

美特罗替卡松联合孟鲁司特对哮喘患者部分肺功能及血清炎症因子的影响\*

朱正传<sup>1</sup>, 何迎春<sup>2\*\*</sup>

(1. 莒南县人民医院, 山东 临沂 276600; 2. 浙江中医药大学附属广兴医院, 浙江 杭州 310007)

**[摘要]** **目的:** 探讨沙美特罗替卡松联合孟鲁司特对哮喘的机制。**方法:** 186例哮喘患者均分为对照组和观察组, 对照组给予美特罗替卡松治疗, 观察组给予美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗; 分别于治疗前及治疗24周时, 采用肺功能测试系统检测2组患者用力肺活量(FVC)、1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、计算FEV<sub>1</sub>/FVC比值, 采用双抗体夹心酶联免疫法检测2组患者空腹血清白介素-4(IL-4)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )水平; 分别于治疗前、治疗12周及治疗24周时, 采用流式细胞术检测2组患者空腹静脉血T调节性T(Treg)细胞、辅助性T细胞(Th17)细胞百分比, 记录2组患者不良反应及治疗24周时的治疗效果。**结果:** 治疗前, 2组患者FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、IL-4、IFN- $\gamma$ 、Treg、Th17比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗24周时, 观察组患者FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC均高于对照组( $P < 0.05$ ), IL-4水平高于对照组, IFN- $\gamma$ 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗12周、24周时, 2组患者Treg细胞比例均明显提高, Th17细胞比例均明显降低( $P < 0.05$ ); 观察组治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ), 不良反应发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:** 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特对哮喘疗效明确, 其机制可能与抑制炎症反应、改善肺功能及调节机体免疫功能有关。

**[关键词]** 哮喘; 白介素4;  $\gamma$ 干扰素; 免疫功能; 肺功能

**[中图分类号]** R543.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)11-1357-04

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.11.025

Efficacy and Mechanism of Fluticasone/Salmeterol Combined with Montelukast on Partial Lung Function and Serum Inflammatory Factors in Asthma Patients

ZHU Zhengchuan<sup>1</sup>, HE Yingchun<sup>2</sup>

(1. The People's Hospital of Junan, Linyi 276600, Shandong, China; 2. Guangxing Hospital

Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, Zhejiang)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical effect of fluticasone/salmeterol combined with montelukast on asthma. **Methods:** 186 asthma patients were divided into the control group (fluticasone/salmeterol treatment) and the observation group (fluticasone/salmeterol combined with montelukast treatment). Before treatment and at 24 weeks of treatment, JAEGER Pulmonary Function Testing (PFT) was used to measure FVC, FEV<sub>1</sub>, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio; the double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect fasting serum interleukin 4 (IL-4) and  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ) in two groups. Before treatment and at 12 and 24 weeks of treatment, flow cytometry was used to detect fasting venous blood Treg and Th17 in two groups to record their adverse reactions and the therapeutic effect at 24 weeks of treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, IL-4, IFN- $\gamma$ , Treg and Th17 between the two groups ( $P > 0.05$ ). At 24 weeks of treatment, FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC were higher in the observation group

\*[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目(2015ZA163)

\*\* 通信作者 E-mail: 625545510@qq.com

网络出版时间: 2018-11-15 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181115.2127.023.html>

than in the control group ( $P < 0.05$ ); IL-4 level was higher and IFN- $\gamma$  was lower in the observation group ( $P < 0.05$ ). At 12 weeks and 24 weeks of treatment, Treg was significantly increased in both groups, while Th17 was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the incidence of adverse reactions was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** fluticasone/salmeterol combined with montelukast have a clear effect on asthma, and its mechanism may be related to inhibiting inflammation, improving lung function and regulating immune function.

[**Key words**] asthma; interleukin-4;  $\gamma$ -interferon; immune function; pulmonary function

