

复方异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊治疗 AECOPD 患者的效果及机制

王娟¹, 马菁菁^{2*}

(1. 陕西省榆林市星元医院内 1 科, 陕西榆林 719000; 2. 西安市第五医院内四科, 陕西西安 710082)

摘要: 探讨复方异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的效果。将 130 例 AECOPD 患者分别给予复方异丙托溴铵治疗(对照组)和复方异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊治疗(观察组)。结果显示,与对照组相比,观察组的总有效率显著增高,肺功能指标、血气指标均显著升高,血清 TNF- α 、IL-1 β 均显著降低,IL-1Ra 显著升高,血清 CD4+、CD4+/CD8+ 显著升高,而 CD8+ 显著降低,不良反应发生率显著降低。结果说明,复方异丙托溴铵联合百令胶囊治疗 AECOPD 效果显著,可明显提高患者肺功能和免疫功能。

关键词: 异丙托溴铵; 百令胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能; 炎症因子

中图分类号:R563.8 文献标识码:A

Effect and mechanism of compound ipratropium bromide atomized inhalation combined with Bailing capsule in the treatment of patients with AECOPD

WANG Juan, MA Jingjing*

(1. Department of Internal Medicine 1, The Xingyuan Hospitals in Yulin, Yulin 719000, Shaanxi, China;

2. Department of Internal Medicine 4, The Fifth Hospital in Xi'an, Xi'an 710082, Shaanxi, China)

Abstract: To investigate the effect of atomization inhalation of compound ipratropium bromide combined with Bailing capsule on patients with AECOPD. 130 patients with AECOPD were treated with compound ipratropium bromide (control group) and compound ipratropium bromide atomization inhalation combined with bailing capsule (observation group). The results showed, compared to control group, the observation group had a significantly higher total effective rate, and significantly increased in the indexes of pulmonary function and blood gas, significantly lower in the serum levels of TNF- α and IL-1 β , and a higher IL-1Ra, with significantly higher levels of CD4+, CD4+/CD8+ in the serum and significantly lower CD8+, and significantly lower incidence of adverse reactions. The study suggests that the efficacy of compound ipratropium bromide atomization inhalation combined with Bering capsule in the treatment of AECOPD was remarkable, and the lung function and immune function of the patients were significantly improved.

Key words: ipratropium bromide; Bailing capsule; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限不完全可逆为特征的疾病,病情呈进行性发展^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)发病急骤,病情变化迅速,气道阻力明显增加,导致通气功能障碍,进而引起缺氧及二氧化碳潴留,导致呼吸

衰竭,严重影响疾病预后。复方异丙托溴铵中含有胆碱能受体拮抗剂异丙托溴铵和 β_2 受体激动剂沙丁胺醇,两类药物的联合对舒张气道起到协同作用,效果显著^[2]。百令胶囊是一种冬虫夏草制剂,其有效成分可降低 COPD 气道阻力,降低炎症反应,改善肺功能^[3]。为了探讨复方异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊对 AECOPD 患者的治疗效果及对血清炎症因子的影响,本文选取本院收治的 130 例

AECOPD 患者作为研究对象。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间本院呼吸内科收治的 130 例 AECOPD 患者作为研究对象,所有患者均经过临床症状、肺功能及 X 线检查确诊。纳入标准:均符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 修订版)中的相关诊断标准^[4];入组者肺功能需符合第一秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)<70%,FEV<80% 预计值(吸入 β_2 受体激动剂后测定);本研经过伦理委员会批准;均签署知情同意书。排除标准:免疫缺陷疾病;自身免疫性疾病;合并呼吸衰竭、高渗性昏迷等危重病例;肺结核或肺栓塞;严重心肝肾等脏器疾病;恶性肿瘤;三个月内应用过糖皮质激素治疗;精神疾病;对研究药物过敏。随机将患者分为观察组($n=65$)和对照组($n=65$)。其中观察组有男性 35 例,女性 30 例,年龄 42~81 岁,平均(63.2±3.5)岁,病程 1~16 年,平均(5.4±1.2)年;对照组有男性 33 例,女性 32 例,年龄 43~82 岁,平均(64.3±4.6)岁,病程 1~18 年,平均(5.5±1.6)年。两组基本资料经过比较无统计学差异($P>0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法

