

# 小剂量红霉素与布地奈德福莫特罗气雾剂 对支气管扩张症患者的临床应用

张伟龙

(响水县人民医院呼吸内科, 江苏 盐城 224600)

**【摘要】目的** 探究小剂量红霉素与布地奈德福莫特罗气雾剂对支气管扩张症患者肺功能及血清  $\alpha$  防御素 1-3 (HNP1-3)、基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 水平的影响。**方法** 选取 2021 年 8 月至 2022 年 3 月响水县人民医院收治的 50 例支气管扩张症患者, 使用随机数字表法分为两组, 均进行化痰、止咳、抗感染、平喘等常规对症治疗, 对照组 (25 例) 患者在常规治疗的基础上联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗, 观察组 (25 例) 患者在对照组的基础上接受小剂量红霉素治疗, 均治疗 6 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后肺功能及血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平。**结果** 与对照组比, 观察组患者临床治疗总有效率升高; 与治疗前比, 两组患者治疗后肺活量 (VC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、每分钟最大通气量 (MVV) 水平均升高, 且观察组高于对照组; 血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平均降低, 且观察组低于对照组 (均  $P<0.05$ )。**结论** 小剂量红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗支气管扩张症患者, 能有效减轻炎症反应, 改善肺功能, 提高治疗效果。

**【关键词】** 支气管扩张症; 红霉素; 布地奈德福莫特罗气雾剂; 肺功能; 炎症因子

**【中图分类号】** R562.2+2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.06.0136.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.06.044

支气管扩张症是一种慢性呼吸系统疾病, 多由于感染或非感染因素引起, 引起支气管反复损伤和阻塞, 破坏气管壁结构, 使支气管发生异常和持久性扩张。慢性咳嗽、反复咳血、黏液脓性或脓性痰等是支气管扩张症患者的主要临床表现, 会导致患者肺功能衰退, 损害其生命健康。目前临床多采用  $\beta_2$  受体激动素、糖皮质激素、抗生素等药物进行联合治疗, 布地奈德福莫特罗气雾剂属于复方制剂, 包含  $\beta_2$  受体激动素和糖皮质激素, 可以缓解患者胸闷、气急等临床症状, 但支气管扩张症患者因呼吸道细菌定植, 长期吸入糖皮质激素会增加患者罹患肺炎的风险, 因此需要配合抗生素辅助治疗<sup>[1]</sup>。红霉素是较为常见的一种抗生素, 属于大环内酯类药物, 相关研究指出, 对支气管扩张症患者采用小剂量红霉素进行治疗, 可有效预防支气管扩张反复发作, 其抗菌、消炎作用显著<sup>[2]</sup>。基于此, 本研究旨在探讨小剂量红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂对支气管扩张症患者肺功能及血清  $\alpha$  防御素 1-3 (HNP1-3)、基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 8 月至 2022 年 3 月响水县人民医院收治的 50 例支气管扩张症患者, 按照随机数字表法分为两组。对照组 (25 例) 患者中男性 14 例, 女

性 11 例; 年龄 21~66 岁, 平均 (46.59±3.84) 岁; 病程 2~10 年, 平均 (4.72±1.85) 年; BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (25.17±1.84) kg/m<sup>2</sup>; 病变表现: 柱状 11 例、囊状 9 例、静脉曲张状 5 例。观察组 (25 例) 患者中男性 15 例, 女性 10 例; 年龄 22~67 岁, 平均 (47.03±3.96) 岁; BMI 18~31 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (25.63±1.65) kg/m<sup>2</sup>; 病程 1~11 年, 平均 (4.92±1.89) 年; 病变表现: 柱状 12 例、囊状 9 例、静脉曲张状 4 例。两组患者性别、年龄、病程、BMI、病变表现比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可比。纳入标准: 符合《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》<sup>[3]</sup> 中的相关诊断标准者; 不存在百日咳、慢性支气管炎、肺结核等慢性咳嗽史者; 近 3 个月未使用过糖皮质激素药物、大环内酯类抗生素药物者; 经肺部 X 线检查显示肺部纹理明显粗乱且增多, 经胸部高分辨率 CT (HRCT) 可见明确病变部位者等。排除标准: 对本次研究所用药物既往存在过敏现象者; 合并严重心、脑血管疾病者; 存在意识障碍者; 心、肝、肾功能障碍者; 合并恶性肿瘤者; 肺部疾病急性发作或急剧恶化者等。患者均签署知情同意书, 且本研究已经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 入院后患者接受化痰、平喘、抗感染、止咳等常规对症支持治疗, 对照组患者使用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (AstraZeneca AB, 注册证号 H20140457,

