

布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察

陈 亮, 奚晴超, 宋德香, 吴天红, 杨多华*

上海市浦东新区康桥社区卫生服务中心 全科, 上海 201315

摘 要: **目的** 观察布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效。**方法** 选取2012年2月—2013年10月上海市浦东新区康桥社区卫生服务中心收治的AECOPD患者125例,随机分为治疗组(59例)和对照组(66例)。所有患者均给予常规的控制感染、吸氧、解痉、平喘等治疗。治疗组在常规治疗的基础上给予雾化吸入布地奈德混悬液2 mg/次和盐酸氨溴索注射液30 mg/次,10~15 min/次,2次/d。对照组给予雾化吸入布地奈德混悬液2 mg/次和注射用糜蛋白酶 4×10^3 U/次,10~15 min/次,2次/d。两组均持续治疗7 d。治疗后,对两组的临床疗效进行评价,同时对其肺功能和血气分析指标进行检测。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为93.2%、78.8%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组喘鸣消失时间、咳嗽缓解时间、湿音消失时间和住院时间均显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血气分析(PaCO_2 、 PaO_2)和肺功能(FEV_1 、 FEV_1/FVC)指标均显著改善,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后治疗组这些观察指标改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗AECOPD具有较好的临床疗效,并能显著改善患者血气分析和肺功能指标,值得临床推广。

关键词: 布地奈德混悬液; 盐酸氨溴索注射液; 注射用糜蛋白酶; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1015-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.014

Clinical observation of budesonide combined with ambroxol aerosol inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Liang, XI Qing-chao, SONG De-xiang, WU Tian-hong, YANG Duo-hua

Department of General Practice, Kangqiao Community Health Service Center of Pudong New District in Shanghai, Shanghai 201315, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of budesonide combined with ambroxol aerosol inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients with AECOPD (125 cases) in Kangqiao Community Health Service Center of Pudong New District in Shanghai from February 2012 to October 2013 were randomly divided into treatment ($n = 59$) and control ($n = 66$) groups. All patients were given routine treatment such as infection control, oxygen, spasmolysis, and smooth wheezing. The patients in the treatment group were accepted aerosol inhalation with Budesonide Mixed Suspension (2 mg/time) and Ambroxol Hydrochloride Injection (30 mg/time) on the basis of routine therapy, 10 — 15 min/time, twice daily. The patients in the control group accepted aerosol inhalation with Budesonide Mixed Suspension (2 mg/time) and Chymotrypsin for injection (4×10^3 U/time), 10 — 15 min/time, twice daily. The patients in the two groups were treated continuously for 7 d. After treatment, the treatment efficacy was evaluated, while lung function and blood gas analysis indexes were tested. **Results** The total effective rates of the treatment and control groups were 93.2% and 78.8%, respectively, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The time periods of wheezing disappearing, cough easing, wet sound disappearing, and hospital stay in treatment group were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, blood gas analysis indexes (PaCO_2 and PaO_2) and pulmonary function indexes (FEV_1 and FEV_1/FVC) were

收稿日期: 2014-07-06

基金项目: 浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划资助项目 (PWRq2011-34)

作者简介: 陈 亮 (1981—), 工作于上海市浦东新区康桥社区卫生服务中心。Tel: 13671620230 E-mail: chenliang1044@126.com

*通信作者 杨多华 (1981—), 主治医师, 研究方向是全科医学相关疾病。

significantly improved, with statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$). Those detection indexes in the treatment group were improved better than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Budesonide combined with ambroxol aerosol inhalation has a good clinical efficacy in treatment of AECOPD, and can significantly improve blood gas analysis and lung function indexes, which is worthy of clinical application.

Key words: Budesonide Mixed Suspension; Ambroxol Hydrochloride Injection; Chymotrypsin for injection; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是社区的多发病和常见病, 是一种气流受限不完全可逆但呈进行性进展的肺病^[1]。COPD 急性加重期 (AECOPD) 常导致患者病情恶化, 肺功能受损显著。目前, AECOPD 发病机制尚不明确, 多数学者认为其与颗粒或有害气体在肺部沉积导致异常炎症有关^[2]。AECOPD 临床多表现为咳嗽、咳痰、痰量增多, 气促和喘息加重, 痰液呈黏液脓性或脓性, 多数患者因咳嗽无力、肺功能差或呼吸肌疲劳等原因导致气道堵塞和感染, 产生低氧血症甚至呼吸衰竭, 造成生命危险^[3]。

临床常用短效 β_2 受体激动剂、糖皮质激素等药物治疗 AECOPD, 其中代表性的药物有沙丁胺醇、特布他林、强的松、甲强的松龙等。由于 AECOPD 患者气道附近存在非特异性和高反应性疾病, 因此临床推荐采用极速吸入治疗 AECOPD。上海市浦东新区康桥社区卫生服务中心采用布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗 AECOPD 患者, 取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 2 月—2013 年 10 月上海市浦东新区康桥社区卫生服务中心收治的 125 例 AECOPD 患者, 其中男 70 例, 女 55 例, 年龄 48~79 岁, 平均年龄 (60.8 ± 4.6) 岁, 病程 4~21 年, 平均病程 (10.3 ± 2.2) 年。本研究获得医院伦理委员会批准, 并与患者签署知情同意书。

