

噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗 在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用研究

吴永强

(万宁市人民医院呼吸内科, 海南 万宁 571541)

摘要: **目的** 探究对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗, 对患者肺功能及血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平的影响。**方法** 按随机数字表法将万宁市人民医院 2019 年 3 月至 2020 年 8 月收治的 78 例慢性阻塞性肺疾病患者分为对照组 (39 例, 在常规治疗的基础上给予布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (II) 治疗) 和试验组 (39 例, 在对照组的基础上联合噻托溴铵吸入粉雾剂进行治疗)。入院后均予以两组患者常规治疗, 两组患者均以 3 个月为治疗周期。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分、6 min 步行距离 (6 MWT)、肺功能指标及血清 MMP-9、IL-8、IL-17 水平。**结果** 治疗后, 试验组患者临床总有效率为 94.87%, 高于对照组的 76.92%; 治疗后, 两组患者 CAT、SGRQ 评分, 血清 MMP-9、IL-8 和 IL-17 水平与治疗前比均降低, 且试验组低于对照组; 治疗后, 两组患者 6 MWT 与治疗前比均延长, 且试验组长于对照组; 两组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平均高于治疗前, 且试验组高于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 能够缓解临床症状, 改善患者呼吸功能, 且具有降低炎性因子水平的作用, 治疗效果较为理想。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 噻托溴铵; 布地奈德福莫特罗; 肺功能; 白细胞介素-8; 基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素-17

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-3718.2021.19.0037.04

慢性阻塞性肺疾病属于呼吸内科的常见疾病, 以呼吸道气流受限为特征, 咳嗽、咳痰、胸闷喘息及呼吸困难为其主要临床症状, 如未获得及时有效的治疗, 则可导致患

者肺通气功能障碍, 部分严重患者还可并发呼吸衰竭、肺性脑病等疾病, 严重威胁患者的生命健康。目前布地奈德福莫特罗为临床上治疗慢性阻塞性肺疾病的常用药物, 其

作者简介: 吴永强, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科相关疾病的诊治。

的下调或对 HER2 受体信号传导途径的干扰, 提高肿瘤细胞对化疗的敏感性^[8]。上述数据结果可知, 治疗后, 试验组患者血清肿瘤标志物水平均显著低于对照组, 提示曲妥珠单抗治疗乳腺癌根治术后 HER2 阳性, 可有效降低患者血清肿瘤标志物水平, 提高治疗效果。

综上, 乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者采用曲妥珠单抗治疗, 可显著提高临床疗效, 提高生存率, 降低血清肿瘤标志物水平, 且不增加不良反应, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] 吕勉, 潘小明, 王慧玲, 等. 循环肿瘤细胞数量的变化情况对 HER2 阳性早期乳腺癌患者治疗效果及预后的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1659-1663.
[2] 董懿, 王钢乐, 曹技磊. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗治疗 HER2 阳性乳腺癌的临床疗效及对患者生存质量的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(19): 2299-2301.
[3] 周洁, 田春琴, 钟敏. 曲妥珠单抗治疗乳腺癌腺体切除术后

HER2 阳性患者的近远期疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 2026-2029.
[4] 薛卫成, 阚秀. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统 (第 6 版) [J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3): 161-164.
[5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2011 版) [J]. 中国癌症杂志, 2011, 5(21): 367-417.
[6] 徐巧萍, 朱洁瑾, 刘坚, 等. HER-2 阳性乳腺癌患者 2 种新辅助化疗方案的药物经济学评价 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 985-992.
[7] 黄文发, 严颖, 张如艳, 等. 曲妥珠单抗和拉帕替尼在辅助曲妥珠单抗治疗后一线复发的 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗中疗效的比较 [J]. 肿瘤, 2020, 331(9): 641-649.
[8] 辛灵, 张虹, 张爽, 等. 多西他赛 + 卡铂联合曲妥珠单抗方案对早期人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌的新辅助治疗效果 [J]. 中华外科杂志, 2021, 59(3): 222-227.
[9] 严婕, 何建怀, 胡雄强. 曲妥珠单抗、吉西他滨、紫杉醇联合疗法对转移性乳腺癌患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(6): 919-922.

