

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.09.028

❖ 临床研究 ❖

# 噻托溴铵粉雾剂吸入联合常规治疗对支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者的炎症因子、肺功能水平的影响

代永友, 姜俊芝, 郭淑侠

(阜阳市肿瘤医院眼耳鼻咽喉科, 安徽 阜阳 236000)

**【摘要】目的:** 观察噻托溴铵粉雾剂吸入联合常规治疗对支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者的炎症因子、肺功能水平的影响。**方法:** 选取门诊收治的 110 例支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者为对象, 按治疗方式不同分为常规组和噻托溴铵组, 每组各 55 例。常规组给予布地奈德和孟鲁司特治疗; 噻托溴铵组在常规组基础上给予噻托溴铵粉雾剂吸入治疗。比较两组患者疗效、炎症因子水平、肺功能水平等。**结果:** 治疗后, 噻托溴铵组总有效率为 96.36% (53/55), 高于常规组的 85.45% (47/55) ( $P < 0.05$ ); 噻托溴铵组和常规组 ACT 评分均上升, 鼻炎症状评分均较下降, 且噻托溴铵组 ACT 评分高于常规组, 鼻炎症状评分低于常规组 ( $P < 0.05$ ); 噻托溴铵组和常规组肺功能指标均上升, 血清炎症因子、鼻腔生理功能均下降, 且噻托溴铵组血清炎症因子、鼻腔生理功能低于常规组, 肺功能指标高于常规组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 噻托溴铵粉雾剂吸入联合常规治疗可改善支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者的肺功能和鼻腔生理功能, 减轻炎症反应, 提高疗效。

**【关键词】** 噻托溴铵; 支气管哮喘; 过敏性鼻炎; 炎症因子; 肺功能

**【中图分类号】** R725.6; R765.21; R563 **【文献标志码】** A

## Effect of Tiotropium bromide powder aerosol inhalation combined with routine treatment on inflammatory factors and lung function in patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis

DAI Yong-you, JIANG Jun-zhi, GUO Shu-xia

(Department of Eye, Ear, Nose and Throat, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the effects of inhalation of tiotropium bromide powder aerosol combined with routine treatment on inflammatory factors and lung function in patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis. **Methods:** A total of 110 patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis were selected and divided into conventional group and tiotropium bromide group according to different treatment methods, with 55 cases in each group. The conventional group was given budesonide and Montelukast, and the tiotropium bromide group was given tiotropium bromide powder aerosol inhalation therapy based on the conventional group. The efficacy, levels of inflammatory factors and lung function were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of tiotropium bromide group was 96.36% (53/55), which was higher than that of conventional group [85.45% (47/55)], ( $P < 0.05$ ). After treatment, the ACT score of tiotropium bromide group and conventional group was increased, and the rhinitis symptom score was decreased compared with that before treatment. The ACT score of Tiotropium bromide group was higher than that of conventional group, and the rhinitis symptom score was lower than that of conventional group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the lung function indexes in Tiotropium bromide group and conventional group were increased, while the serum inflammatory factors and nasal physiological functions were decreased compared with those before treatment. The serum inflammatory factors and nasal physiological functions in Tiotropium bromide group were lower than those in conventional group, and the lung function indexes were higher than those in conventional group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Tiotropium bromide powder inhalation combined with conventional treatment can improve lung function and nasal physiological function in patients with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis, reduce inflammatory response and improve curative effect.

**【Key words】** Tiotropium Bromide; Bronchial asthma; Allergic rhinitis; Inflammatory factor; Lung function

支气管哮喘属于呼吸系统常见慢性疾病, 主要是嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞参与的慢

