

沙美特罗替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对血清炎性因子水平和肺功能的影响

陈艳黎¹, 郑艳玲¹, 徐卉年², 余立平³

【摘要】 目的 观察沙美特罗替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 的临床疗效, 并探讨其对血清炎性因子水平和肺功能的影响。方法 选取 2012 年 3 月—2015 年 4 月武汉市第三医院收治的 AECOPD 患者 173 例, 采用随机数字表法分为对照组 86 例和试验组 87 例。在常规治疗基础上, 对照组患者给予沙丁胺醇吸入治疗, 试验组患者给予沙美特罗替卡松吸入治疗; 两组患者均连续治疗 14 d。比较两组患者临床疗效, 治疗前后圣·乔治呼吸调查问卷 (SGRQ) 评分、肺功能指标 [包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC) 及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%)]、6 分钟步行距离 (6MWD) 及血清炎性因子 [包括超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)] 水平, 并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 SGRQ 评分、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁% 及 6MWD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后试验组患者 SGRQ 评分低于对照组, FEV₁ 大于对照组, FEV₁/FVC 和 FEV₁% 高于对照组, 6MWD 长于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后试验组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 沙美特罗替卡松吸入治疗 AECOPD 的临床疗效确切, 可有效降低血清炎性因子水平并改善患者肺功能, 提高患者运动耐量及生活质量, 且安全性较高。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 沙美特罗替卡松; 炎性因子; 肺功能; 治疗结果

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.06.010

陈艳黎, 郑艳玲, 徐卉年, 等. 沙美特罗替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对血清炎性因子水平和肺功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (6): 42-45. [www.syxnf.net]

CHEN Y L, ZHENG Y L, XU H N, et al. Clinical effect of inhalation of salmeterol and fluticasone propionate on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the impact on serum inflammatory cytokines levels and pulmonary function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (6): 42-45.

Clinical Effect of Inhalation of Salmeterol and Fluticasone Propionate on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Impact on Serum Inflammatory Cytokines Levels and Pulmonary Function

CHEN Yan - li¹, ZHENG Yan - ling¹, XU Hui - nian², YU Li - ping³

1. Community Health Service Center of Shouyi Street, Wuchang District, Wuhan, Wuhan 430071, China

2. Department of Respiratory Medicine, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430071, China

3. HOPE Nursing School of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: YU Li - ping, E-mail: 494807984@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of inhalation of salmeterol and fluticasone propionate on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), to investigate the impact on serum inflammatory cytokines levels and pulmonary function. **Methods** A total of 173 patients with AECOPD were selected in the Third Hospital of Wuhan from March 2012 to April 2015, and they were divided into control group ($n = 86$) and test group ($n = 87$) according to random number table. Based on conventional treatment, patients of control group received inhalation of salbutamol, while patients of test group received inhalation of salmeterol and fluticasone propionate; both groups continuously treated for 14 days. Clinical

基金项目: 武汉大学 HOPE 护理学院 2015 年度临床教学医院自主科研项目 (LC2015019)

1. 430071 湖北省武汉市, 武昌区首义路街社区卫生服务中心

2. 430071 湖北省武汉市第三医院呼吸内科

3. 430071 湖北省武汉市, 武汉大学 HOPE 护理学院

通信作者: 余立平, E-mail: 494807984@qq.com

effect, SGRQ score, index of pulmonary function (including FEV_1 , FEV_1/FVC and $FEV_1\%$), 6-minute walking distance and serum inflammatory cytokines (including hs-CRP, IL-6, IL-8 and TNF- α) levels before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results** Clinical effect of test group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of SGRQ score, FEV_1 , FEV_1/FVC , $FEV_1\%$ or 6-minute walking distance was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, SGRQ score of test group was statistically significantly lower than that of control group, FEV_1 of test group was statistically significantly larger than that of control group, meanwhile FEV_1/FVC and $FEV_1\%$ of test group were statistically significantly higher than those of control group, while 6-minute walking distance of test group was statistically significantly longer than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of hs-CRP, IL-6, IL-8 or TNF- α was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while serum levels of hs-CRP, IL-6, IL-8 and TNF- α of test group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Inhalation of salmeterol and fluticasone propionate has certain clinical effect in treating patients with AECOPD, can effectively reduce the serum inflammatory cytokines levels, improve the pulmonary function, exercise tolerance and quality of life, with relatively high safety.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Salmeterol and fluticasone propionate; Inflammatory cytokines; Pulmonary function; Treatment outcome

