前, C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于 A、B 组 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗前后 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前 4 组患者 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 A、B、C 组患者 6 分钟步行距离长于对照组、治疗前, Borg 评分低于对照组、治疗前, C 组患者 6 分钟步行距离长于 A、B 组, Borg 评分低于 A、B 组 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗前后 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前 4 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 A、B、C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于对照组、治疗前, C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于 A 组、B 组 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗前后 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前 4 组患者血清 IL-6、CRP 及 APN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 A、B、C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于对照组、治疗前, C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于 A、B 组, 对照组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗期间 4 组患者均未出现严重不良反应。结论 孟鲁司特联合噻托溴铵可有效改善 COPD 患者肺功能和免疫功能, 减轻患者炎症反应, 且安全性较高, 有利于促进患者康复。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 免疫调节; 炎症趋化因子类; 孟鲁斯特; 噻托溴铵

作者单位: 541002 广西壮族自治区桂林市, 广西壮族自治区南溪山医院

- [9] HE Y, JIANG B, LI L S, et al. Changes in Smoking Behavior and Subsequent Mortality Risk During a 35 - Year Follow - up of a Cohort in Xi'an, China [J]. Am J Epidemiol, 2014, 179 (9): 1060 - 1070.
- [10] 谭心娟. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期与急性加重期睡眠质量比较及各参数与症状的相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [11] 杭东辉, 杨红娣. 活血化痰方对 COPD 急性加重期疗效影响 [J]. 中国中医急症, 2010, 16 (12): 1455 - 1457.
- [12] 李建生, 李素云, 马利军, 等. 通塞颗粒治疗老年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期的临床疗效评价 [J]. 河南中医学院学报, 2003, 18 (5): 35 - 38.
- [13] 陶克奇, 叶懿, 刘之钰, 等. 血清降钙素原、痰液中粒细胞比例在 AECOPD 中的诊疗意义 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27 (8): 1480 - 1481.
- [14] SLENTER R H, SPROOTEN R T, KOTZ D, et al. Predictors of 1 - year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respiration, 2013, 85 (1): 15 - 26.
- [15] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. COPD 急性加重期基础证及特征的临床调查研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33 (10): 703 - 708.
- [16] DENG Z C, ZHAO P, CAO C, et al. C - reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Ther Med, 2014, 7 (2): 443 - 446.

(收稿日期: 2016 - 09 - 23; 修回日期: 2016 - 12 - 15)

(本文编辑: 谢武英)

【中图分类号】R 563.9 【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.013

吴娟. 孟鲁司特联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、免疫功能及炎性因子的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (12): 49-54. [www.syxnf.net]

WU J. Influence of montelukast combined with tiotropium bromide on pulmonary function, immune function and inflammatory cytokines of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (12): 49-54.

Influence of Montelukast Combined with Tiotropium Bromide on Pulmonary Function, Immune Function and Inflammatory Cytokines of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease WU Juan. Nanxi Mountain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, China

