

论著 • 临床研究

布地奈德福莫特罗吸入剂联合茶碱缓释片对 COPD 患者
气道炎症及睡眠质量的影响

连景喜

(汝州市第一人民医院呼吸与危重症医学科,河南 平顶山 467500)

[摘要] **目的** 探究布地奈德福莫特罗吸入剂联合茶碱缓释片对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者气道炎症及睡眠质量的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 COPD 患者 130 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 65 例。对照组给予布地奈德福莫特罗吸入剂治疗,观察组在布地奈德福莫特罗吸入剂治疗基础上给予茶碱缓释片治疗。比较 2 组患者治疗前后气道炎症指标[包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-4(IL-4)、IL-6、IL-8 等]、肺功能指标(包括 1 秒用力呼气量、用力肺活量、最大呼气流量等)、睡眠质量(匹兹堡睡眠质量指数评分)和并发症发生情况。**结果** 观察组患者治疗后诱导痰中肿瘤坏死因子- α 、IL-4、IL-6、IL-8 水平,以及匹兹堡睡眠质量指数评分均明显低于治疗前和对照组,1 秒用力呼气量、用力肺活量、最大呼气流量水平均明显高于治疗前和对照组,治疗期间夜间呼吸困难发生次数明显少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 布地奈德福莫特罗吸入剂联合茶碱缓释片可有效抑制 COPD 患者气道炎症,改善肺功能与睡眠质量,具有较高的安全性。

[关键词] 布地奈德福莫特罗吸入剂; 茶碱缓释片; 慢性阻塞性肺疾病; 气道炎症; 睡眠质量

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.012

中图法分类号:R563.9

文章编号:1009-5519(2024)09-1494-04

文献标识码:A

Effect of budesonide formoterol inhaler combined with theophylline extended-release tablets
on airway inflammation and sleep quality in patients with COPD

LIAN Jingxi

(Department of Respiratory and Critical Care, Ruzhou People's Hospital Medical and
Health Service Group, Pingdingshan, Henan 467500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of budesonide formoterol inhaler combined with theophylline extended-release tablets on airway inflammation and sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 130 patients with COPD admitted to our hospital from January 2021 to January 2023 were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 65 cases in each group. The control group was treated with budesonide formoterol inhalation, and the observation group was treated with theophylline extended-release tablets on the basis of budesonide formoterol inhaler treatment. The airway inflammation indexes [including tumor necrosis factor- α , interleukin-4(IL-4), IL-6, IL-8, etc.], lung function indexes (including 1-second exertional expiratory volume, exertional lung capacity, maximal expiratory flow rate, etc.), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index Score), and the occurrence of complications were compared between the two groups of patients before and after the treatment. **Results** The levels of tumor necrosis factor- α , IL-4, IL-6 and IL-8 in the induced sputum of the patients in the observation group after treatment, as well as the Pittsburgh Sleep Quality Index score were significantly lower than those before treatment and in the control group, and the levels of exertional expiratory volume in one second, exertional lung capacity and maximal expiratory flow rate were significantly higher than those of the pre-treatment and control groups, and the number of nocturnal respiratory distress during the period of treatment was significantly less than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And there was no statistically significant difference in the incidence of complications between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Budesonide formoterol inhaler combined with theophyl-

line extended-release tablets can effectively inhibit airway inflammation and improve lung function and sleep quality in patients with COPD. At the same time, it has a high safety profile.

[Key words] Budesonide formoterol inhaler; Theophylline extended-release tablets; Chronic obstructive pulmonary disease; Airway inflammation; Sleep quality

