

噻唑烷二酮类药物对糖尿病患者哮喘发作风险的队列研究

敖文¹, 碌越¹, 朱首翎^{2△}

(郑州市第七人民医院:1. 普内科;2. 急诊科, 河南郑州 450016)

[摘要] **目的** 探讨糖尿病患者服用噻唑烷二酮类药物与哮喘发作之间的关系。**方法** 将 428 例糖尿病患者根据是否使用噻唑烷二酮类药物分成噻唑烷二酮类药物组和非噻唑烷二酮类药物组, 比较两组患者的临床资料, 哮喘发作情况及类固醇激素的使用情况, 并采用多变量模型分析糖尿病患者哮喘发作风险因素。**结果** 非噻唑烷二酮类药物组患者的平均年龄、伴有房颤及冠心病比例均明显高于噻唑烷二酮类药物组; 非噻唑烷二酮类药物组患者哮喘发生率及类固醇激素药物使用率均明显高于噻唑烷二酮类药物组患者 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示病程和是否使用噻唑烷二酮类药物与糖尿病患者的哮喘发作有密切关联。**结论** 噻唑烷二酮类药物能够降低糖尿病患者的哮喘发作风险。

[关键词] 噻唑烷二酮类; 糖尿病; 哮喘; 类固醇激素药物**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)21-2923-03**The cohort study of thiazolidinediones on the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes**Ao Wen¹, Lu Yue¹, Zhu Shouling^{2△}

(1. Department of Internal Medicine; 2. Department of Emergency, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between thiazolidinediones (TZDs) and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes. **Methods** According to the condition of whether took the TZDs or not, 428 cases of diabetic patients were divided into the TZDs group and the non-TZDs group; then the clinical data, asthma attacks and steroid usage of patients in the two groups were compared, and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes was analyzed by multivariate model. **Results** The mean age, the proportion of the patients combined with atrial fibrillation and coronary heart disease of the non-TZDs group were significantly higher than that of the TZDs group ($P < 0.05$); the asthma exacerbation and steroid use of the patients in non-TZDs group were significantly higher than the TZDs group ($P < 0.05$); Multivariate Logistic regression analysis showed that duration and the condition of whether took the TZDs were closely correlated with the asthma exacerbation. **Conclusion** TZDs can reduce the risk of asthma in diabetes patients.

[Key words] thiazolidinediones; diabetes mellitus; asthma; steroid drugs

糖尿病患者的长期高血糖可导致自身机体各种组织, 特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害, 功能障碍^[1]。哮喘是糖尿病主要并发症之一, 临床上, 预防和治疗哮喘发作主要通过使用类固醇激素类药物来减轻气道慢性炎症, 而许多患者因多种原因无法使用类固醇激素或者不能正确使用, 而导致多种不良反应的发生^[2-3]。此外, 5%~10% 的重度哮喘患者即使正确使用吸入糖皮质激素, 也无法取得良好的治疗效果。因此, 发现新的方法来降低气道炎症, 防止哮喘发作是临床研究的热点^[4]。为了探讨糖尿病患者服用噻唑烷二酮类药物与哮喘发作之间的关系, 为糖尿病患者的临床用药提供参考依据, 本研究于 2012 年 1 月至 2013 年 1 月对本院收治的 428 例糖尿病患者进行分组研究, 取得不错效果, 现将相关内容报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 1 月本院门诊及病房收治的 428 例糖尿病患者, 所有患者均口服降糖药治疗糖尿病, 根据是否使用噻唑烷二酮类药物, 将其分成噻唑烷二酮类药物组和非噻唑烷二酮类药物组, 噻唑烷二酮类药物组患者于 2011 年 1 月至 2012 年 1 月口服噻唑烷二酮类药物治疗糖尿病。其中噻唑烷二酮类药物组 113 例患者, 男 68 例, 女 45 例; 非噻唑烷二酮类药物组 315 例, 男 184 例, 女 131 例。

1.2 方法 收集所有糖尿病患者的临床资料, 包括患者的性别、年龄、病程、并发症及降糖药的使用情况。比较两组患者 2011 年 1 月至 2012 年 1 月哮喘发作情况, 类固醇激素的使用情况, 分析 428 例患者的哮喘发展的影响因素。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用方差分析, 计数资料用率表示, 比较采用 χ^2 检验。将所分析所有因素首先进行单因素 Logistic 回归分析 ($\alpha = 0.05$); 以是否发生哮喘作为应变量 (Y : 否 = 0; 是 = 1), 单因素分析有统计学意义的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析 (Forward LR, $\alpha = 0.05$), 建立 Logistic 回归方程, 计算各因素的 OR 值和 95% CI, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 非噻唑烷二酮类药物组患者的平均年龄、伴有房颤及冠心病比例均明显高于噻唑烷二酮类药物组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者哮喘发作及类固醇激素药物使用情况比较 非噻唑烷二酮类药物组患者哮喘发生率及类固醇激素药物使用率均明显高于噻唑烷二酮类药物组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	年龄(̄±s,岁)	病程(̄±s,年)	房颤[n(%)]	冠心病[n(%)]	抑郁症[n(%)]
噻唑烷二酮类药物组	113	54.0±6.3	8.9±3.2	5(4.4)	7(6.2)	12(10.6)
非噻唑烷二酮类药物组	315	58.6±7.1*	9.2±4.2	16(5.1)*	45(14.3)*	35(11.1)

