

布地奈德雾化吸入疗法在妊娠期慢性咳嗽患者中的应用价值

于锡岭

(山东省兖矿集团有限公司总医院 药剂科, 山东 济宁, 273500)

摘要:目的 观察布地奈德雾化吸入疗法对妊娠期慢性咳嗽患者的疗效及其对血浆细胞因子的影响。方法 将92例妊娠期慢性咳嗽患者随机分为观察组和对照组,每组46例。对照组给予抗感染、抗炎、止咳祛痰、平喘等常规治疗,观察组在对照组基础上使用空气压缩泵雾化吸入布地奈德混悬液,比较2组患者的临床症状及肺功能改善情况,以及治疗前后血浆细胞因子白介素-4(IL-4)、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF- α)及 γ 干扰素(IFN- γ)等水平的变化。结果 观察组呼气峰流量(PEFR)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)及用力呼出50%肺活量时呼气流量显著高于对照组;观察组IL-4、TNF- α 、IL-6、嗜酸性粒细胞(EOS)及免疫球蛋白E(IgE)水平显著低于对照组,而IL-10和IFN- γ 水平显著高于对照组;观察组咳嗽症状积分、咳嗽视觉模拟尺评分及胸闷气短、咳嗽等主要临床症状的持续时间显著低于对照组,且有效率显著优于对照组,差异均有统计学意义。结论 布地奈德雾化吸入疗法治疗妊娠期慢性咳嗽疗效确切,可快速改善咳嗽、胸闷气短等症状,迅速恢复肺功能,纠正细胞因子失衡,且不良反应少,值得临床推广应用。

关键词: 布地奈德; 慢性咳嗽; 细胞因子; 妊娠期

中图分类号: R 441.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)14-025-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201314008

Analysis on application value of budesonide aerosol inhalation in pregnant patients with chronic cough

YU Xiling

(Yankuang Group General Hospital, Jining, Shandong, 273500)

ABSTRACT: Objective To observe the therapeutic effect of budesonide aerosol inhalation on pregnant patients with chronic cough and its influences on plasma cytokine. **Methods** Ninety-two pregnant patients with chronic coughs were randomly divided into observation group and control group, 46 cases in each group. Patients in the control group were given routine treatment, such as anti-infection, anti-inflammation, relieving cough and eliminating phlegm as well as relieving asthma, while those in the observation group were inhaled with budesonide suspension by air pressure pump based on the treatment of control group. The clinical symptoms, improvement of lung function and levels of plasma cytokine before and after treatment, including interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (IFN- γ), were compared in both groups. **Results** The peak expiratory flow rate (PEFR), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and expiratory volume at the time of forced expiratory 50% vital capacity in the observation group were significantly higher than those in the control group. The levels of IL-4, TNF- α , IL-6, eosinophils (EOS) and immunoglobulin E (IgE) in the observation group were obviously lower than those in the control group, while the levels of IL-10 and IFN- γ significantly higher than the control group. The symptomatic and visual analog scale scores of cough as well as duration of major clinical symptoms like chest oppression, shortness of breath and coughs in the observation group were all markedly lower than those in the control group, and the effectiveness rate was notably superior to the control group, in which the statistical significance was presented.

收稿日期: 2012-12-09

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11321057)

Conclusion Budesonide aerosol inhalation has explicit therapeutic effects and few adverse reactions in the treatment of chronic cough during pregnancy, is capable of enhancing the symptoms like coughs, chest oppression and shortness of breath rapidly, recovering lung function and correcting the imbalance of cell factors, so it deserves to be popularized and applied in clinical practice.