【Abstract】 Objective To explore the influence of montelukast combined with tiotropium bromide on pulmonary function, immune function and inflammatory cytokines of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 160 patients with COPD were selected in Nanxi Mountain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from May 2012 to May 2015, and they were divided into control group, A group, B group and C group, each of 40 cases. Patients of control group received conventional treatment, patients of A group received oral montelukast tablets, patients of B group received aerosol inhalation of tiotropium bromide, while patients of C group received oral montelukast tablets combined with aerosol inhalation of tiotropium bromide; all of the four groups continuously treated for 3 months. Index of pulmonary function (including FEV₁% and FEV₁/FVC), 6-minute walking distance, Borg score, T-lymphocyte subsets (CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage, CD₈⁺ cell percentage and CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio) and serum inflammatory cytokines (including IL-6, CRP and APN) levels before and after treatment were compared among the four groups, incidence of adverse reactions during the treatment was observed. **Results** No statistically significant differences of FEV₁% or FEV₁/FVC was found among the four groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, FEV₁% and FEV₁/FVC of A group, B group and C group were statistically significantly higher than those of control group and those before treatment, FEV₁% and FEV₁/FVC of C group were statistically significantly higher than those of A group and B group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of FEV₁% or FEV₁/FVC of control group was found compared with those before treatment ($P > 0.05$). No statistically significant differences of 6-minute walking distance or Borg score was found among the four groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, 6-minute walking distance of A group, B group and C group was statistically significantly longer than that of control group and that before treatment, Borg score of A group, B group and C group was statistically significantly lower than that of control group and that before treatment, 6-minute walking distance of C group was statistically significantly longer than that of A group and B group, respectively, Borg score of C group was statistically significantly lower than that of A group and B group, respectively ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of 6-minute walking distance or Borg score of control group was found compared with those before treatment ($P > 0.05$). No statistically significant differences of CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage, CD₈⁺ cell percentage or CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio was found among the four groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage, CD₈⁺ cell percentage and CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio of A group, B group and C group were statistically significantly higher than those of control group and those before treatment, CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage, CD₈⁺ cell percentage and CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio of C group were statistically significantly higher than those of A group and B group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of CD₃⁺ cell percentage, CD₄⁺ cell percentage, CD₈⁺ cell percentage or CD₄⁺/CD₈⁺ cell ratio of control group was found compared with those before treatment ($P > 0.05$). No statistically significant differences of serum level of IL-6, CRP or APN was found among the four groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, serum levels of IL-6, CRP and APN of A group, B group and C group were statistically significantly lower than those of control group and those before treatment, serum levels of IL-6, CRP and APN of C group were statistically significantly lower than those of A group and B group, serum levels of IL-6, CRP and APN of control group were statistically significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). No one of the four groups occurred any serious adverse reactions during the treatment. **Conclusion** Montelukast combined with tiotropium bromide can effectively improve the pulmonary function and immune function, relieve the inflammatory reaction of patients with COPD, is safe and helpful to promote the recovery.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Immunomodulation; Chemokines; Montelukast; Tiotropium bromide

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种慢性呼吸系统疾病, 多发于老年人; COPD 发病率、病死率均较高, 严重影响患者生活质量和生命安全^[1-2]。COPD 本质上是气道、肺实质和肺血管慢性炎症反应, 临床以抗炎治疗为主。吸入性糖皮质激素是治疗 COPD 的常用抗炎药物, 但易导致口腔真菌感染及肺炎等^[3]。阮军等^[4]研究表明, 支气管扩张剂可选择性激动支气管平滑肌上的 β_2 受体而松弛平滑肌, 继而缓解支气管痉挛及咳嗽、哮喘症状, 但其整体治疗效果并不十分理想。有研究表明, 孟鲁司特对半胱氨酰白三烯受体 1 (CysLT1) 有高度的亲和性和选择性, 可抑制白三烯 C4 (LTC4)、白三烯 D4 (LTD4)、白三烯 E4 (LTE4) 与 CysLT1 受体的结合, 且无任何受体激动活性, 有利于维持 COPD 患者相关炎症因子平衡^[5]。噻托溴铵作为长效支气管扩张剂, 可有效减轻 COPD 患者呼吸困难等临床症状, 改善患者肺功能并提高患者生活质量^[6]。本研究旨在探讨孟鲁司特联合噻托溴铵对 COPD 患者肺功能、免疫功能及炎症因子的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的“慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)”中的 COPD 诊断标准^[7]; (2) 年龄 30~75 岁。排除标准: (1) 伴有精神疾病或存在认知障碍患者; (2) 存在肝肾功能严重损伤患者; (3) 对本研究所用药物过敏患者; (4) 近 3 个月内曾接受过糖皮质激素类药物患者; (5) 既往有肺切除术史患者; (6) 无法配合完成本研究患者。