*: $P < 0.05$, 与噻唑烷二酮类药物组比较。

表 2 两组患者哮喘发作及类固醇激素药物使用情况比较[n(%)]

组别	n	哮喘发生率		类固醇激素药物	
		单次	多次	单次	多次
噻唑烷二酮类药物组	113	4(3.5)	1(0.9)	14(12.4)	4(3.5)
非噻唑烷二酮类药物组	315	21(6.7)*	5(1.6)*	64(20.3)*	21(6.7)*

*: $P < 0.05$, 与噻唑烷二酮类药物组比较。

2.3 单因素 Logistic 回归分析糖尿病患者哮喘发作风险因素
对糖尿病患者的年龄、性别、病程、有无房颤、冠心病以及抑郁症、是否使用噻唑烷二酮类药物等 7 个因素进行单因素 Logistic 回归分析,发现年龄、病程、有无房颤、冠心病及是否使用噻唑烷二酮类药物与糖尿病患者的哮喘发作有密切关联($P < 0.05$),见表 3。

表 3 单因素 Logistic 回归分析糖尿病患者哮喘发作风险因素

因素	n	OR(95%CI)	P
年龄(岁)			
≥50	312		
<50	116	1.321(1.131~1.562)	0.042
性别			
男	252		
女	176	0.368(0.112~3.322)	0.089
病程(年)			
≥10	211		
<10	217	1.263(0.144~6.172)	0.034
房颤			
有	21		
无	408	1.707(0.887~5.344)	0.043
冠心病			
有	30		
无	398	1.465(0.327~4.345)	0.035
抑郁症			
有	47		
无	381	0.422(0.377~4.285)	0.095
噻唑烷二酮类药物			
否	315		
是	113	4.382(1.515~27.590)	0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析糖尿病患者哮喘发作风险因素
将单因素分析有统计学意义的 5 个因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示共有 2 个因素进入 Logistic 回归方程,是否使用噻唑烷二酮类药物和病程与糖尿病患者的

哮喘发作有密切关联($P < 0.05$),见表 4。

表 4 多因素回归分析糖尿病患者哮喘发作风险因素

参数	OR(95%CI)	Wald χ^2	P
年龄	0.490(0.129~4.967)	4.532	0.067
病程	5.475(2.114~6.6264)	2.235	0.034
房颤	0.241(0.011~5.784)	1.389	0.526
冠心病	0.507(0.489~3.913)	3.223	0.075
噻唑烷二酮类药物	2.307(1.347~8.632)	6.956	0.001

3 讨论

噻唑烷二酮类药物是治疗 2 型糖尿病的一类新药。它可以选择性地激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,进而改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高糖血症代谢紊乱,与此同时,这一类药物在降血压、调节脂质代谢、抗动脉粥样硬化以及对肾脏的保护方面也显示了作用,此外具有强效的抗炎特性^[5]。相关研究发现噻唑烷二酮类药物提高肺功能,但未见其对哮喘发作的影响的研究^[6]。

预防哮喘是治疗哮喘疾病的指导方针,常规使用吸入糖皮质激素来降低呼吸道炎症,能够减少约 50% 的哮喘发作,效果并不令人满意,且易导致多种不良反应的发生^[7-8]。本研究对长期使用噻唑烷二酮药物的糖尿病患者的哮喘发生风险进行研究,结果显示长期服用噻唑烷二酮药物的糖尿病患者的哮喘发生风险明显降低($P < 0.05$),类固醇激素使用率也明显降低($P < 0.05$)。噻唑烷二酮类药物是受体 PPAR γ 的激动剂,可以与 PPAR γ 结合,进而参与多种生物学功能,PPAR γ 的激活可以抑制涉及炎症反应相关的细胞因子的生成及释放^[9]。相关研究还发现,PPAR γ 的激动剂如噻唑烷二酮药物比皮质类固醇激素抑制炎症细胞因子的效果更强^[10]。给予哮喘模型的动物给予噻唑烷二酮药物处理,发现动物出现气道炎症减轻,黏液分泌减少,气道高反应性症状减轻^[11]。罗格列酮对哮喘小鼠模型影响的研究进一步表明噻唑烷二酮药物能够抑制气道平滑肌重塑^[12]。相关研究发现,2 型糖尿病患者发生哮喘症状后使用吡格列酮可以改善患者的呼吸道症状及肺功能,这与本研究结果相一致^[13]。本研究结果显示,噻唑烷二酮类药物组患者的类固醇激素的使用率较低,直接原因可能为噻唑烷二酮类药物的使用能够改善和预防糖尿病患者哮喘的发作,从而减少了类固醇激素的使用。本研究显示年龄、病程、有无房颤冠心病及是否使用噻唑烷二酮类药物是糖尿病患者哮喘发作的风险因素。Logistic 回归分析进一步证实了噻唑烷二酮类药物可以影响糖尿病患者哮喘发作。糖尿病患者长期高血糖症状导致患者各种并发症的发生,随着患者年龄及病程的增加,并发症越来越严重,这也进一步增加了患者发生哮喘的概率。

