

张鸿, 邱玉明, 林倍州, 等. 三联雾化吸入治疗 COPD 急性加重期患者的疗效及对肺功能、血清炎症因子的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 442-445.

· 临床医学 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.03.034

三联雾化吸入治疗 COPD 急性加重期患者的疗效及对肺功能、血清炎症因子的影响

张鸿, 邱玉明, 林倍州, 罗枫敏, 徐效峰

(深圳市宝安区人民医院呼吸内科, 广东省深圳市 518101)

[关键词] 特布他林; 布地奈德; 乙酰半胱氨酸; 三联雾化吸入; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺功能; 炎症反应

[摘要] **目的** 探讨特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者的疗效及对肺功能、血清炎症因子的影响。**方法** 分析 102 例 COPD 急性加重期患者的临床及随访资料,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组予以特布他林、布地奈德二联雾化吸入治疗,观察组予以特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗。比较两组疗效、肺功能、血清炎症因子、抗氧化指标及不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 均高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后血清白细胞介素-8(IL-8)、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、丙二醛水平低于对照组,超氧化物歧化酶水平高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应比较差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗 COPD 急性加重期患者能有效缓解气道炎症反应,清除血清氧化产物,促进患者肺功能改善,且具有较高的安全性。

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

Efficacy of inhalation in the treatment of patients with acute exacerbation of COPD and its effect on lung function and serum inflammatory factors

ZHANG Hong, QIU Yuming, LIN Beizhou, LUO Fengmin, XU Xiaofeng

(Department of Respiratory, Shenzhen Baoan District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518101, China)

[KEY WORDS] terbutaline; budesonide; acetylcysteine; triple atomization inhalation; acute exacerbation of COPD; pulmonary function; inflammatory reaction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy of terbutaline, budesonide and acetylcysteine triple atomization inhalation in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its effects on pulmonary function and serum inflammatory factors. **Methods** The clinical and follow-up data of 102 patients with acute exacerbation of COPD were analyzed retrospectively. They were divided into control group and observation group according to different treatment methods. The control group was treated with terbutaline and budesonide combined atomization inhalation, and the observation group was treated with terbutaline, budesonide and acetylcysteine combined atomization inhalation. The curative effect, pulmonary function, serum inflammatory factors, antioxidant indexes and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$); The forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC) and FEV1 / FVC in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum interleukin-8 (IL-8), IL-6 and tumor necrosis factor- α after treatment in the observation group, the level of malondialdehyde was lower than that of the control group, and the level of superoxide dismutase was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Terbutaline, budesonide and acetylcysteine triple atomization inhalation in the treatment of patients with acute exacerbation of COPD can effectively alleviate airway inflammation, remove serum oxidation products, and promote the improvement of pulmonary function, and has high safety.

[收稿日期] 2021-03-22

[修回日期] 2021-09-10

[作者简介] 张鸿, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病, E-mail 为 dilireba44566@163.com。

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的慢性呼吸系统疾病, 致残率和病死率较高, 仅次于恶性肿瘤和脑血管疾病^[1]。COPD 稳定期临床症状稳定或轻微, 若受到粉尘、吸烟等刺激易造成 COPD 病情急剧恶化为急性加重期, 不及时治疗对患者的生命安全可造成严重威胁。呼吸用药是目前治疗 COPD 常用的给药途径, 雾化吸入直接作用于呼吸道, 起效快, 短时间内可缓解临床症状, 降低全身不良反应发生风险, 但由于 COPD 病程长, 病情易反复, 临床药物治疗较为复杂, 在雾化吸入用药方案选择方面并无统一标准^[2]。本文探讨三联雾化吸入 (特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸) 对 COPD 急性加重期患者的疗效及对肺功能、血清炎症因子的影响, 为其临床治疗提供参考, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取本院 2019 年 12 月—2020 年 12 月 COPD 急性加重期患者 102 例, 根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组 ($n=51$) 男 27 例, 女 24 例, 年龄 56~80 岁, 平均 (68.17 ± 6.27) 岁; 病程 3~15 年, 平均 (8.69 ± 2.71) 年; 肺功能分级 II 级 21 例, III 级 30 例。观察组 ($n=51$) 男 28 例, 女 23 例, 年龄 60~79 岁, 平均 (69.48 ± 5.14) 岁; 病程 3~14 年, 平均 (8.62 ± 2.15) 年; 肺功能分级 II 级 20 例, III 级 31 例。两组一般资料比较差异无显著性 ($P>0.05$)。本研究通过本院伦理委员会审核批准。入组标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[3] 中 COPD 诊断标准; ②处于急性加重期; ③年龄 56~80 岁, 临床资料齐全; ④知晓本研究目的, 签署协议书。排除标准: ①需机械通气; ②伴有肺部其他疾病; ③合并糖尿病、高血压等基础疾病; ④严重肝肾功能异常; ⑤合并恶性肿瘤; ⑥对本研究所用药物存在禁忌证; ⑦近 1 个月内使用过激素、免疫制剂等药物治疗; ⑧既往肺切除术史; ⑨精神失常或认知障碍。

