

## 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

乔曼, 李冬生\*, 徐桐柏, 何媛

天津市南开医院 呼吸内科, 天津 300100

**摘要:** **目的** 探讨硫酸特布他林雾化液联合福多司坦片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月天津市南开医院呼吸内科收治的缓解期慢性阻塞性肺疾病患者 102 例, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组口服福多司坦片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上雾化吸入硫酸特布他林雾化液, 2 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的肺功能、血气指标和炎症因子。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 76.5%、92.2%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组呼气高峰流量 (PEFR)、用力呼气中期流速占预测值的百分比 (MMF%)、用力肺活量占预测值的百分比 (FVC%) 和第 1 秒用力呼气量占预测值的百分比 (FEV1%) 均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标上升程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组  $pO_2$  和 pH 值均明显增高,  $pCO_2$  均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平均明显下降,  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶 ( $\alpha_1$ -AT) 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 硫酸特布他林雾化液联合福多司坦片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病具有较好的治疗效果, 可改善肺功能, 调节血气指标和炎症因子, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 硫酸特布他林雾化液; 福多司坦片; 缓解期慢性阻塞性肺疾病; 肺功能; 血气指标; 炎症因子

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)05 - 0826 - 05

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.017

## Clinical study on terbutaline combined with fudosteine in treatment of remission stage of chronic obstructive pulmonary disease

QIAO Man, LI Dong-sheng, XU Tong-bai, HE Yuan

Department of Respiratory Medicine, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Terbutaline Sulphate Solution for nebulization combined with Fudosteine Tablets in treatment of remission stage of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (102 cases) with remission stage of chronic obstructive pulmonary disease in Department of Respiratory Medicine of Tianjin Nankai Hospital from January 2015 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 51 cases. Patients in the control group were *po* administered with Fudosteine Tablets, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with aerosol inhalation of Terbutaline Sulphate Solution for nebulization on the basis of the control group, 2 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function, blood gas indexes, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.5% and 92.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PEFR, MMF%, FVC%, FEV1%, and MVV% in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The observational 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,  $pO_2$  and pH value in two groups were significantly increased, but the  $pCO_2$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The observational indexes in the treatment group were

收稿日期: 2017-02-10

作者简介: 乔曼 (1986—), 女, 河北人, 主治医师, 硕士研究生, 主要研究方向: 呼吸病学。Tel: (022) 27435398 E-mail: qianman1214@163.com

\*通讯作者 李冬生, 女, 主任医师。E-mail: lucky-ds@126.com

significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6 and IL-8 in two groups were significantly decreased, but the levels of  $\alpha_1$ -AT in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Terbutaline Sulphate Solution for nebulization combined with Fudosteine Tablets has clinical curative effect in treatment of remission stage of chronic obstructive pulmonary disease, can improve pulmonary function, and regulate blood gas indexes and inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Terbutaline Sulphate Solution for nebulization; Fudosteine Tablets; remission stage of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; blood gas index; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病是一种发病率、致死率均较高的慢性呼吸系统疾病, 主要症状包括气短、慢性咳嗽、喘息等<sup>[1-2]</sup>。缓解期慢性阻塞性肺疾病是该疾病的主要发展阶段, 目前临床对于该阶段慢性阻塞性肺疾病治疗的主要原则为改善患者肺部功能、预防急性发作。常用药物包括 M 胆碱受体拮抗剂<sup>[3]</sup>、茶碱类药物<sup>[4]</sup>和  $\beta$  受体激动剂等<sup>[5]</sup>。尽管上述药物均具有一定的疗效, 但仍有部分患者症状控制不佳。福多司坦可有效抑制人体气管中杯状细胞的黏液分泌作用, 主要用于支气管哮喘、支气管扩张、慢性喘息性支气管炎和肺结核等疾病的治疗<sup>[6]</sup>。特布他林可有效兴奋  $\beta_2$  肾上腺素能受体, 临床主要用于慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等肺部疾病的治疗<sup>[7]</sup>。因此, 本研究将缓解期慢性阻塞性肺疾病患者作为研究对象, 采用雾化吸入硫酸特布他林雾化液联合福多司坦片治疗, 取得了满意疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月天津市南开医院呼吸内科收治的缓解期慢性阻塞性肺疾病患者 102 例作为研究对象。其中男 63 例, 女 39 例; 年龄 43~73 岁, 平均年龄 (52.4±3.7) 岁; 病程 8.5 个月~10.2 年, 平均病程 (4.4±1.4) 年。本研究由医院伦理委员会批准, 且经过本人及其家属同意, 并签署知情同意书。

