

· 临床研究 ·

吸入糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者内皮细胞功能的影响

杨永红, 武彦何, 罗 婧, 胡 英, 廖忠俊

(重庆市巴南区第二人民医院呼吸内科 400054)

摘要:目的 探讨吸入糖皮质激素对中、重度稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者内皮细胞功能的影响。方法 选择 24 例在 2010~2011 年该院收治的中、重度稳定期 COPD 患者,随机分为对照组和实验组,每组各 12 例,两组均给予常规治疗,实验组在此治疗上给予吸入糖皮质激素,对照组不给予吸入激素治疗。分别检测患者治疗前及治疗 6 个月后颈总动脉内中膜厚度(IMT)、血流速度、阻力指数(RI),同时检测患者血液中一氧化氮(NO)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)及尿微量清蛋白(MAU)水平。结果 治疗 6 个月后,实验组患者 IMT 明显低于对照组,且颈动脉血流速度快于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组患者血清中 NO 水平高于对照组,sICAM-1、ET-1 及 MAU 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 吸入糖皮质激素可有效改善 COPD 稳定期患者内皮细胞功能,在减少心血管疾病的发生率中起重要作用。

关键词:糖皮质激素类;投药;吸入;肺疾病,慢性阻塞性;内皮细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0294-03

Effect of inhaled glucocorticoids on endothelial cell function in the stable phase of chronic obstructive pulmonary disease

Yang Yonghong, Wu Yanhe, Luo Jin, Hu Ying, Liao Zhongjun

(Department of Respiratory Disease, the Second People's Hospital of Ba'nán District, Chongqing 400054, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of inhaled glucocorticoids on endothelial cell function in the stable phase of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** 24 patients in the stable phase of COPD from our hospital during 2010—2011 were randomly divided into 2 groups, 2 groups both underwent conventional treatment, and experimental group underwent inhaled glucocorticoids. NO, sICAM-1, ET-1, MAU levels were tested in two groups, and all the indexes before treatment and 6 months after treatment were tested. **Results** After 6 months, IMT of experimental group was more obviously low than that of control group, and blood speed was quicker than control group ($P < 0.05$). NO level of experiment group was higher than that of control group. sICAM-1, ET-1 and MAU levels of experimental group were lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Inhaling glucocorticoids can effectively improve the function of blood vessel endothelial cell, and play important role in reducing occurrence of decrease cardiovascular disease.

Key words: glucocorticoids; administration, inhalation; pulmonary disease, chronic obstructive; endothelial cells

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,国外有学者报道 COPD 患者常常合并心血管疾病这一现象,并指出 COPD 是冠状动脉硬化性心脏病(CHD)的危险因素之一,两者具有相关性^[1-2],最近的研究也表明,在气道循环,吸烟者、慢性阻塞性肺疾病和哮喘同样伴随着内皮功能异常^[3],并且有研究表明吸入糖皮质激素能减少 COPD 患者非致死性和致死性心血管事件,这提示吸入糖皮质激素可能使 COPD 患者的心血管疾病得到益处^[4-6]。且 COPD 患者由于长期反复感染、缺氧,容易伴发肾功能损害,而尿微量清蛋白(MAU)的检测可以作为肾脏早期损伤的灵敏指标,也越来越受到大家的重视。本实验通过检测对照组和实验组治疗前及治疗 6 个月后总动脉内中膜厚度(IMT)、血流速度、阻力指数(RI),同时检测患者血液中一氧化氮(NO)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)及 MAU 水平的变化,旨在初步探讨吸入糖皮质激素治疗 COPD 中重度稳定期患者后是否能够通过调节患者肺外血管内皮细胞功能来实现减少心血管疾病的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 24 例在 2010~2011 年本院收治的中、

