

布地奈德/福莫特罗吸入剂对支气管扩张症患者 NF-κB 通路的影响以及疗效分析

符汉光¹

[摘要] 目的:观察布地奈德/福莫特罗吸入剂长期使用对支气管扩张症患者临床疗效以及 NF-κB 通路的影响。方法:选取 2016-02—2017-12 期间我院治疗的支气管扩张症患者 142 例,随机分为对照组或观察组,每组 71 例。对照组常规治疗,观察组加用地奈德/福莫特罗吸入剂,1 吸/次,2 次/d,疗程 12 周。比较两组临床疗效和不良反应。结果:治疗前两组诱导痰液中 p65、IL-6、TNF-α 炎性因子表达和 FEV1/FVC、FVE1/ pred 肺功能指标差异无统计学意义($P>0.05$),观察组 12 周疗程结束后 p65、IL-6 和 TNF-α 表达显著低于对照组($P<0.01$),FEV1/FVC 和 FVE1/ pred 显著高于对照组($P<0.05$)。对照组临床治疗有效率为 76.06%(54/71),显著低于观察组的 91.55%(65/71)($P<0.05$)。对照组复发率为 22.58%(14/62)显著高于观察组的 8.06%(5/62)。治疗期间观察组急性加重(1.58 ± 0.27)次,显著低于对照组的(2.14 ± 0.46)次($P<0.05$)。对照组不良反应发生率为 7.04%(5/71),观察组不良反应发生率为 8.45%(6/71),两组不良反应发生率无显著性差异($P>0.05$)。结论:布地奈德福莫特罗粉吸入剂长期使用可以抑制支气管扩张症患者 NF-κB 通路,降低气道局部炎症反应,减少急性加重次数,疗效显著,使用安全。

[关键词] 布地奈德福莫特罗粉吸入剂;NF-κB 炎性通路;支气管扩张症
doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.015
[中图分类号] R562.22 **[文献标识码]** A

Effect of Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation on NF-kappa B pathway in patients with bronchiectasis and its efficacy

FU Hanguang

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570311, China)
Corresponding author: FU Hanguang, E-mail: 13876909539@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation on NF-kappa B pathway in patients with bronchiectasis and its efficacy. **Method:** One hundred and forty-two patients were selected in this study. Patients were divided into: control group (n=71) and observation group (n=71). The control group: conventional therapy. The observation: on the basis of the control group, Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation (2 times /d) was used for 12 weeks. The clinical efficacy and adverse reactions rate was compared. **Result:** Before treatment, p65, IL-6, TNF-α, FEV1/FVC, and FVE1/ pred was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, p65, TNF-α, and IL-6 expression in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.01$), and FEV1/FVC and FVE1/ pred in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The clinic effective rate in control was 76.06% (54/71) which was lower than that of 91.55% (65/71) in observation group ($P<0.05$). The acute exacerbation times in observation group was 1.58 ± 0.27 , which was significantly lower than that of 2.14 ± 0.46 in control group ($P<0.05$). The adverse reactions rate was 7.04% (5/71) in control group and 8.45% (6/71) in observation group. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation can inhibit NF-κB path way to reduce airway inflammation and times of acute exacerbation, with significant effect and safety.

Key words Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation; NF-κB path way; bronchiectasis

支气管扩张症(bronchiectasis)临床病理表现为进行性和不可逆性气道破坏和扩张,降低气道炎症反应,减少急性发作次数是目前主要的治临床疗原则^[1]。布地奈德/福莫特罗吸入剂是由吸入型糖皮质激素和长效 β 受体激动剂相配伍的一种药物复合制剂^[2],临床上用于改善哮喘症状以及长期用药控制哮喘急性发作的治疗,近年来临床上也开始用于支气管扩张症的辅助治疗,取得较好疗效^[3]。本研究观察了布地奈德/福莫特罗吸入剂长期使用对支气管扩张症患者 NF-κB 炎性通路的影响,以

¹海南医学院第二附属医院急诊科(海口,570311)
通信作者:符汉光,E-mail:13876909539@163.com

及临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016-02—2017-12 期间我院治疗的支气管扩张症患者 142 例。纳入标准:符合《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 年)》诊断标准^[4],肺功能检查提示存在不可逆气流受限,FEV1 小于预计值的 50%。排除标准:每月急性加重>3 次者,伴慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等慢性气道高反应性疾病者,发展到肺心病伴发右心衰竭者,有活动性出血者,伴发心律失常、结核或肿瘤者,妊娠或哺乳期妇女。使用随机数表法将患者分为对照组或观察组,每组 71 例。其中对照组男 37 例,女 34 例,年龄 33~66 岁,平均(51.62±10.26)岁,病程 3~14 年,平均(8.27±1.72)年;观察组男 38 例,女 33 例,年龄 34~65 岁,平均(51.53±10.31)岁,病程 4~13 年,平均(8.21±1.68)年;统计分析显示两组的性别分布、年龄组成和病程长短差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组:给予吸氧、化痰止咳、体位引流、吸氧,急性加重时吸入沙丁胺醇气雾剂解痉、选择敏感抗生素等常规对症支持治疗。观察组在对照组基础上给予信必可都保((瑞典 AstraZeneca AB 公司生产,注册证号:H20110556,批号 L0024135,布地奈德 160 μg /福莫特罗粉剂 4.5 μg),1 吸/次,2 次/d,疗程 12 周。