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种临床常见慢性呼吸系统疾病, 中老年人高发, 其以不完全可逆气流受限为主要临床特征, 患者病情呈持续性进展, 病程迁延, 严重影响患者生活质量^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者临床症状进一步加重并导致机体产生、释放大炎症因子, 病情迅速恶化, 严重时甚至会危及患者生命安全。采取积极有效的治疗对改善 AECOPD 患者临床症状、生活质量等具有重要临床意义^[2]。

沙美特罗替卡松由吸入性糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂组成, 具有抑制炎症反应及 β_2 受体样等作用^[3]。研究表明, 在常规治疗基础上给予沙美特罗替卡松能有效改善 AECOPD 患者肺功能并抑制炎症因子的释放, 且不良反应较少^[4]。本研究旨在观察沙美特罗替卡松吸入治疗 AECOPD 的临床疗效, 并探讨其对血清炎症因子水平和肺功能的影响, 以期对临床有效治疗 AECOPD 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月—2015 年 4 月武汉市第三医院收治的 AECOPD 患者 173 例, 均符合《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2011 年修订版) 介绍》^[5] 中的 COPD 诊断标准。排除标准: (1) 伴有其他肺部疾病者; (2) 伴有心力衰竭者; (3) 伴有严重肝肾功能障碍、自身免疫性疾病者; (4) 伴有恶性肿瘤者; (5) 有近期手术史者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组 86 例和试验组 87 例。对照组中男 55 例, 女 31 例; 平均年龄 (58.8 ± 10.3) 岁; 平均病程 (6.5 ± 2.4) 年。试验组中男 50 例, 女 37 例; 平均年龄 (60.1 ± 11.1) 岁; 平均病程 (6.2 ± 1.9) 年。

两组患者性别 ($\chi^2 = 0.762$)、年龄 ($t = 0.696$)、病程 ($t = 1.509$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经武汉市第三医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者入院后均给予常规治疗, 包括平喘、止咳、去痰、补液、吸氧等。对照组患者在常规治疗基础上给予沙丁胺醇 (北京海德润制药有限公司生产, 国药准字 H11021384) 吸入, 100 μ g/次, 4 次/d; 试验组患者在常规治疗基础上给予沙美特罗替卡松 (法国 Glaxo Wellcome Production 生产, 注册证号: H20120015) 吸入, 1 吸/次, 2 次/d; 两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 临床疗效判定标准: 参考文献 [6] 中的临床疗效判定标准, 以治疗后患者咳嗽、咳痰、气促、气喘等临床症状和体征消失, 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$) 升高 $> 25\%$, 动脉血气分析指标明显改善, 不影响日常生活为显效; 以治疗后患者咳嗽、咳痰、气促、气喘等临床症状和体征有所缓解, $FEV_1\%$ 升高 $15\% \sim 24\%$, 动脉血气分析指标有所改善为有效; 以治疗后患者咳嗽、咳痰、气促、气喘等临床症状和体征无明显改善甚至出现加重为无效。

1.3.2 圣·乔治呼吸调查问卷 (SGRQ) 评分 采用 SGRQ 评价两组患者治疗前后生活质量, 包括症状、日常活动和生活、心理影响 3 项内容, 总分 0 ~ 100 分, 评分越低表明患者生活质量越高。

1.3.3 肺功能指标 采用德国耶格肺功能检测仪检测两组患者治疗前后肺功能指标, 包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值

(FEV₁/FVC) 及 FEV₁%。

1.3.4 6 分钟步行距离 (6MWD) 采用 6MWD 评估两组患者治疗前后活动耐力, 6MWD 越长表明患者活动耐力越好。

1.3.5 血清炎症因子水平 分别于治疗前后抽取两组患者清晨空腹静脉血 5 ml, 1 500 r/min 离心 15 min, 采用免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 及肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 水平。

1.3.6 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 试验组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 6.922, P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	86	30(34.9)	35(40.7)	21(24.4)
试验组	87	51(58.6)	31(35.6)	5(5.8)

2.2 SGRQ 评分、肺功能指标及 6MWD 治疗前两组患者 SGRQ 评分、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁% 及 6MWD 比

表 2 两组患者治疗前后 SGRQ 评分、肺功能指标及 6MWD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SGRQ score, index of pulmonary function and 6-minute walking distance between the two groups before and after treatment