作者简介: 张伟龙, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科。

规格：120 吸 / 支，每吸含布地奈德 160 μg 和富马酸福莫特罗 4.5 μg) 雾化吸入治疗，1 吸 / 次，2 次 / d。观察组患者在对照组的基础上接受小剂量红霉素片（河南九势制药股份有限公司，国药准字 H20066605，规格：0.125 g / 片）口服治疗，0.25 g / 次，2 次 / d。两组均持续治疗 6 个月。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。参照《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》<sup>[3]</sup> 中的疗效判定标准，其中显效：咳嗽、呼吸困难、胸闷、气喘等临床症状完全消失，患者可进行正常工作，经胸部 HRCT 检查显示肺部炎症阴影完全消失；有效：咳嗽、呼吸困难、胸闷、气喘等临床症状均缓解，可进行简单的工作，经胸部 HRCT 检查显示肺部炎症阴影缩小；无效：临床症状未消失，还不能工作，经胸部 HRCT 检查显示肺部炎症阴影无变化甚至扩大。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。②肺功能指标。采用肺功能检测仪（北京芯瑞康科技有限公司，型号：AS-407）检测两组患者治疗前后肺活量（VC）、第 1 秒用力呼气容积（FEV<sub>1</sub>）、每分钟最大通气量（MVV）水平，并进行比较。③炎症因子水平。采集治疗前后患者 3 mL 静脉血离心分离血清，离心半径 3 cm，转速 3 500 r/min，时间 10 min，采用酶联免疫吸附实验法检测血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析，计数资料（临床总有效率）以 [例 (%)] 表示，采用  $\chi^2$  检验；经 S-W 检验计量资料（VC、FEV<sub>1</sub>、MVV，血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平）符合正态分布且方差齐，以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，行 *t* 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗后对照组患者临床总有效率为 68.00%，观察组为 96.00%，观察组高于对照组，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	25	8(32.00)	9(36.00)	8(32.00)	17(68.00)
观察组	25	11(44.00)	13(52.00)	1(4.00)	24(96.00)
$\chi^2$ 值					4.878
<i>P</i> 值					<0.05

**2.2 两组患者肺功能指标比较** 与治疗前比，两组患者治疗后 VC、FEV<sub>1</sub>、MVV 水平均升高，且治疗后观察组高于对照组，差异均有统计学意义（均 *P* < 0.05），见表 2。

**2.3 两组患者炎症因子水平比较** 与治疗前比，两组患者治疗后血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平均降低，且治疗后观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 *P* < 0.05），见表 3。

3 讨论

支气管扩张症是常见的呼吸道疾病，患者支气管壁已毁损，呈现不可逆的扩张变形，往往伴有肺组织慢性炎症。据 2017 年相关报道显示，结合目前国内人口数量推算，现已有 1 000~2 000 万支气管扩张症患者，患病率较高<sup>[4]</sup>。支气管扩张症对患者的影响是多方面的，可表现出咳嗽、咳痰、反复细菌感染、疲倦、体质量下降等症状，并导致气道和肺结构受慢性炎症反应破坏，增加呼吸道细菌和病毒感染风险，甚至出现肺功能损害等，对生活质量造成不利影响。布地奈德福莫特罗气雾剂是一种复方制剂，其中布

表 2 两组患者肺功能指标水平比较 (L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VC		FEV <sub>1</sub>		MVV(L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	1.92±0.57	2.28±0.39*	1.85±0.44	2.17±0.35*	75.27±9.51	82.75±7.92*
观察组	25	1.89±0.55	2.69±0.41*	1.82±0.42	2.48±0.31*	74.83±9.47	90.18±7.43*
<i>t</i> 值		0.189	3.623	0.247	3.315	0.164	3.421
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\**P* < 0.05。VC：肺活量；FEV<sub>1</sub>：第 1 秒用力呼气容积；MVV：每分钟最大通气量。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HNP1-3(ng/L)		MMP-9(μg/L)		MCP-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	129.36±11.29	53.52±8.86*	70.63±8.04	49.32±6.69*	149.83±17.72	96.91±8.49*
观察组	25	129.57±11.35	44.76±8.26*	70.24±7.79	42.53±6.74*	150.36±17.35	88.54±8.63*
<i>t</i> 值		0.066	3.616	0.174	3.575	0.107	3.457
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\**P* < 0.05。HNP-1：α 防御素 1-3；MMP-9：基质金属蛋白酶 -9；MCP-1：单核细胞趋化蛋白 -1。

地奈德可通过与细胞质内激素受体竞争性结合,发挥抗炎作用;福莫特罗可加快清除黏液纤毛,达到减轻平滑肌收缩的目的,可良好控制疾病进展。但单一长期使用吸入布地奈德福莫特罗气雾剂治疗,容易引起激素依赖性,造成内肾上腺储备功能受损,影响治疗效果,需与其他药物联合使用<sup>[5]</sup>。