本研究发现,噻唑烷二酮类药物在改善患者哮喘发展方面有良好的效果,但是不容忽视其一些不良反应包括体重增加和心脏衰竭,此外,还可能导致膀胱癌,以及其他不良的心血管作用^[14-15]。因此,在临床用药中必须要权衡使用。

综上所述,噻唑烷二酮类药物能够降低糖尿病患者哮喘发作的风险,减少患者类固醇激素类药物的使用,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李婷,何晶,杨瑞,等. 糖尿病合并高血压综合治疗及健康指导 40 例临床观察[J]. 陕西医学杂志,2012,41(3):338-339.
- [2] 董丽萍,党小伟,张燕,等. 中西医结合治疗支气管哮喘临床疗效观察[J]. 河北医学,2014,20(9):1563-1565.
- [3] 俞建娇. 孟鲁司特钠片联合糖皮质激素治疗老年支气管哮喘的临床疗效观察[J]. 海峡药学,2013,23(4):531-534.
- [4] Trifilieff A, Bench A, Hanley M, et al. PPAR-alpha and gamma but not delta agonists inhibit airway inflammation in a murine model of asthma: in vitro evidence for an NF-kappaB-independent effect[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139(1):163-171.
- [5] Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(5):747-759.
- [6] Lee KS, Park SJ, Hwang P H, et al. PPAR-gamma modulates allergic inflammation through upregulation of PTEN[J]. *FASEB J*, 2005, 19(8):1033-1035.
- [7] Sandhu MS, Dimov V, Sandhu AK, et al. The use of the peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonist rosiglitazone to treat airway hyperreactivity[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109(1):75-77.
- [8] 周斌,蒋晓真,顾哲,等. 吡格列酮对合并代谢综合征的 II 型糖尿病患者血清炎症因子及胰岛素抵抗的影响[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(2):305-307.
- [9] 武文. 罗格列酮治疗 II 型糖尿病伴原发性高血压疗效观察[J]. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36(9):994-996.
- [10] 陈丽,黄起壬. 噻唑烷二酮类药物对 II 型糖尿病血管内皮功能影响的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2012, 13(11):130-133.
- [11] Seppo TR, Laura CF, Bridget FC, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes: a cohort study[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1):34.
- [12] Richards DB, Bareille P, Lindo EL, et al. Treatment with a peroxisomal proliferator activated receptor gamma agonist has a modest effect in the allergen challenge model in asthma: a randomised controlled trial[J]. *Respir Med*, 2010, 104(5):668-674.
- [13] Zhao Y, Huang Y, He J, et al. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates airway inflammation by inhibiting the proliferation of effector T cells in a murine model of neutrophilic asthma[J]. *Immunol Lett*, 2014, 157(1/2):9-15.
- [14] 王文英,高爱滨,张健,等. 吡格列酮对老年 2 型糖尿病患者 C 反应蛋白及同型半胱氨酸的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8):1895-1897.
- [15] Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(9):817-822.

(收稿日期:2015-01-19 修回日期:2015-03-13)

(上接第 2922 页)

- [4] 刘建民,许奕,洪波,等. 血管内支架结合弹簧圈治疗颅内宽颈动脉瘤的临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2003, 12(3):169-172.
- [5] 杨鹏飞,刘建民,洪波,等. 支架半释放技术辅助栓塞颅内复杂动脉瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18(10):723-726.
- [6] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9342):1267-1274.
- [7] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion[J]. *Lancet*, 2005, 366(9488):809-817.
- [8] Koh KM, Ng Z, Low SY, et al. Management of ruptured intracranial aneurysms in the post-ISAT era: outcome of surgical clipping versus endovascular coiling in a Singapore tertiary institution[J]. *Singapore Med J*, 2013, 54(6):332-338.
- [9] van Dijk JM, Groen RJ, Ter Laan M, et al. Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(11):2111-2117.
- [10] Shin GW, Jeong HW. Endovascular Treatment of Intracranial Vertebral Artery Dissecting Aneurysms: Follow up Angiographic and Clinical Results of Endovascular Treatment in Serial Cases[J]. *Neurointervention*, 2015, 10(1):14-21.
- [11] Wang Y, Zhao C, Hao X, et al. Endovascular interventional therapy and classification of vertebral artery dissecting aneurysms[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1409-1415.
- [12] Mulimani N, Kumar A, et al. Endovascular treatment of ruptured proximal PICA aneurysms: a single-center 5-years experience[J]. *Neurol India*, 2014, 62(3):269-275.

(收稿日期:2015-01-21 修回日期:2015-03-20)