

福多司坦联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床研究

谭琳, 岳春芽, 蔡明文

都江堰市人民医院 呼吸内科, 四川 都江堰 611830

摘要: **目的** 研究福多司坦片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。**方法** 选取2016年11月—2018年7月都江堰市人民医院收治的360例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者作为研究对象,采用数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各180例。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂,1吸/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服福多司坦片,0.4g/次,3次/d。两组患者均持续治疗2周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组的圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分、血气指标、肺功能指标和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.8%、91.7%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组肺部症状、活动能力、疾病影响评分和总分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组SGRQ评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者氧分压(pO_2)、1秒钟用力呼气量(FEV_1)/用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)显著升高,二氧化碳分压(pCO_2)均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血气指标和肺功能指标均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、丙二醛(MDA)水平均明显降低,对氧磷酶-1(PON1)水平明显增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清学指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 福多司坦片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效显著,可改善血气和肺功能指标,降低血清炎症因子水平和氧化应激水平,具有一定的临床推广价值。

关键词: 福多司坦片;布地奈德福莫特罗粉吸入剂;稳定期慢性阻塞性肺疾病;SGRQ评分;血气指标;肺功能;血清学指标
中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3229-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.033

Clinical study on fudosteine combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease

TAN Lin, YUE Chun-ya, CAI Ming-wen

Department of Respiratory Medicine, Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan 611830, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Fudosteine Tablets combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (360 cases) with stable chronic obstructive pulmonary disease in Dujiangyan People's Hospital from November 2016 to July 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 180 cases. Patients in the control group were inhalation administered with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation, 1 suction/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Fudosteine Tablets on the basis of the control group, 0.4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and SGRQ scores, blood gas indexes, lung function indexes, and serological indexes were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 77.8% and 91.7%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary symptom, activity ability, disease impact score, and total score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the SGRQ scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 , FEV_1/FVC , and PEF in two groups were significantly increased, but pCO_2 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2018-10-06

作者简介: 谭琳,女,副主任医师,研究方向为呼吸内科。E-mail: tanqff5646@163.com

treatment, blood gas and lung function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, IL-8, and MDA in two groups were significantly decreased, but PON1 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fudosteine Tablets combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation has significant clinical effect in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease, can improve the indexes of blood gas and lung function, reduce the serum inflammatory factors and oxidative stress levels, which has a certain clinical application value. **Key words:** Fudosteine Tablets; Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation; stable chronic obstructive pulmonary disease; SGRQ score; blood gas index; lung function; serological index

慢性阻塞性肺疾病是指肺通气的气流受限持续存在并进行性发展,伴有气道和肺的慢性炎症反应,是一种可以预防和治疗的常见疾病^[1]。流行病学调查显示,慢性阻塞性肺疾病位居全球致死性病因第4位,至2020年将跃居第3位^[2]。临床上慢性阻塞性肺疾病可分为急性加重和稳定期,且不同时期治疗方案存在明显差异,稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的治疗主要依靠抗感染、祛痰、解痉、舒张支气管等措施。目前西医对稳定期慢性阻塞性肺疾病有一系列规范的诊治流程,旨在减缓和阻止肺功能下降,改善活动能力,避免疾病反复加重,阻止病情发展,但抗生素的使用易产生耐药性,且会增加患者二次感染的风险。糖皮质激素、 β_2 受体激动剂和抗胆碱类药物并不能完全控制病情,杜绝复发^[3]。布地奈德福莫特罗粉吸入剂是一种吸入皮质激素和长效 β_2 受体激动剂复方制剂,在缓解慢性阻塞性肺疾病患者不完全可逆性气流受限症状中发挥重要作用^[4]。福多司坦是一类新型祛痰药,为半胱氨酸的衍生物,具有降低痰液的黏滞性,使其易咳出,近年来在慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病中发挥了重要作用^[5]。鉴于此,本研究选取都江堰市人民医院收治的360例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者作为研究对象,采用福多司坦片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂进行治疗,取得了预期效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年11月—2018年7月都江堰市人民医院收治的360例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者作为研究对象,其中男205例,女155例;年龄51~77岁,平均年龄(67.84±4.62)岁;病程2~16年,平均病程(5.63±1.16)年。