重度稳定期 COPD 患者,随机分为对照组和实验组 2 组,对照组 12 例,其中男 6 例,女 6 例;年龄 52~72 岁,平均(55.3±12.8)岁。实验组 12 例,其中男 7 例,女 5 例;年龄 54~75 岁,平均(56.5±13.2)岁。纳入标准:(1)符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会 COPD 学组颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断标准中处于中重度稳定期的 COPD 患者,且之前未长期使用糖皮质激素者。排除标准:(1)支气管哮喘;(2)有 COPD 以外的其他严重疾病;(3)曾有肺切除术病史;(4)窄角型青光眼;(5)对糖皮质激素药物或任何其他吸入药物成分过敏者;(6)长期服用长效 β -受体激动剂(LABA);(7)近 6 周并发呼吸道感染;(8)6 周内全身使用糖皮质激素。退出标准:(1)试验期间合并应用其他非经允许的治疗 COPD 药物;(2)患者依从性差,未能按时或按方案用药者;(3)并发其他急性疾病使用其他药物可能干扰试验药物者;(4)未按要求完成所检查项目,不能进行评价者。

1.2 方法

1.2.1 试剂及仪器 丙酸氟替卡松气雾吸入剂(商品名:辅舒酮,葛兰素史克公司)250 μ g, NO 试剂盒[研域(上海)化学试剂有限公司],sICAM-1 ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限

公司)、ET-1 ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)、MAU 试剂和定标液(浙江伊利康生物技术有限公司生产)、酶标仪(Thermo 公司)、全自动生化仪(日立公司)。

1.2.2 试验方法 两组均给予常规治疗,包括茶碱类药物、祛痰、氧疗及营养支持等基础治疗,在此治疗上实验组给予:辅舒酮气雾剂每次 250 μg,2 次/天,连续 6 个月;对照组不给予激素吸入治疗。然后分别检测患者治疗前及治疗 6 个月后 IMT、血流速度,同时检测患者血液中 NO、sICAM-1、ET-1 的水平及尿液中 MAU 的水平。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 颈动脉 IMT、血流速度、RI 的检测^[7] 以右侧颈动脉为检测血管。具体检测方法:使用 GE LOGIQ P5 多普勒超声显像仪,应用 7.5 MHz 线阵探头,探察深度调至 4 cm。患者取仰卧位,头转向检查者对侧,右上肢外展 15 度,探头置于下颌角后方,纵行扫查右侧颈总动脉,寻找最清晰显影部位,再用横截面扫描辅助全面观察颈动脉内膜-中层的形态。选择右侧颈总动脉球部近端 2 cm 处测定颈动脉 IMT,连续测定 3 个心动周期,取平均值。选择最佳信号记录收缩期血流速度(VS)、舒张期血流速度(Vd)、阻力指数(RI)。

1.2.3.2 血管内皮细胞功能的检测^[8-9] 经受检者抽取股动脉血 10 mL,静置后离心取血清放置 -20 ℃ 冰箱中保存待测,用酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测 NO、sICAM-1、ET-1 的水平。

1.2.3.3 MAU 的检测^[10] 取受试者中段尿约 5 mL,然后采用免疫投射比浊法检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内和组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 颈动脉 IMT、血流速度、RI 的检测 治疗前两组患者颈动脉 IMT、血流速度、RI 的检测比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,对照组颈动脉 IMT、血流速度、RI 无明显改变,实验组患者颈动脉 IMT 变薄,血流速度增快,RI 值降低,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

表 1 两组治疗前后 IMT 和 Vs 的比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	IMT(mm)		Vs(cm/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.18±0.06	1.12±0.09	52.58±13.40	51.47±13.62
实验组	1.16±0.06	0.93±0.05*	52.82±11.22	67.06±18.88*

*: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 2 两组治疗前后的 Vd、RI 的比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	Vd(cm/s)		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26.74±9.45	25.34±9.62	0.65±0.12	0.63±0.13
实验组	26.42±9.40	35.84±13.09*	0.66±0.11	0.54±0.10*

*: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

2.2 血管内皮细胞功能的检测 治疗前两组患者血液中的 NO、sICAM-1、ET-1 检测比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,对照组 NO、sICAM-1、ET-1 的水平无明显改变,实验组患者 NO 水平增多,sICAM-1、ET-1 水平减少,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后的 NO、sICAM-1、ET-1 的比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	NO(μmol/L)		sICAM-1(ng/L)		ET-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82.65±25.94	83.45±28.94	667.45±162.56	637.82±172.56	3.43±0.77	3.52±0.82
实验组	81.78±25.94	116.19±29.94*	648.78±123.56	432.36±155.56*	3.38±0.69	2.49±0.63*