1.2 一般资料 选取广西壮族自治区南溪山医院 2012 年 5 月—2015 年 5 月收治的 COPD 患者 160 例, 采用随机数字表法分为对照组、A 组、B 组和 C 组, 每组 40 例。对照组中男 29 例, 女 11 例; 年龄 30~74 岁, 平均年龄 (59.5 ± 10.6) 岁。A 组中男 29 例, 女 11 例; 年龄 32~74 岁, 平均年龄 (60.2 ± 10.1) 岁。B 组中男 28 例, 女 12 例; 年龄 31~73 岁, 平均年龄 (58.7 ± 10.9) 岁。C 组中男 27 例, 女 13 例; 年龄 33~75 岁, 平均年龄 (59.3 ± 11.2) 岁。4 组患者性别 ($\chi^2 = 0.331$)、年龄 ($F = 1.92$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准, 患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 方法 对照组患者给予常规治疗, 即予以抗生素治疗, 哮喘严重患者在低流量持续吸氧同时给予止咳药 [按需给予硫酸沙丁胺醇 (Glaxo Wellcome S. A 生产, 国药准字 J20110040) 雾化吸入治疗, 0.1~0.2 mg/次,

1 次/6 h, 治疗 15 d 后若患者肺部哮鸣音仍未减轻、肺功能未见明显改善则酌情重复吸入硫酸沙丁胺醇 0.1 mg/次, 1 次/4 h, 但重复吸入次数要 ≤ 8 次/d]。在常规治疗基础上, A 组患者给予孟鲁司特片 (Merck Sharp Dohme Ltd 生产, 国药准字 J20070058) 口服, 10 mg/次, 1 次/d; B 组患者给予噻托溴铵雾化吸入 (浙江仙琚制药股份有限公司生产; 国药准字 H200902279), 18 μ g/次, 1 次/d; C 组患者给予孟鲁司特片口服联合噻托溴铵雾化吸入, 用法、用量与 A、B 组相同。4 组患者均连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 (1) 分别于治疗前、后采用日本美能 AS-507 肺功能仪、瑞士 microlife 仪 PF100/200 电子峰流速检测 4 组患者肺功能指标, 包括第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$) 和第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV_1/FVC)。(2) 比较 4 组患者治疗前、后 6 分钟步行距离和伯格呼吸困难量表 (Borg) 评分。4 组患者治疗前、后 6 分钟步行试验均于同一天同一时间进行, 试验前确保患者无禁忌证且血压、脉搏变化不会对试验结果产生影响, 试验开始前患者至少休息 10 min, 而后在 50 m 室内封闭平坦的走廊内测量患者 6 min 内能够往返行走的最大步行距离。Borg 将患者运动前后呼吸困难程度分为 0~10 分, 10 分表示患者极度呼吸困难或疲劳, 0 分表示患者为正常休息时呼吸状态, Borg 评分越高提示患者呼吸困难越严重。(3) 分别于治疗前、后采集两组患者肘静脉血, 采用流式细胞仪、免疫荧光技术测定 4 组患者 T 淋巴细胞亚群 (CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数、 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值)。(4) 比较 4 组患者治疗前、后血清炎症因子 [白介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、脂联素 (APN)] 水平。分别于治疗前、后采集两组患者肘静脉血, 3 000 r/min 离心 5 min, 取血清置于 -70 °C 环境下冷冻待检; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 IL-6、APN 水平; 采用胶乳增强免疫比浊法测定血清 CRP 水平; 所用试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作^[8]。(5) 观察 4 组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括恶心呕吐、皮肤瘙痒、昏睡、呼吸困难等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 q 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标 治疗前 4 组患者 $FEV_1\%$ 和 FEV_1/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 4

组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A、B、C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于对照组, C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A、B、C 组患者治疗后 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组患者治疗前后 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2.2 6 分钟步行距离和 Borg 评分 治疗前 4 组患者 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 4 组患者 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A、B、C 组患者 6 分钟步行距离长于对照组, Borg 评分低于对照组, C 组患者 6 分钟步行距离长于 A、B 组, Borg 评分低于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A、B、C 组患者治疗后 6 分钟步行距离长于治疗前, Borg 评分低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组患者治疗前后 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 T 淋巴细胞亚群 治疗前 4 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 4 组患者

CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A、B、C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于对照组, C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A、B、C 组患者治疗后 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组患者治疗前后 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

2.4 血清炎症因子水平 治疗前 4 组患者血清 IL-6、CRP 和 APN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 4 组患者血清 IL-6、CRP 和 APN 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 A、B、C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于对照组, C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组患者治疗后血清 IL-6、CRP、APN 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 1 4 组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 1 Comparison of index of pulmonary function among the four groups before and after treatment

组别	例数	FEV ₁					FEV ₁ /FVC				
		治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	40	51.79 ± 9.68	52.68 ± 8.33	0.54 ± 0.14	0.44	0.66	54.89 ± 7.37	57.47 ± 8.15	1.30 ± 0.33	1.48	0.14
A 组	40	53.35 ± 9.51	62.62 ± 8.37 ^a	7.41 ± 2.16	4.63	0.00	53.39 ± 8.65	62.54 ± 9.35 ^a	7.92 ± 2.34	4.54	0.00
B 组	40	52.24 ± 9.13	61.53 ± 9.54 ^a	7.38 ± 2.07	4.45	0.00	52.63 ± 7.71	61.35 ± 7.52 ^a	8.01 ± 2.25	5.12	0.00
C 组	40	52.16 ± 9.45	67.25 ± 8.81 ^{abc}	12.58 ± 2.93	7.39	0.00	55.14 ± 8.01	67.29 ± 9.07 ^{abc}	11.77 ± 3.12	6.35	0.00
F 值		2.14	6.38				1.89	5.89			
P 值		0.75	0.00				0.81	0.01			

注: FEV₁% = 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, FEV₁/FVC = 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^c $P < 0.05$

表 2 4 组患者治疗前后 6 分钟步行距离和 Borg 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of 6-minute walking distance and Borg score among the four groups before and after treatment

组别	例数	6 分钟步行距离(m)					Borg 评分(分)				
		治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	40	293.1 ± 58.7	317.7 ± 68.4	18.3 ± 3.9	1.72	0.10	1.31 ± 0.21	1.25 ± 0.23	0.04 ± 0.01	1.22	0.23
A 组	40	289.5 ± 57.8	446.7 ± 70.4 ^a	121.7 ± 20.3	10.92	0.00	1.34 ± 0.35	0.91 ± 0.18 ^a	0.41 ± 0.08	6.91	0.00
B 组	40	283.8 ± 58.3	454.2 ± 69.7 ^a	127.8 ± 23.6	11.86	0.00	1.33 ± 0.20	0.93 ± 0.19 ^a	0.42 ± 0.10	9.17	0.00
C 组	40	295.6 ± 58.5	487.3 ± 71.2 ^{abc}	177.5 ± 34.8	13.16	0.00	1.32 ± 0.22	0.68 ± 0.16 ^{abc}	0.57 ± 0.14	14.88	0.00
F 值		2.07	6.91				1.98	7.01			
P 值		0.68	0.00				0.79	0.00			

注: Borg = 伯格呼吸困难评分量表; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^c $P < 0.05$

表 3 4 组患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of immune function among the four groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ 细胞分数 (%)					CD ₄ ⁺ 细胞分数 (%)				
		治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	40	60.36 ± 6.75	59.78 ± 6.81	0.23 ± 0.04	0.38	0.70	39.04 ± 5.31	39.15 ± 5.34	0.07 ± 0.01	0.09	0.93
A 组	40	61.52 ± 6.34	64.15 ± 5.12 ^a	2.01 ± 0.57	2.04	0.04	39.13 ± 5.14	41.63 ± 5.79 ^a	1.87 ± 0.41	2.04	0.04
B 组	40	60.18 ± 6.79	64.69 ± 5.54 ^a	2.20 ± 0.61	3.26	0.00	38.23 ± 5.23	42.36 ± 6.05 ^a	1.84 ± 0.39	3.27	0.00
C 组	40	60.23 ± 6.86	68.57 ± 4.97 ^{abc}	6.34 ± 1.12	6.23	0.00	38.37 ± 5.58	45.23 ± 5.93 ^{abc}	4.14 ± 0.88	5.33	0.00
F 值		2.12	5.13				1.77	5.48			
P 值		0.68	0.01				0.87	0.01			

