

• 论 著 •

布地奈德联合噻托溴铵治疗对 ACOS 患者肺功能、免疫功能和炎性因子的影响

刘 莉,张红梅[△],韩 雪,陈国强,王志华
(邯郸市第一医院急诊科,河北邯郸 056001)

摘 要:**目的** 探讨布地奈德联合噻托溴铵治疗对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)患者肺功能、免疫功能和炎性因子的影响。**方法** 将 2015 年 6 月至 2018 年 6 月该院收治的 ACOS 患者 132 例纳入研究,随机分为研究组和对照组各 66 例,两组均给予吸氧、减轻运动负荷等常规治疗,以及布地奈德雾化吸入治疗。研究组加用噻托溴铵干粉胶囊治疗。比较两组患者治疗前后的肺功能指标、免疫功能指标、炎性因子指标及哮喘控制测试量表(ACT)、慢性阻塞性肺疾病自我评估测试问卷(CAT)评分和急性发作/加重频次变化情况,治疗后的临床疗效及不良反应情况。**结果** 治疗后,研究组有效率为 92.42%,高于对照组的 77.27%,差异有统计学意义($\chi^2=5.893, P=0.015$);研究组肺功能指标中,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、吸气分数(IC/TLC)、峰值流速(PEF)均高于对照组,残气量/肺总量(RV/TLC)、呼出气氧化亚氮(FeNO)低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别为 4.785、2.668、16.976、12.889、16.071、12.889、10.181、6.186, $P<0.05$),免疫功能 Th1、Th2 细胞百分比、Th1/Th2 比值、CD3⁺细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组,IgE 低于对照组,差异有统计学意义(t 分别为 14.437、2.527、13.787、7.635、9.717、12.539, $P<0.05$),炎性因子白细胞介素 17(IL-17)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-4、IL-6 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均低于对照组,差异有统计学意义(t 分别为 2.101、4.743、18.023、5.496、6.915, $P<0.05$),ACT 评分高于对照组,CAT 评分及急性发作/加重频次低于对照组(t 分别为 8.664、8.700、14.271, $P<0.05$)。两组治疗过程中的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 布地奈德联合噻托溴铵治疗 ACOS 患者安全有效,可明显缓解患者临床症状、改善肺功能,提高患者免疫功能,降低炎性因子水平。

关键词:布地奈德; 噻托溴铵; 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征; 肺功能; 免疫功能; 炎性因子
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.026 **中图法分类号:**R446.62
文章编号:1673-4130(2020)05-0624-06 **文献标识码:**A

The effects of budesonide combined with tiotropium on lung function, immune function and inflammatory factors in patients with ACOS

LIU Li, ZHANG Hongmei[△], HAN Xue, CHEN Guoqiang, WANG Zhihua

(Department of Emergency, The First Hospital of Handan City, Handan, Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of budesonide combined with tiotropium on lung function, immune function and inflammatory factors in patients with asthma COPD overlap syndrome(ACOS). **Methods** A total of 132 patients with ACOS admitted to the hospital from June 2015 to June 2018 were enrolled in the study. The randomized digital method was used to divide those people into study group and control group, 66 cases for each group. Conventional treatments such as oxygen inhalation and exercise-reducing exercise were given to both groups. In addition to that, the study group was supplemented with tiotropium bromide dry powder capsule. The indicators of lung function, immune function, and inflammatory factors, the frequency of asthma control test (ACT), COPD assessment test (CAT) score and the frequency of acute exacerbation/aggregation were compared between the two groups before and after treatment. The clinical efficacy and adverse reactions after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the study group was 92.42%, which was higher than that of the control group (77.27%). The difference was statistically significant($\chi^2=5.893, P=0.015$). The lung function indicators of the study group, such as FEV1, FVC, FEV1/

作者简介:刘莉,女,副主任医师,主要从事临床内科方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhanghmwjch@163.com。
本文引用格式:刘莉,张红梅,韩雪,等.布地奈德联合噻托溴铵治疗对 ACOS 患者肺功能、免疫功能和炎性因子的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(5):624-628.

