

## 溴己新联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

李小丽, 夏玉红, 陈亚飞, 张 瑞

新乡市中心医院 呼吸内科, 河南 新乡 453000

**摘要:** **目的** 探讨盐酸溴己新片联合噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效。**方法** 选取2018年2月—2019年2月在新乡市中心医院治疗的100例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者给予噻托溴铵粉雾剂, 1粒/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服盐酸溴己新片, 2片/次, 3次/d。两组患者持续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的mMRC评分、慢性阻塞性肺病评估测试量表(CAT)评分、6 min步行距离(6 MWT)、肺功能、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.00%、92.00%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组mMRC评分和CAT评分显著降低, 6 MWT显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 并且治疗组mMRC评分、CAT评分、6 MWT明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>、FVC显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 并且治疗组肺功能指标明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-4(IL-4)水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸溴己新片联合噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好临床疗效, 能改善肺功能和生活质量, 降低血清炎症因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 盐酸溴己新片; 噻托溴铵粉雾剂; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; mMRC评分; 肺功能; 炎症因子

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)01-0105-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.022

## Clinical study on bromhexine combined with tiotropium bromide in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable stage

LI Xiao-li, XIA Yu-hong, CHEN Ya-fei, ZHANG Rui

Department of Respiratory Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Bromhexine Hydrochloride Tablets combined with Tiotropium Bromide Powder for inhalation in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable stage. **Methods** Patients (100 cases) with chronic obstructive pulmonary disease in stable stage in Xinxiang Central Hospital from February 2018 to February 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given Tiotropium Bromide Powder for inhalation, 1 grains/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Bromhexine Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and mMRC scores, CAT scores, 6 MWT, pulmonary function, and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.00% and 92.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, mMRC scores and CAT scores in two groups were significantly decreased, but 6 MWT in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, and FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, IL-4, and IL-6 in two groups were

收稿日期: 2019-10-17

作者简介: 李小丽(1980—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为呼吸内科。E-mail: zxyylxjzj2@163.com

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bromhexine Hydrochloride Tablets combined with Tiotropium Bromide Powder for inhalation has clinical curative effect in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable stage, can improve lung function and quality of life, and decrease the serum levels of inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Bromhexine Hydrochloride Tablets; Tiotropium Bromide Powder for inhalation; chronic obstructive pulmonary disease in stable stage; mMRC score; pulmonary function; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病是临床上常见的呼吸内科疾病, 主要临床特征为出现不可逆性气流受阻, 并且症状容易反复发作<sup>[1-2]</sup>。噻托溴铵能够抑制腺体分泌, 扩张支气管, 在临床上用于治疗支气管炎<sup>[3-4]</sup>。溴己新能够直接作用于支气管腺体, 使痰液黏稠度降低, 有助于痰液的排出, 从而缓解气道的阻塞, 改善呼吸困难等症状<sup>[5-6]</sup>。本研究选取在新乡市中心医院治疗的 100 例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者为研究对象, 探讨盐酸溴己新片联合噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月在新乡市中心医院治疗的 100 例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者为研究对象。其中男 61 例, 女 39 例; 年龄 46~70 岁, 平均  $(61.45 \pm 6.84)$  岁; 平均病程为  $(6.29 \pm 0.81)$  年; 慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 分级: 29 例 I 级, 47 例 II 级, 24 例 III 级。所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治中国指南》中关于慢性阻塞性肺疾病稳定期的诊断标准<sup>[7]</sup>。

排除标准: 伴有肺癌、肺结核、肺气肿、支气管扩张、哮喘刺激性气体过敏者。

### 1.2 药物

噻托溴铵粉雾剂由江苏正大天晴药业股份有限公司生产, 规格 18  $\mu\text{g}$ /粒, 产品批号 170819、180623; 盐酸溴己新片由万邦德制药集团股份有限公司生产, 规格 80 mg/片, 产品批号 170415、180517。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组男 30 例, 女 20 例; 年龄 46~69 岁, 平均年龄  $(61.51 \pm 6.87)$  岁; 平均病程  $(6.33 \pm 0.83)$  年; GOLD 分级: 15 例 I 级, 24 例 II 级, 11 例 III 级。治疗组男 31 例, 女 19 例; 年龄 46~70 岁, 平均年龄  $(61.39 \pm 6.81)$  岁; 平均病程  $(6.25 \pm 0.79)$  年; GOLD 分级: 14 例 I 级, 23 例 II 级, 13 例 III 级。两组患者性别、年龄、病程等一般资料无显著

差异, 具有临床可比性。

对照组患者给予噻托溴铵粉雾剂, 1 粒/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服盐酸溴己新片, 2 片/次, 3 次/d。两组患者持续治疗 3 个月。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[8]</sup>