组别	CD ₈ ⁺ 细胞分数 (%)					CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 细胞比值				
	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	29.11 ± 1.35	29.28 ± 1.42	0.10 ± 0.03	0.55	0.58	1.31 ± 0.33	1.34 ± 0.29	0.03 ± 0.01	0.16	0.87
A 组	29.09 ± 1.56	30.12 ± 1.46 ^a	0.81 ± 0.13	3.05	0.00	1.31 ± 0.28	1.44 ± 0.26 ^a	0.09 ± 0.02	2.15	0.04
B 组	28.88 ± 1.57	30.07 ± 1.58 ^a	0.82 ± 0.13	4.23	0.00	1.31 ± 0.31	1.44 ± 0.27 ^a	0.09 ± 0.02	2.00	0.05
C 组	28.91 ± 2.02	31.01 ± 1.63 ^{abc}	1.41 ± 0.34	5.12	0.00	1.31 ± 0.25	1.49 ± 0.25 ^{abc}	0.13 ± 0.04	3.22	0.00
F 值	1.57	6.02				1.50	4.98			
P 值	0.92	0.00				0.92	0.02			

注: 与对照组比较, ^aP < 0.05; 与 A 组比较, ^bP < 0.05; 与 B 组比较, ^cP < 0.05

表 4 4 组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory cytokines levels among the four groups before and after treatment

组别	例数	IL-6 (ng/L)				
		治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	40	6.32 ± 1.07	5.64 ± 0.87	0.40 ± 0.11	3.12	0.00
A 组	40	6.32 ± 0.68	5.10 ± 1.08 ^a	0.97 ± 0.24	6.05	0.00
B 组	40	6.21 ± 0.74	5.22 ± 1.03 ^a	0.83 ± 0.21	4.94	0.00
C 组	40	6.43 ± 0.62	4.10 ± 1.12 ^{abc}	1.58 ± 0.41	11.67	0.00
F 值		2.10	6.34			
P 值		0.64	0.00			

组别	CRP (mg/L)				
	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	6.95 ± 0.96	5.61 ± 1.02	0.94 ± 0.21	6.05	0.00
A 组	6.99 ± 0.99	4.46 ± 0.69 ^a	1.92 ± 0.46	13.26	0.00
B 组	7.05 ± 0.87	4.88 ± 0.92 ^a	2.01 ± 0.52	10.84	0.00
C 组	7.12 ± 0.88	3.58 ± 0.81 ^{abc}	3.07 ± 0.77	18.72	0.00
F 值	1.94	7.01			
P 值	0.83	0.00			

组别	APN (mg/L)				
	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
对照组	9.85 ± 0.59	8.89 ± 1.02	0.63 ± 0.14	5.15	0.00
A 组	9.79 ± 0.64	8.51 ± 1.09 ^a	1.13 ± 0.30	6.41	0.00
B 组	9.84 ± 0.57	8.59 ± 1.10 ^a	1.06 ± 0.28	6.38	0.00
C 组	9.82 ± 0.62	7.81 ± 1.12 ^{abc}	1.52 ± 0.43	9.93	0.00
F 值	1.79	6.24			
P 值	0.87	0.00			

注: IL-6 = 白介素 6, CRP = C 反应蛋白, APN = 脂联素。与对照组比较, ^aP < 0.05; 与 A 组比较, ^bP < 0.05; 与 B 组比较, ^cP < 0.05