1.2 雾化吸入治疗

根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[3] 治疗方法, 两组患者均予以支气管扩张剂、祛痰药物及长期家庭氧疗等基础治疗。对照组二联雾化吸入予以特布他林 (AstraZeneca AB, 批号 H20140108) 2 mL+布地奈德 (AstraZeneca Pty Ltd, 批号 H20140475) 2 mg 雾化吸入, 每日 2 次。观察组三联雾化吸入予以特布他

林 2 mL+布地奈德 2 mg+乙酰半胱氨酸 (ZAMBON ITALIA S. R. L, 批号 H20150548) 3 mL 雾化吸入, 每日 2 次。两组均持续治疗 7 天。

1.3 临床疗效观察

显效: 治疗后临床症状完全消失, 肺功能较治疗前显著改善; 有效: 治疗后临床症状显著缓解, 肺功能较治疗前有所改善; 无效: 治疗后临床症状、肺功能较治疗前无改善或加重^[4]。观察两组头晕、恶心等不良反应发生率。

1.4 肺功能指标观察

使用全自动肺功能仪 (德国耶格) 检测第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the ifrst second, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 并计算 FEV1/FVC。

1.5 血清炎症因子和抗氧化指标的测定

于治疗前、治疗 7 天后抽取清晨空腹静脉血 3 mL, 4℃ 冷藏, 于半径 10 cm 离心机 3 000 r/min 离心 10 min, 得到血清待测。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 水平。采用硫代巴比妥法检测血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 采用分光光度法检测血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平, 试剂盒购于喀玛斯商城, 检验操作均由同一组专业人员规范操作。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效和不良反应的比较

观察组总有效率明显高于对照组 ($P<0.05$; 表 1)。对照组头晕、恶心各 2 例; 观察组头晕 3 例, 恶心、腹泻各 1 例, 不良反应发生率对照组 (7.84%) 与观察组 (9.80%) 差异无显著性 ($P>0.05$)。

表 1 两组临床疗效的比较 ($n=51$)

单位: 例 (%)

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	17 (33.33)	20 (39.22)	14 (27.45)	37 (72.55)
观察组	31 (60.78)	18 (35.29)	2 (3.92)	49 (96.08) ^a

注: a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 两组肺功能指标的比较

两组治疗后 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均较治疗前明显升高 ($P<0.05$); 观察组治疗后 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均明显高于对照组治疗后 ($P<0.05$; 表 2)。

2.3 两组血清炎症因子和抗氧化指标的比较

与治疗前比较, 两组治疗后血清 IL-8、IL-6、TNF- α 、MDA 降低, SOD 升高 ($P<0.05$)。与对照组治疗后比较, 观察组治疗后血清 IL-8、IL-6、TNF- α 、MDA 降低, SOD 升高 ($P<0.05$; 表 3)。

表 2 两组肺功能指标的比较 ($n=51$)

分组		FEV1/L	FVC/L	FEV1/FVC/%
对照组	治疗前	1.45 $\pm$ 0.33	2.14 $\pm$ 0.42	3.74 $\pm$ 0.68
	治疗后	2.16 $\pm$ 0.52 ^a	3.31 $\pm$ 0.64 ^a	4.17 $\pm$ 0.72 ^a
观察组	治疗前	1.53 $\pm$ 0.28	2.18 $\pm$ 0.32	3.69 $\pm$ 0.58
	治疗后	2.94 $\pm$ 0.69 ^{ab}	4.11 $\pm$ 0.67 ^{ab}	5.24 $\pm$ 0.82 ^{ab}

注: a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 3 两组血清炎症因子和抗氧化指标的比较 ($n=51$)