入选标准: 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[8]</sup>中相关诊断标准, 确诊为缓解期慢性阻塞性肺疾病, 且年龄在 18~75 岁的患者。

排除标准: 合并患有肺部感染等其他呼吸系统疾病患者; 合并患有严重肝肾损伤及晚期癌症患者; 2 个月内使用抗胆碱类药物、长效  $\beta$  受体激动剂、糖皮质激素患者; 酗酒、吸毒、药物滥用患者。

### 1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组, 每组各 51 例。对照组男 31 例, 女 20 例; 年龄 44~73 岁, 平均年龄 (53.0±3.8) 岁; 病程 9.7 个月~10.1 年, 平均病程 (4.6±1.5) 年。治疗组男 32 例, 女 19 例; 年龄 43~72 岁, 平均年龄 (52.1±3.6) 岁; 病程 8.5 个月~10.2 年, 平均病程 (4.3±1.4) 年。两组患者性别、年龄、病程等一般情况比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给予常规治疗, 包括加强营养支持、解痉、祛痰平喘、维持酸碱平衡、抗感染及吸氧等。对照组口服福多司坦片 (四川科伦药业股份有限公司, 规格 0.2 g/片, 产品批号 2014093021), 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上雾化吸入硫酸特布他林雾化液 (阿斯利康制药有限公司, 规格 2 mL: 5 mg, 产品批号 2014110323), 2 mg/次, 3 次/d。两组均连续治疗 2 周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[9]</sup>

显效: 患者咳嗽、肺部哮鸣音等临床症状均基本消失; 有效: 患者咳嗽、肺部哮鸣音等临床症状部分消失或均得到缓解; 无效: 患者相关症状均未得到缓解。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肺部功能相关指标检测** 治疗前后, 分别采用 WE-02 型肺功能检测仪 (日本岛津公司) 检测两组患者呼气高峰流量 (PEFR)、用力呼气中期流速占预测值的百分比 (MMF%)、用力肺活量占预测值的百分比 (FVC%)、第 1 秒用力呼气量占预测值的百分比 (FEV<sub>1</sub>%) 等肺功能指标水平。

**1.4.2 动脉血气指标检测** 治疗前后, 分别采用 AG-21 型全自动血气指标仪检测两组患者二氧化碳分压 ( $p\text{CO}_2$ )、酸碱度 (pH 值)、血氧分压 ( $p\text{O}_2$ ) 等血气指标水平。

**1.4.3 血清炎症因子检测** 治疗前后, 分别取患者肘静脉血 5 mL, 分离血清, 采用酶联免疫吸附剂

(ELISA) 法检测其中白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶 ( $\alpha_1$ -AT) 水平。

### 1.5 不良反应观察

治疗期间密切观察两组不良反应的发生情况。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 正态计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间采用  $t$  检验进行比较; 正态计数资料则用百分率比较, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验进行比较。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 15 例, 有效 24 例, 总有效率为 76.5%; 治疗组显效 19 例, 有效 28 例, 总有效率为 92.2%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肺功能比较

治疗后, 两组 PEFr、MMF%、FVC%、FEV<sub>1</sub>%

和 MVV% 均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标上程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血气指标比较