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床多发的一种呼吸道疾病,主要表现为气道气流受限、局部炎症,并且气道阻塞症状常呈进行性进展,多表现为胸闷、气短等,具有较高的致残、致死率,是全球性公共卫生问题^[1]。COPD 患者常在夜间发生呼吸困难,与夜间分泌物增多、气道高反应性、迷走神经活跃度升高等原因密切相关,不仅影响患者睡眠质量,还会诱发呼吸衰竭,甚至引起猝死^[2]。目前,COPD 的临床治疗多采用 β_2 受体激动剂联合糖皮质激素类药物。布地奈德福莫特罗吸入剂包含了 β_2 受体激动剂和糖皮质激素 2 种主要成分,对气道炎症与气道平滑肌紧张均具有较好的缓解作用,是治疗 COPD 的首选药物。但近年来研究表明,长期单一使用布地奈德福莫特罗吸入剂易导致 COPD 患者药物敏感性下降,且对夜间呼吸困难的疗效有限,因此,临床应用受限^[3]。茶碱缓释片能抑制由腺嘌呤等引起的气道异常收缩,可有效降低夜间呼吸困难的发生风险^[4]。基于此,本研究探讨了布地奈德福莫特罗吸入剂联合茶碱缓释片对 COPD 患者气道炎症及睡眠质量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院呼吸内科收治的 COPD 患者 130 例作为研究对象。采用随机数字法分为观察组与对照组,每组 65 例。观察组患者中男 39 例,女 26 例;年龄 28~65 岁,平均(47.65±12.64)岁;病程 1~8 年,平均(3.65±1.08)年;病情严重程度:轻度 19 例,中度 32 例,重度 14 例。对照组患者中男 37 例,女 28 例;年龄 27~66 岁,平均(47.97±12.82)岁;病程 1~8 年,平均(3.71±1.12)年;病情严重程度:轻度 18 例,中度 34 例,重度 13 例。2 组患者性别、年龄、病程、病情严重程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会审批通过(伦理批号:20231114)。

1.1.2 纳入标准 (1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[5]中的相关诊断标准;(2)年龄 18~70 岁;(3)1 周内未使用与本研究同类型药物;(4)认知清楚,依从性较高;(5)已知情本研究内容,且并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)合并肝肾功能障碍、凝血功能

障碍、恶性肿瘤等严重疾病;(2)合并精神系统疾病、意识功能障碍等无法依从本研究;(3)处在妊娠期或哺乳期;(4)合并其他呼吸系统疾病;(5)对本研究药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 组患者入院后均依据临床症状接受对症、支持治疗。对照组仅给予布地奈德福莫特罗吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB 公司,批号:H20140458,规格:每吸布地奈德 160 μg 、福莫特罗 4.5 μg)治疗,每次 1 吸,每天 2 次。观察组在布地奈德福莫特罗吸入剂治疗基础上给予茶碱缓释片(锦州本天药业有限公司,批号:国药准字 H21020004,规格:每片 0.1 g)治疗,每次 2 片,每天 2 次,饭后温水送服。2 组患者均连续治疗 1 个月。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 气道炎症 诱导并收集 2 组患者治疗前后痰液约 5 mL,加入 0.1%二硫苏糖醇溶液 20 mL 充分摇晃混匀,并于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下水平摇晃孵育 20 min,用 48 μL 孔径纱布过滤,滤出液 2 000 r/min 离心 10 min,收集上清液于一 80 $^{\circ}\text{C}$ 贮存待检。采用酶联免疫吸附试验检测诱导痰中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、IL-6、IL-8 等,检测试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司。

1.2.2.2 肺功能 使用北京麦邦 MSA-99 肺功能检测仪测定 2 组患者治疗前后 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)等。

1.2.2.3 睡眠质量 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价 2 组患者治疗前后睡眠质量,包含睡眠时间等 7 个维度,各维度评分 0~3 分,满分为 21 分。分数越高表示睡眠质量越差。同时,记录 2 组患者治疗期间夜间呼吸困难发生次数。

1.2.2.4 并发症 记录 2 组患者治疗期间并发症发生情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。研究中所有检测实验均重复至少 3 次。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后气道炎症指标比较 2 组患

者治疗前诱导痰中 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗后诱导痰中 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8 水平均较治疗前明显降低,且观察组患者治疗后诱导痰中 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后肺功能比较 2 组患者治疗前 FEV1、FVC、PEF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗后 FEV1、FVC、PEF 水平

均较治疗前明显升高,且观察组患者治疗后 FEV1、FVC、PEF 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后睡眠质量比较 2 组患者治疗前 PSQI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗后 PSQI 评分均较治疗前明显降低,且观察组 PSQI 评分低于对照组($P<0.05$);且观察组夜间呼吸困难的发作次数少于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者治疗前后气道炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)				IL-4(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	65	86.5 $\pm$ 12.5	58.5 $\pm$ 10.8	13.665	<0.001	15.6 $\pm$ 4.5	5.7 $\pm$ 2.8	15.06	<0.001
对照组	65	87.2 $\pm$ 12.9	69.1 $\pm$ 12.3	7.999	<0.001	15.8 $\pm$ 4.6	9.8 $\pm$ 3.2	8.469	<0.001
t	—	0.512	6.812	—	—	0.165	7.184	—	—
P	—	>0.05	<0.001	—	—	>0.05	<0.001	—	—