为一种选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂和吸入性糖皮质激素复合而成的制剂,具有抗炎、舒张支气管平滑肌、缓解气流受限的作用,且其起效迅速,药效时间长,但单独使用治疗效果欠佳^[1]。噻托溴铵作为临床上常用的抗胆碱能药物,可与位于支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合,达到抑制交感神经所释放的乙酰胆碱作用,对呼吸系统疾病有良好的治疗效果^[2]。本研究选择万宁市人民医院2019年3月至2020年8月收治的78例慢性阻塞性肺疾病患者,开展前瞻性研究,旨在探讨对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗,对患者肺功能及血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)水平的影响,现详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字表法将万宁市人民医院2019年3月至2020年8月收治的78例慢性阻塞性肺疾病患者分为对照组(39例,在常规治疗的基础上给予布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II)治疗)和试验组(39例,在对照组的基础上联合噻托溴铵吸入粉雾剂进行治疗)。对照组患者中男性21例,女性18例;年龄55~77岁,平均(65.22±3.67)岁;病程1~8年,平均(4.00±1.66)年。试验组患者中男性19例,女性20例;年龄56~80岁,平均(66.07±3.12)岁;病程1~9年,平均(4.05±1.71)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病防治指南》^[3]中诊断标准者;入组前未使用相关药物进行治疗者;对本研究具有较高配合度者等。排除标准:患有严重免疫系统疾病、血液系统疾病者;合并肺部严重感染者;合并其他恶性肿瘤患者等。患者对本研究知情同意,且经院内医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

入院后均予以两组患者常规治疗,包括祛痰、平喘、抗炎、解痉及吸氧等。对照组患者在常规治疗的基础上给予布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II)(AstraZeneca AB,注册证号H20160447,规格:60吸/支,每吸含布地奈德320 μg 和富马酸福莫特罗9.0 μg)进行治疗,2吸/次,2次/d。试验组患者在对照组的基础上联合噻托溴铵吸入粉雾剂(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20090279,规格:18 μg /支)进行治疗,18 μg /次,1次/d。两组患者治疗周期均为3个月。

1.3 观察指标

①临床疗效。显效:患者第1秒用力呼气量容积(FEV_1)升高 $>24\%$,气喘、咳嗽等临床症状及体征基本消失;有效: FEV_1 升高 $15\% \sim 24\%$,临床症状及体征有所缓解;无效:患者治疗后 FEV_1 升高 $<15\%$,气喘、咳嗽等临床症状及体征均无改善甚至恶化^[3]。总有

效率=显效率+有效率。②慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)^[4]评分、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)^[5]评分、6 min步行距离(6 MWT)。CAT评分分值为0~40分,得分越高代表患者症状越严重;SGRQ评分分值为0~100分,得分越高代表患者呼吸问题越严重;协助患者于室内循环步行,记录6 min步行路程,即为6 MWT。③肺功能指标。两组患者分别于治疗前后采用肺功能检测仪对用力肺活量(FVC)、 FEV_1 进行检测,并计算第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV_1/FVC)。④血清MMP-9、IL-8、IL-17水平。两组患者分别于治疗前后抽取空腹状态下的静脉血5 mL,采用3 000 r/min的转速进行10 min离心后,取血清,采用酶联免疫吸附实验法进行测定。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件分析数据,分别采用($\bar{x} \pm s$)、[例(%)]表示计量资料(CAT、SGRQ评分、6 MWT、肺功能指标,以及血清MMP-9、IL-8、IL-17水平)、计数资料(临床疗效),分别行 t 、 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后,试验组患者临床总有效率(94.87%)比对照组(76.92%)升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	39	13(33.33)	17(43.59)	9(23.08)	30(76.92)
试验组	39	21(53.85)	16(41.03)	2(5.13)	37(94.87)
χ^2 值					5.186
P 值					<0.05

2.2 CAT、SGRQ评分及6 MWT

治疗后,两组患者CAT、SGRQ评分均低于治疗前,且试验组低于对照组;6 MWT均比治疗前长,且试验组长于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 肺功能指标

治疗后,两组患者FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 均高于治疗前,且试验组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 血清MMP-9、IL-8、IL-17水平

治疗后,两组患者血清IL-8、IL-17、MMP-9水平与治疗前比均降低,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病主要由气道和肺部实质慢性炎症所引发的气道纤毛运动、排痰功能失调、肺气体交换异常及气道黏液过度分泌等因素所致。当前对于该疾病机制尚无定论,可能与气道高反应、气道重塑、氧化、自主神经系