所有患者入院时均进行体征、胸部 X 线、肺功能和心电图检查, 其检查结果和病史符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断标准^[4]。

排除标准^[5] 严重肝、心、肾功能不全与分泌性疾病的患者; 严重呼吸衰竭并伴有需机械通气者; 激素使用过敏患者; 精神病患者; 严重心血管疾病患者; 高血压与糖尿病患者; 过敏性鼻炎、支气管哮喘、特异性变应原过敏、肺间质纤维化、肺结核、肺栓塞、弥漫性泛细支气管炎及恶性肿瘤、影响呼吸运动功能的神经肌肉疾病和血液病患者以及不

配合肺功能测试的患者; 1 个月内使用糖皮质激素患者。

1.2 药物

吸入用布地奈德混悬液由阿斯利康有限公司生产, 规格 2 mL: 1 mg, 产品批号 8308401; 盐酸氨溴索注射液由上海勃林格殷格翰药业有限公司生产, 规格 2 mL: 15 mg, 产品批号 20111018G3; 注射用糜蛋白酶由上海第一生化药业有限公司生产, 规格 4×10^3 U/支, 产品批号 1008126。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组 (59 例) 和对照组 (66 例), 其中治疗组男 32 例, 女 27 例, 年龄 48~78 岁, 平均年龄 (60.4 ± 4.7) 岁, 病程 5~20 年, 平均 (10.1 ± 2.3) 年。对照组男 38 例, 女 28 例, 年龄 49~79 岁, 平均年龄 (61.1 ± 4.3) 岁, 病程 4~21 年, 平均 (10.4 ± 2.1) 年。两组患者性别组成、年龄、病史等基本资料间差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给予常规的控制感染、吸氧、解痉、平喘等治疗。治疗组在常规治疗的基础上给予雾化吸入吸入用布地奈德混悬液 2 mg/次和盐酸氨溴索注射液 30 mg/次, 10~15 min/次, 2 次/d。对照组在常规治疗基础上给予雾化吸入布地奈德混悬液 2 mg/次和注射用糜蛋白酶 4×10^3 U/次, 10~15 min/次, 2 次/d。两组均持续治疗 7 d。

1.4 临床疗效^[6]

显效: 患者症状完全消失, 呼吸困难明显改善; 有效: 患者咳、痰、喘等症状明显减轻, 听诊肺部啰音减少, 呼吸困难改善, 病情好转; 无效: 患者症状无显著改善, 病情有加重趋势。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

两组患者治疗前后均采用 GEM Premier 4000 型全自动血气分析仪进行血气分析, 包括动脉氧分压 (PaO_2) 和二氧化碳分压 (PaCO_2); 采用 S—980A 脉冲振荡肺功能仪分析肺功能相关指标, 包括一秒用力呼气容积 (FEV_1)、 FEV_1 /用力肺活量 (FVC)。

记录患者症状缓解情况包括喘鸣消失时间、咳嗽缓解时间、湿音消失时间、住院时间。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无水肿、过敏、肝肾功能损害等不良反应。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组显效 35 例, 有效 20 例, 总有效率 93.2%; 对照组显效 28 例, 有效 24 例, 总有效

效率 78.8%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解情况比较

治疗组喘鸣消失时间、咳嗽缓解时间、湿音消失时间和住院时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能和血气分析比较

治疗后, 两组患者血气分析 (PaCO_2 、 PaO_2) 和肺功能 (FEV_1 、 FEV_1/FVC) 指标均显著改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组这些观察指标改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	59	35	20	4	93.2*
对照	66	28	24	14	78.8

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief situation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	喘鸣消失时间/d	咳嗽缓解时间/d	湿音消失时间/d	住院时间/d
治疗	59	4.08 $\pm$ 0.76*	5.30 $\pm$ 1.60*	5.55 $\pm$ 0.87*	7.12 $\pm$ 0.10*
对照	66	5.25 $\pm$ 1.33	6.80 $\pm$ 1.80	6.60 $\pm$ 1.47	8.20 $\pm$ 1.98

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肺功能和血气分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on lung function and blood gas analysis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$		PaO_2/mmHg		$\text{FEV}_1/\%$		$\text{FEV}_1/\text{FVC}/\%$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	59	48.5 $\pm$ 4.3	43.1 $\pm$ 2.3* [▲]	55.3 $\pm$ 3.8	80.2 $\pm$ 4.5* [▲]	48.2 $\pm$ 5.3	63.1 $\pm$ 4.7* [▲]	58.4 $\pm$ 2.8	62.3 $\pm$ 3.2* [▲]
对照	66	48.1 $\pm$ 4.5	45.3 $\pm$ 2.7*	55.1 $\pm$ 3.9	78.2 $\pm$ 3.9*	48.4 $\pm$ 5.1	59.8 $\pm$ 3.6*	57.3 $\pm$ 2.6	59.1 $\pm$ 3.4*

