

阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入对哮喘患者血浆炎症细胞因子和肺功能的影响

杨宇*, 刘明[#](重庆江陵医院, 重庆 400021)

中图分类号 R562.2⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3008-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.11

摘要 目的:观察阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入对哮喘患者血浆炎症细胞因子和肺功能的影响。方法:选择102例急性发作期的哮喘患者,按入院单双日分为两组。对照组50例患者给予布地奈德混悬液雾化吸入,2 ml/次,bid,连用7 d。治疗组52例患者在对照组基础上加用阿奇霉素10 mg/(kg·d),静脉滴注,连用5 d。两组患者分别于治疗前后检测血浆炎症细胞因子白介素(IL)6、IL-8和肿瘤坏死因子(TNF) α 的水平,并测定肺功能指标。结果:两组患者治疗前各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者各项指标均较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组血浆IL-6、IL-8和TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且肺功能指标[用力肺活量(FVC)和峰值呼气流速(PEF)]改善较对照组更为显著($P<0.05$)。结论:阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入可显著降低患者血浆炎症细胞因子水平,改善患者肺功能。

关键词 哮喘;布地奈德;雾化吸入;阿奇霉素;细胞因子;肺功能

Effects of Azithromycin Combined with Budesonide Inhalation on Plasma Inflammatory Cytokines and Lung Function in Patients with Asthma

YANG Yu, LIU Ming(Chongqing Jiangling Hospital, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of azithromycin combined with budesonide inhalation on plasma cytokines and lung function in patients with asthma. **METHODS:** 102 asthma patients of acute exacerbation were included. Divided into 2 groups according to admission single or double days. 50 patients were included in control group and then given budesonide inhalation, 2 ml/time, bid, for 7 days. Another 52 patients were included in treatment group and then given budesonide inhalation and azithromycin, 10 mg/(kg·d), ivvt, for 5 days. Plasma inflammatory cytokines (IL)-6, IL-8 and TNF- α levels of 2 groups were detected before and after treatment, and pulmonary function was also determined. **RESULTS:** Before treatment, the difference in all of the indicators in 2 groups was not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, all of the indicators in 2 groups were improved significantly ($P<0.05$). But the plasma levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in treatment group were significantly lower in control group ($P<0.05$), and lung function FVC and PEF were all significantly improved, compared with control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Azithromycin combined with budesonide inhalation therapy could improve the inflammatory asthma level and lung function.

KEY WORDS Asthma; Budesonide; Inhalation; Azithromycin; Cytokines; Lung function

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道变应性炎症。多项研究^[1]表明,多种炎症细胞及其细胞因子参与哮喘的发生、发展过程,其中白介素(IL)6、IL-8和肿瘤坏死因子(TNF) α 是参与哮喘的重要炎症细胞因子。布地奈德是目前临床应用最为广泛的吸入性糖皮质激素,雾化吸入治疗哮喘疗效确切,且不良反应少^[2]。有研究^[3]报道,65%的哮喘与支原体感染有关,阿奇霉素是大环内酯类抗菌药物,能有效抑制支原体的感染。因此,笔者选择了52例哮喘患者应用布地奈德雾化吸入并联合阿奇霉素静脉滴注治疗,观察其对哮喘患者血浆炎症细胞因子IL-6、IL-8、TNF- α 水平和肺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月—2012年1月在我院呼吸科就诊的急性发作期的哮喘患者102例,所有患者均符合中华医学会呼吸病学哮喘病学组制定的《支气管哮喘诊断标准》^[4]。所有患者

均无糖皮质激素及支气管扩张剂应用史,无明显的心、肝、肾功能不全,且对试验用药无过敏史。将102例患者按入院单双日分为两组。试验组52例,其中男性34例,女性18例,年龄18~60岁,平均(34.2 \pm 6.9)岁;对照组50例,其中男性32例,女性18例,年龄18~60岁,平均(38.1 \pm 7.2)岁。两组患者在性别、年龄、病情程度等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

治疗组患者予以布地奈德混悬液(阿斯利康制药有限公司)雾化吸入,2 ml/次,bid,连用7 d;阿奇霉素10 mg/(kg·d),静脉滴注,连用5 d。对照组患者仅使用布地奈德吸入治疗,方法同治疗组。两组患者分别在治疗前后检测血浆IL-6、IL-8和TNF- α 的水平,并进行肺功能的测定。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 血浆炎症细胞因子检测 取空腹静脉血5~10 ml,离心后留取血清,置-70℃保存。采用酶联免疫吸附法检测血浆IL-6、IL-8和TNF- α 水平,试剂盒由深圳晶美生物公司提供。

* 主管药师,本科。研究方向:临床药学。电话:023-89231165

[#] 通信作者:副主任医师。研究方向:呼吸内科学。电话:023-89231012

1.3.2 肺功能检测 采用298型肺功能仪(日本Chest公司)检测两组患者的肺功能,主要包括用力肺活量(FVC)、1 s用力呼气容量(FEV1)和最大呼气峰流速(PEF)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血浆炎症细胞因子水平比较