哮喘是一种常见的炎症性疾病,以可逆性气道阻塞、气道高反应性及气道重塑为主要特征,临床主要表现为气急、胸闷及喘息等<sup>[1]</sup>。研究发现,气道炎症反应、调节性 T (Treg) 细胞、辅助性 T 细胞 (Th17) 失衡均与哮喘的发生、发展存在密切关系<sup>[2]</sup>,有效地控制炎症因子水平、改善免疫功能,可改善哮喘患者的临床症状,提高治疗效果<sup>[3]</sup>。目前,临床主要选用  $\beta$ -受体阻滞剂以及糖皮质激素吸入方式治疗哮喘,并取得较好效果,但也存在糖皮质激素无法有效抑制半胱氨酸白三烯合成及释放的问题<sup>[4-5]</sup>。孟鲁司特为一种半胱氨酸白三烯受体拮抗剂,可选择性对气道平滑肌中白三烯活性产生有效抑制,进而抑制气道炎症反应,使哮喘患者症状得到有效缓解<sup>[6]</sup>。本研究采用常规长效  $\beta_2$  受体激动剂沙美特罗联合半胱氨酸白三烯受体拮抗剂孟鲁司特对 93 例哮喘患者进行治疗,取得良好效果,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2016 年 1 月~2017 年 1 月入院的哮喘患者 186 例,按随机数字法将患者分为对照组 ( $n = 93$ ) 及观察组 ( $n = 93$ )。哮喘纳入标准:(1)符合支气管哮喘临床诊断标准<sup>[6]</sup>,且经相关检查及症状观察确诊;(2)自愿参与本研究,签署知情同意书;(3)无研究中所用药物过敏史。排除伴有脑、心、肝等重要器官功能不全及糖尿病肾病患者,排除最近 30 d 内使用过可能对研究结果产生影响的免疫抑制剂或免疫调节剂患者。观察组患者男 57 例、女 36 例,21~57 岁、平均  $(36.5 \pm 4.3)$  岁,病程 1~17 年、平均  $(8.9 \pm 1.1)$  年;对照组患者男 55 例、女 38 例,22~58 岁、平均  $(37.2 \pm 4.1)$  岁,病程 1~16 年、平均  $(8.7 \pm 1.4)$  年;2 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。该研

究获得医院伦理委员会批准,家属或病人知情同意参与本次研究。

### 1.2 方法

患者入院时均先给予常规吸氧、止咳、抗感染、平喘等对症治疗,对照组患者给予沙美特罗替卡松 (法国 Glaxo Operations UK Limited 生产,商品名舒利迭,注册证号 H20150325,含沙美特罗 50  $\mu\text{g}$ 、丙酸氟替卡松 250  $\mu\text{g}$ ) 治疗,吸入 2 次/d,1 吸/次。治疗过程中,定期对患者病情进行评估,使药物保持最佳剂量,并将药量调整至维持有效控制症状的最小剂量。观察组患者在对照组治疗的基础上再给予孟鲁司特钠片 (山东鲁南贝特制药生产,商品名鲁南/平奇,国药准字 H20083372) 治疗,口服药物 1 次/d,10 mg/次。2 组患者均持续接受治疗,疗程 24 周。

### 1.3 观察指标

分别于治疗前及治疗 24 周时,采用德国耶格肺功能测试系统检测并计算 2 组患者肺功能指标:用力肺活量 (FVC)、1 秒用力呼气容积 ( $\text{FEV}_1$ )、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  比值;采用双抗体夹心酶联免疫法检测 2 组患者空腹血清 IFN- $\gamma$  及 IL-4 水平;分别于治疗前、治疗 12 周及治疗 24 周时,采用流式细胞术测定 2 组患者空腹静脉血 Treg、Th17 细胞;记录 2 组患者不良反应及治疗 24 周时的治疗效果。疗效评估参考文献[7]:患者咳嗽、气喘等症状均消失,呼吸保持平稳为显效;患者临床症状明显好转,呼吸状况明显改善为有效;患者临床症状、呼吸状况均无好转,甚至进一步加重为无效;有效率、显效率之和为总有效率。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量数据采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,数据比较采用  $t$  检验;计数数据采用率 (%) 表示,数据比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标及血清炎症因子水平