1.3 肺脏局部 p65、IL-6、TNF-α 炎性因子的测定

使用诱导痰液技术和 ELISA 法检测所有患者治疗前和 12 周疗程结束后肺脏局部 p65、IL-6 和 TNF-α 炎症因子的表达。简述如下:清晨咳痰后反复漱口,去除唾液污染,3.5%高渗盐水雾化吸入,收集咯出痰液并用 0.1%二硫苏糖醇 1:4 稀释,期间出现喘息停止诱导,沙丁胺醇气雾剂吸入解痉,痰液交由检验科按照试剂盒说明书完成 p65、IL-6 和 TNF-α 因子的检测,检测试剂盒购自广东虹业抗体科技有限公司,使用日本岛津 CL-7200 全自动生化分析仪检测。

1.4 临床观察指标

所有患者治疗前和 12 周疗程结束后使用日本美能 AS-507 型肺功能检测仪检测肺功能指标,计算出 FEV1/FVC 和 FVE1/pred。记录治疗期间两组的临床不良反应和急性发作次数。

1.5 临床疗效评价

治疗后临床症状消失,CT 炎症吸收为显效;治疗后临床症状显著减轻,CT 炎症病灶显著减少为有效;治疗无反应甚至病情增加为无效。总治疗有效率=显效率+有效率。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计。计数资料用%表示,使用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组诱导痰液中 p65、IL-6 和 TNF-α 炎症因子治疗前、后两组的比较

治疗前两组诱导痰液中 p65、IL-6 和 TNF-α 表达差异无统计学意义($P>0.05$),12 周疗程结束后对照组 p65、IL-6 和 TNF-α 表达较治疗前无显著性变化,但观察组 12 周疗程结束后 p65、IL-6 和 TNF-α 表达较治疗前显著减低($P<0.01$),并显著低于对照组治疗后的表达水平($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前、后诱导痰液中 p65、IL-6 和 TNF-α 炎症因子的比较				μmol /L
分组	p65	IL-6	TNF-α	
对照组				
治疗前	43.54±8.21	54.61±11.18	64.13±13.25	
治疗后	45.83±7.43	57.42±12.06	66.47±12.82	
观察组				
治疗前	44.12±8.27	55.46±11.24	64.48±13.27	
治疗后	28.56±5.24 ¹⁾²⁾	34.48±6.35 ¹⁾²⁾	43.56±8.05 ¹⁾²⁾	
与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。				

2.2 两组治疗前、后肺功能指标的比较

治疗前两组 FEV1/FVC、FVE1/pred 肺功能指标差异无统计学意义($P>0.05$),12 周疗程结束后对照组 FEV1/FVC、FVE1/pred 肺功能指标表达较治疗前无显著性变化,但观察组 12 周疗程结束后 FEV1/FVC、FVE1/pred 肺功能指标较治疗前显著增加($P<0.05$),并显著高于对照组治疗后($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前、后肺功能指标的比较			%
分组	FEV1/FVC	FVE1/pred	
对照组			
治疗前	51.26±8.64	50.74±8.23	
治疗后	57.63±8.74	56.85±8.12	
观察组			
治疗前	51.22±8.57	67.85±11.42 ¹⁾²⁾	
治疗后	57.58±8.67	74.15±12.32 ¹⁾²⁾	
与本组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P<0.05$ 。			

2.3 临床疗效和治疗期间急性加重次数的比较

观察组显效 42 例,有效 23 例,无效 6 例,总有效率为 91.55%(65/71),对照组显效 33 例,有效 21 例,无效 17 例,总有效率为 76.06%(54/71),统计分析显示观察组临床疗效显著高于对照组($P<0.05$)。治疗期间观察组急性加重(1.58 ± 0.27)次,显著低于对照组的(2.14 ± 0.46)次($P<0.05$)。

2.4 临床不良反应分析

对照组恶心 2 例、呕吐 1 例、头晕 2 例,不良反应发生率为 7.04%(5/71),观察组口干 1 例、口腔溃疡 2 例、心悸 1 例、恶心 1 例、头晕 1 例,不良反应发生率为 8.45%(6/71),两组不良反应无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