两组均进行综合治疗,包括抗感染、抗炎、吸氧、解痉、平喘、止咳等。对照组采用复方异丙托溴铵水溶液(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字:H20050296)雾化吸入治疗,2.5 mL(含有异丙托溴铵 0.5 mg 和硫酸沙丁胺醇 3.0 mg)/次,采用氧驱动雾化装置吸入治疗,15~20 min/次,氧流量控制在 6~8 L/min,3 次/天,连续使用 1 周;观察组在对照组基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,国药准字:Z10910036),5 粒/次,3 次/天,连续使用 2 周。两组连续治疗 2 周后进行疗效评价。在治疗过程中根据每位患者的具体病情变化,适当调整用药剂量和治疗时间。

1.3 观察指标

(1)治疗效果评价:治疗结束后,根据相关标准评价治疗效果;(2)肺功能指标:在治疗前及治疗 4 周后采用意大利 PonyFX 肺功能仪检测肺功能指标,包括 FVC、FEV1 及其比值(FEV1/FVC);(3)血气指标:在治疗前及治疗 4 周后采用罗氏 cobas b 123 全自动血气分析仪检测血气指标,包括动脉血

氧分压(PaO_2)和动脉血二氧化碳分压(PaCO_2);(4)血清炎性因子分别在治疗前及治疗 4 周后检测两组患者血清炎性因子,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-1Ra(IL-1Ra)均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒来自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,检测设备为美国雅培 Ci16200 全自动生化分析仪;(5)免疫指标:在治疗前及治疗 4 周后采用美国 BD FACS Aria III 流式细胞仪检测外周血淋巴细胞亚群情况,包括 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+;(6)不良反应发生情况:咳嗽、口干、咽部不适及心悸等。

1.4 疗效评价

临床疗效评价标准^[4]:临床控制:治疗后患者临床症状较前显著改善,肺部啰音消失,无复发;显效:治疗后患者临床症状较前明显改善,肺部啰音较前明显减少,存在复发,不过次数较前减少,程度也减轻;有效:治疗后患者临床症状较前有所改善,但肺部体征则没有明显改善;无效:治疗后患者病情无改善,甚至加重。总有效率为临床控制率、显效率及有效率之和。

1.5 统计学方法

数据结果采用 SPSS19.0 统计学软件进行处理和分析,临床疗效、不良反应发生情况为计数资料,用 χ^2 检验方法分析;肺功能、血气指标、血清炎性因子、免疫指标为计量资料,用 t 检验方法分析。当 $P<0.05$ 时,表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效的比较

观察组的总有效率显著高于对照组($\chi^2=11.885, P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 临床疗效的比较 (例,%)

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	35(53.8)	20(30.8)	6(9.2)	4(6.2)	61(93.8)
对照组	25(38.5)	16(24.6)	5(7.7)	19(29.2)	46(70.8)

($n=65$)

2.2 肺功能指标比较

治疗前两组肺功能指标无统计学差异($P>0.05$),治疗前后两组肺功能指标变化均有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组 FVC、FEV1、FEV1/FVC 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 肺功能指标比较

组别	时间	FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)
观察组	治疗前	2.53±0.42	58.35±7.26	50.63±5.14
	治疗后	3.27±0.53 ^{ab}	71.59±9.04 ^{ab}	60.24±5.83 ^{ab}
对照组	治疗前	2.51±0.38	58.12±7.34	50.42±4.97
	治疗后	2.83±0.32 ^a	61.24±8.41 ^a	55.37±4.83 ^a

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=65$)

2.3 血气指标比较

治疗前两组血气指标无统计学差异($P>0.05$),治疗前后两组血气指标变化均有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组 PaCO₂ 显著低于对照组,PaO₂ 显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 血气指标比较

组别	时间	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)
观察组	治疗前	69.25±5.72	60.25±4.84
	治疗后	52.17±5.24 ^{ab}	78.43±6.03 ^{ab}
对照组	治疗前	68.63±5.49	60.46±4.97
	治疗后	59.73±5.16 ^a	70.38±5.74 ^a

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=65$)

