

· 临床研究 ·

高压氧治疗成人支气管哮喘的临床疗效

马永信 孟冰 梁晓荣 王桂平 慕连花

【摘要】 目的 评价高压氧(HBO)治疗对成人支气管哮喘的临床疗效。**方法** 支气管哮喘患者 287 例,按住院时间顺序编号,单号为 HBO 组,有患者 145 例,在常规治疗的同时接受 HBO 治疗;双号为对照组,有患者 142 例,仅接受常规治疗,即吸入布地奈德干粉剂(BUD)治疗。**结果** 在治疗第 1 周末,HBO 组和对照组患者晨间呼气峰流速(PEF_{am})较基线值分别提高(19 ± 4) L/min 和(10 ± 3) L/min($P < 0.01$),4 周治疗结束后 2 组较基线值分别提高(39 ± 7) L/min 和(28 ± 6) L/min($P < 0.01$);晚间呼气峰流速(PEF_{pm})的改变与 PEF_{am} 相似;日间和夜间症状评分在 2 组治疗 1 周末比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),4 周治疗结束,HBO 组下降的程度与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间 2 组患者肝、肾功能及血压、心率、心电图均无明显改变,但 HBO 组患者血压、心率均有下降的趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组不良事件的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HBO 治疗配合吸入糖皮质激素是控制哮喘的一项有效措施,优于单一糖皮质激素吸入治疗,2 者可协同作用。

【关键词】 高压氧治疗; 支气管哮喘; 布地奈德; 干粉剂

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性肺部疾病,其病理特点表现为气道的慢性炎症、气道痉挛和气道反应性增高,其中气道的慢性炎症是根本的病理改变,因此消除气道的慢性炎症是临床治疗的根本目的。全球哮喘防治会议^[1]及我国支气管哮喘防治指南推荐使用的清除气道炎症最有效的药物是吸入糖皮质激素,但因其依从性不够良好,在临床上受到了一定限制。

我们的研究旨在比较高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)治疗与中等剂量的布地奈德干粉吸入剂(budesonide, BUD)治疗轻、中度哮喘患者的临床疗效和安全性,了解 HBO 对抗哮喘炎症的机理,探寻哮喘治疗的新途径。

资料与方法

一、一般资料

2004 年 12 月至 2005 年 11 月来我院住院治疗的非急性发作期轻、中度哮喘患者 287 例,年龄 18~78 岁,入选患者的诊断标准符合我国哮喘防治指南^[1],并须满足以下条件:①入选前 4 周内未使用过全身性糖皮质激素,1 周内未吸入或口服 β_2 受体激动剂,或吸入抗胆碱能受体制剂。②2 周内未改变哮喘治疗药物剂量。③4 周内无呼吸道感染及未因哮喘急性加重而住院治疗。④基础肺功能测定第 1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1 占预计值%)为 85%~50%。⑤支气管舒张试验阳性或呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)日内变异率 $\geq 20\%$ 。

二、治疗方法

对入选的 320 例患者采用随机、单盲的试验方法分为 HBO 组和对照组,单号为 HBO 组,有患者 160 例,其中男 95 例,女 65 例,年龄 18~77 岁,平均年龄(44.3 ± 6.7)岁。双号为对照组,有患者 160 例,其中男 99 例,女 61 例,年龄 19~78 岁,平均年龄(46.5 ± 7.1)岁。对照组仅采用吸入 BUD 进行治疗,每次 400 μ g,每天早、晚各 1 次,连续服用 4 周;HBO 组在对照组治疗方法的基础上增加 HBO 治疗,采用空气加压舱,治疗压力

0.18 MPa 下,每次吸氧时间 60 min,每 20 min 休息 5 min,每天治疗 1 次,7 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程(4 周)。

三、观察指标

以晨间 PEF(morning peak expiratory, PEF_{am})为主要疗效指标,其他疗效指标还包括晚间 PEF(evening peak expiratory, PEF_{pm});日间和晚间哮喘症状评分;日间、夜间和全天无症状天数的百分数;BUD 使用情况;全天未用 BUD 天数的百分数以及治疗前、后 FEV_1 的改变。