2.5 不良反应发生情况 治疗期间, B 组患者出现口干 2 例, C 组患者出现口干 4 例, 均能耐受; 4 组患者均未出现严重不良反应。

3 讨论

COPD 为呼吸系统常见病之一, 好发于中老年人群, 其主要发病机制为多种炎症因子引起气道变态反应, 进而导致慢性气道炎症^[9], 主要表现为进行性发展的气道呼吸气流受限。目前, 临床多采用 β₂-受体激动剂或特异性抗胆碱药物治疗 COPD, 其可有效扩张支气管并缓解哮喘等临床症状。本研究旨在探讨孟鲁司特联合噻托溴铵对 COPD 患者肺功能、免疫功能及炎症因子的影响, 为临床有效治疗 COPD 提供参考。

孟鲁司特属白三烯受体拮抗剂, 可有效阻断白三烯的生物学效应, 抑制气道炎症细胞增殖及聚集, 促进白细胞凋亡, 可有效改善 COPD 患者肺功能并降低 COPD 急性发作频率^[10]。噻托溴铵是一种支气管扩张剂, 可选择性阻断 COPD 患者气道平滑肌 M 受体, 且作用时间可长达 24 h, 具有扩张支气管作用。此外, 噻托溴铵不良反应的发生风险较低, 安全性较高, 多数患者可坚持规律使用^[11]。

白三烯 B₄ (LTB₄) 为强效炎症递质, 是由淋巴细胞、中性粒细胞等多种炎症细胞分泌的趋化因子之一。王晓晟等^[12]研究表明, LTB₄ 参与了气道炎症细胞聚集、活化, 与 COPD 的发生发展密切相关, 其可通过促进相关腺体分泌和支气管平滑肌收缩、增加血管通透性而加重炎症反应。孟鲁司特具有类似毒蕈碱受体亚型 M₁ ~ M₅ 的亲合力, 可通过抑制支气管平滑肌 M₃ 受体而发挥扩张支气管作用, 且其对 CysLT₁ 受体具有高度亲和性和选择性, 可对白三烯受体产生拮抗作用, 有利于抑制气道炎症细胞增殖并促进白细胞凋亡。TSOUMAKIDOU 等^[13]研究表明, Th₁/Th₂ 细胞失衡与 COPD 的发生和发展密切相关。IL-6 主要由 Th₂ 细胞分

泌产生,参与体液免疫细胞的增殖、分化,与 COPD 患者气流受限密切相关^[14],因此临床常将 IL-6 作为衡量 COPD 患者 Th1/Th2 细胞是否失衡的主要指标^[15]。CRP 是一种炎性反应急性时相蛋白,是反映 COPD 患者炎性反应的主要指标。APN 为脂肪细胞分泌的蛋白,主要参与机体糖代谢与脂代谢。ORABY 等^[16]研究表明,COPD 患者常出现气流受限、体质指数降低和骨骼肌耗损现象,可导致患者出现活动受限等,严重影响患者的生活质量。

本研究结果显示,治疗后 A、B、C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于对照组和治疗前,C 组患者 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于 A、B 组;治疗后 A、B、C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于对照组及治疗前,C 组患者血清 IL-6、CRP、APN 水平低于 A、B 组,提示孟鲁司特联合噻托溴铵可有效抑制 COPD 患者炎性细胞聚集和相关腺体分泌,可有效扩张支气管、缓解炎性反应并延缓病情恶化;血清 APN 水平可能与 COPD 病情变化有关,但其作用机制仍需进一步探讨。