分组		IL-8/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	SOD/(mU/L)	MDA/(μ mol/L)
对照组	治疗前	20.66 $\pm$ 3.52	10.14 $\pm$ 2.05	172.31 $\pm$ 15.57	44.97 $\pm$ 7.35	5.88 $\pm$ 0.78
	治疗后	14.79 $\pm$ 3.63 ^a	7.37 $\pm$ 0.48 ^a	136.84 $\pm$ 13.99 ^a	52.87 $\pm$ 3.12 ^a	4.11 $\pm$ 0.51 ^a
观察组	治疗前	20.56 $\pm$ 4.29	10.92 $\pm$ 2.76	171.28 $\pm$ 15.43	47.38 $\pm$ 9.21	6.51 $\pm$ 1.46
	治疗后	7.02 $\pm$ 2.61 ^{ab}	5.89 $\pm$ 0.68 ^{ab}	118.57 $\pm$ 11.75 ^{ab}	62.48 $\pm$ 5.60 ^{ab}	3.35 $\pm$ 0.30 ^{ab}

注: a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

至今为止, COPD 的确切发病机制尚未明确, 但可以确定是免疫应答、黏液分泌过多、气道炎症反应等因素参与了 COPD 的发生、发展过程。COPD 发病初期肺部防御体系受损, 呼吸道病毒、细菌、支原体感染发生风险高, 可导致 COPD 病情持续进展, 进入急性加重期, 各项临床症状恶化, 肺功能通气受限加重, 诱发一系列并发症^[5-6]。多项研究认为, 针对 COPD 急性加重期患者以抗感染、 β_2 受体激动剂或糖皮质激素等药物为主, 以期改善临床症状, 减少并发症发生风险^[7]。袁慧洁^[8]通过对 104 例 COPD 急性加重期患者的治疗对比发现, 采用特布他林、布地奈德联合雾化吸入治疗效果要明显好于单一特布他林雾化吸入治疗患者。但有报道患者之间存在个体差异, 病情反复发作和临床表现不尽相同, 导致治疗效果无法达到预期目标^[9], 因此, 需寻找更为有效的治疗方案。

近年来有研究发现, 氧化-抗氧化失衡与气道炎症密切相关, 抗氧化剂的应用可以减少过氧化引起的炎症及免疫损害, 为 COPD 急性加重期的临床救治提出了新的思路^[10]。N-乙酰半胱氨酸是一种化痰药, 近年来随着研究的不断深入, 发现其不仅具有溶解痰液作用, 而且具有直接和间接抗氧化、免疫调节、减轻炎症反应等作用, 通过减少氧化物生成、增强机体的抗氧化能力, 调节氧化-抗氧化系统

趋于平衡, 对 COPD 急性加重期长期管理有重要临床价值^[11]。胡诗翠^[12]将 40 例 COPD 稳定期患者作为观察对象, 对照组 16 例采用特布他林、布地奈德联合治疗, 观察组 24 例采用特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸联合治疗, 观察组总有效 (95.58%) 明显高于对照组 (62.50%), 临床症状明显有所缓解。但关于特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗对 COPD 稳定期患者肺功能、血清炎症因子及抗氧化指标影响的前期资料缺乏。本研究中, 观察组总有效率明显高于对照组, 与既往研究结论一致^[13]。本研究还发现, 观察组治疗后肺功能、血清炎症因子及抗氧化指标均较对照组改善更明显, 表明特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗抗炎抗氧化应激和改善肺功能作用更佳。特布他林是一种肾上腺素 β_2 受体激动剂, 可选择性作用于支气管平滑肌起松弛作用, 抑制炎症反应, 并且降低血管通透性, 布地奈德雾化液属于糖皮质激素类药物, 可直接作用于气道黏膜上, 抑制炎性细胞介质的合成, 进而减轻气道炎症反应, 与特布他林联合使用可增强药效^[14], 但是无法从根本上改善氧化和抗氧化失衡情况, 无法彻底清除病因, 需配合抗氧化治疗。乙酰半胱氨酸可与谷胱甘肽过氧化物酶相结合, 对过氧化氢进行分解, 缓解肺部及支气管组织细胞膜磷脂的氧化损伤, 从根本上抑制慢性阻塞性肺疾病的进展, 三者联合治疗可产生协同作用, 进一步促进 COPD 急性

加重期患者肺功能改善^[15]。此外两组不良反应发生率相当,说明三联雾化吸入治疗未增加安全风险。

综上所述,特布他林、布地奈德、乙酰半胱氨酸三联雾化吸入治疗 COPD 急性加重期患者能有效缓解气道炎症反应,清除血清氧化产物,促进患者肺功能改善,且具有较高的安全性。然而在本研究中还存在一些缺陷,并未对两组进行长期的疗效对比,对于患者的预后情况尚不明确,希望在后期的试验中能够增加相应的研究,其次并未就单药乙酰半胱氨酸治疗与联合治疗做对比,有待后期大样本的临床实验进一步研究。