KEY WORDS: budesonide; chronic cough; cytokine; pregnancy

咳嗽是呼吸系统疾病的主要症状之一,妊娠咳嗽是妊娠期间以咳嗽为主要症状的上呼吸道感染症状^[1],由于患者处于特殊生理期,因此明确病因需要大量的临床检查。为了安全起见,目前多以中医治疗为主,但治疗效果并未达到预期疗效,因此缓解妊娠期慢性咳嗽和提高妊娠期妇女的生活质量刻不容缓。本研究应用布地奈德雾化吸入疗法治疗妊娠期慢性咳嗽患者,取得了良好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 1 月—2012 年 1 月本院接诊的妊娠期慢性咳嗽患者 92 例,所有患者均经中华医学会呼吸学会公布的慢性咳嗽指南标准确认^[2],妊娠期 15~20 周,连续咳嗽 8 周以上,且半年内未使用激素类药物,排除患有上消化道感染史、心肺等实质性疾病者。将患者随机分为观察组和对照组,每组 46 例,其中观察组年龄 25~36 岁,平均(30.4±5.1)岁,妊娠期 15~19 周,平均(17.4±6.3)周;对照组年龄 24~35 岁,平均(31.1±5.3)岁,妊娠期 15~20 周,平均(16.9±6.1)周。2 组患者年龄、孕周等一般资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给予抗感染、止咳祛痰、平喘等常规治疗,观察组在对照组治疗基础上给予布地奈德混悬液,1 mg/d,加入生理盐水 2~3 mL,医用微

型雾化机加压雾化吸入,3 次/d,每次约 15 min。同时,每天监测胎心,根据病情做胎儿 B 超和电子监测,以保证胎儿安全。治疗期间,记录全身不良反应发生情况。

治疗前和治疗 1 周后抽取患者空腹静脉血约 5 mL,采用酶联免疫吸附法测定外周血中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)、IL-4、IL-10、 γ 干扰素(IFN- γ)等指标水平,同时对外周血中的嗜酸性粒细胞(EOS)及血清免疫球蛋白 E(IgE)进行计数。

1.3 观察指标

肺功能检查:由同一组医生观察并记录所有患者治疗前和治疗 2 周后的临床症状,包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力呼出 50%肺活量时呼气流量、呼气峰流量(PEFR)、用力肺活量(FVC)等肺功能指标,并采用咳嗽症状积分和咳嗽视觉模拟尺对 2 组患者的咳嗽严重程度进行评分^[3]。

2 结果

2.1 2 组治疗前后肺功能指标比较

治疗前,2 组 PEFR、FVC、FEV1 及用力呼出 50%肺活量时呼气流量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组 PEFR、FVC、FEV1 及用力呼出 50%肺活量时呼气流量均较治疗前升高,但观察组各指标升高程度显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PEFR/L	FVC/%	FEV1/LoS-1	用力呼出 50%肺活量时呼气流量/%
观察组(n=46)	治疗前	73.5±15.3	67.8±10.5	67.7±12.1	63.8±12.9
	治疗后	91.3±11.2***#	91.5±13.4***#	85.2±7.9***#	81.0±10.9***#
对照组(n=46)	治疗前	74.1±10.9	66.9±11.7	69.1±14.9	67.9±12.8
	治疗后	78.2±7.2	72.6±11.3	71.0±13.9	71.8±10.7

与治疗前比较, ** $P<0.01$;与对照组比较, ## $P<0.01$ 。

2.2 2 组治疗前后血浆细胞因子水平比较

治疗前,2 组 IL-4、TNF- α 、IL-10、IL-6、EOS、

IFN- γ 及 IgE 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组 IL-4、TNF- α 、IL-6、EOS 及

IgE 水平较治疗前明显下降,而 IL-10 和 IFN- γ 均显著大于对照组($P < 0.01$)。见表 2。
水平明显升高,且观察组各指标下降及升高程度

表 2 2 组治疗前后血浆细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	观察组($n = 46$)		对照组($n = 46$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-4/(pg/mL)	50.6 \pm 9.3	30.3 \pm 9.3***#	51.3 \pm 11.7	41.6 \pm 8.7**
TNF- α /(pg/mL)	200.3 \pm 25.3	113.5 \pm 15.2***#	200.9 \pm 31.5	149.4 \pm 21.1**
IL-6/(ng/mL)	33.6 \pm 9.8	19.1 \pm 3.9***#	32.4 \pm 8.5	25.4 \pm 4.1**
IL-10/(ng/mL)	6.2 \pm 1.6	14.5 \pm 2.8***#	6.9 \pm 1.9	9.4 \pm 1.7**
EOS/ $\times (10^8 \cdot L^{-1})$	2.4 \pm 0.3	0.9 \pm 0.1***#	2.5 \pm 0.4	1.1 \pm 0.2**
IgE/(IU/mL)	489.6 \pm 48.3	219.4 \pm 24.6***#	493.1 \pm 49.9	305.4 \pm 34.1**
IFN- γ /(pg/mL)	20.5 \pm 3.5	35.6 \pm 4.6***#	21.4 \pm 4.9	27.4 \pm 3.7**