组别	n	IL-6(pg/mL)				IL-8(μ g/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	65	98.2 $\pm$ 15.3	72.6 $\pm$ 13.9	10.020	<0.001	15.3 $\pm$ 4.4	4.5 $\pm$ 0.8	19.469	<0.001
对照组	65	97.9 $\pm$ 15.9	83.1 $\pm$ 15.2	5.793	<0.001	15.5 $\pm$ 4.1	8.7 $\pm$ 1.1	11.898	<0.001
t	—	1.059	6.987	—	—	0.258	6.852	—	—
P	—	>0.05	<0.001	—	—	>0.05	<0.001	—	—

注:—表示无此项。

表 2 2 组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV1(L)				FVC(L)				PEF(L/s)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	65	1.45 $\pm$ 0.41	2.91 $\pm$ 0.28	23.708	<0.001	2.54 $\pm$ 0.41	3.92 $\pm$ 0.39	19.662	<0.001	3.51 $\pm$ 0.48	4.61 $\pm$ 0.40	14.196	<0.001
对照组	65	1.47 $\pm$ 0.39	2.54 $\pm$ 0.34	16.498	<0.001	2.59 $\pm$ 0.43	3.35 $\pm$ 0.45	9.844	<0.001	3.53 $\pm$ 0.49	4.08 $\pm$ 0.46	9.473	<0.001
t	—	0.591	6.771	—	—	0.628	7.059	—	—	0.249	8.155	—	—
P	—	>0.05	<0.001	—	—	>0.05	<0.001	—	—	>0.05	<0.001	—	—

注:—表示无此项。

表 3 2 组患者治疗前后睡眠质量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PSQI 评分(分)		t	P	夜间呼吸困 难发生次数 (次/周)
		治疗前	治疗后			
观察组	65	18.3 $\pm$ 2.1	9.4 $\pm$ 3.6	17.217	<0.001	1.2 $\pm$ 0.1
对照组	65	18.2 $\pm$ 2.3	11.8 $\pm$ 3.9	12.574	<0.001	2.7 $\pm$ 0.6
t	—	0.258	3.648	—	—	19.881
P	—	>0.05	0.004	—	—	<0.001

注:—表示无此项。

2.4 2 组患者并发症发生情况比较 观察组患者治疗期间出现恶心 2 例,腹痛 1 例,头晕 1 例;对照组患者治疗期间出现恶心 1 例,腹痛 1 例,头晕 1 例。观

察组患者并发症发生率[6.1%(4/65)]与对照组[4.6%(3/65)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.151$, $P>0.05$)。

3 讨 论

气道气流受限是 COPD 患者最重要的临床表现,受限程度随病情进展不断加剧,若不及时干预将进一步导致肺心病,甚至呼吸衰竭,严重威胁患者生命安全。COPD 目前尚无特效疗法,多采用糖皮质激素类药物抑制局部炎症,减少气道黏液分泌,并上调 β 受体表达,从而缓解气道高反应,避免气流受限进展^[6]。但近年来研究表明,单纯使用糖皮质激素类药物治疗 COPD 存在药物抵抗等问题,疗效并不理想^[7]。因

此,探究合适的用药方案对 COPD 疗效的改善具有重要意义。

茶碱类药物是哮喘、COPD 等呼吸道疾病的常用药物,应用不同剂量的茶碱对支气管扩张和炎症抑制的效果也有所不同。张新虹^[8]指出,小剂量茶碱类药物可抑制嘌呤受体,减轻腺嘌呤产生的支气管收缩作用,同时,显著降低 COPD 患者血清炎症因子水平,改善整体疗效。本研究观察组治疗后诱导痰 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8 水平均低于治疗前与对照组。中-高剂量茶碱(10~20 mg/L)虽然能显著促进支气管扩张,但伴随不良反应众多,因此,本研究采用茶碱缓释片剂量相应的血药浓度较低(1~5 mg/L),低剂量茶碱能有效抑制支气管细胞中的中性粒细胞聚集,通过减少多种趋化因子和炎症因子的释放抑制黏液分泌,从而缓解气道平滑肌痉挛^[9]。