2.4 血清炎性因子比较

治疗前两组血清炎性因子无统计学差异($P>0.05$),治疗前后两组血清炎性因子水平均有统计学意义($P<0.05$),治疗后观察组血清 TNF- α 、IL-1 β 均显著低于对照组,IL-1Ra 显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表 4。

表 4 血清炎性因子比较

组别	时间	TNF- α (pg/mL)	IL-1Ra (pg/L)	IL-1 β (pg/mL)
观察组	治疗前	76.28±12.57	215.38±21.57	8.57±2.14
	治疗后	31.27±6.94 ^{ab}	426.37±34.61 ^{ab}	5.13±2.08 ^{ab}
对照组	治疗前	75.83±12.24	212.84±22.59	8.63±2.37
	治疗后	47.29±7.15 ^a	347.29±31.62 ^a	7.04±2.19 ^a

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=65$)

2.5 免疫指标的比较

治疗前两组血清免疫指标无统计学差异($P>0.05$),治疗前后对照组免疫指标无明显变化,观察组免疫指标变化有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组血清 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组,CD8⁺ 显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表 5。

2.6 不良反应发生率的比较

具体不良反应见结果见表 6。观察组不良反应发生率显著低于对照组($\chi^2=4.188, P<0.05$)。

表 5 免疫指标的比较

组别	时间	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
观察组	治疗前	25.48±5.38	37.25±5.37	0.81±0.26
	治疗后	40.15±7.49 ^{ab}	28.05±3.46 ^{ab}	1.26±0.37 ^{ab}
对照组	治疗前	25.71±4.97	37.12±5.47	0.79±0.24
	治疗后	26.36±6.42	36.47±3.66	0.81±0.26

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ ($n=65$)

表 6 不良反应发生率的比较 (例,%)

组别	咳嗽	口干	咽部不适	心悸	不良反应发生率
观察组	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)	0(0)	3(4.6)
对照组	3(4.6)	4(6.1)	2(3.1)	1(1.5)	10(15.4)

($n=65$)

3 讨 论

复方异丙托溴铵是异丙托溴铵和沙丁胺醇的复合制剂。其中异丙托溴铵是一种高选择性强效抗胆碱药,直接作用于胆碱能节后神经节,可舒张大、中气道,减少气道分泌物^[5]。沙丁胺醇是选择性 β_2 肾上腺受体激动剂,可选择性结合支气管平滑肌 β_2 受体,扩张支气管,作用于小气道^[6]。两者具有不同的药理机制和作用部位,作为复合制剂起效更快,作用时间持久,可显著改善患者的肺功能。

百令胶囊主要是冬虫夏草的中药制剂,由蝠蛾多毛孢真菌经采用微生物深层液体培养法发酵精制而成^[7]。药理研究显示^[8],百令胶囊具有双重免疫调节作用,可增强细胞毒性作用,降低炎症介质,清除自由基,抑制脂质过氧化反应,还含有氨基酸、维生素等多种营养元素,因此可以有效增强机体免疫功能。

本研究结果表明,观察组的总有效率,肺功能指标和血气指标均显著优于对照组,说明复方异丙托溴铵与百令胶囊联合可产生协同作用,增强治疗效果。因为复方异丙托溴铵雾化吸入使局部药物浓度明显增大,直接作用于支气管受体,充分扩张气道,明显改善肺功能;而百令胶囊通过增强机体的免疫、抗炎功能,使患者的耐受性提高,有效改善气道的炎症反应,有利于复方异丙托溴铵持续发挥药效,改善患者的肺功能和血气指标,提高其生活质量。

AECOPD 的重要发病机制之一是气道的慢性炎症反应^[9]。TNF- α 是一种前炎症因子,可维持并放大炎症反应。IL-1 β 也是一种重要的前炎症因子,可诱导肺部炎症、黏液上皮细胞化生、气道壁的纤维化等^[10]。IL-1Ra 是 IL-1 中的一种天然拮抗剂,通过与 I 型 IL-1 受体竞争结合,抑制 IL-1 β 的活性。本研究发现观察组血清 TNF- α 、IL-1 β 均显著

低于对照组,而 IL-1Ra 显著高于对照组。说明百令胶囊中的成分可阻止炎症细胞的激活,抑制炎症因子的合成和释放,从而有效降低气道高反应性,修复气道炎症损伤,增强复方异丙托溴铵对支气管的扩张作用。