FVC,DLCO,IC/TLC and PEF were higher than those of the control group,and the RV/TLC and FeNO were lower than the control group. The difference was statistically significant ($t=4.785,2.668,16.976,12.889,16.071,12.889,10.181,6.186,P<0.05$). The immune function indicators such as the percentage of Th1,Th2 cells,and Th1/Th2 ratio,the percentage of $CD3^{+}$ cells,and $CD4^{+}/CD8^{+}$ ratio of the study group were higher than those of the control group,and IgE was lower than the control group. The difference was statistically significant ($t=14.437,2.527,13.787,7.635,9.617,12.539,P<0.05$),the levels of inflammatory factors,such as IL-17,hs-CRP,IL-4,IL-6 and TNF- α were lower than those of the control group,and the difference was statistically significant ($t=2.101,4.743,18.023,5.496,6.915,P<0.05$),ACT,CAT score and frequency of acute onset/emphasis were lower than the control group ($t=8.664,8.70,14.271,P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Budesonide combined with tiotropium is safe and effective in the treatment of ACOS,which can significantly alleviate clinical symptoms,improve lung function and immune function,and reduce inflammatory factors.

Key words:budesonide; tiotropium bromide; asthma COPD overlap syndrome; pulmonary function; immune function; inflammatory factors

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上常见的以气道炎症和气流受限为特征的慢性疾病。哮喘的典型特征是可逆性气流受限,而 COPD 的特征主要是不可逆的气流受限^[1]。然而,这两种疾病之间可能存在重叠,同时具备哮喘和 COPD 的特征时,可界定为哮喘-COPD 重叠综合征(ACOS)^[2]。ACOS 发病人群以老年人为主,其发病机制可能与机体免疫功能降低后患者肺部感染风险增加继发肺功能下降有关,而支气管哮喘及 COPD 均可激发全身炎性反应,进一步加重 ACOS 患者病情^[3]。研究表明,近四分之一的 COPD 患者存在哮喘史,与单纯哮喘或 COPD 患者相比,ACOS 患者的生活质量更差、肺功能下降更快、病死率更高,使用的医疗资源更多^[4]。目前,ACOS 的定义尚不完善,主要诊断标准包括支气管扩张试验阳性[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)增加 $\geq 15\%$ 或 ≥ 400 mL],痰液中嗜酸性粒细胞增多和哮喘病史;次要标准包括两次或多次总 IgE 升高、个体特异性病史和支气管扩张试验阳性(FEV1 增加 $\geq 12\%$ 或 ≥ 200 mL)^[5]。临床用药尚未达成共识,大多是采用糖皮质激素、 β_2 肾上腺受体激动剂及抗胆碱能药物等治疗^[6]。布地奈德是一种糖皮质激素,可改善患者肺功能缓解临床症状,大剂量下具有良好的局部抗炎作用;噻托溴铵是一种支气管扩张剂,促进呼吸功能恢复,适用于 COPD 的维持治疗。为进一步探讨 ACOS 的治疗方法,本研究观察了布地奈德联合噻托溴铵对 ACOS 患者肺功能、免疫功能和炎性因子的影响,旨在为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 6 月至 2018 年 6 月间河北省邯郸市第一医院收治的 ACOS 患者 132 例纳入研究。采用随机数表法将纳入研究者分为研究组和对照组,各 66 例。研究组中男 38 例、女 28 例,年龄 38~75 岁,平均(55.79 $\pm$ 11.76)岁,病程 3~8 年,平

均(5.38 $\pm$ 7.63)年,有吸烟史的 42 例;临床症状:咳嗽 32 例,呼吸困难 41 例,喘息 29 例,胸闷 28 例;合并症:气胸 36 例,支气管扩张 29 例,呼吸衰竭 14 例;存在哮喘家族史 18 例。对照组中男 39 例,女 27 例,年龄 39~78 岁,平均(56.02 $\pm$ 12.12)岁,病程 3~9 年,平均(5.47 $\pm$ 7.74)年,吸烟史 44 例;临床症状:咳嗽 34 例,呼吸困难 42 例,喘息 33 例,胸闷 31 例;合并症:气胸 34 例,支气管扩张 26 例,呼吸衰竭 16 例;有哮喘家族史 16 例。本研究经患者知情同意并签署知情同意书,得到本院伦理委员会核准后进行。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

