

羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组慢性阻塞性肺疾病的疗效观察

井军虎, 李立宇

天津市第四中心医院, 天津 300141

摘要: **目的** 探讨羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的临床疗效。 **方法** 选取 2011 年 8 月—2013 年 6 月就诊于天津市第四中心医院处于稳定期 D 组 COPD 患者 96 例, 随机分为治疗组 (50 例) 和对照组 (46 例)。对照组在常规治疗基础上吸入沙美特罗替卡松气雾剂, 1 揿/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服羧甲司坦口服溶液 10 mL/次, 3 次/d。两组均连续治疗 48 周。观察两组患者治疗前, 治疗 8、24、48 周运动耐力、呼吸困难指数 (mMRC) 及肺功能的变化, 同时观察两组患者治疗过程中急性加重次数。 **结果** 两组患者 6 min 步行距离 (6MWD) 在治疗 8、24、48 周后均较治疗前显著增加, mMRC 均较治疗前有所降低, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24、48 周治疗组 6MWD 显著长于对照组, mMRC 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在治疗 24、48 周第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、FEV1 占预计值百分比 (FEV1/pred%) 均较治疗前有所增加, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24、48 周治疗组患者 FEV1、FEV1/pred% 显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组 COPD 患者具有较好的临床疗效, 可增加患者的运动耐力, 改善呼吸困难症状和肺功能, 值得临床推广应用。

关键词: 羧甲司坦口服溶液; 沙美特罗替卡松气雾剂; 慢性阻塞性肺疾病; mMRC

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)12 - 1392 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.015

Clinical observation of carbocisteine combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Aerosol in treatment of stable COPD of group D

JING Jun-hu, LI Li-yu

Tianjin Fourth Center Hospital, Tianjin 300141, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of carbocisteine combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Aerosol in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of group D. **Methods** The patients with stable COPD of group D (96 cases) of Tianjin Fourth Center Hospital from August 2011 to June 2013 were randomly divided into treatment ($n = 50$) and control ($n = 46$) groups. The patients in the treatment group were administered with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Aerosol on the basis of conventional treatment, 1 press/time, twice daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Carbocisteine Oral Solution at the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 48 weeks. The changes of exercise tolerance, dyspnea index (mMRC), and pulmonary function in two groups before treatment, and treated for 8, 24, and 48 weeks were observed. At the same time, the number of exacerbation were observed in the process of treatment. **Results** 6MWDS in two groups was significant increased, the mMRC was reduced in 8, 24, and 48 weeks of treatment, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). 6MWDS of the treatment group was longer and mMRC was significantly lower than that in the control group in 24 and 48 weeks of treatment, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). FEV1 and FEV1/pred% in two groups were increased in 24 and 48 weeks of treatment, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). FEV1 and FEV1/pred% in treatment group were higher than those in the control group in 24 and 48 weeks of treatment, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Carbocisteine combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone

收稿日期: 2014-07-27

作者简介: 井军虎 (1978—), 男, 主治医师, 研究方向是慢性阻塞性肺疾病的诊治。Tel: (022)26187136 E-mail: jingjunhu@sina.com

Propionate Aerosol has the good clinical effect in treatment of stable COPD of group D, and can increase exercise endurance, while can improve the symptoms of dyspnea and lung function, which is worth clinical promotion.

Key words: Carbocisteine Oral Solution; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Aerosol; chronic obstructive pulmonary disease; mMRC

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病, 病情常呈进行性发展, 病死率较高, 目前居全球死亡原因的第四位, 且呈不断上升的趋势。世界银行和世界卫生组织公布, 至 2020 年, COPD 将位居世界疾病经济负担的第 5 位^[1]。COPD 疾病经济负担的不断增加, 增强了人们对该病的重视, 促进了治疗方法的不断更新。2013 年修订的 COPD 诊治指南将 COPD 患者分为 4 组, 其中对于稳定期 D 组患者, 指南建议治疗首选吸入糖皮质激素、长效 β_2 激动剂或长效抗胆碱能药物^[2]。在临床上, 大多数 D 组 COPD 患者单一吸入糖皮质激素/长效 β_2 激动剂或长效抗胆碱能药物治疗。有研究显示, 祛痰药羧甲司坦可明显改善 COPD 患者的临床症状、减少急性加重次数^[3]。因此, 本研究在常规单一吸入沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组 COPD 患者的基础上联合口服羧甲司坦, 观察患者临床症状及肺功能的改善情况, 以探讨羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组 COPD 患者的临床疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 8 月—2013 年 6 月在天津市第四中心医院呼吸科住院经治疗后或呼吸科门诊就诊处于稳定期 D 组 COPD 患者 96 例, 其中男 58 例, 女 38 例; 年龄 52~73 岁, 平均年龄 (64.16±6.43) 岁; 病程 10~20 年, 平均病程 (18.31±6.14) 年。