纳入标准:均符合慢性阻塞性肺疾病相关诊断标准^[6];有咳嗽、咳痰、呼吸困难症状和慢性阻塞性肺疾病危险因素接触史;确诊需行肺功能检查,

使用支气管扩张剂后1秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC) < 0.7 确认存在不可逆的气流受限;患者及其家属均知情并自愿签订知情书。

排除标准:(1)严重基础性疾病者;(2)高血压、糖尿病、肿瘤、血液和神经系统疾病者;(3)精神疾病、意识障碍及不愿配合研究者;(4)对布地奈德福莫特罗粉吸入剂、福多司坦片不耐受者。

1.2 分组和治疗方法

采用数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各180例。对照组男105例,女75例;年龄51~76岁,平均年龄(66.71±4.52)岁;病程2~15年,平均病程(5.73±1.09)年。治疗组男100例,女80例;年龄50~77岁,平均年龄(67.86±4.71)岁;病程2~16年,平均病程(5.59±1.12)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予常规感染控制、低流量氧疗、纠正水电解质酸碱失衡和营养支持等对症治疗。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典AstraZeneca AB生产,规格(80 μ g:4.5 μ g)/吸,产品批号20151012、20161109),1吸/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服福多司坦片(江苏正大丰海制药有限公司生产,规格0.2g/片,产品批号20150120、20161011),0.4g/次,3次/d。两组患者均持续治疗2周。

1.3 疗效判定标准^[7]

临床控制:急性加重次数减少、临床症状积分改善 $\geq 70\%$ 。显效:急性加重次数减少、临床症状积分改善在50%~70%。有效:急性加重次数减少、临床症状积分改善在30%~50%。无效:急性加重次数减少、临床症状积分改善小于30%。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分^[8] 采用该问

卷对患者生活质量进行评估。涵盖3个功能区,50个调查项目,包括症状、活动能力和疾病影响。得分与生活质量呈负相关。

1.4.2 肺功能指标 于治疗前后采集患者静脉血,使用罗氏cobas b 123全自动血气、电解质和生化分析仪检测血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2),同时使用英国BTL CardioPoint-spiro肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、1秒钟用力呼气量(FEV_1)和最大呼气流量(PEF)。

1.4.3 血清学指标 于治疗前后采集患者静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平;采用硫代巴比妥比色法检测丙二醛(MDA)水平,试剂盒购于上海杰美基因医药科技有限公司;采用分光光度法测定对氧磷酶-1(PON1)水平。

1.5 不良反应观察

观察患者不良反应的发生情况,包括头晕(痛)、恶心呕吐、胃肠道反应、食欲不振、心悸和口干等。

1.6 统计学方法

运用统计学软件SPSS 22.0进行数据处理,计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 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51例,显效59例,有效30例,无效40例,总有效率为77.8%;治疗组临床控制87例,显效43例,有效35例,无效

15例,总有效率为91.7%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组SGPR评分比较

治疗后,两组肺部症状、活动能力、疾病影响评分和总分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组SGPR评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血气指标和肺功能指标比较

治疗后,两组患者 pO_2 、 FEV_1/FVC 、PEF均显著升高, pCO_2 显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组血气指标和肺功能指标均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组血清学指标变化比较

治疗后,两组患者血清IL-6、IL-8、MDA水平均明显降低,PON1水平明显增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组血清学指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应发生率发生情况

治疗过程中,对照组发生胃肠道不适5例,食欲不振5例,心悸2例,不良反应发生率6.7%;治疗组发生胃肠道不适6例,恶心呕吐3例,食欲不振3例,心悸1例,口干1例,不良反应发生率7.8%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	180	51	59	30	40	77.8
治疗	180	87	43	35	15	91.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组患者SGPR评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 180$)

Table 2 Comparison on SGPR scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 180$)

