

噻托溴铵辅助治疗对 COPD 急性加重期患者 JAK/STAT 通路蛋白及血气指标的影响

刘 苔¹, 黄海霞², 杜卫祺¹, 王力军³, 马荣炜¹

(武警河北总队医院 1. 内一科, 2. 重症医学科, 3. 综合病房, 河北省石家庄市 050086)

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 噻托溴铵; JAK/STAT 通路; 肺功能

[摘要] 目的 探究噻托溴铵辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者 JAK/STAT 通路蛋白表达及血气指标的影响。方法 64 例 AECOPD 患者随机均分为噻托溴铵组和常规组。常规组予以常规治疗, 噻托溴铵组在常规组基础上予以噻托溴铵辅助治疗。观察并比较两组血气指标、JAK/STAT 通路蛋白水平、肺功能以及不良反应情况。结果 与治疗前比较, 两组治疗后氧分压、血氧饱和度、用力肺活量、一秒用力呼气容积及呼气峰值流速均升高($P < 0.05$), 且噻托溴铵组升高更为显著($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组二氧化碳分压和血清 JAK1、JAK2、STAT1、STAT2 相对表达量均降低($P < 0.05$), 且噻托溴铵组降低更为显著($P < 0.05$)。治疗期间不良反应发生率噻托溴铵组与常规组比较差异无显著性($P > 0.05$)。结论 噻托溴铵辅助治疗 AECOPD 患者可能通过抑制 JAK/STAT 通路蛋白, 改善肺功能及血气指标, 且安全性高。

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

Effect of tiotropium bromide adjuvant therapy on JAK/STAT pathway protein and blood gas index in patients with acute exacerbation of COPD

LIU Tai¹, HUANG Haixia², DU Weiqi¹, WANG Lijun³, MA Rongwei¹

(1. Department of Respiratory Medicine, 2. Department of Intensive Medicine, 3. General Ward, Hebei General Hospital of Armed Police Force, Shijiazhuang, Hebei 050086, China)

[KEY WORDS] COPD; acute exacerbation; tiotropium bromide; JAK/STAT; lung function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of tiotropium bromide on JAK/STAT pathway protein and blood gas index in patients with chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 64 patients with AECOPD were randomly divided into tiotropium group and conventional group. The conventional group was given routine treatment, and the tiotropium group was treated with the aid of tiotropium on the basis of the conventional group. The blood gas index, JAK/STAT pathway protein level, lung function and adverse reactions were observed and compared. **Results** Compared with the pre-treatment, the two groups increased the partial pressure of PO_2 , SaO_2 , FVC, FEV1 and PEF ($P < 0.05$), and the increase of tiotropium group was more significant ($P < 0.05$). Compared with the pre-treatment, the relative expression of the two groups of PCO_2 and serum JAK1, JAK2, STAT1 and STAT2 decreased ($P < 0.05$), and the decrease of tiotropium group was more significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the tiotropium group and the conventional group ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of AECOPD patients with tiotropium may improve lung function and blood gas index by inhibiting JAK/STAT pathway protein expression, and it is safe.

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 为临床常见呼吸道疾病, 可诱导呼吸衰竭和心力衰竭, 威胁患者生命安全。目前, AECOPD 尚无特效干预方案, 其临床治疗以吸氧、支气管扩

张剂、维持酸碱平衡等为主, 茶碱为支气管扩张剂, 可缓解气道痉挛, 为 AECOPD 常用药物, 但茶碱难以改善患者气道损伤重建^[1]。噻托溴铵为抗胆碱能支气管扩张药, 对哮喘、肺炎等均有较好的治疗作用^[2]。许光兰等^[3] 研究指出, Janus 激酶/信号转

[收稿日期] 2021-01-28

[修回日期] 2021-03-20

[作者简介] 刘苔, 副主任医师, 研究方向为重症感染及哮喘, E-mail 为 419879689@qq.com。通信作者王力军, 主任医师, 研究方向为感染及卫生事业管理, E-mail 为 wangyi1212@163.com。

导及转录活化因子(JAK/STAT)可通过调节炎症反应、细胞代谢以及免疫反应,参与 AECOPD 发生及发展。本研究旨在探究噻托溴铵辅助治疗对 AECOPD 患者 JAK/STAT 通路蛋白及血气指标的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择本院 2017 年 9 月—2020 年 1 月住院 AECOPD 患者 64 例,随机均分为噻托溴铵组和常规组。噻托溴铵组男 22 例,女 10 例;年龄 35~74 岁,平均(51.64±7.72)岁;病情分级^[4]:2 级 18 例,3 级 10 例,4 级 4 例;COPD 病程 1~12 年,平均(6.61±1.75)年。常规组男 19 例,女 13 例;年龄 32~74 岁,平均(52.64±7.45)岁;病情分级:2 级 20 例,3 级 9 例,4 级 3 例;病程 1~13 年,平均(6.73±1.83)年。两组性别、年龄、COPD 病情分级、病程等一般资料比较差异无显著性($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 病例选择标准