*: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

2.3 AMU 的检测 治疗前对照组和实验组患者尿液中的 MAU 值分别为 21.74±9.45 和 22.02±8.40,其差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 6 个月后,对照组 MAU 的水平为 22.34±9.62,和治疗前对比,无明显改变,但实验组患者 MAU 水平降低,其值为 14.46±7.09,和对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

研究表明吸入糖皮质激素能够减少 COPD 患者心血管疾病的发病率和病死率,这些都提示 COPD 和肺外血管功能异常可能存在着联系^[11-12]。国外实验表明 NO 浓度与 COPD 肺动脉高压及肺源性心脏病的发生和进展之间存在着密切联系^[13]。本研究显示,治疗 6 个月后实验组患者血清中 NO 水平高于对照组,这说明吸入糖皮质激素后对内皮细胞维持血管正常舒缩功能可产生正面作用,从而维持内皮功能的稳定,且本实验结果提示实验组患者 IMT 明显低于对照组,颈动脉血

流速度明显快于对照组,NO 释放的增加是其机制之一。有研究报道 COPD 患者随着肺功能逐渐减退,ET-1 值逐渐升高,说明血浆 ET-1 水平与 COPD 疾病进程之间存在着密切联系^[14]。本研究结果提示,吸入糖皮质激素治疗后患者 ET-1 水平降低,且自觉症状缓解。与炎症相关的内皮功能障碍标记物主要包括 sICAM-1、血管细胞黏附分子,特别是涉及与血管黏附性增加的标志物常与内皮功能障碍密切相关。本实验结果表明实验组中 sICAM-1 水平低于对照组,说明吸入糖皮质激素后,患者血液中与血管发生黏附作用的分子减少,血管内皮功能得到一定程度改善。本实验中,实验组患者在治疗 6 个月后,其 MAU 水平低于对照组,这说明患者肾脏损害有所减轻。综上所述,这些指标的变化都提示着吸入糖皮质激素后,患者的血管内皮功能得到一定程度改善,这可能会对减少心血管事件发生起着重要作用。但本实验样本数量少、观察时间较短、市场无类似辅舒同吸入装置的生理盐水吸入药物,未给予对照组安慰

治疗等不足,且部分患者吸入糖皮质激素后口腔出现真菌及不能耐受药物不良反应而退出实验,所以长期疗效仍需进一步临床验证。对于其他内皮细胞功能异常诸如内皮屏障和抗黏附功能是否参与其中,内皮功能异常是气道疾病发病机理的其中一环或只是表象? 这些问题都有待进一步探讨。

参考文献:

[1] Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2555-2560.

[2] Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 824-833.

[3] Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena[J]. *COPD*, 2008, 5(3): 187-200.

[4] Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(11): 1344-1351.

[5] Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study[J]. *Heart*, 2004, 90(8): 859-865.

[6] Suissa S. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: misconstrued immortal time bias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,

173(4): 464-465.

[7] 赵玉英, 智光. 评价血管内皮功能的方法[J]. *中华老年心血管病杂志*, 2004, 6(3): 208-210.

[8] 乔华, 何胜虎. 血管内皮细胞功能检测方法及其意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(4): 531-533.

[9] 郭瑛, 李燕芹, 刘斌, 等. 血管内皮功能变化与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2010, 30(9): 1152-1155.

[10] 余秀兰, 赵华云, 陈伟强, 等. 高血压患者尿微量蛋白水平与血管内皮功能的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(1): 156-157.

[11] Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 824-833.

[12] Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes [J]. *Eur J Epidemiol*, 2006, 21(11): 803-813.

[13] Clini E, Cremona G, Campana M, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonate. Correlates with echo-Doppler assessment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2 Pt 1): 446-450.

[14] Carratu P, Scoditti c, Maniscalco M, et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlated with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2008, 26(8): 20.

(收稿日期: 2012-09-12 修回日期: 2012-11-18)

(上接第 293 页)

Survival update for the phase III study of pemetrexed vs. docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 397.

[7] Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT, et al. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 85.

[8] Peterson P, Park K, Fossella F, et al. Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a

Phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in Previously treated Patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thor Oncol*, 2007, 2(8 Suppl 4): S851.

[9] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.

[10] Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2010, 28(34): 5116-5123.

(收稿日期: 2012-10-17 修回日期: 2012-12-09)