组别	观察时间	肺部症状评分	活动能力评分	疾病影响评分	总分
对照	治疗前	15.51±1.57	8.72±1.23	17.31±1.81	44.71±3.25
	治疗后	11.58±1.48*	7.72±1.17*	14.51±1.97*	36.13±2.02*
治疗	治疗前	15.66±1.49	8.51±1.18	17.48±1.94	44.52±2.84
	治疗后	9.27±1.47*▲	6.30±1.05*▲	12.62±1.66*▲	31.65±2.13*▲

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

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者血气指标和肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 180$)Table 3 Comparison on blood gas indexes and lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 180$)

组别	观察时间	pO_2 /mmHg	pCO_2 /mmHg	FEV ₁ /FVC/%	PEF/(L·min ⁻¹)
对照	治疗前	52.73 ± 6.77	61.76 ± 5.83	57.61 ± 9.51	51.43 ± 5.24
	治疗后	70.58 ± 5.98*	58.82 ± 4.77*	66.20 ± 9.47*	76.76 ± 6.68*
治疗	治疗前	52.56 ± 6.49	61.54 ± 5.72	58.28 ± 9.34	51.21 ± 5.73
	治疗后	75.47 ± 5.87* [▲]	55.60 ± 4.65* [▲]	78.92 ± 8.56* [▲]	85.32 ± 6.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表4 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 180$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 180$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	PON1/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	36.68 ± 4.64	86.37 ± 7.33	5.61 ± 1.23	14.76 ± 6.42
	治疗后	28.82 ± 3.33*	65.61 ± 5.91*	3.71 ± 0.69*	24.76 ± 5.79*
治疗	治疗前	37.26 ± 4.65	86.23 ± 7.46	5.62 ± 1.27	14.85 ± 6.51
	治疗后	23.79 ± 3.16* [▲]	52.67 ± 5.64* [▲]	2.34 ± 0.56* [▲]	33.54 ± 5.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是指以气流阻塞为特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,气流阻塞进行性发展,但部分有可逆性,可伴气道高反应性,后期可并发慢性肺源性心脏病^[9]。慢性阻塞性肺疾病主要累及肺脏,也可引起全身的不良反应,黏液分泌腺增大、杯状细胞增多,使黏液分泌增多引起的气道阻塞,慢性气道炎症使气道管壁损伤、修复循环反复导致的气道重塑是慢性阻塞性肺疾病的特征^[10]。

慢性阻塞性肺疾病稳定期患者疾病的严重程度不同,常有咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状。稳定期的治疗目的是减轻症状,缓解或阻止肺功能下降,改善活动能力,提高生活质量,降低病死率^[11]。药物治疗可预防和控制症状,减少急性加重的频率和严重程度。支气管扩张剂通过松弛支气管平滑肌使支气管舒张,缓解气流阻塞症状,已成为缓解慢性阻塞性肺病患者气流阻塞的重要药物。常见支气管舒张剂主要为 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物和甲基黄嘌呤类(茶碱)药物。

布地奈德福莫特罗为新一代吸入药物,富马酸福莫特罗与气道 β_2 受体结合,减轻炎症介质释放,发挥良好的支气管扩张作用,布地奈德可增强 β_2 受体的敏感性,防止气道重塑,两者联用吸入具有相互协同作用^[12]。福多司坦是一种新型黏痰溶解祛痰药,具有降低痰液黏滞性,使其易咳出,并可增

加浆液性气管分泌作用,进而抑制炎症反应。其在体内代谢物能使支气管分泌物中黏蛋白的二硫键断裂,并改变分泌物的组成和流变学性质,降低痰液黏度,改善黏液纤毛清除功能,并可抑制呼吸道上皮杯状细胞的过度增生,从而有效抑制黏液过度分泌,改善受抑制的呼吸功能^[13]。福多司坦还能清除自由基,有效保护 α_1 -抗胰蛋白酶免受烟、尘诱发的氧化灭活作用,防止对肺弹性蛋白、中性粒细胞的损伤^[14]。本研究中,治疗组总有效率为91.7%,高于对照组的77.8%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明联合用药可显著提高临床疗效,且两组患者不良反应发生率无明显统计学差异,显示出良好的用药安全性。