指标	研究组($n=66$)	对照组($n=66$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.79 $\pm$ 11.76	56.02 $\pm$ 12.12	0.111	0.912
病程($\bar{x}\pm s$,年)	5.38 $\pm$ 2.63	5.47 $\pm$ 2.74	0.193	0.848
吸烟史[$n(\%)$]	42(63.64)	44(66.67)	0.133	0.715
临床症状[$n(\%)$]				
咳嗽	32(48.48)	34(51.52)	0.121	0.728
呼吸困难	41(62.12)	42(63.64)	0.032	0.857
喘息	29(43.94)	33(50.00)	0.487	0.485
胸闷	28(42.42)	31(46.97)	0.276	0.599
合并症				
气胸	36(54.55)	34(51.52)	0.122	0.727
支气管扩张	29(43.94)	26(39.39)	0.281	0.596
呼吸衰竭	14(21.21)	16(24.24)	0.173	0.678
哮喘家族史[$n(\%)$]	18(27.27)	16(24.24)	0.158	0.691

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)符合 2014 年全球倡议(GINA)和 GOLD 科学委员会联合制定的 ACOS 诊断标准^[7];(2)入院前 1 月内未接受全身糖皮质激素及可能影响本研究结果的药物治疗者;

(3)对本研究所用药物无过敏;(4)同时具有哮喘和 COPD 症状者;(5)认知功能正常可配合研究者。排除标准:(1)合并肺部、呼吸道感染性疾病者;(2)合并其他脏器器质性病变者;(3)合并免疫系统、血液系统疾病者;(4)存在肺功能检查禁忌证者;(5)哺乳或妊娠期妇女;(6)合并恶性肿瘤者。

1.3 仪器与试剂 (1)Masterscreen 型肺功能测试仪购自德国 CareFusion 公司;(2)DD-5M 型号医用离心机购自湖南迈克实验仪器有限公司;(3)Attune NxT 流式细胞仪购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 两组患者入院后均给予减少运动负荷、止咳平喘、吸氧、抗感染及机械辅助呼吸等常规治疗。然后对照组给予布地奈德粉剂(生产厂家:瑞典 AstraZeneca AB 公司,规格:0.1 mg×200 吸/支,批号:20150522)吸入治疗,1 吸/次,2 次/天。研究组在对照组的基础上加用噻托溴铵干粉雾剂(生产厂家:正大天晴药业集团股份有限公司,规格:18 μg×10 粒/盒,批号:20150428)吸入治疗,1 粒/次,1 次/天,4 周为 1 疗程,两组患者均治疗 3 个疗程。治疗过程中依据患者临床症状、病情危险程度给予相应的对症治疗。

1.4.2 检测方法 两组患者治疗前后均进行如下指标检测:(1)肺功能测试仪测定两组患者的肺通气及肺容量指标,包括 FEV1、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、吸气分数(IC/TLC)、残气量/肺总量(RV/TLC)、峰值流速(PEF)及呼出气一氧化氮(FeNO);(2)于入院第 2 天清晨空腹静脉采血 5 mL,分 2 份,医用离心机 3 000 r/min 离心 10 min 后,收集血清置于-20 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白细胞介素 17(IL-17)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子(TNF-α)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(批号:20150218、20170623),速率散射比浊法测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,免疫荧光法测定 IgE 水平,自赛默飞世尔科技(中国)有限公司(批号 20150523、2017817);(3)采用流式细胞仪测定患者的 Th1、Th2 细胞百分比、Th1/Th2 比值、CD3⁺细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值;(4)治疗前后采用哮喘控制测试(ACT 量表)、COPD 自我评估测试问卷(CAT)进行评分,统计治疗期间的急性加重频次和不良反应。所有检验操作严格按照试剂盒及仪器说明书进行操作。

1.5 判定标准 疗效判定标准^[8],显效:治疗后患者临床症状、肺功能显著改善,哮喘连续 1 周末发作;好转:治疗后患者临床症状得到控制,肺功能明显改善,

1 周内哮喘发作次数减少 50%以上;无效:患者临床症状、体征、肺功能无改善或病情恶化。有效率=显效率+好转率。

1.6 统计学处理 本研究采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。肺功能指标、免疫功能指标、炎性因子指标以及 ACT、CAT 评分和急性发作/加重频次等计量资料的比较采用 *t* 检验或配对 *t* 检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的组间比较采用秩和检验;均为双侧检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ACOS 患者疗效比较 研究组有效率为 92.42%,高于对照组的 77.27%,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组 ACOS 患者疗效的比较					
组别	<i>n</i>	显效 [<i>n</i> (%)]	好转 [<i>n</i> (%)]	无效 [<i>n</i> (%)]	有效率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
研究组	66	41(62.12)	20(30.30)	5(7.58)	92.42(61/66)
对照组	66	23(34.85)	28(42.42)	15(22.73)	77.27(51/66)
<i>u</i> / χ^2			3.358		5.893
<i>P</i>			0.001		0.015