治疗前、后检测血常规及肝、肾功能变化,观察血压、心率及心电图改变,治疗期间记录所有的不良事件及合并用药情况。

四、统计学分析

完成研究的合格病例用于疗效指标分析人群,HBO 组所有观察对象均计入安全性分析人群。数据处理和统计分析以 SAS 1.2 统计软件分析,对连续性资料进行一般性统计描述,根据正态检验的结果采用不同的假设检验方法。正态分布资料用方差分析,非正态分布资料采用 Wilcoxon 检验或秩和检验。

结 果

一、2 组患者治疗前各项指标比较

入选研究对象共 320 例,因依从性差、违反方案、不能提供过去用药及疗效记录等原因退出 33 例,其中 HBO 组 15 例,对照组 18 例,两组患者退出原因的构成比比较差异无统计学意义。完成治疗者为 287 例,2 组患者治疗前各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

二、2 组患者 PEF_{am} 比较

治疗前 2 组患者 PEF_{am} 比较差异无统计学意义,从治疗第 1 周起 2 组即均有明显改善并在以后的治疗中持续改善。HBO 组和对照组在治疗的第 1 周末 PEF_{am} 较基线值分别提高(19 ± 4) L/min 和(7 ± 3) L/min($P < 0.01$),4 周治疗结束时较基线分别提高(39 ± 7) L/min 和(28 ± 6) L/min($P < 0.01$)。治疗期间各周 HBO 组 PEF_{am} 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表 2。

表 1 2 组患者治疗前各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	吸入激素例数	服用 β_2 受体激动剂例数	FEV ₁ (L)	PEFam (L/min)	PEFpm (L/min)	平均日间症状评分	平均夜间症状评分	白天无症状天数百分数 (%)	夜间无症状天数百分数 (%)	BUD 使用次数 (瓶/d)
HBO 组	145	145	5	1.67 ± 0.36 ^a	276 ± 77 ^a	289 ± 89 ^a	1.60 ± 0.74 ^a	1.21 ± 0.79 ^a	12.7 ± 21.1 ^a	26.1 ± 34.2 ^a	3.16 ± 2.98 ^a
对照组	142	142	5	1.59 ± 0.21	271 ± 80	282 ± 84	1.62 ± 0.81	1.24 ± 0.81	12.1 ± 22.1	27.1 ± 30.1	3.21 ± 3.11

注:与对照组比较,^a $P > 0.05$

表 2 2 组患者治疗期间每周 PEFam 比较 (L/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
HBO 组	145	276 ± 77	301 ± 79 ^a	312 ± 82 ^a	328 ± 90 ^a	347 ± 91 ^a
对照组	142	271 ± 80	281 ± 81	290 ± 87	298 ± 89	301 ± 90

注:与对照组比,^a $P < 0.01$

三、2 组患者 PEFpm 比较

于 PEFam 结果相似,两组患者在开始治疗第 1 周即有明显改善 ($P < 0.01$)。治疗结束时,HBO 组 (41.7 L/min) 和对照组 (32.2 L/min) 的 PEFpm 值较治疗前分别升高 ($P < 0.01$)。治疗过程中各周 HBO 组的改善情况均优于对照组,2 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

四、2 组患者哮喘症状评分及无症状天数的百分数

2 组患者日间和夜间症状评分在开始治疗的第 1 周均有明显下降,并在以后的治疗中持续下降,各周 HBO 组与对照组评分差值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 周治疗结束时,HBO 组和对照组日间症状评分分别下降 0.91 分和 0.76 分,2 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),夜间症状评分分别下降 0.67 分和 0.46 分,2 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

日间、夜间及全天无症状天数的百分数 HBO 组由治疗前的 12.7%、26.1%、7.2% 分别增加至治疗后的 61.8%、69.1%、57.2%;对照组由治疗前的 11.8%、21.6%、8.1% 分别增加至治疗后的 56.9%、60.1%、51.3%。