表2 两组患者CAT、SGRQ评分及6MWT比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CAT评分(分)		SGRQ评分(分)		6MWT(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	28.15±4.32	21.15±3.23*	52.98±4.45	48.87±4.15*	245.69±20.83	274.34±19.88*
试验组	39	28.16±4.29	18.24±3.71*	52.99±4.41	37.72±3.98*	246.83±20.69	296.28±21.20*
t值		0.010	3.694	0.010	12.110	0.242	4.714
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,*P<0.05。CAT:慢性阻塞性肺疾病评估测试;SGRQ:圣乔治呼吸问卷;6MWT:6min步行距离。

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC(L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	2.21±0.32	2.87±0.43*	1.52±0.31	1.81±0.35*	54.34±5.77	61.23±5.72*
试验组	39	2.22±0.29	3.35±0.49*	1.53±0.29	2.23±0.33*	54.97±5.78	68.67±5.76*
t值		0.145	4.598	0.147	5.453	0.482	5.724
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,*P<0.05。FVC:用力肺活量;FEV₁:第1秒用力呼气容积;FEV₁/FVC:第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比。

表4 两组患者血清MMP-9、IL-8、IL-17水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	MMP-9		IL-8		IL-17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	202.39±82.53	170.98±42.90*	29.95±6.91	19.32±4.92*	92.78±8.31	64.76±8.49*
试验组	39	203.12±84.16	144.66±30.53*	29.96±6.87	10.57±4.31*	92.79±8.28	42.25±7.46*
t值		0.039	3.122	0.006	8.354	0.005	12.438
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,*P<0.05。MMP-9:基质金属蛋白酶-9;IL-8:白细胞介素-8;IL-17:白细胞介素-17。

统紊乱及遗传等因素有关,且该病虽为慢性疾病,但极易发展为急性加重期,进而严重威胁患者的生命健康与生活质量。目前临床上多采用布地奈德福莫特罗粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病肺疾病患者进行治疗,其通过雾化吸入后可快速到达靶向器官,发挥局部抗炎,增强内皮细胞、平滑肌细胞及溶酶体膜稳定性,抑制支气管上皮细胞增生的作用,可缓解患者气促、气喘、咳嗽及咳痰等临床症状,但部分患者可能对其产生依赖性,单一使用效果欠佳。

噻托溴铵是一种抗胆碱能支气管扩张药,可对大、中气道上M1、M3受体产生抑制作用,同时也具有降低支气管平滑肌张力,扩张支气管的作用,进而改善肺部过度充气症状,对呼吸功能明显缓解^[6]。此研究中,治疗后试验组患者临床总有效率、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC均高于对照组,CAT、SGRQ评分均低于对照组,且6MWT长于对照组,提示将噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗应用于慢性阻塞性肺疾病患者的治疗中,可改善肺功能,缓解患者临床症状,治疗效果较为显著。

相关研究显示,慢性阻塞性肺疾病的主要发病机制之一是机体内蛋白酶的失衡,其中蛋白酶MMP-9具有分解

弹性蛋白、胶原蛋白的作用,可导致肺弹性蛋白与肺表面活性的不可逆丧失,以致肺组织降解与沉积功能发生紊乱,其水平升高可加重患者病情^[7];同时,近年研究发现,炎症因子在慢性阻塞性肺疾病的发生、发展过程中发挥着重要作用,而IL-8、IL-17为临床常见炎症因子,其中IL-8属中性粒细胞活化趋化剂,可促进多种炎症介质释放,其水平与病情严重程度呈正相关关系^[8];IL-17可刺激粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等粒细胞刺激因子的产生,进而导致炎症反应的产生,加重患者病情^[9]。噻托溴铵可抑制机体内乙酰胆碱的胆碱能作用,且可选择性扩张支气管,进而调节内皮细胞功能;同时其可减轻黏膜水肿,抑制毛细血管通透性增加,减轻炎症反应对机体的刺激,且噻托溴铵具有阻断炎症介质分泌,抑制细胞内免疫功能紊乱的作用,进而有效抑制机体内炎症反应^[10]。此研究中,治疗后试验组患者血清MMP-9、IL-8和IL-17水平均低于对照组,提示噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂可降低慢性阻塞性肺疾病患者机体内血清MMP-9水平,缓解患者病情,同时可降低血清IL-8和IL-17水平,进而减轻机体内