两组患者治疗前血浆IL-6、IL-8和TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血浆IL-6、IL-8和TNF- α 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间比较,治疗组各项血浆炎症细胞因子水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后血浆炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of plasma inflammatory cytokines between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-6, ng/ml	IL-8, pg/ml	TNF- α , pg/ml
对照组	50	治疗前	246.81 \pm 68.64	615.89 \pm 62.03	199.18 \pm 42.57
		治疗后	164.80 \pm 22.94*	348.25 \pm 15.26*	159.14 \pm 33.82*
治疗组	52	治疗前	244.16 \pm 71.42*	621.54 \pm 48.77*	194.00 \pm 63.09*
		治疗后	134.38 \pm 46.05** Δ	233.47 \pm 73.06** Δ	99.52 \pm 44.29** Δ

与对照组治疗前比较: * $P > 0.05$; 与同组治疗前比较: ** $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

vs. control group before treatment: * $P > 0.05$; vs. the same group before treatment: ** $P < 0.05$; vs. control group after treatment: $\Delta P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后肺功能的变化

两组患者治疗前各项肺功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组肺功能指标均较治疗前有所改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间比较,治疗组的FVC和PEF水平改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后肺功能的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Changes of lung function before and after treatment between 2 group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FVC, L	FEV1, L	PEF, L/s
对照组	50	治疗前	2.21 \pm 0.43	1.81 \pm 0.47	2.14 \pm 1.01
		治疗后	2.54 \pm 0.71*	2.07 \pm 0.84*	2.32 \pm 0.29*
治疗组	52	治疗前	2.11 \pm 0.29*	1.64 \pm 0.34*	2.11 \pm 0.93*
		治疗后	3.00 \pm 0.71** Δ	2.24 \pm 0.82*	2.86 \pm 0.31** Δ

与对照组治疗前比较: * $P > 0.05$; 与同组治疗前比较: ** $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

vs. control group before treatment: * $P > 0.05$; vs. same group before treatment: ** $P < 0.05$; vs. control group after treatment: $\Delta P < 0.05$

3 讨论

随着生活环境的日益恶化,近年来全球哮喘的发病率均呈上升趋势。哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等多种炎症性细胞参与的气道慢性炎症,易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并引起可逆性的气道缩窄。哮喘的发病机制目前尚未完全清楚,随着分子免疫学的发展,炎症细胞因子在哮喘发病中的作用日益受到重视。已有研究^[1-5]表明,IL-6、IL-8和TNF- α 是参与机体炎症反应的重要炎症细胞因子,与许多疾病的发病有密切关系。IL-6主要由单核细胞产

生,有协调IL-1促进T淋巴细胞分化、增殖和抗体的产生,诱导肝细胞合成和调节急性期蛋白释放,改变细胞内G蛋白活性,调节中性粒细胞功能等作用^[6]。IL-8主要由单核巨噬细胞产生,对中性粒细胞、嗜碱粒细胞和T淋巴细胞有趋化作用,能趋化嗜酸性粒细胞在气道中的浸润,并使其活化^[7]。TNF- α 主要由单核巨噬细胞和中性粒细胞产生,是由激活的巨噬细胞和自然杀伤细胞等释放的一种生物活性物质,是介导炎症反应的重要毒性物质,并参与抗感染、休克、发热、脏器功能衰竭等多种病理生理过程^[8]。TNF- α 还可引起IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分泌增加,进一步趋化嗜酸性粒细胞释放炎症介质,引起气道上皮细胞脱落,诱发或加重支气管哮喘。同时,可诱发血小板活化因子及IL释放,从而促进炎症细胞黏附、游走、浸润及中性粒细胞脱颗粒,加剧炎症反应,诱发或加重哮喘^[9]。

近年来有研究^[3]显示,大环内酯类抗菌药物除有抗菌活性外,还可抑制炎症介质释放,减少黏液分泌,降低气道高反应,减轻哮喘症状。阿奇霉素是一种新型大环内酯类药物,在体内维持有效浓度时间长,不仅能有效控制支原体引发的哮喘,还能发挥皮质激素样作用,起抗炎作用。

布地奈德混悬液能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使组胺等过敏性介质的释放减少,活性降低,并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而减轻平滑肌的收缩反应。布地奈德雾化吸入后首先穿过细胞膜,与细胞质内的激素受体结合,再穿透细胞核膜,进入细胞核起抗炎作用。未与激素受体结合的布地奈德可与长链不饱和脂肪酸通过酯化形成复合物而无活性,当激素受体从细胞核内出来后,该复合物又通过酯解作用游离,与激素受体结合,再进入细胞核而抗炎,客观上延长了在肺部的滞留时间,从而加强了肺部局部抗炎效果。同时,布地奈德能减少微血管渗漏,抑制细胞因子生成,抑制炎症细胞迁移和活化,增加气道平滑肌对 β_2 受体激动药的敏感性,减少黏液分泌,减轻支气管痉挛,改善通气功能,缓解呼吸困难和喘息等症状^[10]。

本研究结果表明,经布地奈德雾化吸入治疗7 d后,两组患者血浆IL-6、IL-8和TNF- α 水平和肺功能水平均较治疗前显著降低,治疗组患者除FEV1外,各项指标改善程度均较治疗组更为显著,表明阿奇霉素可抑制哮喘引发的感染症状,有利于患者炎症因子和肺功能恢复。