慢性阻塞性肺病患者常伴有肺过度膨胀,主要依靠肋间肌和辅助肌维持呼吸,而慢性阻塞性肺病患者上述呼吸肌活性明显下降,肺通气降低,最终出现 pO_2 下降, pCO_2 升高^[15]。本研究显示,治疗后,两组患者 pO_2 显著高于治疗前, pCO_2 显著降低,且治疗组指标较对照组改善得更显著($P < 0.05$);治疗后,两组患者FEV₁/FVC、PEF指标显著高于治疗前,且治疗组显著高于对照组($P < 0.05$),表明联合用药较单一用药对于改善患者血气指标和肺功能指标具有更重要的意义。

慢性阻塞性肺疾病作为一种慢性炎症性疾病,无论是处于加重期还是稳定期,都伴有程度不一的

气道炎症存在。IL-6 和 IL-8 具有抑制促炎因子产生的作用,在炎症反应中起着负反馈调节的作用,与气道的重塑和阻塞关系密切^[16]。MDA 为脂质氧化过程中形成的代谢产物,其水平可反映出细胞氧自由基损伤引起脂质过氧化反应的程度^[17]。PON1 为钙离子敏感的一种脂肪酶,在脂质代谢中发挥着重要的作用,可有效反映机体抗氧化应激水平^[18]。治疗后,两组患者血清 IL-6、IL-8、MDA 水平明显降低, PON1 水平明显增高,且治疗后,治疗组上述指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。本研究显示,治疗组 SGRQ 评分显著优于对照组 ($P < 0.05$),提示联合用药可有效改善稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的炎症反应和生活质量。

综上所述,福多司坦片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效显著,可改善血气和肺功能指标,降低血清炎症因子水平和氧化应激水平,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 孙 沛, 丁毅鹏. 慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展 [J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1324-1327.
- [2] 吴亮亮, 颜春松. 慢性阻塞性肺疾病并发症研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 4127-4130.
- [3] 刘梅红. 糖皮质激素在慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(3C): 60.
- [4] 乌日娜, 杨敬平, 徐喜媛. 信必可都保吸入治疗 COPD 稳定期患者临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1): 26-27.
- [5] 乔 曼, 李冬生, 徐桐柏, 等. 特布他林联合福多司坦治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 826-830.
- [6] 彭 敏, 蔡柏蕾. 美国胸科协会和欧洲呼吸协会对慢性阻塞性肺疾病诊治指南的修订 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(5): 394-397.
- [7] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 92.
- [8] 陈 洁, 王 莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值 [J]. 安徽医学, 2014, 35(8): 1052-1054.
- [9] 梁永华, 黄美杏. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的肺康复治疗进展 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(4): 477-478.
- [10] 孙 沛, 丁毅鹏. 慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展 [J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1324-1327.
- [11] 邓家莲, 王自秀, 农美华. 慢性阻塞性肺疾病患者稳定期教育与管理 [J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(9): 111-112.
- [12] 张 琼. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂在稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(5): 735-737.
- [13] 李元芹, 陈 碧, 刘文静, 等. 福多司坦对稳定期慢阻肺患者炎症和氧化应激状态的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2016, 36(12): 805-808.
- [14] 谢 净, 江 莲, 谢伟国, 等. 福多司坦片在慢性呼吸系统疾病中的祛痰效果 [J]. 江苏医药, 2014, 40(23): 2890-2891.
- [15] 高 媛, 秦 军. 67 例 COPD 患者双水平正压通气 (BiPAP) 治疗的临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(10): 1480-1480.
- [16] 赵庆琪, 姚加平. COPD 患者血清 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-18 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 404-406.
- [17] 赵静渝, 李爱茜, 韩利岩. 急性发作期 COPD 患者血清 XOD、MDA 水平变化及盐酸氨溴索治疗观察 [J]. 山东医药, 2012, 52(22): 81-83.
- [18] 张扬帆, 刘晓菊, 包海荣, 等. 慢性阻塞性肺病患者血清对氧磷酶水平与全身炎症反应的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(7): 899-901.