FEV₁% 是综合评估患者肺通气功能、气道阻塞程度、气道反应及肺功能的主要指标^[17]。本研究结果显示,治疗后 A、B、C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于对照组、治疗前,6 分钟步行距离长于对照组、治疗前,Borg 评分低于对照组、治疗前;C 组患者 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 高于 A、B 组,6 分钟步行距离长于 A、B 组,Borg 评分低于 A、B 组,表明孟鲁司特联合噻托溴铵可有效改善 COPD 患者肺功能,缓解患者临床症状,促进患者康复,与糜晓光^[18]研究结果一致。孟鲁司特与噻托溴铵的药理作用机制不同,两种药物联用具有协同作用,可有效改善 COPD 患者肺功能、免疫功能并降低血清炎性因子水平。本研究结果还显示,4 组患者治疗期间均未出现严重不良反应,表明孟鲁司特联合噻托溴铵治疗 COPD 的安全性较高。

综上所述,孟鲁司特联合噻托溴铵可有效改善 COPD 患者肺功能和免疫功能,减轻患者炎性反应,且安全性较高,有利于促进患者康复,值得临床推广应用。但本研究样本量较小,仍需在今后的研究中进一步扩大样本量进行深入探讨。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 李强,邹小新,饶常红,等. 孟鲁司特联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42 (19): 2278-2280.

[2] 席与斌,郭小芙,吴允孚,等. 噻托溴铵联合孟鲁司特治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭的疗效观察 [J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24 (3): 398-399, 424.

[3] 简锦妮,李芳. 噻托溴铵联合孟鲁司特对 COPD 急性发作期夜间呼吸困难的治疗观察 [J]. 吉林医学, 2013, 34 (14): 2695-2696.

[4] 阮军,吴友茹,缪李丽,等. NIPPV 治疗 AECOPD 伴 II 型呼吸衰竭的 Meta 分析 [J]. 四川医学, 2015, 36 (7): 981-986.

[5] 袁北芳,任立红. 维生素 D 及其受体的免疫调节作用研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37 (1): 52-56.

[6] 杜舒婷,邢彬,丁连明,等. 肺康复运动联合舒利迭与噻托溴铵对中重度慢性阻塞性肺疾病患者症状、运动耐力和肺功能的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33 (2): 104-108.

[7] 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.

[8] RINALDI M, LEHOUCK A, HEULENS N, et al. Anti-IgE B-cell and T-cell immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2012, 67 (8): 694-700.

[9] STRICKLAND S L, RUBIN B K, DRESCHER G S, et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients [J]. Respir Care, 2013, 58 (12): 2187-2193.

[10] ZUHLKE IE, KANNIENS F, RICHTER K, et al. Montelukast attenuates the airway response to hypertonic saline in moderate to severe COPD. [J]. Eur Respir J, 2003, 22 (6): 926-930.

[11] INCORVAIA C, RIARIOSFORZA G G, PRAVETTONI C, et al. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007, 3 (1): 123-126.

[12] 王晓晨,李敏,康筱玲,等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能分组的临床特征和治疗反应比较 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38 (12): 901-906.

[13] TSOUMAKIDOU M, BOULOUKAKI I, THIMAKI K, et al. Innate immunity proteins in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Exp Lung Res, 2010, 36 (6): 373-380.

[14] AL - MARAMHY H, ABDELRAHMAN A I, SAWALHI S. Resistin is not an appropriate biochemical marker to predict severity of acute pancreatitis: a case - controlled study [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (41): 15351-15357.

[15] KELLY E, OWEN C A, PINTO - PLATA V, et al. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7 (1): 57-64.

[16] ORABY S S, AHMED E S, FARAG T S, et al. Adiponectin as inflammatory biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Egy J Chest Dis Tuberc, 2014, 63 (3): 583-587.

[17] 张森,陶洪臣,李月球,等. 慢性阻塞性肺疾病患者体内游离免疫球蛋白轻链的表达及其意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (12): 945-949.

[18] 糜晓光. 孟鲁司特联合噻托溴铵对稳定期 COPD 患者肺功能与呼吸困难症状的影响 [J]. 中国实用医刊, 2015, 10 (20): 20-22.

(收稿日期: 2016-08-23; 修回日期: 2016-11-13)

(本文编辑: 李越娜)