临床控制: 咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状消失, 肺功能检查示第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>) / 用力肺活量 (FVC)  $\geq 70\%$ , 而 FEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  预计值, X 线胸片检查肺部感染性病吸收消失; 好转: 咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状消失, 肺功能检查示 FEV<sub>1</sub>/FVC, 而 FEV<sub>1</sub> 占预计值较前改善, X 线胸片检查肺部感染性病部分吸收; 无效: 未达到以上标准。

总有效率 = (临床控制 + 好转) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 呼吸困难指数** 治疗前后采用 mMRC 呼吸困难量表评价患者呼吸困难指数<sup>[9]</sup>。4 分: 呼吸困难程度较为严重以至于不能离开家, 在脱衣穿衣时均出现呼吸困难; 3 分: 平地走 100 m 需要停下来喘气; 2 分: 在平地快步走时需要停下来进行休息; 1 分: 在平地快步走或步行爬小坡时出现呼吸困难; 0 分: 在费力运动时出现呼吸困难。

**1.5.2 慢性阻塞性肺病评估测试量表 (CAT) 评分<sup>[10]</sup>** 采用 CAT 评价患者生活质量。该量表评分越高代表患者生存质量越低。

**1.5.3 6 min 步行距离 (6 MWT)** 治疗前后测定两组患者 6 MWT。

**1.5.4 肺功能指标** 使用肺功能检测仪测定 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC。

**1.5.5 血清炎症因子水平** 采用酶联免疫吸附法测定患者 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-4 (IL-4) 水平。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用  $\chi^2$  检验, 计量资料比较选用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 22 例, 好转 16 例, 总有效率为 76.00%; 治疗组临床控制 27 例, 好转 19 例, 总有效率为 92.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 mMRC 评分、CAT 评分和 6 MWT 比较

治疗后, 两组 mMRC 评分和 CAT 评分均显著降低, 6 MWT 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组 mMRC 评分、CAT 评分、6 MWT 明显优于对照组, 两组比较差

异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>、FVC 均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组肺功能指标明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清炎性因子水平比较

治疗后, 两组 CRP、IL-4、IL-6 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组血清炎性因子水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 临床控制/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|--------|
| 对照 | 50  | 22     | 16   | 12   | 76.00  |
| 治疗 | 50  | 27     | 19   | 4    | 92.00* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 mMRC 评分、CAT 评分和 6 MWT 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 2 Comparison on mMRC scores, CAT scores, and 6 MWT between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

| 组别 | mMRC 评分     |                           | CAT 评分       |                            | 6 MWT/m        |                              |
|----|-------------|---------------------------|--------------|----------------------------|----------------|------------------------------|
|    | 治疗前         | 治疗后                       | 治疗前          | 治疗后                        | 治疗前            | 治疗后                          |
| 对照 | 2.68 ± 0.38 | 2.12 ± 0.27*              | 30.25 ± 3.74 | 22.85 ± 3.02*              | 274.58 ± 29.45 | 310.49 ± 35.25*              |
| 治疗 | 2.71 ± 0.40 | 1.64 ± 0.22* <sup>▲</sup> | 30.31 ± 3.79 | 16.75 ± 2.58* <sup>▲</sup> | 274.21 ± 29.28 | 343.17 ± 38.65* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 3 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

| 组别 | FEV <sub>1</sub> /FVC/% |                            | FEV <sub>1</sub> /L |                           | FVC/L       |                           |
|----|-------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
|    | 治疗前                     | 治疗后                        | 治疗前                 | 治疗后                       | 治疗前         | 治疗后                       |
| 对照 | 50.72 ± 4.45            | 63.45 ± 6.54*              | 1.12 ± 0.21         | 1.48 ± 0.32*              | 1.61 ± 0.24 | 2.27 ± 0.32*              |
| 治疗 | 50.81 ± 4.51            | 68.38 ± 7.06* <sup>▲</sup> | 1.13 ± 0.19         | 1.87 ± 0.38* <sup>▲</sup> | 1.63 ± 0.25 | 2.81 ± 0.36* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 4 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