糖皮质激素和长效 β2 受体激动剂是支气管扩张症的主要治疗药物,两者联合吸入剂的开发为临床用药提供了方便^[5],布地奈德福莫特罗粉吸入剂以布地奈德(160 μg/吸)和福莫特罗(4.5 μg/吸)配比,布地奈德为吸入型糖皮质激素,局部用药后可减轻气道的炎症反应,福莫特罗属于长效平滑肌细胞 β2 受体激动剂,可舒张支气管平滑肌,快速缓解小气道的收缩痉挛,起效时间可以达到 12 h,呼吸道局部应用副作用低,适合长期用药^[6]。

NF-κB 通路中 p65/p50 异二聚体的结合可以激活炎症反应,诱导下游经典的 IL-6 和 TNF-α 致炎因子表达,检测 p65 蛋白表达可以反映出 NF-κB 通路激活情况。NF-κB 通路激活在支气管扩张症肺部炎性破坏中的作用正逐渐被研究者们关注^[7],临床已有针对 NF-κB 通路的治疗来改善支气管扩张症的临床疗效,例如,陈凯等^[8]发现阿奇霉素可以抑制对支气管扩张症患者 NF-κB 通路,增强常规治疗的临床疗效,尹爱明等^[9]使用小剂量罗红霉素长期使用也可以抑制支气管扩张症患者 NF-κB 通路,对于改善患者的肺功能和生活质量发挥了显著的疗效,Malcomson 等^[10]发现 NF-κB 通路中的抑制蛋白 A20 可以显著减轻支气管扩张症患者的炎症状态。本研究观察到布地奈德福莫特罗粉吸入剂观察组疗程结束后诱导痰中 p65、TNF-α 和 IL-6 炎症因子显著低于对照组,说明了布地奈德福莫特罗粉吸入剂长期使用可以显著减低患者肺部支气管局部的炎症反应。炎性因子是破坏支气管扩张症患者支气管管壁平滑肌和弹力支持组织的主要介质,推动着患者病情的进展,以及肺功能的损伤^[11]。本研究观察到治疗后观察组 FEV1%和 FEV1/FVC 肺功能指标显著高于对照组,说明了布地奈德福莫特罗粉吸入剂长期使用可以显著改善患者的肺功能,这可能与 NF-κB 通路的抑制作用相关。抑制了气道局部的高炎症反应后,对病情

控制方面也可以发挥积极的作用^[12],本研究也观察到了治疗期间观察组急性加重次数显著低于对照组,疗程结束后统计分析观察组临床疗效也显著高于对照组。不良反应监测显示两组治疗期间都未见影响治疗的严重不良反应发生,患者均可完成治疗,两组间不良反应无显著性差异,说明了用药的安全性。

综上所述,本研究显示布地奈德福莫特罗粉吸入剂长期使用可以抑制支气管扩张症患者 NF-κB 通路,降低气道局部炎症反应,减少急性加重次数,疗效显著,使用安全。

参考文献

[1] 钟南山. 2017 年慢性气道疾病防治研究进展[J]. 华西医学,2018,33(1):1-7.

[2] 张琼. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂在稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 中国药物与临床,2016,16(5):735-737.

[3] 张荣. 用布地奈德福莫特罗吸入剂治疗支气管扩张症的效果分析[J]. 当代医药论丛,2015,13(8):192-193.

[4] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):315-328.

[5] 梁新,李荣凯,宋亚茹. 布地奈德福莫特罗粉剂治疗支气管扩张症 45 例临床分析[J]. 中国现代药物应用,2013,7(9):138-139.

[6] 杨茂祥,王红嫒,王国强,等. 布地奈德联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病效果及对气道炎症和细菌负荷的影响[J]. 慢性病学杂志,2018,20(2):159-161.

[7] Liu K, Zhang X, Zhang J T, et al. Defective CFTR-β-catenin interaction promotes NF-κB nuclear translocation and intestinal inflammation in cystic fibrosis[J]. Oncotarget,2016,7:64030-64042.

[8] 陈凯,龚正华,朱勇. 阿奇霉素对支气管扩张患者核因子 κB 通路的影响以及临床疗效分析[J]. 药物评价研究,2018,41(2):247-250.

[9] 尹爱明,贺细梅,孙凯,等. 小剂量罗红霉素对支气管扩张症 NF-κB 通路及气道炎症的影响以及临床疗效研究[J]. 临床肺科杂志,2016,21(11):1955-1957.

[10] Malcomson B, Wilson H, Veglia E, et al. Connectivity mapping(ssCMap) to predict A20-inducing drugs and their antiinflammatory action in cystic fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113:E3725-3734.

[11] Alyasin S, Moghtaderi M, Farjadian S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Electron Physician,2018,10:6273-6278.

[12] Guan W J, Gao Y H, Xu G, et al. Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations[J]. Respir Care, 2015,60:1180-1189.