性气管炎症反应, 容易造成患者发生气促、喘息等体征。研究<sup>[1-2]</sup>显示, 多数支气管哮喘患者合并过敏

性鼻炎,会出现鼻塞、鼻痒等症状,可增加哮喘发作频率,严重影响患者肺功能和生存质量。目前针对支气管哮喘合并过敏性鼻炎的治疗主要以脱敏、解痉、抗炎治疗为主,但临床效果不理想<sup>[3]</sup>。噻托溴铵可以抑制人体呼吸道平滑肌 M3 受体发挥扩张支气管效应,改善患者呼吸困难症状,在支气管哮喘治疗中具有重要意义,但是对合并过敏性鼻炎的支气管哮喘患者的作用报道<sup>[4-5]</sup>相对少见。为进一步证实噻托溴铵对支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者临床疗效,本研究欲观察噻托溴铵粉雾剂吸入治疗支气管哮喘合并过敏性鼻炎对患者炎症因子、肺功能水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年3月至2021年10月在阜阳市肿瘤医院门诊治疗的110例支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《支气管哮喘防治指南》<sup>[6]</sup>中支气管哮喘标准;(2)年龄均在18岁以上,最大年龄放宽至70岁;(3)符合《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》中过敏性鼻炎标准<sup>[7]</sup>;(4)两个月内未进行相关药物治疗者;(5)患者无精神异常,已经签署同意书。排除标准:(1)合并其他严重呼吸道疾病或患者存在全身感染性疾病、精神疾病者;(2)存在原发性恶性肿瘤;(3)对噻托溴铵等药物过敏;(4)合并重要脏器严重疾病者;(5)患者备孕期或孕妇、哺乳期患者。按治疗方式不同分为常规组和噻托溴铵组,每组各55例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究获医院伦理委员会审批。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)
	男	女		
常规组( $n=55$ )	30(54.55)	25(45.45)	41.02 ± 10.14	7.63 ± 2.08
噻托溴铵组( $n=55$ )	32(58.18)	23(41.82)	39.78 ± 9.67	7.51 ± 2.28
$\chi^2/t$ 值	0.148		0.656	0.288
$P$ 值	0.701		0.513	0.774

### 1.2 方法

常规组:给予布地奈德和孟鲁司特治疗,布地奈德(阿斯利康公司生产,药品批号:20180218)雾化吸入治疗,2次/d,孟鲁司特钠(鲁南贝特制药有限公司生产,药品批号:20180317)口服10 mg/次,1次/d,连续治疗3个月,观察疗效。

噻托溴铵组:在布地奈德和孟鲁司特治疗(治

疗方法同常规组)基础上给予噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司生产,药品批准文号:药品批号:20180718)吸入治疗,1粒/次(18  $\mu\text{g}$ ),1次/d,连续治疗3个月,观察疗效。

### 1.3 观察指标和检测方法

记录两组患者治疗前后鼻炎症状评分<sup>[8]</sup>、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分<sup>[9]</sup>、炎症因子、肺功能水平变化,并统计两组患者临床治疗总有效率。

疗效标准<sup>[10]</sup>:(1)显效:3个月后,发现症状均完全消失,当间歇发作时无需药物就可缓解,呼气峰值流量(PEF)变异率不足20%,且第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% pred)  $\geq 80\%$ ;(2)有效:3个月后发现症状有所改善,PEF变异率  $\geq 20\%$ ,但  $< 30\%$ ,且 FEV1% pred  $\geq 60\%$ ,但  $< 80\%$ ;(3)无效:未达到上述标准。

鼻炎症状评分:(1)0分:无明显症状;(2)1分:连续喷嚏3~9个/次,擤鼻  $\leq 4$ 次/d。偶尔出现鼻塞、鼻痒;(3)2分:连续喷嚏10~14个/次,擤鼻5~9次/d,出现鼻塞或鼻出现可以忍受的蚁行感;(4)3分:连续喷嚏  $> 15$ 个/次,擤鼻  $\geq 10$ 次/d,用口呼吸,鼻有不可忍受的蚁行感。

ACT评分:总分范围0~25分,分值与哮喘控制程度成正比。

抽取患者空腹静脉血3 mL,离心条件:2 000 r/min 30 min,采用ELISA测定肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素18(IL-18)。试剂统一由武汉博士德生物科技有限公司提供,按照试剂盒说明书严格操作。

鼻腔生理功能:采用糖精清除试验测定,取直径0.5 mm糖精颗粒放置下鼻甲表面,测量糖精颗粒放置点同咽后壁距离,用前鼻镜监测,每15 s作1次吞咽,记录糖精颗粒至咽部感觉甜味时间。

### 1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件进行数据处理与分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

噻托溴铵组总有效率为96.36%(53/55),高于常规组的85.45%(47/55),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表 2 两组患者疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
常规组 (n=55)	26(47.27)	21(38.18)	8(14.55)	47(85.45)
噻托溴铵组 (n=55)	31(56.36)	22(40.00)	2(3.64)	53(96.36)
$\chi^2$ 值				3.960
P 值				0.047