参考文献

- [1] 陈华佳,胡婷.长期吸入糖皮质激素对支气管哮喘患儿血清中IL-6、IL-8和TNF- α 水平的影响[J].中南药学,2008,6(4):485.
- [2] 翁俊良,郑义珊,马琼凤.小剂量布地奈德粉吸入剂治疗轻度支气管哮喘患者的远期疗效[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(2):88.
- [3] Hahn DL, Grasmick M, Helzel S, et al. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial[J]. J Am Board Fam Med, 2012,25(4):442.
- [4] 中华医学会呼吸病学哮喘学组.支气管哮喘防治指南:支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案[J].中华结核与呼吸杂志,2003,26(3):132.
- [5] 刘风,冯学斌,于小玲.IL-6、IL-8、TNF- α 与支气管哮喘血

曲安奈德联合庆大霉素局部注射治疗眼睑炎性肉芽肿的临床观察

林素琼*(宁波市鄞州区姜山中心卫生院,浙江宁波 315000)

中图分类号 R777.1*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3010-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.12

摘要 目的:观察曲安奈德联合庆大霉素局部注射治疗眼睑炎性肉芽肿的临床疗效。方法:选取60例眼睑炎性肉芽肿患者,将其按照随机数字表法均分为两组,A组患者接受曲安奈德单独注射治疗,B组患者接受曲安奈德+庆大霉素联合注射治疗。分别于治疗2、3周后,对两组患者的临床疗效进行评价,并记录两组患者眼睑肉芽肿硬度、大小及注射总针数和不良反应发生情况。结果:治疗2周后,两组患者的肉芽肿硬度和肉芽肿面积均较治疗前显著下降($P<0.05$),且B组患者比A组的下降程度更为显著($P<0.05$);A组患者接受注射的总针数(93针)也显著多于B组(71针, $P<0.05$);且B组患者总有效率(100.00%)显著高于A组(97.14%),两组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗3周后,两组患者的总有效率、肉芽肿硬度、肉芽肿面积等数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但A组总有效患者的注射针数(127针)显著多于B组(108针),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间未见不良反应发生。结论:曲安奈德局部注射治疗对眼睑炎性肉芽肿具有较为理想的临床疗效,与广谱抗菌药物联合应用可加快患者的康复进程、提高治疗效果。

关键词 眼科;肉芽肿;曲安奈德;庆大霉素;局部注射;疗效

Clinical Observation of Local Injection of Triamcinolone Acetonide Combined with Gentamicin in the Treatment of Eyelid Inflammatory Granuloma

LIN Su-qiong(Ningbo Yinzhou District Jiangshan Hospital, Zhejiang Ningbo 315000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy of local injection of triamcinolone acetonide combined with gentamicin in the treatment of eyelid inflammatory granuloma. **METHODS:** 60 patients with eyelid inflammatory granuloma were collected and randomly divided into 2 groups. Group A received injection with triamcinolone acetonide alone, and group B received combined injection of triamcinolone acetonide and gentamicin. 2 and 3 weeks later, the clinical efficacy of 2 groups were evaluated. The hardness and area of granuloma, the number of injections and ADR were record. **RESULTS:** 2 weeks later, the hardness and area of granuloma in 2 groups was significantly decreased than before, but the decline of group B was more obvious than group A; the total number of injections in group A (93) was more than in group B (71). The total effective rate in group B was 100.00%, which was higher than in group A (97.14%), there was statistical difference between 2 groups ($P<0.05$). 3 weeks later, total effective rate, the hardness and area of granuloma in 2 groups had no statistical difference ($P>0.05$). Total number of injections (127) and cured patients in group A were significantly more than in group B (108), there was statistical significance ($P<0.05$). There was no ADR in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Local injection of triamcinolone acetonide in the treatment of eyelid inflammatory granuloma could receive an ideal clinical efficacy. It combined with broad-spectrum antibiotics could improve the therapeutic efficacy and speed up the recovery process.

KEY WORDS Ophthalmology department; Granuloma; Triamcinolone acetonide; Gentamicin; Local injection; Therapeutic efficacy

- 液流变性异常关系的研究[J].中国病理生理杂志,2002,18(2):14.
- [6] Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2001, 79(2):160.
- [7] Ohki Y, Tokuyama K, Mayuzumi H, et al. Characteristic features of allergic airway inflammation in a murine model of infantile asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 138(1):51.
- [8] 邱晨,张宏美,史菲,等.哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的变化[J].中国综合临床,2004,20(9):789.
- [9] Noma T, Sugawara Y, Ogawa N. Dermatophagoides-induced interleukin-10 production by peripheral blood lymphocytes from patients with asthma in remission[J]. *Pediatric Allergy Immunol*, 2004, 15(5):459.
- [10] Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(5):698.

* 主治医师,本科。研究方向:眼科临床诊断及治疗。电话:0574-88098990-2312。E-mail:cigu520@gmail.com

(收稿日期:2013-04-06 修回日期:2013-06-13)