治疗前,2 组患者 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、血清

IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平比较,差异无统计学意义( $t = 0.518、0.345、0.866、1.833、1.975, P > 0.05$ )。治疗 24 周时,观察组患者 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均高于对照组,血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗前及治疗 24 周时 2 组患者的肺功能指标及血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗后 24 周
肺功能				
FEV <sub>1</sub> % 预计值	66.46 $\pm$ 4.32	80.39 $\pm$ 4.34 <sup>(1)</sup>	65.83 $\pm$ 5.26	88.97 $\pm$ 8.46 <sup>(1)(2)</sup>
FVC(L)	1.50 $\pm$ 0.41	1.62 $\pm$ 0.38 <sup>(1)</sup>	1.52 $\pm$ 0.38	1.92 $\pm$ 0.47 <sup>(1)(2)</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	60.34 $\pm$ 5.26	84.13 $\pm$ 3.26 <sup>(1)</sup>	61.26 $\pm$ 4.17	88.26 $\pm$ 3.53 <sup>(1)(2)</sup>
炎症因子				
IL-4(ng/L)	55.13 $\pm$ 4.29	38.84 $\pm$ 6.47 <sup>(1)</sup>	56.72 $\pm$ 4.38	30.25 $\pm$ 3.62 <sup>(1)(2)</sup>
IFN- $\gamma$ (ng/L)	21.42 $\pm$ 3.63	31.20 $\pm$ 5.35 <sup>(1)</sup>	22.26 $\pm$ 2.52	25.10 $\pm$ 3.28 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup>与同组治疗前比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

2.2 Treg、Th17 细胞水平

治疗前,两组患者外周血 Treg、Th17 细胞水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周及 24 周时,2 组患者 Treg 细胞比例均明显升高,Th17

均细胞比例均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 24 周时变化明显大于治疗 12 周时,观察组变化明显大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗前后 2 组患者外周血 Treg、Th17 细胞水平(%)

时间	对照组		观察组	
	Treg	Th17	Treg	Th17
治疗前	1.38 $\pm$ 0.17	0.92 $\pm$ 0.04	1.37 $\pm$ 0.19	0.90 $\pm$ 0.09
治疗 12 周	1.51 $\pm$ 0.10 <sup>(1)</sup>	0.79 $\pm$ 0.02 <sup>(1)</sup>	2.22 $\pm$ 0.152 <sup>(1)(2)</sup>	0.52 $\pm$ 0.01 <sup>(1)(2)</sup>
治疗 24 周	1.83 $\pm$ 0.16 <sup>(1)(3)</sup>	0.63 $\pm$ 0.01 <sup>(1)(3)</sup>	2.48 $\pm$ 0.14 <sup>(1)(2)</sup>	0.31 $\pm$ 0.01 <sup>(1)(2)(3)</sup>

<sup>(1)</sup>与同组治疗前比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$ ;<sup>(3)</sup>与同组治疗后 12 周比较, $P < 0.05$

2.3 治疗效果及不良反应

治疗 24 周时,观察组患者总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );见表 3。治疗 24 周时,对照组患者发生咽部不适 13 例、占 13.98%,声音嘶哑 10 例、占 10.75%;观察组患者发生咽部不适 2 例、占 2.15%,声音嘶哑 10 例、占 2.15%;对照组患者不良反应总发生率(24.73%)高于观察组(4.30%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 治疗 24 周时 2 组患者的治疗效果( $n, \%$ )

Tab.3 Therapeutic effect of two groups at 24 weeks of treatment				
疗效	对照组	观察组	$\chi^2$	$P$
显效	42(45.16)	65(69.89)	22.919	0.000
有效	26(27.96)	26(27.96)		
无效	25(26.88)	2(2.15)		
总有效	68(73.12)	91(97.85) <sup>(1)</sup>		

<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

使患者症状得到有效缓解<sup>[8]</sup>。目前,临床上尚无治疗哮喘的特效药。本研究在常规内科治疗基础上给予哮喘患者沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗,在炎症反应控制、肺功能改善、免疫功能调节及安全性等方面均取得良好效果。有研究证实,气道炎症反应与哮喘的发生、进展均存在密切观察,部