纳入标准:①COPD 诊断符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》^[5]相关标准;②临床分期为急性加重期;③对噻托溴铵及本研究其他应用药物耐受者;④均签署知情同意书。

排除标准:①合并自身免疫性疾病;②合并支气管哮喘、肺结核、肺纤维化等疾病;③合并肝肾功能、胃肠功能障碍、精神疾病无法完成治疗;④合并有肺部切除史、肺发育不全;⑤入组前 4 周内全身性使用糖皮质激素。

1.3 治疗方法

常规组行呼吸锻炼(腹式及缩唇呼吸)、吸氧、抗感染、营养支持、纠正电解质紊乱、稳定酸碱平衡等治疗,口服茶碱缓释片(国药准字 H12020152,天津力生制药股份有限公司)治疗,0.1 g/次,2 次/天。噻托溴铵组在常规组基础上加用噻托溴铵粉雾剂(国药准字 H20060454,正大天晴药业集团股份有限公司)18 μg/次,2 次/天。两组均治疗 3 月。

1.4 血气指标的检测

采集两组治疗前、后空腹静脉血 3 mL,通过 EPOC Reader 型血气分析仪(美国 Epocal Inc 公司)及配套试剂检测氧气分压(oxygen tension, PO_2)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PCO_2)和血氧饱和度(blood oxygen saturation, SaO_2)。

1.5 酶联免疫吸附试验检测 JAK/STAT 通路蛋白

采集两组治疗前、后空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白量,试剂盒购自美国 B&D 公司。

1.6 肺功能的检测

采用 S-980A III 型肺功能检测仪(四川思科达科技有限公司),对两组治疗前、后肺功能指标进行检测,包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)及呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)。

1.7 不良反应的观察

治疗期间统计两组不良反应发生情况,包括头痛、胃肠道不适、瘙痒、呕吐恶心等。

1.8 统计学方法

数据采用 SPSS 21.0 进行处理,计数资料以例(%)表示,采用校正 χ^2 进行比较;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血气指标的比较

与治疗前比较,两组 PaO_2 、 SaO_2 均升高($P<0.05$),且噻托溴铵组升高更为显著($P<0.05$)。与治疗前比较,两组 $PaCO_2$ 均降低($P<0.05$),且噻托溴铵组降低更为显著($P<0.05$;表 1)。

表 1 两组治疗前、后血气指标的比较($n=32$)

分组	$PaCO_2$ / (mmHg)	PaO_2 / (mmHg)	SaO_2 /%
常规组			
治疗前	68.93±9.37	53.17±6.13	73.91±7.14
治疗后	55.15±6.31 ^a	75.16±8.37 ^a	81.19±8.68 ^a
噻托溴铵组			
治疗前	67.28±9.13	54.68±6.98	73.18±7.52
治疗后	43.76±6.32 ^{ab}	86.58±8.45 ^{ab}	91.42±8.10 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与常规组治疗后比较。

2.2 两组 JAK/STAT 通路蛋白水平的比较

与治疗前比较,两组血清 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 量均降低($P<0.05$),且噻托溴铵组降低更为显著($P<0.05$;表 2)。

表2 两组治疗前、后 JAK/STAT 通路蛋白水平的比较($n=32$)

分组		JAK1	JAK2	STAT1	STAT2
常规组	治疗前	0.39±0.07	0.35±0.07	0.37±0.04	0.37±0.09
	治疗后	0.35±0.05 ^a	0.31±0.07 ^a	0.33±0.07 ^a	0.32±0.07 ^a
噻托溴铵组	治疗前	0.38±0.08	0.36±0.05	0.38±0.05	0.39±0.10
	治疗后	0.31±0.04 ^{ab}	0.27±0.06 ^{ab}	0.29±0.08 ^{ab}	0.26±0.08 ^{ab}

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$,与常规组治疗后比较。

2.3 两组肺功能的比较

与治疗前比较,两组 FVC、FEV1、PEF 水平均升高($P<0.05$),且噻托溴铵组升高更为显著($P<0.05$;表3)。

表3 两组治疗前、后肺功能的比较($n=32$)

分组	FVC/L	FEV1/L	PEF/(L/s)	
常规组	治疗前	1.19±0.38	2.22±0.58	2.10±0.32
	治疗后	1.50±0.23 ^a	2.38±0.26 ^a	3.46±0.45 ^a
噻托溴铵组	治疗前	1.17±0.35	2.20±0.55	2.21±0.33
	治疗后	1.72±0.24 ^{ab}	2.52±0.27 ^{ab}	3.97±0.44 ^{ab}

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$,与常规组治疗后比较。

2.4 两组不良反应的比较

治疗期间不良反应发生率噻托溴铵组与常规组比较差异无显著性($P>0.05$;表4)。

表4 两组不良反应发生情况的比较 单位:例(%)

分组	n	常规组	噻托溴铵组
头痛	32	2(6.25)	1(3.13)
胃肠道不适	32	1(3.13)	0(0.00)
瘙痒	32	0(0.00)	1(3.13)
呕吐恶心	32	1(3.13)	0(0.00)
总发生	32	4(12.5)	2(6.25)