治疗后, 两组  $pO_2$ 、pH 值均明显增高, 而  $pCO_2$  均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子比较

治疗前, 两组患者血清 IL-6、IL-8、 $\alpha_1$ -AT 水平差异均无统计学意义。治疗后, 两组血清 IL-6、IL-8 水平均明显下降,  $\alpha_1$ -AT 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

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/%
对照	51	15	24	12	76.5
治疗	51	19	28	4	92.2*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

Table 2 Comparison on pulmonary function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

组别	观察时间	PEFR/(L·s <sup>-1</sup> )	MMF%/%	FVC%/%	FEV <sub>1</sub> %/%
对照	治疗前	1.36 ± 0.16	57.52 ± 5.17	51.88 ± 5.22	55.92 ± 5.61
	治疗后	2.97 ± 0.37*	72.35 ± 5.46*	56.67 ± 6.01*	60.76 ± 5.83*
治疗	治疗前	1.37 ± 0.18	57.14 ± 5.12	51.90 ± 5.23	55.95 ± 5.57
	治疗后	3.72 ± 0.46*▲	65.12 ± 5.36*▲	62.25 ± 6.31*▲	65.33 ± 6.37*▲

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 两组血气指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

组别	观察时间	$PO_2$ /mmHg	$PCO_2$ /mmHg	pH 值
对照	治疗前	50.27 ± 6.28	81.62 ± 8.14	7.21 ± 0.09
	治疗后	65.94 ± 6.62*	75.71 ± 6.87*	7.30 ± 0.13*
治疗	治疗前	49.53 ± 5.96	82.45 ± 8.23	7.20 ± 0.08
	治疗后	74.64 ± 7.72*▲	69.56 ± 6.48*▲	7.37 ± 0.15*▲

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 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 51$ )

组别	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )	$\alpha_1$ -AT/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	37.32±4.53	86.19±7.22	1.72±0.23
	治疗后	28.81±3.22*	65.53±5.95*	2.87±0.34*
治疗	治疗前	37.23±4.54	87.21±7.52	1.68±0.21
	治疗后	23.82±3.15* <sup>▲</sup>	52.83±5.65* <sup>▲</sup>	3.38±0.39* <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

治疗期间, 对照组出现皮疹 2 例、胃部灼热 1 例、恶心 2 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 11.8%; 治疗组出现皮疹 3 例、胃部灼热 1 例、恶心 1 例, 呕吐 2 例, 不良反应发生率 13.7%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

尽管缓解期慢性阻塞性肺疾病患者的病情相对比较稳定, 但仍易在寒冷、烟雾及其他因素等的诱导下发生急性发作, 造成症状的不断加重、肺功能的持续恶化及病情的进一步进展, 对患者的生命健康造成了严重威胁<sup>[10]</sup>。目前, 临床对于缓解期慢性阻塞性肺疾病的主要治疗药物包括支气管舒张剂、糖皮质激素等, 尽管其均具有一定的治疗效果, 但仍存在部分患者症状控制不明显等不足, 还需进行优化治疗<sup>[11-12]</sup>。福多司坦是一种黏液溶解剂, 可有效抑制人体气管中杯状细胞的黏液分泌作用, 还可降低高黏度岩藻粘蛋白的产生, 故可降低痰液的黏滞性, 使之易于咳出<sup>[13]</sup>。特布他林则能够选择性的兴奋  $\beta_2$  肾上腺素能受体, 产生舒张支气管平滑肌等药理活性, 临床主要用于慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及阻塞性肺气肿等肺部疾病的治疗<sup>[14]</sup>。