3 讨论

支气管哮喘可简称为哮喘,是呼吸内科临床治疗中一种常见病。该病较易复发,彻底根治难度大。给予激素治疗无效患者白三烯调节剂治疗,可

分研究者指出,气道高反应性的发生与 Th1 细胞受抑制、Th2 细胞功能亢进存在相关性<sup>[9-10]</sup>。Th17 为介导炎症反应一种重要细胞,其分泌的细胞因子为 IL-17、IL-6 等,同时还可对 TNF- $\gamma$ 、IL-4 等炎症因子的表达产生诱导作用。有学者发现,哮喘患者血清 Th17 表达明显高于健康者<sup>[11-12]</sup>。IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的降低对哮喘患者临床症状的改善、治疗效果的提高均具有重要意义。沙美特罗为长效  $\beta_2$  受体激动剂,具有良好支气管扩张、抗炎等作用<sup>[13]</sup>。孟鲁司特为一种半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,且具有最强的特异性,可选择性对气道平滑肌中白三烯活性产生有效抑制,进而抑制气道炎症反应,使哮喘患者症状得到有效缓解<sup>[6]</sup>。本研究同时给予观察组患者 2 种药物治疗后,患者 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平均低于对照组,同时,该组患者治疗后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均明显高于对照组。提示孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗哮喘,可使患者机体炎症反应得到有效控制,促进患者肺功能得到更大程度改善。邓俊等<sup>[14]</sup>研究结果显示,与单独使用一种药物比较,沙美特罗替卡松、孟鲁司特两种药物同时应用于哮喘患者临床治疗表现出显著优势,与本次研究研究结果保持一致性。

Treg 细胞可对机体免疫功能进行调节,其分泌因子主要为 TGF、IL-10 等,具有抑制炎症反应、抗炎作用<sup>[15]</sup>。有研究表明,Treg、Th17 二者产生相互抑制作用,二者失衡可导致局部或全身免疫应答反应发生<sup>[16-17]</sup>。近年来,有学者认为 Treg、Th17 失衡使导致哮喘发生的关键性原因<sup>[18-19]</sup>。本研究给予观察组患者孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗 12 周、24 周后,该组 Th17 水平分别均明显低于对照组,观察组 Treg 明显高于对照组。该研究结果表明,治疗后观察组患者 Th17、Treg 失衡状态得到更大程度调节。Th17 减少,Treg 增加,进而对机体炎症反应产生有效抑制,使患者机体免疫功能有效改善,使患者病情得到更大程度控制<sup>[20]</sup>。观察组治疗总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组。该结果也表明给予观察组发的治疗方案可显著提高哮喘治疗总体疗效,同时又不会增加药物毒副作用,表现出较高安全性。

综上所述,选用孟鲁司特联合沙美特罗替卡松方案治疗哮喘,可有效提高抗炎效果,可使患者肺功能、免疫功能得到更大程度改善,获得更理想的总疗效及安全性。

## 4 参考文献

- [1] 张冉,田庆秀,余丽君. 支气管哮喘患者吸入糖皮质激素治疗依从性的研究[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(1): 42-43.
- [2] 魏延,李东升,刘建军,等. 孟鲁司特联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1100-1101.
- [3] 谢凡,胡克. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘疗效的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(3): 349-350.
- [4] 徐哲,石平,曾茹,等. 舒利迭气雾剂吸入及氟替卡松气雾剂吸入联合孟鲁司特口服治疗哮喘对比观察[J]. 山东医药, 2017, 57(11): 80-81.
- [5] 刘璐,王贵佐,韩冬,等. 阿奇霉素治疗支气管哮喘疗效及安全性的系统评价[J]. 南方医科大学学报, 2014, 35(1): 83-84.
- [6] 李秀存,何丽霞,吴赛春,等. 化痰活血方对哮喘小鼠肺泡灌洗液中 IL-5、IL-10、TGF- $\beta_1$  和 MUC5AC 的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 2846-2847.
- [7] 李小娟,廉富,孙增涛,等. 补肺颗粒治疗支气管哮喘缓解期患者 33 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 128-129.
- [8] 王东,杨欣燐,田琳娟,等. 苏黄止咳汤对咳嗽变异性哮喘患者 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 164-165.
- [9] 李丽蕊,齐佳华,崔紫阳,等. 孟鲁司特对老年支气管哮喘合并 OSAHS 患者呼出气一氧化氮及炎症因子的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(20): 1589-1590.
- [10] 秦琼,宋伟华,雷伟,等. 不同规格布地奈德/福莫特罗吸入剂治疗哮喘的经济学与装置依从性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24): 2202-2203.
- [11] 王传海,李承红. 舒利迭与孟鲁司特联用对咳嗽变异性哮喘患者的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 36(1): 50-51.
- [12] 左扬松,王平,沈文沂. 罗氟司特对重度支气管哮喘患者 IL-23/Th17 轴和肺功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(11): 811-812.
- [13] 王利玲,吴强鹏,程黎. 抗菌肽 LL-37 激活嗜酸性粒细胞释放炎症递质对哮喘的发病机制研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(1): 70-71.
- [14] 邓俊,杨艳,梁宇佳,等. 孟鲁司特对哮喘大鼠气道炎症的调控作用及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 34-35.

(下转第 1364 页)