3 讨论

COPD 患者由于感染、气候变化、自身免疫等因素均可发展为 AECOPD,增加气道炎症反应,加重呼吸肌疲劳程度,随着疾病进展最终可导致肺性脑病、呼吸衰竭等,因此探索改善 AECOPD 治疗方案成为临床关注的热点^[6]。

吸氧、维持酸碱平衡等对症干预,可维持 AE-

COPD 患者生命体征,茶碱一方面能促进内源性肾上腺素以及去甲肾上腺素表达及分泌,进而扩张气道;另一方面能通过控制钙离子在平滑肌内质网的释放,促进钙离子含量降低,进而产生呼吸道扩张,但针对 AECOPD 患者急速进展的病情仍需联合用药以提高治疗效果^[7-9]。噻托溴铵为短效抗胆碱药物,对 M1~M5 型受体均有拮抗作用,可抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱,进而缓解 AECOPD 患者气道收缩,减少呼吸道黏液分泌,进而迅速改善临床症状,提高肺通气功能及血氧饱和度^[10-11]。研究显示,噻托溴铵可稳定肺部细胞细胞膜,抑制肺组织氧化应激,减少细胞外基质蛋白水解,进而减轻肺组织损伤,提高肺功能^[12]。本研究中,治疗后噻托溴铵组 FVC、FEV1、PEF、PaO₂、SaO₂ 升高更为显著,PaCO₂ 降低更为显著,提示噻托溴铵辅助治疗可改善 AECOPD 患者肺功能及血气指标。

研究显示, JAK/STAT 通路中 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 诱导激活,导致细胞大量增殖,破坏免疫细胞平衡,并产生多种炎症因子,增加肺组织炎症损伤^[13-14]。本研究中,治疗后噻托溴铵组血清 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 均降低更为显著,提示噻托溴铵辅助治疗可能通过抑制 AECOPD 患者 JAK/STAT 通路,从而抑制炎症细胞在肺内聚集,避免平滑肌细胞受到刺激,控制成纤维细胞增殖及胶原合成,最终阻断肺纤维化进程,其具体作用机制有待进一步研究予以验证。此外对治疗安全性进行研究发现,治疗期间噻托溴铵组不良反应发生率与常规组比较差异无显著性,提示噻托溴铵辅助治疗 AECOPD 安全性高。同时,噻托溴铵为粉雾剂,针对性更强,并未增加用药不良反应,与既往文献^[15]研究一致。

综上,噻托溴铵辅助治疗可能通过抑制 AECOPD 患者 JAK/STAT 通路,改善肺功能及血气指标,且安全性高,值得临床推广应用。值得注意的是,本研究为样本量较小的单中心研究,且仅对 AECOPD 患者近期肺功能、血清指标进行评估,噻

托溴铵辅助治疗对 AECOPD 患者远期疗效及安全性仍需进行多中心、大样本量、长期随访研究予以验证。

[参考文献]

- [1] WATSON J S. Non-pharmacological management of chronic breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Br J Community Nurs, 2018, 23(8): 376-381.
- [2] 刘娜, 赵然然. 乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(2): 174-178.
- [3] 许光兰, 赵媚, 李娇, 等. JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1549-1553.
- [4] 蔡昕姝, 薛运昕, 谭明旗. 布地奈德及特布他林联合噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1218-1220.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [6] 王发辉, 石慧芳, 林石宁, 等. 噻托溴铵粉雾剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴呼吸衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(5): 497-500.
- [7] 孟庆华, 李承红, 王小江, 等. 噻托溴铵联合孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(1): 29-32.
- [8] YAWN B, KIM V. COPD in primary care: key considerations for optimized management; treatment options for stable obstructive pulmonary disease: current recommendations and unmet needs[J]. J Fam Pract, 2018, 67(2): 28-37.
- [9] 李家军, 田田, 孟水平, 等. N-乙酰半胱氨酸泡腾片联合噻托溴铵吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 中国基层医药, 2016, 23(21): 3213-3216.
- [10] 刘贤兵, 李芳, 祝利芬, 等. 噻托溴铵联合呼吸运动训练对早期稳定期慢性阻塞性肺疾病患者机体免疫功能及生活质量的影响研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(27): 3323-3328.
- [11] 张龙, 许伟, 黄崇健. 沙丁胺醇与噻托溴铵联合治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和呼吸动力学的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(1): 37-41.
- [12] 邱贞琴, 邱贞荣, 许加刚, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部感染应用噻托溴铵治疗的效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015(23): 5401-5403.
- [13] 庄英鸿, 尚东, 巫瑞. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1626-1630.
- [14] 胡姗姗, 田凡清, 杨贵丽, 等. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵喷雾剂对 COPD 急性加重期患者肺功能及血清 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(4): 454-458.
- [15] 韦柳萍, 宋林, 杨彬. 联合吸入噻托溴铵与糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的系统评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(7): 777-783.
- [16] HAKAMY A, BOLTON C E, MCKEEVER T M. The effect of pulmonary rehabilitation on mortality, balance, and risk of fall in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chron Respir Dis, 2017, 14(1): 54-62.

(此文编辑 朱雯霞)