PEFR、MMF%、FVC%、FEV1%、MVV%均是临床常用的肺功能评价指标, 对于慢性阻塞性肺疾病治疗效果的评价具有较高的权威性<sup>[15]</sup>。 $\alpha_1$ -AT 则是人体肺组织中重要蛋白之一, 可明显抑制多种水解酶, 并有效改善慢性阻塞性肺疾病所致患者肺组织损伤, 最终达到保护肺组织的目的<sup>[16-17]</sup>。IL-6、IL-8 是人体中性粒细胞的一类重要趋化因子, 可趋化中性粒细胞至肺部炎症部位, 促进多种炎症介质的合成, 在慢性阻塞性肺疾病炎症反应中具有重要作用, 故上述炎症指标均可有效反应慢性阻塞性肺疾病的病情严重程度<sup>[18]</sup>。本组研究结果显示, 治疗后治疗组总有效率明显高于对照组, PEFR、

MMF%、FVC%、FEV1%、MVV%等肺功能指标亦明显高于对照组, 且 IL-6、IL-8、 $\alpha_1$ -AT 等炎症因子、血气指标改善程度均明显优于对照组, 提示特布他林的使用不仅能够有效提高治疗效果, 改善患者肺功能及缺氧症状, 还可有效抑制气道炎症反应。本研究安全性评价结果则显示, 所有患者治疗期间均未发生严重不良反应, 提示本研究治疗药物均较为安全可靠。然而本研究仍存在样本量较少等不足, 后期还需通过加大样本量, 设置多实验中心等措施予以完善。

综上所述, 硫酸特布他林雾化液联合福多司坦片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病具有较好的治疗效果, 可改善肺功能, 调节血气指标和炎症因子, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 兰丰铃, 王胜锋, 曹卫华, 等. 慢性阻塞性肺疾病危险因素流行病学研究新进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(10): 998-1002.
- [2] 刘文先, 高 振, 木合塔尔·阿尤甫. 基于中国不同地区流行病学调查的慢性阻塞性肺疾病患病因素分析 [J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1243-1246.
- [3] 曾大雄, 黄建安. 白三烯受体拮抗剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床进展 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(1): 25-28.
- [4] 钟南山, 徐 军. 茶碱类药物在治疗哮喘及慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(1): 6-8.
- [5] 陈 萍, 赵海涛. 长效  $\beta_2$  受体激动剂和长效抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺疾病机制与用药选择 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 392-394.
- [6] 张晓菊, 辛建保, 张建初, 等. 福多司坦片治疗慢性呼吸道疾病的祛痰作用观察 [J]. 医药导报, 2007, 26(11): 1306-1308.
- [7] 徐 惠. 氧气压力雾化吸入特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病 45 例临床护理 [J]. 齐鲁护理杂志, 2009, 15(15): 52.

- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Rycroft C E, Heyes A, Lanza L, *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 457-494.
- [11] 肖丹. 慢性阻塞性肺疾病的药物治疗新进展 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(3): 388-389.
- [12] Matsuse H, Yamagishi T, Kodaka N, *et al.* Tiotropium bromide as add-on therapy to inhaled corticosteroids for treating asthma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(9): 1403-1409.
- [13] 汪爱民. 福多司坦的药理作用与临床应用研究进展 [J]. 医药导报, 2006, 25(增刊): 103-104.
- [14] Xiong G, Xu L, Wei L, *et al.* Atomization inhalation of terbutaline and budesonide efficiently improved immunity and lung function of AECOPD patients [J]. *Cell Mol Immunol*, 2008, 5(4): 287-291.
- [15] 朱蕾, 冯玉麟. 客观评价慢性阻塞性肺疾病的肺功能诊断标准 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(4): 315-317.
- [16] 庞国菊, 刘怀平. 血清  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶和 C 反应蛋白水平与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究 [J]. 检验医学, 2013, 28(10): 882-884.
- [17] 王震, 梅晓冬.  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. 安徽医药, 2011, 15(1): 113-114.
- [18] 熊彬, 邓俊, 熊瑛. 慢性阻塞性肺病患者血清 IL-6、IL-8、IL-18 的水平及意义 [J]. 四川医学, 2005, 26(10): 1082-1083.