五、2 组患者 BUD 的使用情况比较

治疗前 HBO 组和对照组平均每天使用 BUD 为 400 μ g,治疗 1 周分别下降到 260 μ g 和 360 μ g ($P < 0.05$)。在以后的治疗过程中,2 组均持续下降,至 4 周治疗结束时 2 组平均每天使用 BUD 分别为 130 μ g 和 260 μ g,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

六、2 组患者肺功能指标比较

治疗前 2 组患者的 FEV₁ 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗结束后 HBO 组和对照组 FEV₁ 分别提高 0.30 L 和 0.27 L,2 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

七、安全性分析

治疗期间 2 组患者的血细胞计数、肝肾功能以及血压、心率和心电图均无明显改变。经综合判断与研究可能出现的不良事件 HBO 组 6 例 (声音嘶哑 1 例、因耳咽管不通退出 3 例、副鼻窦炎 2 例),对照组 2 例 (声音嘶哑 1 例、下肢水肿 1 例),2 组发生的不良事件与药物、HBO 关系的构成比比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组经 HBO 治疗后未出现副作用及肺部损伤的表现,肺组织 SOD 活性增加 ($P < 0.05$)。

八、疗效分析

HBO 组和对照组临床症状、肺功能、哮喘症状评分治疗后都有不同程度的改善或提高,HBO 组与对照组比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。6 个月后随访两组复发率分别为 HBO 组 4.26%

和对照组 6.03%,两组间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

讨 论

支气管哮喘 (简称哮喘) 的病理生理改变主要表现为平滑肌功能异常和慢性气道炎症,现已明确嗜酸性粒细胞浸润引起的气道炎症是哮喘发作的中心环节,嗜酸细胞浸润与哮喘气道炎症的严重程度密切相关^[2]。哮喘的气道炎症常被人们认为是嗜酸细胞炎症的代名词,近年来很多研究表明,实际上它是哮喘的一个特征而非唯一的表现,中性粒细胞浸润引起的气道炎症在哮喘的发生发展中也起重要作用^[3]。

HBO 条件下,机体有氧代谢旺盛,血糖升高,糖、蛋白质和脂肪的代谢过程进展顺利,ATP 的产生增多,环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的生成增加、来源充足;同时机体交感神经兴奋,刺激 β -肾上腺素能受体,激活腺苷环化酶,使细胞内 ATP 生成更多 cAMP,而兴奋 β_2 受体,最终使气道平滑肌松弛,对支气管产生持久的舒张作用^[4]。此外,HBO 通过调节糖皮质激素代谢,可间接抑制炎症细胞的迁移和活化,抑制细胞因子的生成及抑制炎症介质的释放,从而改善患者的肺功能,抑制气道慢性炎症,起到对哮喘的治疗作用^[5]。

哮喘的气道炎症介质、细胞因子与炎症细胞构成复杂的网络,使气道反应性增高,气道收缩,粘液分泌增加、血管渗出增多,HBO 治疗能收缩机体周围血管,减轻支气管粘膜水肿、血管渗出,抑制腺体分泌,改善支气管的通气状态。HBO 治疗支气管哮喘目前还正在探索中,其治疗的时间窗和治疗压力及作用机理有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案). 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26: 132-138.
- [2] Bartoli ML, Bacci E, Carnevali S, et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum eosinophilic airway inflammation. Respir Med, 2004, 98: 184-193.
- [3] 季蓉,何权瀛. 对中性粒细胞在哮喘发病机制中的新认识. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25: 314-316.
- [4] 阮祥信,张清,侯新垓,等. 高压氧对支气管哮喘患者肺功能的影响. 中华航海与高压医学杂志, 2006, 13: 118.
- [5] 李温仁,倪国坛,主编. 高压氧医学. 上海: 科学技术出版社, 1998: 250.

(修回日期: 2007-08-06)

(本文编辑: 阮仕衡)