## 2.2 两组患者鼻炎症状、ACT 评分比较

治疗前,两组鼻炎症状、ACT 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 ACT 评分均上升,且噻托溴铵组更高 ( $P < 0.05$ );鼻炎症状评分均下降,且噻托溴铵组更低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者鼻炎症状、ACT 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	鼻炎症状评分		ACT 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 (n=55)	1.52 ± 0.31	0.84 ± 0.25 *	14.86 ± 2.84	16.94 ± 2.78 *
噻托溴铵组 (n=55)	1.57 ± 0.28	0.62 ± 0.21 *	14.67 ± 3.06	18.97 ± 1.02 *
t 值	0.888	4.997	0.338	5.084
P 值	0.188	<0.001	0.368	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.3 两组患者炎症因子比较

治疗前,两组患者炎症因子比较,无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10、IL-18 均下降,且噻托溴铵组更低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-8 (ng/L)		IL-10 (pg/mL)		IL-18 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 (n=55)	2.12 ± 0.29	1.41 ± 0.23 *	232.74 ± 38.95	158.23 ± 24.87 *	81.56 ± 21.53	38.68 ± 13.22 *	185.65 ± 45.78	115.96 ± 38.03 *
噻托溴铵组 (n=55)	2.09 ± 0.34	0.92 ± 0.20 *	227.84 ± 43.27	125.84 ± 21.69 *	83.05 ± 19.87	21.58 ± 10.54 *	192.43 ± 42.45	91.45 ± 31.47 *
t 值	0.498	11.923	0.624	7.279	0.377	7.457	0.805	3.682
P 值	0.310	<0.001	0.267	<0.001	0.353	<0.001	0.211	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者 MTT、MCR 比较

治疗前,两组患者 MTT、MCR 比较,无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 MTT、MCR 均较下降,且噻托溴铵组更低 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 2.5 两组患者肺功能指标比较

治疗前,两组肺功能指标组间比较,无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组 PEF、FEV1、FEV1/FVC 均较治疗前上升,且噻托溴铵组更高 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 两组患者 MTT、MCR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MTT (min)		MCR (mm/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 (n=55)	21.01 ± 4.26	15.74 ± 3.23 *	7.44 ± 1.29	5.64 ± 0.98 *
噻托溴铵组 (n=55)	20.53 ± 4.74	13.21 ± 2.05 *	7.31 ± 1.35	4.25 ± 0.57 *
t 值	5.559	4.905	0.516	9.093
P 值	0.578	<0.001	0.303	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 6 两组患者肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PEF (L/s)		FEV1 (L)		FEV1/FVC (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 (n=55)	4.16 ± 1.05	5.21 ± 1.17 *	1.62 ± 0.28	2.24 ± 0.36 *	52.21 ± 5.98	60.11 ± 6.05 *
噻托溴铵组 (n=55)	4.21 ± 0.98	6.37 ± 1.25 *	1.59 ± 0.35	2.84 ± 0.42 *	53.62 ± 6.05	64.34 ± 6.25 *
t 值	0.258	5.025	0.496	8.044	1.229	3.606
P 值	0.398	<0.001	0.310	<0.001	0.111	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 3 讨论

支气管哮喘是临床常见的气道慢性炎症疾病,其急性发作可引起支气管平滑肌痉挛,导致气道阻塞,临床上支气管哮喘常合并过敏性鼻炎,对患者生活和工作产生严重影响<sup>[11]</sup>。激素类药物是治疗哮喘主要药物,已被证实可能会引起多种不良反应,这些不良反应会影响患者接受程度<sup>[12-13]</sup>。传统的  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药物也是临床常用的支气管扩张

药物,但是部分患者会诱发  $\beta_2$  肾上腺素受体敏感性降低,形成耐药,长期使用不良反应较多<sup>[14]</sup>。本研究采用噻托溴铵粉吸入剂进行综合治疗,该药物属于新型抗胆碱药物,能够选择性阻断 M1、M3 受体,发挥舒张支气管效果。

据研究<sup>[15]</sup>表明,噻托溴铵可以抑制气道重塑,抑制粘蛋白分泌,降低炎症细胞反应,同时抑制乙酰胆碱相关趋化活性因子的释放,减少平滑肌肌细胞数量,有效的控制呼吸道高反应及过敏性鼻炎患者

症状。本研究选择鼻吸入方法治疗,通过刺激鼻腔嗅腺反馈至神经中枢,通过血液循环发挥作用。同时吸入疗法可改善鼻腔温度、酸碱度,增加鼻纤毛运动能力,保持鼻腔局部环境清洁,减轻对鼻部刺激<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现,吸入方法可减少鼻肥大细胞脱颗粒作用和组胺的释放,使肥大细胞和嗜酸性粒细胞(EOS)保持更稳定的状态,有效减轻机体的炎症反应,同时改善人体内环境。