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)

2.4 不良反应

治疗组治疗过程中均未出现水肿、过敏及肝、肾功能损害等不良反应; 对照组出现 1 例水肿, 无肝肾损害等不良反应。

3 讨论

COPD 急性加重期 (AECOPD) 患者呼吸道较为狭窄、弹性强、纤毛运动能力高, 易导致患者呼

吸道充血和痰液黏稠, 是内科临床中较为常见的不完全可逆性肺疾病, 具有治疗难度高、效果差等特点; 临床症状多为气喘、咳嗽和咳痰等。在临床诊治中, 只有及时了解呼吸道内分泌状况方能进行针对性的治疗。

糖皮质激素治疗可通过抑制嗜酸粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的活化来抑制磷脂酶 A_2 活性,

进而降低花生四烯酸的生成量,降低肺组织结构破坏程度,达到抑制炎症细胞的作用;另外,糖皮质激素具有小血管收缩功能,可有效抑制水肿和渗出,达到减轻气道阻塞和急性炎症的目的^[7-8]。因此我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》将糖皮质激素定为AECOPD的常规治疗药物之一。但全身使用糖皮质激素的不良反应较多,可导致物质代谢和水盐代谢紊乱,诱发或加重各种感染、消化系统并发症等。目前,吸入用布地奈德混悬液具有亲脂性高、水溶性好、肺内沉积率高、滞留时间较长等优点^[9],具有高效的局部抗炎作用,能有效增强平滑肌细胞、内皮细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应,减少抗体合成,从而降低过敏活性介质的释放量;另外,还能降低抗原抗体反应时的酶促反应过程,抑制患者气管内收缩物质的合成量与释放量,进而减轻平滑肌的收缩反应。

氨溴索作为祛痰药中的黏液调节剂,可调节AECOPD患者的浆液与黏液的分泌,降低痰液黏度,增加支气管黏液腺中的中性黏蛋白,降低酸性尿蛋白,从而降低患者呼吸道黏液的黏度,使痰液易于咳出;还可增加纤毛摆动,并能改善黏液纤毛运输系统的功能,激活其净化功能,降低痰液与纤毛的黏着力,易于痰液排出;刺激肺泡Ⅱ型细胞合成及分泌表面活性物质,降低肺泡表面张力,改善肺泡和气道的通气功能;提高患者肺组织中抗生素的生物利用度,改变气道分泌物的物理状态,提高抗生素的药效;同时,还能直接消除活性氧,抑制脂质过氧化,有利于降低呼吸道反应性,减轻气管炎症^[10-11]。

布地奈德和氨溴索雾化吸入治疗AECOPD患者,具有协同作用,能有效降低患者气道阻力,改善患者低氧血症及肺通气功能,临床疗效确切,且治疗组喘鸣消失时间、咳嗽缓解时间、湿音消失时间和住院时间均较对照组明显缩短。因此,布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗AECOPD具有较好的临床疗效,并能显著改善患者血气分析和肺功能指标,值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘虎,许建英. 4-羟基壬烯醛在慢性阻塞性肺疾病严重程度评估中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 758-761.
- [2] 郭锋,况九龙. 超氧化物歧化酶基因多态性及其活力与慢性阻塞性肺疾病的易感性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(6): 424-428.
- [3] Yabuhara O, Ohtake M, Tobari K, *et al.* Structural and magnetic properties of FePd and CoPd aL10y epitaxial thin films grown on MgO single-crystal substrates with different orientations [J]. *Thin Solid Films*, 2011, 519(23): 8359-8362.
- [4] 余茜,闫少杰,黄汉忠,等. 慢性阻塞性肺病的新药研发进展[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 333-338.
- [5] Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, *et al.* Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review [J]. *Int J Radiat Oncol Biol*, 2012, 82(3): 1149-1156.
- [6] 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.
- [7] 柴晶晶,柳涛,蔡柏蔷,等. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 256-258.
- [8] Devenport N A, Reynolds J C, Parkash V, *et al.* Determination of free desmosine and isodesmosine as urinary biomarkers of lung disorder using ultra performance liquid chromatography-ion mobility-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(32): 3797-3801.
- [9] Koehler U, Greulich T, Gross V, *et al.* Telemonitoring in patients with COPD and acute exacerbations [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013, 138(16): 837-841.
- [10] Jones P W, Shahrour N, Nejari C, *et al.* Psychometric evaluation of the COPD assessment test: data from the breathe study in the middle east and north africa region [J]. *Respir Med*, 2012, 106(Suppl 2): S86-S99.
- [11] 田苗,解学星,马璐,等. 新一代吸入型长效 β_2 受体激动剂奥达特罗[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 227-231.