组别	例数	SGRQ 评分(分)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		FEV ₁ % (%)		6MWD(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	53.9 ± 4.4	49.8 ± 4.1	1.4 ± 0.5	2.1 ± 0.3	52.9 ± 7.5	57.6 ± 7.0	36.4 ± 6.3	40.8 ± 5.8	163.5 ± 49.4	197.7 ± 58.7
试验组	87	54.3 ± 4.6	45.7 ± 3.9	1.3 ± 0.6	2.6 ± 0.5	53.1 ± 7.8	68.5 ± 8.1	36.2 ± 6.1	49.3 ± 6.9	161.7 ± 48.6	270.5 ± 64.8
<i>t</i> 值		0.476	8.466	0.719	6.740	0.978	9.223	0.763	7.435	0.621	5.905
<i>P</i> 值		0.317	<0.001	0.236	<0.001	0.165	<0.001	0.223	<0.001	0.268	<0.001

注: SGRQ = 圣·乔治呼吸调查问卷, FEV₁ = 第 1 秒用力呼气容积, FEV₁/FVC = 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值, FEV₁% = 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, 6MWD = 6 分钟步行距离

表 3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory cytokines levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		IL-8(ng/L)		TNF-α(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	15.0 ± 3.1	11.8 ± 2.5	79.2 ± 14.8	57.6 ± 9.9	65.7 ± 13.8	42.8 ± 11.7	90.4 ± 24.2	66.9 ± 15.8
试验组	87	14.8 ± 2.9	8.2 ± 1.6	77.9 ± 13.7	40.2 ± 11.2	67.6 ± 15.3	34.5 ± 12.4	87.5 ± 21.5	57.2 ± 16.7
<i>t</i> 值		0.417	7.739	0.056	10.882	1.461	3.027	1.387	3.605
<i>P</i> 值		0.339	<0.001	0.478	<0.001	0.730	0.001	0.084	<0.001

注: hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白, IL-6 = 白介素 6, IL-8 = 白介素 8, TNF-α = 肿瘤坏死因子 α

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后试验组患者 SGRQ 评分低于对照组, FEV₁ 大于对照组, FEV₁/FVC 和 FEV₁% 高于对照组, 6MWD 长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 血清炎症因子水平 治疗前两组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后试验组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 不良反应 治疗期间对照组患者出现感染 3 例, 心悸 2 例, 不良反应发生率为 5.8%; 试验组患者出现恶心呕吐 2 例, 头痛 1 例, 心悸 2 例, 颜面潮红 1 例, 不良反应发生率为 6.9%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.085, P = 0.770$)。

3 讨论

COPD 为临床常见慢性呼吸系统疾病之一, 患者由于长期慢性非特异性炎症刺激导致气道损伤、修复及结构重构而出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状, 严重影响患者生活质量^[7]。COPD 患者感染病原体后会进展为 AECOPD, 导致原有慢性非特异性炎症进一步加重并引发氧化应激反应, 造成气道痉挛及通气、换气障碍等, 严重者甚至可诱发右心衰竭^[8]; 此外, AECOPD 患者由于大量炎症因子释放入血而引发一系列免疫反应及全身炎症反应综合征, 严重影响患者生活质量及生命安全^[9]。目前, 临床上尚无治疗 AECOPD 的特效药物, 其治疗仍以对症支持治疗为主^[10]。

研究表明,多种炎性因子及趋化因子参与了 AECOPD 的发生发展^[11]。TNF- α 作为炎性反应的关键因子,可加速炎性细胞迁移、黏附并刺激炎性细胞分泌大量 IL-6、IL-8 及白三烯等炎性递质,继而加剧炎性反应^[12]。hs-CRP 作为全身炎性反应急性时相蛋白,可通过激活补体而促进炎性递质及氧自由基大量释放,加剧炎性反应^[13]。IL-6、IL-8 作为主要的炎性递质,可加速免疫损伤及组织损伤^[14]。因此,积极的抗炎治疗在 AECOPD 患者治疗中具有重要临床意义。