本研究还发现,观察组患者治疗后 FEV₁、FVC、PEF 水平均高于治疗前与对照组。这是因为茶碱类药物能加强膈肌的收缩能力,同时,抑制局部炎症的效果降低了气道高反应,因此,与布地奈德福莫特罗吸入剂联用能显著改善 COPD 患者的呼吸功能,尤其是当膈肌收缩乏力时作用更为明显^[10]。有研究表明,小剂量茶碱药物就能松弛支气管平滑肌,改善 COPD 患者喘息、咳嗽等症状,增强患者呼吸功能^[11]。

本研究观察组治疗后 PSQI 评分均低于治疗前与对照组,且治疗期间夜间呼吸困难发生次数少于对照组,说明茶碱缓释片联合布地奈德福莫特罗吸入剂对 COPD 患者睡眠质量具有改善作用。一方面布地奈德福莫特罗吸入通过有利于抑制气道炎症,减少黏液分泌,避免了气流受限;另一方面茶碱缓释片对腺嘌呤诱导的气道收缩具有拮抗作用,进一步降低了夜间呼吸困难的发生风险^[12]。并且由于茶碱缓释片半衰期短,可较快代谢,因此,应用局限性较小。本研究 2 组患者并发症发生率无差异,表明茶碱缓释片的联用具有较高安全性,也与既往研究结果类似^[13]。

综上所述,布地奈德福莫特罗吸入剂联合茶碱缓释片可有效抑制 COPD 患者气道炎症,改善患者肺功能与睡眠质量,同时,具有较高的安全性。

参考文献

[1] BARTZIOKAS K, PAPAPORFYRIOU A, HILLAS G, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease(Gold) recommendations:

Strengths and concerns for future needs[J]. Postgrad Med, 2023, 135(4): 327-333.

- [2] 朱正辉, 刘丽丽. 慢阻肺合并失眠的治疗进展[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(26): 182-183.
- [3] 李继霞, 米晶晶. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合复方异丙托溴铵溶液雾化用于慢阻肺并发肺动脉高压的临床研究[J]. 贵州医药, 2023, 47(2): 228-230.
- [4] 张蕊, 王萌, 孙奇. 氨茶碱与多索茶碱应用在慢阻肺临床治疗的效果观察[J]. 福建茶叶, 2022, 44(8): 16-18.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] 付亚君, 张纳. 糖皮质激素联合特布他林对慢阻肺急性加重期患者的临床疗效及血气指标的影响研究[J]. 贵州医药, 2022, 46(12): 1874-1875.
- [7] 俞洋, 黄慧俐, 李霁峰, 等. 短疗程全身糖皮质激素治疗慢阻肺急性加重期失败 37 例分析[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(6): 643-644.
- [8] 张新虹. 茶碱缓释片联合沙美特罗替卡松对慢阻肺稳定期患者的治疗研究[J]. 四川解剖学杂志, 2021, 29(4): 63-64.
- [9] 陈琳, 陈慧, 孙雪皎, 等. 不同剂量茶碱联合吸入治疗对重度 COPD 的疗效研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(4): 616-620.
- [10] 韦红梅. 普米克令舒与多索茶碱在慢阻肺患者急性加重期的应用价值及对炎症指标的改善效果评价[J]. 黑龙江科学, 2022, 13(2): 80-81.
- [11] 黄勤. 布地奈德联合多索茶碱治疗慢阻肺的临床疗效探讨[J]. 医学美学美容, 2021, 30(2): 83-84.
- [12] 刘君, 张静, 徐超. 噻托溴铵联合多索茶碱在慢阻肺患者中的疗效及对呼吸阻抗的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(6): 127-130.
- [13] 陈荷, 李静. 老年慢阻肺患者治疗中布地奈德及特布他林联合氨茶碱的临床疗效分析[J]. 健康必读, 2023(8): 22-23.

(收稿日期: 2023-07-18 修回日期: 2023-11-29)