2.2 两组患者治疗前后的肺功能指标的比较 治疗前两组患者的 FEV1、FVC、FEV1/FVC、DLCO、IC/TLC、RV/TLC、PEF 及 FeNO 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 FEV1、FVC、FEV1/FVC、DLCO、IC/TLC 及 PEF 均明显升高且研究组高于对照组,而 RV/TLC、FeNO 明显降低且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 治疗前,两组患者的 Th1、Th2 细胞百分比、Th1/Th2 比值、CD3⁺细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值及 IgE 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 Th1、Th2 细胞百分比、Th1/Th2 比值、CD3⁺细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值均明显升高,而且研究组高于对照组,IgE 水平明显降低且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后的炎性因子水平比较 治疗前,两组患者的 IL-17、Hs-CRP、IL-4、IL-6 及 TNF-α 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 IL-17、Hs-CRP、IL-4、IL-6 及 TNF-α 水平均明显降低且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后 ACT、CAT 评分及急性发作/加重频次比较 治疗前,两组患者的 ACT、CAT 评分及急性发作/加重频次比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 ACT 评分均明显升

高, CAT 评分及急性发作/加重频次均明显降低且研究组 ACT 评分高于对照组, CAT 评分及急性发作/加重频次低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 两组患者治疗后的不良反应发生情况比较 研究组治疗期间发生口干 2 例、心悸 2 例、排尿困难 2

例、口腔假丝酵母菌感染 3 例, 总发生率为 13.64% (9/66); 对照组治疗期间发生口干 2 例、心悸 1 例、排尿困难 1 例、口腔假丝酵母菌感染 1 例, 总发生率 7.58% (5/66)。均未处理就自行好转。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.278, P = 0.258$)。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FEV1 (L)	FVC (L)	FEV1/FVC (%)	DLCO(mL· min ⁻¹ ·mm Hg ⁻¹)	IC/TLC (%)	RV/TLC (%)	PEF (L)	FeNO (ppb)
研究组	66	治疗前	1.23±0.27	2.21±0.29	45.78±8.74	17.21±1.48	39.59±1.88	47.38±2.62	1.64±0.26	30.23±9.89
		治疗后	2.12±0.36	2.69±0.51	71.32±5.62	22.61±1.68	53.76±2.63	33.51±2.64	2.67±0.34	18.24±6.85
对照组	66	治疗前	1.26±0.25	2.24±0.31	44.58±5.16	17.12±1.29	39.61±2.57	47.21±2.74	1.66±0.25	30.72±9.43
		治疗后	1.83±0.34	2.46±0.48	55.89±4.79	19.23±1.31	47.09±2.11	38.67±3.16	1.94±0.31	25.73±7.06
研究组内比较(<i>t/P</i>)			16.068/0.000	6.647/0.000	19.968/0.000	19.594/0.000	35.609/0.000	30.295/0.000	19.550/0.000	8.097/0.000
对照组内比较(<i>t/P</i>)			10.973/0.000	3.128/0.000	13.050/0.000	9.324/0.000	18.275/0.000	16.588/0.000	5.712/0.000	3.441/0.001
治疗后组间比较(<i>t/P</i>)			4.785/0.000	2.668/0.009	16.976/0.000	12.889/0.000	16.071/0.000	10.181/0.000	12.889/0.000	6.186/0.000

表 4 两组患者治疗前后的免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgE(ng/mL)
研究组	66	治疗前	11.37±2.43	2.43±1.04	5.13±2.78	46.81±3.21	1.15±0.21	350.78±65.39
		治疗后	34.39±5.37	3.21±0.98	18.13±4.58	57.35±4.67	1.84±0.33	157.31±55.65
对照组	66	治疗前	12.03±2.57	2.36±1.01	5.20±2.89	46.12±3.14	1.14±0.23	355.35±64.58
		治疗后	22.34±4.14	2.77±1.02	8.48±3.37	51.46±4.18	1.33±0.27	282.25±58.79
研究组内比较(<i>t/P</i>)			31.729/0.000	4.434/0.000	19.712/0.000	15.110/0.000	14.331/0.000	18.305/0.000
对照组内比较(<i>t/P</i>)			17.189/0.000	2.320/0.022	6.002/0.000	8.298/0.000	4.352/0.000	6.800/0.000
治疗后组间比较(<i>t/P</i>)			14.437/0.000	2.527/0.013	13.787/0.000	7.635/0.000	9.717/0.000	12.539/0.000