沙美特罗替卡松为沙美特罗和丙酸氟替卡松复合制剂,其中沙美特罗属长效 β_2 受体激动剂,可特异性作用于呼吸道 β_2 受体,具有舒张呼吸道平滑肌及抑制炎性递质释放等作用^[15];丙酸氟替卡松属糖皮质激素,具有较强的抗炎作用,可加速呼吸道 β_2 受体合成并提高 β_2 受体敏感性,与沙美特罗联用具有协同增效作用^[16-17]。本研究结果显示,试验组患者临床疗效优于对照组,治疗后 SGRQ 评分低于对照组,FEV₁ 大于对照组,FEV₁/FVC 和 FEV₁% 高于对照组,6MWD 长于对照组,表明沙美特罗替卡松吸入治疗 AECOPD 的临床疗效确切,可有效改善患者肺功能,提高患者运动耐量。本研究结果显示,治疗后试验组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平低于对照组,提示沙美特罗替卡松能有效降低 AECOPD 患者炎性因子水平,抑制炎性因子释放。本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率间无差异,提示沙美特罗替卡松吸入治疗 AECOPD 的安全性较高。

综上所述,沙美特罗替卡松吸入治疗 AECOPD 的临床疗效确切,可有效降低血清炎性因子水平并改善患者肺功能,提高患者运动耐量及生活质量,且安全性较高。

参考文献

- [1] VALIPOUR A, BURGHUBER O C. An update on the efficacy of endobronchial valve therapy in the management of hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9 (6): 294 - 301. DOI: 10.1177/1753465815599693.
- [2] TURNER A M, LIM W S, RODRIGO C, et al. A care - bundles approach to improving standard of care in AECOPD admissions: results of a national project [J]. *Thorax*, 2015, 70 (10): 992 - 994. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206833.
- [3] WOODCOCK A, BLEECKER E R, LÖTVALL J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial [J]. *Chest*, 2013, 144 (4): 1222 - 1229. DOI: 10.1378/chest.13-0178.
- [4] 迟玉敏,孙宝华,姜明明,等.长期联合应用噻托溴铵干粉与沙美特罗替卡松粉剂对中老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效与预后观察 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (3): 1223 - 1225. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.031.
- [5] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11 (1): 1 - 12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2012.01.001.
- [6] 王彬,赵光强,柴芳,等.乌司他丁在慢阻肺疾病急性发作中的应用及对炎性因子的影响研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, (3): 422 - 425. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.03.010.
- [7] RODRIGO G J, NEFFEN H A. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed - Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD [J]. *Chest*, 2015, 148 (2): 397 - 407. DOI: 10.1378/chest.15-0084.
- [8] 周炜,王月平,邵雪华,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者下呼吸道感染的革兰阴性菌分布及耐药性分析 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9 (1): 37 - 44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.01.007.
- [9] CHANG C, ZHU H, SHEN N, et al. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross - sectional study [J]. *COPD*, 2015, 12 (1): 19 - 30. DOI: 10.3109/15412555.2014.898043.
- [10] 黄怀煊,林坚耿,伍胜孟,等.慢阻肺急性加重期患者预后的影响因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21 (1): 104 - 107. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.01.031.
- [11] CHEN H, SONG Z, QIAN M, et al. Selection of disease - specific biomarkers by integrating inflammatory mediators with clinical informatics in AECOPD patients: a preliminary study [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16 (6): 1286 - 1297. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01416.x.
- [12] TARIGAN A P, SYAFIYUDDIN T, YUNUS F, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha and Lymphotoxin Alpha Gene Polymorphisms with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Acta Med Indones*, 2015, 47 (4): 283 - 290.
- [13] KOENIG W. High - sensitivity C - reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk - guided therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (6): 5126 - 5134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113.
- [14] LUO M X, WONG S H, CHAN M T, et al. Autophagy Mediates HBx - Induced Nuclear Factor - κ B Activation and Release of IL-6, IL-8, and CXCL2 in Hepatocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230 (10): 2382 - 2389. DOI: 10.1002/jcp.24967.
- [15] VELAYATI A, HOSSEINI S A, SARI A A, et al. Comparison of the effectiveness and safety of formoterol versus salmeterol in the treatment of patients with asthma: A systematic review and meta - analysis [J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20 (5): 483 - 490.
- [16] MULEY P, SHAH M, MULEY A. Safety of inhaled fluticasone propionate therapy for pediatric asthma—a systematic review [J]. *Curr Drug Saf*, 2013, 8 (3): 186 - 194.
- [17] WU R, LIN S Y, ZHAO H M. Albuterol in the treatment of acute respiratory distress syndrome: A meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6 (3): 165 - 171. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.03.001.

(收稿日期: 2017-03-15; 修回日期: 2017-06-15)

(本文编辑: 李伟)