纳入标准^[3]: 确诊为 COPD, 且同时为稳定期 D 组患者, 稳定期是指咳嗽、咳痰和气短等症状稳定或症状轻微, 病情基本恢复到急性加重前的状态。D 组 COPD 患者指符合每年急性发作次数大于 2 次, 肺功能分级为 III~IV 级, 改良英国呼吸困难指数 (modified british medical research council, mMRC) 分级大于 2 或 COPD 评估测试 (CAT) 大于 10。患者可以正确掌握准纳器使用方法, 且需同意并签署知情同意书。

排除标准: (1) 有其他呼吸道疾病及恶性肿瘤病史; (2) 有其他系统严重合并症者; (3) 有消化性溃疡者; (4) 对羧甲司坦存在药物过敏者; (5)

拒绝签署知情同意书者。

1.2 药物

羧甲司坦口服溶液由广州白云山制药股份有限公司生产; 规格 10 mL : 0.5 g; 产品批号 2130022; 沙美特罗替卡松气雾剂由英国葛兰素史克公司生产; 规格 50 μ g/500 μ g; 产品批号 R634028。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为治疗组 (50 例) 和对照组 (46 例), 其中治疗组男 32 例, 女 18 例; 年龄 51~72 岁, 平均年龄 (63.41±6.12) 岁; 病程 10~20 年, 平均病程 (16.60±4.32) 年。对照组中男 26 例, 女 20 例; 年龄 52~73 岁, 平均年龄 (64.10±5.63) 岁; 病程 11~19 年, 平均病程 (15.45±4.82) 年。两组患者的性别组成、年龄、病程比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均采用常规治疗包括劝导戒烟、家庭氧疗、肺康复锻炼、预防感染等。对照组在常规治疗基础上吸入沙美特罗替卡松气雾剂, 1 撤/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服羧甲司坦口服溶液 10 mL/次, 3 次/d。两组均连续治疗 48 周。研究过程中允许患者使用茶碱类药物, 同时允许患者按需吸入沙丁胺醇以缓解 COPD 急性症状, 但患者不能同时使用其他化痰或抗氧化药物。

1.4 观察指标

1.4.1 运动耐量 测定 6 min 步行距离 (6MWD) 是在 25 m 的长廊中进行, 操作规程符合 6MWD 标准草案^[4]。在治疗前, 治疗 8、24、48 周进行测定, 记录患者在 6 min 尽可能走的最长距离。

1.4.2 呼吸困难指数 采用 2011 年 GOLD 指南^[5]推荐的 mMRC。在治疗前, 治疗 8、24、48 周记录患者 mMRC 分级情况。

1.4.3 肺功能测定 分别在治疗前, 治疗 8、24、48 周测定第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 和 FEV1 占预计值百分比 (FEV1/pred%)。

1.5 不良反应及急性加重次数

统计两组患者治疗过程中的药物不良反应, 包括胃部不适、恶心、腹泻、咽部不适、心悸、肌肉震颤等, 并做详细记录。同时随访观察两组患者整

个治疗过程中急性加重的次数。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后两组间比较采用独立样本的 t 检验, 各组治疗前后的比较采用配对 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组运动耐量比较

两组患者 6MWD 在治疗 8、24、48 周后均较治疗前显著增加, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24、48 周治疗组 6MWD 显著长于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组呼吸困难指数比较

两组患者在治疗 8、24、48 周 mMRC 均较治疗前有所降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24、48 周治疗组 mMRC 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能比较

两组患者在治疗 24、48 周 FEV1、FEV1/pred% 均较治疗前有所增加, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24、48 周治疗组患者 FEV1、FEV1/pred% 显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组 6MWD 情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on 6MWD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前/m	治疗 8 周/m	治疗 24 周/m	治疗 48 周/m
治疗	50	161.30 ± 33.62	194.24 ± 36.61*	215.20 ± 42.30* [▲]	227.40 ± 44.62* [▲]
对照	46	165.40 ± 34.32	188.30 ± 39.41*	196.42 ± 39.12*	201.20 ± 41.36*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 2 两组 mMRC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	治疗前	治疗 8 周	治疗 24 周	治疗 48 周
治疗	50	3.21 ± 0.72	2.89 ± 0.61*	2.45 ± 0.53* [▲]	2.21 ± 0.46* [▲]
对照	46	3.16 ± 0.61	2.92 ± 0.57*	2.91 ± 0.64*	2.90 ± 0.61*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	FEV1/L				FEV1/pred%			
		治疗前	治疗 8 周	治疗 24 周	治疗 48 周	治疗前	治疗 8 周	治疗 24 周	治疗 48 周
治疗	50	1.33 ± 0.22	1.36 ± 0.22	1.47 ± 0.31* [▲]	1.51 ± 0.35* [▲]	43 ± 4	44 ± 4	51 ± 6* [▲]	55 ± 7* [▲]
对照	46	1.31 ± 0.21	1.34 ± 0.20	1.39 ± 0.29*	1.40 ± 0.33*	42 ± 4	43 ± 4	46 ± 5*	48 ± 5*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.4 急性加重次数和不良反应比较