利奈唑胺治疗广泛耐药肺结核患者的临床研究

郭晓红

(六盘水市第三人民医院结核科, 贵州 六盘水 553001)

摘要: **目的** 探讨利奈唑胺对广泛耐药肺结核患者炎性因子水平的影响与安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 1 月六盘水市第三人民医院收治的 60 例广泛耐药肺结核患者的临床资料, 依据治疗方法不同分为常规化疗组 (30 例) 和利奈唑胺组 (30 例)。常规化疗组患者采用常规化疗 [2HRZS(E)/4HR 方案 (其中 H、R、Z、S、E 分别为异烟肼片、利福平胶囊、吡嗪酰胺片、注射用硫酸链霉素、盐酸乙胺丁醇片)] 治疗, 利奈唑胺组患者在此基础上联合应用利奈唑胺治疗, 两组患者均治疗 4~10 个月, 并随访 1 年。比较两组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及临床疗效起效时间, 治疗前、治疗 1 个月后血清炎性因子水平的变化及治疗期间相关不良反应发生情况。**结果** 利奈唑胺组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及痰定量聚合酶链式反应 (PCR) 转阴、痰结核分枝杆菌转阴、抗酸染色涂片转阴时间均显著短于常规化疗组; 治疗 1 个月后两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著高于治疗前, 且利奈唑胺组显著高于常规化疗组; 血清白细胞介素-2 (IL-2) 水平均显著低于治疗前, 且利奈唑胺组显著低于常规化疗组 (均 $P < 0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药肺结核可调节血清 TNF- α 、IL-2 水平, 抑制患者炎症反应, 同时有效改善患者临床症状, 缩短痰菌转阴时间, 具有较好的临床疗效, 且安全性良好。

关键词: 广泛耐药肺结核; 利奈唑胺; 炎性因子

中图分类号: R521

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0040.04

广泛耐药肺结核是指结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外实验证实, 除对异烟肼、利福平同时耐药外, 还对氟喹诺酮类药物、三种二线抗结核药物, 包括卷曲霉素、卡那霉素及阿米卡星中的至少一种耐药, 耐多药结核病主要来源于复治失败或复治的慢性患者。目前尚缺乏有效的治疗药物, 广泛耐药肺结核患者病情进展速度快, 采

用常规化疗临床治疗效果欠佳, 预后较差。利奈唑胺属于一种恶唑烷酮类抗菌药物, 临床上多用于治疗耐万古霉素所致感染, 且取得了较好的效果^[1]。近年来, 相关研究表明, 利奈唑胺对耐药菌株的抗菌活性较为强大, 抗结核分枝杆菌作用良好^[2]。基于此, 本研究重点探讨了利奈唑胺对广泛耐药肺结核患者炎性因子水平的影响与安全性, 现

作者简介: 郭晓红, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 耐药结核。

炎症反应。

综上, 对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 可缓解临床症状, 改善呼吸功能, 且具有降低机体内炎性因子水平的作用, 治疗效果较为理想, 值得临床进一步推广与应用。

参考文献

[1] 区健民, 祝小林, 张强, 等. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂与氨茶碱片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病的疗效对比 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(4): 575-578.

[2] 刘颖, 薄晓霞, 张亚娟. 布地奈德福莫特罗、噻托溴铵、家庭无创正压通气对慢性阻塞性肺疾病患者影响的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1394-1397.

[3] 杨念念. 慢性阻塞性肺疾病防治指南 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2012: 234-236.

[4] 庞才双, 龙虹羽, 吴艳秋, 等. CAT 评分在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2173-2176.

[5] 陈浩, 王莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值 [J]. 安徽医学, 2014, 35(8): 1052-1054.

[6] 王万征, 安军. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效及相关血清标志物水平的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(5): 358-360.

[7] 王艳, 史玉红, 李圣, 等. 沙美特罗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者血清 MMP-2、MMP-9 及 IL-8 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 145-147, 165.

[8] 史东明, 赵德军, 王霞, 等. 噻托溴铵粉吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病患者炎性因子水平的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(6): 410-414.

[9] 余霓雯, 王玉婷. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- β 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 183-186.

[10] 张龙, 许伟, 黄崇健. 沙丁胺醇与噻托溴铵联合治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和呼吸动力学的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(1): 37-41.