与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.01$ 。

2.3 2 组咳嗽症状积分及咳嗽视觉模拟尺评分比较

治疗前,2 组咳嗽症状积分和咳嗽视觉模拟尺评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组咳嗽症状积分和咳嗽视觉模拟尺评分均显著下降,但观察组下降程度更为明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组患者咳嗽症状积分及咳嗽视觉模拟尺评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	咳嗽症状积分	咳嗽视觉模拟尺评分
观察组($n = 46$)	治疗前	3.6 \pm 0.1	7.3 \pm 2.3
	治疗后	1.3 \pm 0.3***#	1.3 \pm 0.2***#
对照组($n = 46$)	治疗前	3.5 \pm 0.7	7.5 \pm 2.5
	治疗后	2.3 \pm 0.9**	2.4 \pm 1.1**

与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.01$ 。

2.4 2 组主要症状持续时间比较

观察组患者胸闷气短、咳嗽等主要临床症状的持续时间显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 2 组患者主要症状持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胸闷气短/d	咳嗽/d
观察组	46	2.4 \pm 0.5**	4.0 \pm 0.7**
对照组	46	5.5 \pm 0.9	7.9 \pm 0.8

与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

2.5 2 组临床疗效比较

治疗 1 周后,观察组有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 5。

2.6 不良反应发生情况

对照组 1 例患者出现轻度头晕,观察组未见不良反应发生,2 组治疗前后血尿常规、心肝肾功能均无明显变化。

表 5 2 组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	例数	治愈	有效	无效	有效率/%
观察组	46	34(73.9)**	11(23.9)	1(2.2)	97.8*
对照组	46	21(45.7)	17(37.0)	8(17.4)	82.6

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

慢性咳嗽指连续咳嗽 8 周以上,属于临床常见病,病因比较复杂^[4],而妊娠期的慢性咳嗽由于生理、病理的特殊性,其诊断和治疗受到一定限制。目前,妊娠期慢性咳嗽多采用中医针刺、药物止咳散加减等疗法,但关于布地奈德雾化吸入治疗此病及其改善症状的机制并未阐明。

研究^[5-6]表明,慢性咳嗽的机制可能与嗜酸粒细胞性支气管炎、上气道咳嗽综合征、胃食管反流性咳嗽等有关。本研究结果表明,治疗后观察组患者胸闷气短、咳嗽等主要临床症状的持续时间显著低于对照组,说明应用布地奈德雾化吸入疗法可显著改善咳嗽、胸闷气短等症状,提高肺的呼吸功能。妊娠期患者可能由于孕激素、雌激素等性激素分泌的增加而加重气管平滑肌的收缩,从而加重咳嗽等症状。布地奈德属于第 2 代糖皮质激素,具有很强的抗炎活性及抑制变态反应的功能,能够抑制炎症反应及增强内源性抗炎机制,可以抑制支气管收缩物质的合成和释放,减轻平滑肌的收缩反应,进而减轻咳嗽^[7]。将布地奈德置于气动雾化器中雾化吸入,可促进药物的快速吸收,从而快速发挥治疗作用。另外,本研究对 2 组患者治疗前后的咳嗽症状积分和咳嗽视觉模拟尺评分进行对比,结果显示,2 组咳嗽症状积分和咳嗽视觉模拟尺评分均显著下降,但观察组下降程度更为明显,进一步证实了布地奈德雾化吸入

(下转第 31 面)

