

- (4) 路强, 丁路, 郭玲玲, 等. 混合痔术后多模式镇痛的效果分析 (J). 安徽医学, 2018, 39(5): 556-559.
- (5) 黄斌, 张玉茹, 刘连成, 等. 超声刀痔切除术后帕瑞昔布钠的镇痛效果及安全性 (J). 山东医药, 2016, 56(11): 61-62.
- (6) 闫光明, 陈杰, 杨贵英, 等. 两种非甾体类抗炎药联合氢吗啡酮在胸腔镜手术患者术后镇痛中的应用: 一项随机、双盲、对照临床研究 (J). 第三军医大学学报, 2018, 40(11): 1011-1016.
- (7) 蓝国海. 盐酸氢吗啡酮与盐酸吗啡对前列腺电切术后硬膜外镇痛效果比较 (J). 牡丹江医学院学报, 2017, 38(2): 43-45, 34.
- (8) 吴健. 阿片受体激动药物鞘内应用的研究进展 (J). 华南国防医学杂志, 2016, 30(8): 550-552, 封 3.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)09-0119-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.09.056

乌司他丁联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘疗效分析

刘 静 陈晓毅 陈春铃

(广州市白云区人民医院, 广东 广州 510500)

〔摘要〕 **目的:** 探究乌司他丁联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗对支气管哮喘 (BA) 患者气道重塑的影响。**方法:** 选取 2016 年 11 月至 2019 年 7 月于广州市白云区人民医院接受治疗的 144 例 BA 患者, 根据随机数字表法分为观察组 72 例及对照组 72 例。两组患者入院后均予常规哮喘治疗, 在此基础上, 观察组予以乌司他丁联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗, 对照组仅予沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗。比较两组患者的临床疗效及药物相关不良反应, 并检测两组治疗前后肺功能指标、气道重塑相关指标水平的差异。**结果:** 治疗后, 两组患者的用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、呼气峰流速 (PEF) 均明显升高, 且观察组较对照组更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 两组患者的基质金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均明显降低, 且观察组较对照组更低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组患者治疗的总有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 乌司他丁联合沙美特罗替卡松粉吸入剂可显著改善 BA 患者肺功能, 并有效抑制气道重塑, 疗效显著, 且安全性较高。

〔关键词〕 支气管哮喘; 乌司他丁; 沙美特罗替卡松粉吸入剂

〔中图分类号〕 R 562.2⁺5 〔文献标识码〕 B

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 为临床常见的慢性呼吸系统疾病, 现阶段研究一致认为其是多种细胞及细胞组等共同作用下的变态反应性气道炎症, 呈现慢性病程、反复发作的特点^[1]。有研究发现^[2], 沙美特罗替卡松粉吸入剂可起到抗炎、抗支气管痉挛、提高免疫力等多种药理学作用, 并通过对平滑肌细胞内应激物进行抑制, 从而松弛平滑肌并缓解哮喘症状。随着分子生物学的不断研究, 越来越多研究表明慢性炎症、氧化损伤、气道重塑在 BA 发病中起到至关重要的作用, 而乌司他丁作为广谱的蛋白酶抑制剂, 主要是由人尿中所提取并精制的糖蛋白, 其能够通过抑制透明质酸酶、纤溶酶、脂蛋白酶等活性来拮抗炎症介质^[3]。但目前尚缺乏乌司他丁联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 BA 的临床

研究, 为此笔者设置了对照试验, 并探究不同治疗方案对患者气道重塑的影响, 以期为临床上治疗 BA 的用药方案选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 11 月至 2019 年 7 月于本院接受治疗的 BA 患者 144 例, 根据随机数字表法分为观察组 72 例及对照组 72 例。对照组男 41 例, 女 31 例; 年龄 19~60 岁, 平均年龄 (40.02 ± 6.16) 岁。观察组男 40 例, 女 32 例; 年龄 18~59 岁, 平均年龄 (40.80 ± 6.31) 岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),

〔收稿日期〕 2021-03-05

〔基金项目〕 广州市白云区科技计划项目资助课题 (2016-KZ-048)

〔作者简介〕 刘静, 女, 主治医师, 主要研究方向是呼吸系统疾病诊治。

具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 所有患者均符合《支气管哮喘防治指南》^[4] 中的诊断断及分级标准; (2) 未伴有上呼吸道感染、肺结核等其他呼吸系统疾病者; (3) 年龄在 18~60 岁; (4) 无合并血液系统、免疫系统、内分泌系统或消化系统严重疾病者; (5) 患者及其家属均知情同意本研究, 患者自愿参与。