表 5 两组患者治疗前后的炎症因子各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	IL-17(pg/mL)	Hs-CRP(mg/L)	IL-4(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)
研究组	66	治疗前	91.47±36.08	30.69±10.14	32.16±4.19	37.46±11.24	33.17±6.89
		治疗后	62.47±20.06	17.39±7.85	12.15±4.13	12.35±8.04	15.65±3.83
对照组	66	治疗前	91.36±33.16	30.13±9.96	32.34±6.43	37.18±10.03	33.64±7.02
		治疗后	70.68±24.61	23.74±7.53	26.83±5.17	20.24±8.45	20.59±4.36
研究组内比较(<i>t/P</i>)			5.707/0.000	8.426/0.000	27.631/0.000	14.761/0.000	18.056/0.000
对照组内比较(<i>t/P</i>)			4.068/0.000	4.158/0.000	5.425/0.000	10.493/0.000	12.829/0.000
治疗后组间比较(<i>t/P</i>)			2.101/0.038	4.743/0.000	18.023/0.000	5.496/0.000	6.915/0.000

表 6 两组患者治疗前后的 ACT、CAT 评分及急性发作/加重频次比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ACT 评分(分)	CAT 评分(分)	急性发作/加重频次(次/周)
研究组	66	治疗前	13.14±2.59	28.74±4.02	1.32±0.27
		治疗后	22.61±2.81	16.76±3.54	0.30±0.13
对照组	66	治疗前	13.23±3.15	28.93±4.21	1.28±0.25
		治疗后	16.85±1.69	21.47±2.61	0.61±0.26
研究组内比较(<i>t/P</i>)			20.132/0.000	18.170/0.000	27.652/0.000
对照组内比较(<i>t/P</i>)			8.227/0.000	12.235/0.000	15.091/0.000
治疗后组间比较(<i>t/P</i>)			14.271/0.000	8.700/0.000	8.664/0.000

3 讨 论

ACOS 在阻塞性气道疾病患者中很常见, 特别是

在老年人群中, 并且其患病率随着年龄的增长而持续增加^[9]。据研究统计, 50 岁以上的阻塞性气道疾病患

者中,约 65% 为 ACOS 患者,19% 为单纯 COPD 患者,16% 为单纯哮喘患者^[10-11]。ACOS 兼有哮喘和 COPD 的相关症状,而且均以持续性气流受限为主要特征慢性气道炎性病变,其发病机制复杂,是遗传、基因和环境等多因素相互作用的结果。哮喘和 COPD 均存在不同程度的气道重塑、呼吸困难、肺功能下降及支气管痉挛等症状,部分患者也具有气道高反应性和可逆性气流受限。既往研究表明,哮喘和 COPD 均可激发机体氧化应激^[12],白细胞活化及免疫功能紊乱,继而出现全身炎症反应,炎症因子的大量释放可导致 ACOS 病情加重。

ACOS 与哮喘、COPD 的治疗比较,病情更重、预后更差,消耗的医疗资源也更多,其临床治疗方法尚未统一,治疗方案的制订通常综合了现行的哮喘和 COPD 治疗指南。糖皮质激素是临床治疗持续性气道炎性反应的一线药物,其局部抗炎效果显著,不良反应轻微,在哮喘和 COPD 的治疗过程中被广泛应用。研究也证实,吸入糖皮质激素可有效降低哮喘和 COPD 患者的气道高反应性,延缓气道重塑,抑制炎症反应,提高肺功能及减少急性发作频次^[13-14]。但单纯使用糖皮质激素类药物效果欠佳,且大剂量使用糖皮质激素会导致不良反应增加,患者不耐受,因此需要联合用药以提高疗效和减少不良反应。