| 组别 | CRP/(mg L <sup>-1</sup> ) |                           | IL-4/(pg mL <sup>-1</sup> ) |                            | IL-6/(pg mL <sup>-1</sup> ) |                             |
|----|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 治疗前                       | 治疗后                       | 治疗前                         | 治疗后                        | 治疗前                         | 治疗后                         |
| 对照 | 19.18 ± 1.89              | 12.45 ± 1.52*             | 67.49 ± 7.85                | 55.62 ± 6.18*              | 127.61 ± 18.96              | 94.76 ± 14.95*              |
| 治疗 | 19.23 ± 1.94              | 9.45 ± 0.96* <sup>▲</sup> | 67.53 ± 7.79                | 46.75 ± 5.63* <sup>▲</sup> | 127.72 ± 18.92              | 86.52 ± 11.22* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生口干 2 例, 咽炎 1 例, 恶心、胃部不适 1 例, 不良反应发生率为 8.00%; 治疗组发生口干 1 例, 咽炎 1 例, 血清转氨酶暂时升高 1 例, 不良反应发生率为 6.00%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病主要是以气流阻塞为主要临床特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿, 气流阻塞呈进行性发展, 可伴气道高反应性。慢性阻塞性肺疾病主要累及肺脏, 杯状细胞增多、黏液分泌腺增大, 从而使黏液分泌增多, 容易引发的气道阻塞, 慢性气道炎症使修复循环反复、气道管壁损伤导致的气道重塑是慢性阻塞性肺疾病的特征<sup>[11]</sup>。慢性阻塞性肺疾病稳定期患者常有呼吸困难、咳嗽、咳痰等症, 目前治疗目的主要是缓解临床症状, 阻止或缓解患者肺功能下降, 提高生活质量, 改善活动能力, 降低病死率<sup>[12]</sup>。在临床主要通过止咳、抗感染、祛痰、平喘等进行对症治疗, 祛痰能够保持呼吸道处于通畅状态, 明显减轻咳嗽、气喘等症<sup>[13]</sup>。

噻托溴铵能够特异性阻断 M 胆碱能受体, 使交感神经兴奋性降低, 松弛支气管平滑肌, 缓解肺通气<sup>[14]</sup>。溴己新能够通过作用于支气管腺体释放黏液分泌细胞中含有的溶酶体, 将痰液中的黏多糖纤维分化、裂解, 抑制黏液腺与杯状细胞中的酸性糖蛋白结合, 使痰液黏稠度降低, 有助于痰液的排出, 从而改善呼吸困难等症<sup>[15-16]</sup>。本研究中, 治疗后治疗组总有效率明显较高 ( $P < 0.05$ ); 两组 mMRC、CAT 评分显著降低, 6 MWT 显著升高 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组改善较多 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 水平明显较高 ( $P < 0.05$ )。提示溴己新联用噻托溴铵能够保持呼吸道处于通畅状态, 有助于改善患者临床症状, 提高生活质量等。

慢性阻塞性肺疾病稳定期的严重程度与血清炎性因子水平密切相关, 通过监测 CRP、IL-6、IL-4 水平能够判定病情进展和预后<sup>[17]</sup>。本研究中, 治疗后治疗组 CRP、IL-6、IL-4 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 提示联用溴己新能够降低血清炎性因子水平。

综上所述, 盐酸溴己新片联合噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好临床疗效, 能改善肺功能和生活质量, 降低血清炎性因子水平,

具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 高风英, 王星海, 伏春明, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期慢性肺损伤的机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(10): 1595-1597.
- [2] 欧莉梅, 钟小宁. 慢性阻塞性肺疾病稳定期抗炎治疗相关进展 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(5): 421-424.
- [3] 黄晓燕, 余维巍, 刘建. 噻托溴铵喷雾剂对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者睡眠质量和肺功能的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(3): 197-200.
- [4] 姜锋, 陈刚, 张爱清, 等. 噻托溴铵联合茶碱缓释片对稳定期 COPD 患者肺功能及呼吸困难指标的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(6): 57-59.
- [5] 丁雪. 沙丁胺醇联合溴己新治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(29): 9-10.
- [6] 莫维珍. 盐酸溴己新对慢性阻塞性肺疾病发作期疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(1): 87-88.
- [7] 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 (2013 年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(2): 67-80.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 129-130.
- [9] Worrall G, 李井泉. 急性支气管炎的诊治 [J]. 中国全科医学, 2008, 11(12): 1055-1055.
- [10] 庞才双, 龙虹羽, 吴艳秋, 等. CAT 评分在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2173-2176.
- [11] 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病最新诊治和研究进展 [J]. 华西医学, 2018, 33(1): 15-18.
- [12] 陈萍. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的治疗 [J]. 内科急危重症杂志, 2009, 15(5): 230-232.
- [13] 龚年金, 邢宏志. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的综合治疗 [J]. 医学综述, 2011, 17(5): 785-787.
- [14] 王艳, 史玉红, 李圣, 等. 沙美特罗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者血清 MMP-2、MMP-9 及 IL-8 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 145-147.
- [15] 马建. 盐酸溴己新对慢性阻塞性肺疾病发作期疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(16): 3627-3628.
- [16] 何丽芬, 刘存芬, 杨红. 盐酸氨溴索与溴己新在治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 106-107.
- [17] 郭义娟, 朱晖, 韩永生, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 PCT、IL-6、hs-CRP、PSP/Reg 水平变化对病情的预测价值 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4): 455-458.