[参考文献]

- [1] WAHL A K, OSBORNE R H, LARSEN M H, et al. Exploring health literacy needs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): associations between demographic, clinical variables, psychological well-being and health literacy[J]. Heart Lung, 2021, 50(3): 417-424.
- [2] 刘明妍. 布地奈德联合特布他林压缩雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(1): 167-168.
- [3] 陈亚红. 有关《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》编写的几点说明[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 853-855.
- [4] 吴道首. 糖皮质激素联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 41-42.
- [5] ZHANG Z, WANG J, LU W. Exposure to Nitrogen dioxide and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(15): 15133-15145.

- [6] ANDENÆS R, MOMYR A, BREKKE I. Reporting of pain by people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparative results from the HUNT3 population-based survey[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 181-183.
- [7] 方宁, 陈国伟. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效研究[J]. 中国医药科学, 2019, 9(16): 103-105.
- [8] 袁慧洁. 硫酸特布他林雾化液与布地奈德混悬液联合雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(1): 60-61.
- [9] 邢振川, 郭华征, 高芸菲. 硫酸特布他林联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗慢阻肺急性加重期的疗效及对血清 PCT, IL-6, IFN- γ 水平变化的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019(10): 24-25.
- [10] 邱鸣磊, 任登华, 李杰. 特布他林与布地奈德压缩雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果[J]. 国际老年医学杂志, 2019, 40(6): 328-330, 371.
- [11] 姜玉庆, 李文琪, 杨晓翠, 等. 布地奈德联合特布他林治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病[J]. 实用医药杂志, 2020, 37(11): 995-997.
- [12] 胡诗翠. 观察乙酰半胱氨酸联合特布他林+布地奈德联用治疗慢阻肺急性加重患者的临床效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(95): 158.
- [13] 贾曼, 李春桃, 张剑青, 等. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 的临床应用研究进展[J]. 中国医药科学, 2019, 9(3): 40-43, 62.
- [14] 袁晓梅, 李华旭, 孙致远, 等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清炎症因子的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(4): 306-309.
- [15] 张林, 范晓东, 许红阳. 乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和血清炎症因子及抗氧化指标水平的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(7): 1016-1020.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 431 页)

[参考文献]

- [1] 韩彦洁, 蒋彦, 杨倩, 等. 氧化应激对子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(2): 138-140.
- [2] 韩树标, 黄国宁. 反复种植失败如何选择和改进实验室技术[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(5): 334-336.
- [3] 郝翊, 徐野, 李建华. 阿托西班牙在 GnRHa 联合人工周期解冻移植方案中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(4): 98-100.
- [4] 唐志霞, 江长君, 洪名云, 等. 阿托西班牙联合人绒毛膜促性腺激素宫腔灌注对不孕症患者妊娠结局的影响[J]. 安徽医学, 2018, 39(5): 529-532.
- [5] 中华医学会生殖医学分会第一届实验室学组. 人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家共识(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 1-8.
- [6] 李芷舒, 鲁海鸥, 张宇明, 等. 不孕患者移植当日子宫内膜容受性评估对临床妊娠率影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 264-266.

- [7] 梁瑞晨, 张申洪, 韩杰, 等. 接受辅助生殖技术治疗的不孕女性的心理特点及相关因素分析[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(4): 379-382+401.
- [8] 许彬, 李艳萍. 子宫内膜蠕动波与胚胎着床[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(6): 507-512.
- [9] WU M H, LIN C W, SU P F, et al. Atosiban and pregnancy outcomes following in vitro fertilization treatment for infertile women requiring one, two, or more embryo transfer cycles: a longitudinal cohort study[J]. Reprod Sci, 2020, 27(3): 853-859.
- [10] 王影, 胡晶晶, 吴荣, 等. 阿托西班牙对不同年龄子宫内膜异位症不孕患者行解冻胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(12): 1920-1923.
- [11] 赵姗姗, 郑黎强, 王莎莎, 等. 阿托西班牙对体外受精-胚胎移植结局影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(1): 37-40.
- [12] 别嘉, 查皓, 杨晓玲, 等. 缩宫素受体拮抗剂在冷冻胚胎移植术中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 137-140.

(此文编辑 李小玲)