支气管扩张症患者在多种因素诱发下会出现支气管不可逆性扩张,发生反复性化脓性感染,导致肺通气功能呈进行性下降,使 VC、FEV<sub>1</sub>、MVV 水平降低,造成肺功能损伤。支气管扩张症常见的病菌为铜绿假单胞杆菌,其耐药性强,使用常规抗生素难以清除,而红霉素具有抗菌谱广泛的优势,是新一代大环类脂类抗生素,可抑制细菌蛋白质的合成,达到抗菌效果,有效根除支气管扩张症患者体内铜绿假单胞杆菌,延缓病情发展<sup>[6]</sup>。同时红霉素可以有效杀灭气道中病原菌,改善肺部气道微环境,恢复肺部通气功能;此外,还可以通过减轻气道炎症反应及对中性粒细胞的抑制作用,使杀伤细胞活性增加,形成保护作用,减少上皮细胞膜磷脂受损和对气道纤毛的不良影响,继而减少气道黏膜黏液异常分泌,减轻黏液对气道的堵塞,促使痰液清除,有效改善肺功能<sup>[7]</sup>。与使用大剂量红霉素治疗支气管扩张症相比,小剂量红霉素会避免因剂量过大、使用周期过长引起的肝脏损害。在红霉素的基础上配合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗,可以维持改善后的支气管扩张状态,进一步确保肺部呼吸道通畅,更好地促进患者临床症状的恢复。本研究通过对比患者临床疗效和肺功能发现,观察组患者临床总有效率高于对照组,VC、FEV<sub>1</sub>、MVV 水平低于对照组,提示小剂量红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗支气管扩张症患者,可改善肺功能,提高临床治疗效果。

在支气管扩张症病情的进展过程中,炎症细胞会使大量炎症因子释放,损伤支气管黏膜上皮细胞,其中 MMP-9 由中性粒细胞合成释放,于支气管壁聚集增多;HNP1-3 具有细胞毒性,会破坏肺部上皮细胞层,增加黏液分泌;MCP-1 可发挥激活淋巴细胞、单核细胞的作用,之后将细胞聚集支气管扩张症患者炎症部位,上述因子水平升高表示患者炎症反应加重,病情恶化<sup>[8]</sup>。小剂量红霉素可以与细菌核糖体的 50 s 亚基、细菌核蛋白体的 30 s 亚基、细菌核蛋白体的 70 s 亚基始动复合物相结合,阻碍细菌蛋白质合成过程中的肽链延伸,抑制肽酰基转移酶,导致细菌蛋白质无法合成,继而发挥抗菌消炎作用<sup>[9]</sup>。同时,支气管扩张症患者服用小剂量红霉素后,药物主要在机体体液和组织中分布,可加强免疫协同作用,有效控制炎症反应,减少和避免因炎症反应引起的支气管管壁增厚现象,在延缓病情进展的同时,可以减轻炎症反应对气道的

刺激,下调 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平<sup>[10]</sup>。本研究对比分析了 3 项与疾病相关的炎症因子发现,与对照组比,观察组患者血清 HNP1-3、MMP-9、MCP-1 水平降低,提示小剂量红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗支气管扩张症患者,可减轻炎症反应,促使病情转归。虽然运用红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗支气管扩张症有诸多优势,但在临床实际应用时需要特别注意红霉素的用药剂量、用药频率及服药周期等,以减少不良反应的发生。

综上,小剂量红霉素联合布地奈德福莫特罗气雾剂治疗支气管扩张症患者,可以有效减轻其炎症反应,改善肺功能,提高治疗效果。但本研究收集样本量较少,且未能进行长时间随访观察,为进一步确保研究结果真实性,需要进一步收集更多研究样本,延长随访时间,为两种药物联合治疗支气管扩张症疾病提供更有价值的参考依据。

## 参考文献

- [1] 胡明乐,宋斌,刘颖,等.布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合孟鲁斯特对支气管哮喘急性发作期患者肺功能及血清细胞因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(16): 3113-3116,3133.
- [2] 刘梅梅,高仑.沙美特罗氟替卡松联合小剂量红霉素治疗支气管扩张症的临床疗效及肺功能的影响研究[J].贵州医药,2022,46(5): 755-756.
- [3] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4): 311-321.
- [4] 陈荣昌,关伟杰,钟南山.支气管扩张症:需要更多的关注和研究[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(1): 5-7.
- [5] 王岸,韩力,宋敏.布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合常规治疗稳定期支气管扩张症患者的疗效及对炎症因子和 CAT 评分的影响[J].中国药师,2018,21(7): 1210-1213.
- [6] 崔学荣.长期口服小剂量红霉素治疗支气管扩张症稳定期患者的疗效[J].医疗装备,2017,30(21): 133-134.
- [7] 沙正凯,张祥杰,翟成凯.长期吸入沙美特罗/氟替卡松联合小剂量红霉素对支气管扩张症的疗效观察[J].中国现代药物应用,2016,10(14): 176-177.
- [8] 田艳艳,严廷巍,李景莉,等.清肺消痈方联合盐酸氨溴索治疗支气管扩张症的效果及对患者 MCP-1、MMP-9 的影响[J].四川中医,2021,39(12): 84-87.
- [9] 罗志兵,刘庆华.不同药物吸入方案对 COPD 并支气管扩张症效果[J].青岛大学医学院学报,2022,58(1): 123-126.
- [10] 彭军,林常青.小剂量红霉素对支气管扩张症患者稳定期诱导痰炎症因子水平的影响[J].包头医学院学报,2019,35(5): 36-37.