- 中国微创外科杂志, 2008, 8(11): 1050.
- [2] Billieux M H, Petignat P, Anguenot J L, et al. Early and late half-life of human chorionic gonadotropin as a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surgery for tubal pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82(6): 550.
- [3] 刘凯, 史红梅, 何琦, 等. 腹腔镜输卵管妊娠保守手术及手术加用药物的疗效比较[J]. 中国临床医学, 2006, 13(6): 977.
- [4] 王鹤, 陈静芳, 陈维凤. 等腹腔镜下输卵管切开取胚术的临床疗效观察[J]. 中国临床医学, 2010, 17(5): 716.
- [5] Ji Y F, Chen L Y, Xu K H, et al. Reduced expression of aquaporin 9 in tubal ectopic pregnancy[J]. J Mol Histol, 2013, 44(2): 167.
- [6] 邱晓红, 韩丽英, 李荷莲. 不同术式治疗输卵管妊娠后的生育结局研究[J]. 中国内镜杂志, 2006, 12(10): 1022.
- [7] Marquardt U. Management of miscarriage and ectopic pregnancy[J]. Emerg Nurse, 2011, 19(7): 29.
- [8] 冷金花, 郎景和. 腹腔镜在异位妊娠诊治中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(4): 204.
- [9] 夏恩兰. 妇科内镜学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 169.
- [10] Wisner A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle[J]. Reprod Biomed Online, 2013, 26(5): 449.
- [11] Krissi H, Peled Y, Eitan R, et al. Single-dose methotrexate injection for treatment of ectopic pregnancy in women with relatively low levels of human chorionic gonadotropin[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 121(2): 141.
- [12] Kasum M, Oreskovic S, Simunic V, et al. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate[J]. Acta Clin Croat, 2012, 51(4): 543.

(上接第 27 面)

疗法对于缓解孕妇慢性咳嗽有显著性优势,这可能与布地奈德能快速缓解胸闷气短、咳嗽等主要临床症状有关。研究^[8-9]证实,布地奈德对于治疗哮喘、小儿支原体肺炎也有确切疗效,进一步验证了布地奈德能改善呼吸道疾病,其疗效值得肯定。

为了探讨布地奈德对于孕妇慢性咳嗽的治疗机制,本研究对患者治疗前后的 IL-4、TNF- α 、IL-10、IL-6、EOS、IFN- γ 、IgE 等细胞因子进行了测定,发现布地奈德治疗妊娠期慢性咳嗽可有效降低 IL-4、TNF- α 、IL-6、EOS 及 IgE 水平,提高 IL-10 及 IFN- γ 水平。慢性咳嗽往往会引起全身性的炎症反应,主要表现为外周细胞因子的失衡。本研究中,观察组未见任何明显不良反应,说明应用布地奈德雾化吸入疗法治疗妊娠期慢性咳嗽无明显副作用,可能与布地奈德吸收后,大多被肝脏清除,不易通过胎盘屏障有关,且与国外相关报道^[10-12]一致。

参考文献

- [1] Shaikh W A, Shaikh S W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy [J]. Allergy, 2012, 67(6): 741.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407.
- [3] 金明华, 徐利浩, 虞燕霞. 布地奈德混悬液吸入治疗妊娠期慢性咳嗽疗效和不良反应分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1499.
- [4] West P W, Kelsall A, Decalmer S, et al. PCR based bronchoscopic detection of common respiratory pathogens in chronic cough: a case control study[J]. Cough, 2012, 8(1): 5.
- [5] Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy[J]. Chest, 2006, 130(2): 386.
- [6] Poe R H, Kallay M C. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment[J]. Chest, 2003, 123(3): 679.
- [7] Kuna P, Jenkins M, O'Brien C D, et al. AZD9668, a neutrophil elastase inhibitor, plus ongoing budesonide/formoterol in patients with COPD[J]. Respir Med, 2012, 106(4): 531.
- [8] 巫翠华, 宋冰, 黄立霞, 等. 布地奈德/福莫特罗联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(9): 648.
- [9] 章礼真. 布地奈德雾化吸入治疗小儿支原体肺炎临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1404.
- [10] Szeffler S J, Lyzell E, Fitzpatrick S, et al. Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population: worldwide experience[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004, 93(1): 83.
- [11] Vatti R R, Teuber S S. Asthma and pregnancy[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(1/2): 45.
- [12] Yawn B, Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy[J]. J Am Board Fam Med, 2007, 20(3): 289.