故异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊免疫指标显著降低炎症介质水平,可能与百令胶囊含有氨基酸、维生素等多种营养元素,有利于促进患者免疫功能的恢复有关。

综上,复方异丙托溴铵雾化吸入联合百令胶囊可显著改善 AECOPD 患者的肺功能和免疫功能。

参考文献:

- [1] DELEA TE, HAGIWARA M, DALAL AA, et al. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol VS other inhaled maintenance therapies[J]. *Cur Med Res Opin*,2012,25(1):11-3.
- [2] 周燕娟,许姣,庄志方. COPD 稳定期血清抗核抗体与 BODE 指数、肺功能的相关性[J]. *江苏大学学报(医学版)*,2017,27(5):455-7.
- [3] 陈学昂,李素云,王明航,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期预后影响因素的研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2017,25(4):

799-802.

- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2007,30(1):8-17.
- [5] BARREIRO E, CRINER GJ. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2013[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2014,189(11):1337-44.
- [6] AARON SD, VANDEMHEEN KL, FERGUSSON D, et al. Canadian thoracic society/canadian respiratory clinical research consortium tiotropium placebo salmeterol, or fluticasone-salmeterol pulmonary disease: a random-ized trial[J]. *Ann Intern Me*,2013,146(8):545-55.
- [7] 周丽荣,吕静,袁雪艳,等.人工冬虫夏草制剂对 COPD 患者细胞因子及运动能力的影响[J]. *临床肺科杂志*,2013,18(12):2296-6.
- [8] 肖林,郭梅,胡加萍,等.炎症因子对老年慢性阻塞性肺疾病的诊断价值[J]. *检验医学与临床*,2017,14(14):2054-5.
- [9] 吴挺实,梁勇,陈钰.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血小板活化及氧化应激变化研究[J]. *检验医学与临床*,2016,13(16):2384-6.
- [10] 顾红艳,马璐,葛娟,等.复方异丙托溴铵雾化吸入联合噻托溴铵干粉吸入序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果[J]. *实用临床医药杂志*,2017,21(17):183-4.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 451 页)

- [7] MUDALIAR S, ALLOJU S, HENRY RR, et al. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*,2016,39(7):1115-22.
- [8] FERRANNINI E, MARK M, MAYOUX E, et al. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis [J]. *Diabetes Care*,2016,39(12):1108-14.
- [9] ESTERLINE RL, VAAG A, OSCARSSON J, et al. Mechanisms in endocrinology: sgl2t inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? [J]. *Eur J Endocrinol*,2018,178(4):R113-25.
- [10] GANGADHARAN KOMALA M, GROSS S, MUDALIAR H, et al. Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic enos knockout mice[J]. *PLoS one*,2014,9(11):e108994.
- [11] GILBERT RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? [J]. *Kidney Int*,2014,86(4):693-700.
- [12] VALLON V, ROSE M, GERASIMOVA M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2013,304(2):F156-67.
- [13] TUTTLE KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney[J]. *Diabetes*,2017,66(1):14-6.
- [14] YALE JF, BAKRIS G, CARIOU B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney

disease[J]. *Diabetes Obes Metab*,2013,15(5):463-73.

- [15] ISHIBASHI Y, MATSUI T, YAMAGISHI S. Tofogliflozin, a highly selective inhibitor of SGLT2 blocks proinflammatory and proapoptotic effects of glucose overload on proximal tubular cells partly by suppressing oxidative stress generation [J]. *Horm Metab Res*,2016,48(3):191-5.
- [16] HATANAKA T, OGAWA D, TACHIBANA H, et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice [J]. *Pharmacol Res Perspect*,2016,4(4):e00239
- [17] TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice[J]. *Eur J Pharmacol*,2013,715(1-3):246-55.
- [18] CHANG YK, CHOI H, JEONG JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLOS ONE*,2016,11(7):e0158810.
- [19] 单翔宇,曹爱丽,王利,等.糖尿病肾病与自噬相关信号通路关系的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*,2018,46(5):544-6.
- [20] STENL FK, CEFALU WT, KIM KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study[J]. *Cur Med Res Opin*,2013,30(2):163-75.

(本文编辑:蒋湘莲)