布地奈德为糖皮质激素的一种,可作用于气道炎性反应的多个环节中,抑制炎症因子的分泌合成,降低机体炎症反应,从而改善支气管黏膜上皮细胞功能,延缓气道重塑,进而改善患者肺功能。噻托溴铵为季铵衍生物,是一种特异性长效抗胆碱药,对毒蕈碱受体具有较高亲和力,可特异性作用于 M1、M3 受体,能长时间、持久地扩张支气管,改善肺功能,不良反应相对较小。在临床试验和动物实验中均发现,噻托溴铵可显著提高哮喘的治疗效果^[15-17]。本研究采用布地奈德联合噻托溴铵治疗 ACOS 患者,通过多靶点、多途径给药,结果显示治疗后研究组的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、DLCO、IC/TLC 及 PEF 均高于对照组,而 RV/TLC、FeNO 低于对照组,炎症因子(包括 IL-17、Hs-CRP、IL-4、IL-6 及 TNF- α)水平均低于对照组。这提示,布地奈德联合噻托溴铵可明显改善患者的肺功能,降低机体炎症因子水平,效果优于对照组,与相关研究结果一致^[18-19]。炎症反应在 ACOS 患者疾病的发生、发展中起着重要作用,而 T 淋巴细胞亚群在气道炎性反应中作用明显,T 淋巴细胞亚群失衡是哮喘的重要发病机制之一^[20]。本研究中发现,治疗后研究的 Th1、Th2 细胞百分比、Th1/Th2 比值、CD3⁺ 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组,而 IgE 低于对照组,ACT 评分高于对照组,CAT 评分及急性发作/加重频次低于对照组。这提示,布地奈德联合噻托溴铵可显著改善患者的免疫功能,减轻患

者临床症状和急性发作频次,提高患者生活质量。此外,研究的临床疗效显著高于对照组,而不良反应发生情况两组间比较无明显差异。这提示,布地奈德联合噻托溴铵治疗 ACOS 患者在提高疗效的同时并未明显增加不良反应。

4 结 论

布地奈德联合噻托溴铵治疗 ACOS 患者安全有效,可明显缓解患者临床症状、改善肺功能,提高患者免疫功能,降低炎症因子水平。

参考文献

- [1] 王文秀,邵玉霞. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征诊疗研究进展[J]. 疑难病杂志,2015,14(7):759-762.
- [2] GUO Y Y, HONG C L, LIU Y H, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Medicine, 2018, 97(23):10857.
- [3] BRUMPTON B, LANGHAMMER A, MAI X M, et al. The prevalence and symptom profile of asthma-COPD overlap: the HUNT Study[J]. Euro Respir J, 2017, 50(61):27-35.
- [4] LOPES A J, VIGÁRIO P S, HORA A L, et al. Ventilation distribution, pulmonary diffusion and peripheral muscle endurance as determinants of exercise intolerance in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Physiol Res, 2018, 67(6):863-874.
- [5] 程璘平,刘雅雅,苏柱泉,等. 慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘临床特征差异研究[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(2):143-145.
- [6] HANCOX R J, ZHANG X. Early life origins of the asthma-COPD overlap syndrome[J]. Respiriology, 2018, 23(8):731-732.
- [7] 张弘,蔡柏蓓. 支气管哮喘慢性阻塞性肺疾病重叠综合征简介[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(9):713-715.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:123-156.
- [9] TOCHINO Y, ASAI K, SHUTO T, et al. Asthma-COPD overlap syndrome-coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation[J]. J Gen Fam Med, 2017, 18(1):5-11.
- [10] 李鸿茹,林丹,陈愉生,等. 哮喘慢阻肺重叠综合征与单纯慢性阻塞性肺疾病的病例对照研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):332-336.
- [11] 叶永军. 支气管哮喘——慢性阻塞性肺疾病急性加重期重叠综合征 1 例报告[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(2):152-154.
- [12] WANG Y C, JAAKKOLA M S, LAJUNEN T K, et al. Asthma-COPD overlap syndrome among subjects with newly diagnosed adult-onset asthma[J]. Allergy, 2018, 73(7):1554-1557.
- [13] 嵇华夏,周勤,孙书明. 哮喘-慢性阻塞性(下转第 632 页)

气手段对于机体炎症反应的影响,结果显示,观察组 TNF- α 、IL-6 的改善情况优于对照组,提示相较于传统的有创机械通气,有创-无创序贯通气对于患者炎症反应的控制效果更佳,究其原因可能与有创机械通气损伤呼吸道黏膜有关,这样会带来较高的感染风险,促进炎症反应的发展,而有创-无创序贯通气则兼具两者优势,在维持通气的同时,还有助于患者气道阻塞的改善,缓解炎症反应。

在预后方面,观察组患者的 VAP 发生率明显低于对照组,这可能与更短的机械通气时间有关。长时间的机械通气会在一定程度上提高并发症的发生风险,影响患者的及时救治,这在本研究中体现为观察组撤机成功率高于对照组,病死率低于对照组。