1.1.2 排除标准 (1) 依从性差, 不能配合完成治疗; (2) 合并其他严重感染性疾病者; (3) 治疗期间曾接受其他治疗方案者; (4) 对本研究所用药物过敏、存在难以治疗的消化道症状。

1.2 方法

所有患者均接受抗感染、纠正酸碱失衡、补液、解痉平喘等常规对症治疗, 同时为患者营造舒适的睡眠环境。

1.2.1 对照组 给予沙美特罗替卡松粉吸入剂 (Glaxo welcome production, 国药准字 H20150323) 雾化吸入, 每次 1 吸 (含 50 μg 沙美特罗和 100 μg 丙酸氟替卡松), 2 次·d⁻¹, 其中雾化吸入器由江苏鱼跃医疗设备股份有限公司生产, 型号为 7W-3。

1.2.2 观察组 在对照组基础上加用注射用乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H19990132) 2 mL + 250 mL 的 10% 葡萄糖注射液进行静脉滴注治疗, 3 次·d⁻¹。

两组患者均以 14 d 为 1 个疗程, 持续治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 分别于治疗前后, 测定患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF) 等肺功能指标水平, 测试仪器为日本 MINATO 肺功能仪。

1.3.2 气道重塑相关指标 于治疗前后抽取晨起空腹外周肘静脉血 5 mL, 室温静置 30 min, 4 °C 低速离心 (转速 3500 r·min⁻¹; 半径 8 cm), 留取上层血清, 冻存于低温环境中备用。使用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清中基质金属蛋白酶抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等气道重塑相关指标水平。

1.3.3 临床疗效 参考《支气管哮喘防治指南》中的疗效标准进行评估, 显效: 治疗 3 d 内症状和体征基本消失, FEV1 较治疗前增加在 25.0%~35.0%, 胸片检查双肺均清晰; 有效: 治疗 3~7 d 时症状和体征明显改善或消失, FEV1 较治疗前增加在 15.0%~25.0%, 胸片检查双肺阴影明显减少; 无效: 治疗 7 d 后症状和体征未见改善, FEV1

无明显改善, 胸片检查双肺阴影明显。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.3.4 不良反应 观察所有患者治疗期间药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前, 两组患者的 PEF、FEV1、FVC 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者 PEF、FEV1、FVC 均较治疗前明显升高, 且观察组较对照组更高, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标比较 (n = 72, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PEF/L·s ⁻¹	FEV1/L	FVC/L
对照组	治疗前	2.28 ± 0.29	1.50 ± 0.29	2.33 ± 0.30
	治疗后	2.85 ± 0.43 ^a	2.11 ± 0.47 ^a	2.88 ± 0.47 ^a
观察组	治疗前	2.22 ± 0.26	1.42 ± 0.31	2.29 ± 0.25
	治疗后	3.40 ± 0.51 ^{ab}	2.97 ± 0.59 ^{ab}	3.46 ± 0.55 ^{ab}

与同组治疗前比较, ^a*P* < 0.01; 与对照组治疗后比较, ^b*P* < 0.01
注: PEF—呼气峰流速; FEV1—第 1 秒用力呼气容积; FVC—用力肺活量

2.2 两组患者治疗前后气道重塑相关指标比较

治疗前, 两组患者的 VEGF、MMP-9、TIMP-1 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者 VEGF、MMP-9、TIMP-1 水平均较治疗前明显降低, 且观察组较对照组更低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后气道重塑相关指标比较 (n = 72, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF /mmol·L ⁻¹	MMP-9 /ng·mL ⁻¹	TIMP-1 /ng·mL ⁻¹
对照组	治疗前	85.39 ± 9.09	191.48 ± 16.41	75.30 ± 6.31
	治疗后	49.50 ± 4.60 ^c	130.09 ± 11.49 ^c	52.87 ± 5.39 ^c
观察组	治疗前	84.59 ± 9.12	190.60 ± 16.41	76.19 ± 6.30
	治疗后	20.41 ± 2.06 ^{cd}	88.76 ± 8.69 ^{cd}	36.50 ± 3.49 ^{cd}

与同组治疗前比较, ^c*P* < 0.01; 与对照组治疗后比较, ^d*P* < 0.01
注: VEGF—血管内皮生长因子; MMP-9—基质金属蛋白酶-9; TIMP-1—基质金属蛋白酶抑制因子-1

2.3 两组患者的临床疗效比较

观察组的治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者的临床疗效比较 (n = 72, n (%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	31(43.06)	29(40.28)	12(16.67)	60(83.33)
观察组	43(59.72)	25(34.72)	4(5.56)	68(94.44) ^e