治疗组患者在整个治疗过程中平均急性加重次数为 (2.76 ± 1.20) 次, 对照组为 (3.64 ± 1.52) 次, 治疗组急性加重次数显著少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

所有患者在治疗过程中均未出现胃部不适、恶心、呕吐、腹泻、咽部不适、心悸、肌肉震颤等不良反应。

3 讨论

COPD 是一种以持续气流受限为特征的疾病, 这种气流受限不完全可逆, 常呈进行性发展, 与气道和肺组织对有害气体或有害颗粒的慢性炎症反应增强有关。沙美特罗替卡松是吸入糖皮质激素和吸入长效 β_2 受体激动剂的复方吸入气雾剂, 药物经口吸入可直接作用于靶器官, 起到有效的治疗作用。吸入糖皮质激素作用于支气管黏膜表面, 通过抑制

炎症细胞的活化,抑制炎症因子的生成与释放,同时还可提高 β_2 受体的敏感性,从而控制气道炎症,并可以抑制气道重塑^[6]。吸入 β_2 受体激动剂可以舒张支气管,改善患者呼吸困难症状和肺功能,同时还具有抗炎作用,因此,两者的联合吸入可以起到协同作用,达到良好治疗作用^[7]。本研究表明,吸入沙美特罗替卡松气雾剂可以改善 COPD 患者的临床症状及肺功能,与既往的研究相一致^[8]。

羧甲司坦在临床上作为祛痰药物的代表被广泛应用,最近的许多研究表明其具有很强的抗炎和抗氧化作用。羧甲司坦主要通过阻止黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,抑制氧自由基的产生,从而减轻氧自由基对肺组织的损伤^[9]。另外,羧甲司坦具有抗炎作用,这与其分子结构羧甲司坦赖氨酸盐(SCMC-Lys)中含有含硫酯键基团有关,该基团能够有效的清除次氯酸和羟自由基^[10]。而羟自由基在人体内可诱导白介素-8(IL-8)的释放,IL-8可导致体内炎症反应,因此 SCMC-Lys 通过清除羟自由基而降低外周血清 IL-8 水平,减轻体内的炎症反应,对肺组织起到保护作用。

本研究表明,羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗稳定期 D 组 COPD 患者,在临床症状方面,6MWD 和 mMRC 均明显改善,而且这种改善作用在早期不明显,随着用药时间的延长,改善作用逐渐体现,同时在随后的使用过程中仍保持稳定,提示两药联合使用,可以改善患者的临床症状,尤其是呼吸困难症状,增加活动耐力,提高患者的生活质量,有利于 COPD 患者维持病情稳定。在改善肺功能方面,两组在治疗 24 周后,肺功能较治疗前均有所改善,且治疗组改善幅度较对照组更明显,提示在 COPD 治疗中,联合使用羧甲司坦对提高患者的肺功能有一定的帮助。同时,在减少急性加重次数方面,羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗优于单一吸入沙美特罗替卡松气雾剂。

综上所述,羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂更能有效改善 COPD 患者肺功能,增加运动耐力,减少急性加重次数,改善呼吸困难症状,可以成为稳定期 D 组 COPD 患者一种理想的治疗选择。这种治疗方案尤其适合我国国情,在中国,由于吸烟和

严重的环境污染, COPD 患者发病率和死亡率均较高,其中属于 D 组 COPD 患者数量多^[11],中低收入患者多,而羧甲司坦医疗费用低且安全性好,因此,随着临床的广泛应用,必将有许多 COPD 患者可以从中受益。

参考文献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011). www.goldcopd.com.
- [2] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [3] Zheng J P, Kang J, Huang S G, *et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
- [4] ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 111-117.
- [5] 柳涛, 蔡柏强. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 1-12.
- [6] Pelaia G, Vaterlla A, Cuda G, *et al.* Molecular mechanisms of costeroid action in chronic inflammatory airway diseases [J]. *Life Sci*, 2003, 72(14): 1549-1561.
- [7] 李世明. 吸入舒利迭对重度稳定期慢性阻塞性肺疾病的肺功能临床分析 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2010, 3(6): 427-429.
- [8] 陈优, 黄刚. 舒利迭吸入剂对重度 COPD 患者的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10): 1636-1637.
- [9] Pinamonti S, Venturoli L, Leis M, *et al.* Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate [J]. *Panminerva Medica* 2001, 43(3): 215-220.
- [10] Macciò A, Madeddu C, Panzone F, *et al.* Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(4): 693-703.
- [11] 肖永营, 宋勇, 吴红明, 等. 噻托溴铵吸入剂治疗稳定期 D 组慢性阻塞性肺疾病的疗效评价 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 11(2): 125-128.