4 结 论

ICU 重症肺炎伴呼吸衰竭患者行有创-无创序贯通气治疗能够获得较有创机械通气更好的临床效果,显著改善患者的血气指标、炎性指标,且对心功能的影响更少,有助于患者的预后。

参考文献

- [1] 王海斌,刘宇智,金宁,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期病人有创机械通气撤机失败原因分析[J].蚌埠医学院学报,2018,43(3):341-343.
- [2] 朱良峰,陈万,吕立文,等.肺损伤预测评分指导下有创机械通气在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中的应用[J].海南医学,2018,29(15):2094-2096.
- [3] 黄瑛,葛吉徽,毛燕君,等.序贯机械通气护理治疗慢性阻塞性肺疾病伴严重呼吸衰竭的效果评价[J].温州医科大学学报,2019,49(2):143-145.
- [4] BROCHARD L, SLUTSKY A, PESENTI A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute

respiratory failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4):438-442.

- [5] 韦荣新,李虹.无创通气联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗重度慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭效果观察[J].中国临床医生杂志,2018,46(9):1028-1030.
- [6] 卢滨,吴红科,姚菲菲,等.支气管镜肺泡灌洗联合无创通气治疗重症肺炎合并呼吸衰竭的疗效观察[J].广西医科大学学报,2018,35(1):68-71.
- [7] 刘丽霞,吴佳骞,武巧云等.潮气量对呼吸衰竭患者右心功能的影响[J].中华内科杂志,2017,56(6):419-426.
- [8] 徐胜华,高卓.有创无创序贯机械通气对慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血流动力学的影响[J].现代实用医学,2018,30(1):36-38.
- [9] 冯晓丽,黄娜,李培培,等.无创序贯机械通气对重症肺炎合并呼吸衰竭患者血浆 ANP, NT-proBNP 的影响[J].西部医学,2018,30(5):724-727.
- [10] 刘攀登.有创-无创序贯机械通气对重症肺炎合并呼吸衰竭患者血浆 ANP, NT-proBNP 的影响[J].新疆医学,2018,48(12):1324-1326.
- [11] 耿兴二,唐安华.老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者不同撤机方式的效果比较[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(4):71-74.
- [12] SMITH T A, DISLER R T, JENKINS C R, et al. Perspectives on advance care planning among patients recently requiring non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a qualitative study using thematic analysis [J]. Palliat Med, 2017, 31(6):566-574.
- [13] 宝全.无创正压通气对急性加重期慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型重症呼吸衰竭老年患者血气分析及炎性指标的影响分析[J].中国全科医学,2018,21(1):185-187.

(收稿日期:2019-06-28 修回日期:2019-11-05)

(上接第 628 页)

- 肺疾病重叠的临床研究和诊断标准进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(4):407-413.
- [14] 吉泽,潘星,姬峰,等.呼出气一氧化氮检测在哮喘-慢阻肺重叠综合征治疗中的应用价值[J].第二军医大学学报,2016,37(10):1250-1255.
- [15] 李晓平,刘冀,杨发满,等.哮喘-慢阻肺重叠综合征与慢阻肺患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的差异化研究[J].中国病原生物学杂志,2018,13(3):306-310.
- [16] KIM S H, MOON J Y, LEE J H, et al. Perceptions of severe asthma and asthma-COPD overlap syndrome among specialists: a questionnaire survey [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(3):225-235.
- [17] 高文超,李军袖,张晴,等.噻托溴铵吸入粉雾剂在大鼠体内的药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32

(1):36-38.

- [18] 李明,李林旭,王朔,等.噻托溴铵与异丙托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征效果及对血清 TNF- α 、IL-6 影响的比较[J].疑难病杂志,2017,16(7):673-677.
- [19] SIN D D, LEUNG J M, WECHSLER M E. Concern of underdiagnosing asthma-COPD overlap syndrome if age limit of 40 years for asthma is used[J]. Euro Respir J, 2017, 50(2):1701120.
- [20] TOMMOLA M, ILMARINEN P, TUOMISTO L E. Concern of underdiagnosing asthma-COPD overlap syndrome if age limit of 40 years for asthma is used[J]. Euro Respir J, 2017, 50(2):1700871.

(收稿日期:2019-08-13 修回日期:2019-11-15)