与对照组比较, ^e*P* < 0.05

2.4 两组患者不良反应情况比较

144 例患者均未因不良反应中止治疗，不良反应均经积极对症处理后得以缓解。治疗期间两组患者的不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应情况比较 ($n = 72, n(\%)$)

组别	粒细胞减少	皮肤发红	呕吐	恶心	总发生
对照组	4(5.56)	2(2.78)	2(2.78)	2(2.78)	10(13.89)
观察组	0(0.00)	0(0.00)	2(2.78)	3(4.17)	5(6.94)

3 讨论

BA 的病理改变为长期慢性炎症损伤、局部呼吸道免疫紊乱，再加之患者多伴有通气功能异常，气道对刺激的敏感性降低，而在气道反应性增高的情况下易诱发多种严重呼吸道症状，若不及时治疗，可造成呼吸衰竭，对患者心理以及家庭经济带来极大负担^[5]。BA 治疗的关键是对其急性发作相关危险因素进行了解，并给予针对性干预措施处理，减轻气道高反应性，以保证肺部正常通气^[6]。沙美特罗替卡松粉吸入剂是糖皮质激素、 β 受体激动剂两者复合的复方制剂，平喘作用强大，抗炎、抗支气管痉挛作用显著，有报道显示，其机制是通过抑制平滑肌细胞内应激物进行抑制^[7]，缓解气道阻塞，减轻气道高反应性，从而发挥抑制过度炎症反应并迅速缓解哮喘症状的作用。乌司他丁是一种分子质量为 67000 的蛋白酶抑制剂，有研究发现，该药能够起到抑制炎症介质过度释放、清除氧自由基、抑制溶酶体酶释放、抑制心肌抑制因子产生、稳定溶酶体膜等作用，对心、肝、肺、肾等重要脏器起到保护作用^[8]。本研究结果显示，联合治疗可显著改善患者提高其呼气、吸气能力，有利于其呼吸系统功能恢复和改善，临床疗效显著且安全可靠。

BA 患者气道重塑状态不仅可通过体内炎症反应的激活程度来反应，亦可以通过激活蛋白酶及多种生长因子直接参与气道上皮细胞的增殖、血管再生^[9]。VEGF 系一种作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子，其能够通过对于血管内皮生长因子的调控效应，进一步加速巨噬细胞、肥大细胞等合成过程，来促进气道重塑的进展。MMP-9 作为基质金属蛋白酶的一种，具备调节其他炎症介质、降解细胞外

基质等功能，可致使肺内弹性酶活力异常升高，有助于气道平滑肌细胞增殖。TIMP-1 是基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase, MMPs) 分子的抑制剂，可抑制细胞外基质过度降解。本研究发现，观察组经治疗后的 VEGF、MMP-9、TIMP-1 水平均明显低于对照组，提示联合治疗能够进一步抑制多种生长因子所致的气道重塑，这是其阻止患者病情进展的直观证据。

综上所述，乌司他丁联合沙美特罗替卡松粉吸入剂可显著改善炎症反应对 BA 患者肺功能的影响，并有效抑制气道重塑，疗效显著，且安全性较高。

〔参考文献〕

- (1) 柳亚慧, 时国朝. 支气管哮喘的精准治疗 (J). 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 25-30.
- (2) 韩亚军, 贾新, 王晓明. 沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液治疗老年支气管哮喘疗效观察 (J). 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 433-436, 440.
- (3) 张鲁壮, 宋晓洁, 崔喜才, 等. 乌司他丁治疗支气管哮喘的临床疗效及血清 IL-2, IL-4 及 T 细胞亚群的变化分析 (J). 现代生物医学进展, 2017, 20(24): 103-106.
- (4) 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) (J). 柳州医学, 2012, 31(3): 177-185.
- (5) 何权瀛. 支气管哮喘临床诊治: 现状与未来 (J). 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 1-4.
- (6) 吕小东, 费小蕾. 关于支气管哮喘急性加重和短程加强治疗的疑问 (J). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(3): 235-237.
- (7) 韩亚军, 贾新, 王晓明. 沙美特罗替卡松粉吸入剂联合氨茶碱注射液治疗老年支气管哮喘疗效观察 (J). 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 433-436, 440.
- (8) 余露娟, 叶晓林. 乌司他丁联合常规治疗对重症肺炎患者免疫功能及 TLR2/4 表达的影响 (J). 标记免疫分析与临床, 2019, 26(1): 111-115.
- (9) 郑琳, 王丽, 毛山, 等. 支气管哮喘患者肝 X 受体, 蛋白磷酸酶 1A 的表达及与气道重塑的关系研究 (J). 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(3): 27-31.