本研究发现,噻托溴铵组总有效率高于常规组,ACT评分高于常规组,鼻炎症状评分低于常规组,说明联合噻托溴铵应用在支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者中可以提升临床治疗效果,减轻患者临床体征,控制哮喘发作。本研究通过分析炎症因子变化可以了解哮喘合并过敏性鼻炎患者体内炎症反应变化。本研究结果表明,噻托溴铵组 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10、IL-18 等炎症因子低于常规组,提示联合噻托溴铵应用在支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者中可以抑制炎症反应程度。多项研究<sup>[18-19]</sup>表明,TNF- $\alpha$  在哮喘和过敏性鼻炎中的作用是复杂的,一方面,TNF- $\alpha$  可以激活免疫细胞和上皮细胞,诱导炎症反应和气道狭窄;另一方面,TNF- $\alpha$  也参与了免疫调节和维持免疫平衡的过程。IL-8 是一种趋化因子,可吸引白细胞向炎症部位移动,促进炎症反应和气道狭窄<sup>[20]</sup>。IL-10 具有抗炎作用,可抑制免疫细胞的活性,减轻支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者炎症反应和气道狭窄<sup>[21]</sup>。

治疗后,噻托溴铵组 PEF、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 水平高于常规组,说明联合噻托溴铵可提升肺功能。本研究的优势在于证实了噻托溴铵联合治疗方案在哮喘合并过敏性鼻炎患者中具有临床疗效,同时证实其安全性,为治疗这一疾病提供了一种新的治疗方法。

综上,噻托溴铵粉雾剂吸入联合常规治疗可减轻哮喘合并过敏性鼻炎患者炎症反应,改善肺功能,提高疗效。

## 参考文献

[1] 赵转华,聂秀红. 支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病及哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者的气道阻力比较[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(5): 321-324.

[2] 包勇正,邹文兰,马敬,等. 支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者气道炎症特点与小气道功能分析[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(1): 49-52.

[3] 崔乐,王子熹,关凯,等. 局部变应性鼻炎对哮喘的影响及其免疫治疗疗效[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4):

535-540.

[4] 罗观,苏继鲁,包海荣. 布地奈德联合噻托溴铵治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 366-369.

[5] Khan DA. Allergic rhinitis and asthma; epidemiology and common pathophysiology[J]. Allergy and Asthma Proceedings, 2014, 35(5): 357-361.

[6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[8] 王学艳,任华丽,石海云,等. 变应性鼻炎症状评分及视觉模拟量表适用性比较[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2012, 19(11): 609-611.

[9] 周文芸. 哮喘控制测试评分的探索[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2009, 3(6): 423-425.

[10] 周衍香,梅波,刘中洋. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征疗效 Meta 分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1): 111-116.

[11] 买智涛,姜明明,万善志. FeNO 联合血清 ECP、IgE 检测对支气管哮喘的临床诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 625-628, 633.

[12] 王雪,熊俊,项洁,等. 2 型免疫反应在变应性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(4): 219-222.

[13] 符瑜,吴少敏,曾昭凡. 噻托溴铵粉吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者肺功能和睡眠质量及心率变异性的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1331-1335.

[14] Endicott-Yazdani TR, Baird RW, Koch MS, et al. A 55-year-old woman with frequent pulmonary exacerbations and endobronchial lesions[J]. Chest, 2021, 159(1): e49-e52.

[15] 崔可慧,林震宇,谷秀. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵粉吸入剂在老年急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者中的应用效果观察[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1343-1347.

[16] 周锐,李佳,孙杰,等. 氨溴索静脉注射联合雾化吸入对呼吸道黏膜上皮纤毛形态与功能的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1545-1548, 1553.

[17] Mohar D, Berger WE, Laforce C, et al. Efficacy and tolerability study of ciclesonide nasal aerosol in patients with perennial allergic rhinitis[J]. Allergy and Asthma Proceedings, 2012, 33(1): 19-26.

[18] Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 141(3): 951-963. e8.

[19] Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. sICAM-1 and TNF- $\alpha$  in asthma and rhinitis; relationship with the presence of atopy[J]. The Journal of Asthma; Official Journal of the Association for the Care of Asthma, 2011, 48(7): 660-666.

[20] Wang X, Sima Y, Zhao Y, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis based on inflammatory and remodeling factors[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151(2): 458-468.

[21] 李颖,李玉杰,于敏,等. IL-10 基因多态性与过敏性鼻炎遗传易感性的相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(10): 1290-1293.

(收稿日期:2023-04-05

修回日期:2023-05-12)