

福多司坦联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

杨青茹, 李若然

徐州市中心医院 呼吸科, 江苏 徐州 221009

摘要: **目的** 探讨福多司坦联合布地奈德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2016年8月—2017年8月在徐州市中心医院进行治疗的AECOPD患者106例,随机分为对照组(53例)和治疗组(53例)。对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液,1 mg/次,3次/d;治疗组在对照组的基础上口服福多司坦片,0.4 g/次,3次/d。两组均经过2周治疗。观察两组的临床疗效,比较治疗前后两组患者动脉血气指标、肺功能指标、血清炎性指标以及氧化应激水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.13%、94.34%,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)、氧饱和度(SaO_2)水平均明显升高,二氧化碳分压(pCO_2)水平降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组第一秒用力呼出量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、PEF均显著升高($P < 0.05$);且治疗组上述指标比对照组改善更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、肺表面活性蛋白D(SP-D)水平明显降低,白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)水平明显增加,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述血清炎性指标改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组血清总氧化态(TOS)水平明显降低,总抗氧化态(TAS)和对氧磷酶-1(PON1)水平明显增高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善后水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 福多司坦片联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期效果明显,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 福多司坦片;吸入用布地奈德混悬液;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;第一秒用力呼出量;可溶性髓系细胞触发受体-1;总抗氧化态

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)12-2368-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.017

Clinical study on fudosteine combined with budesonide in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

YANG Qing-ru, LI Ruo-ran

Department of Respiration, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of fudosteine combined with budesonide in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients (106 cases) with AECOPD in Xuzhou Central Hospital from August 2016 to August 2017 were randomly divided into control (53 cases) and treatment (53 cases) groups. Patients in the control group were atomization inhalation administered with Budesonide Suspension for inhalation, 1 mg/time, three times 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, arterial blood gas indexes, pulmonary function, serological indexes and oxidative stress levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.13% and 94.34%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pO_2 and SaO_2 in two groups was significantly increased, but the pCO_2 was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV_1 , FVC, PEF in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the improvement of these indicators in the treatment group was

收稿日期: 2017-09-19

作者简介: 杨青茹(1971—), 本科, 主任医师, 研究方向为慢性气道病、感染及呼吸重症。Tel: 18012018281 E-mail: 1416607079@qq.com

more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, sTREM-1 and SP-D levels in two groups were significantly decreased, but IL-2 and IFN- γ levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TOS level in two groups was significantly decreased, but the TAS and PON1 level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fudosteine combined with budesonide has significant effect in treatment of AECOPD, which has a certain clinical application value.

Key words: Fudosteine Tablets; Budesonide Suspension for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁; sTREM-1; TAS

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的诊断尚缺乏统一认识,在早期可出现咳嗽、喘息、发热及咳脓痰等症状,有时还可出现疲乏、全身不适、精神紊乱、嗜睡等症状,对患者身心健康有着严重影响^[1]。布地奈德为糖皮质激素,具有强效的抗炎、抗过敏作用^[2]。福多司坦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^[3]。因此,本研究采用福多司坦联合布地奈德混悬液治疗 AECOPD,并获得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 8 月—2017 年 8 月在徐州市中心医院进行治疗的 106 例 AECOPD 患者为研究对象,均符合 AECOPD 诊断标准^[4],且均取得知情同意。其中男 51 例,女 55 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(67.58 ± 2.46)岁;病程 2~15 年,平均病程(5.27 ± 1.06)年。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)过敏体质者;(3)伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;(4)伴有肺结核、肺部肿瘤等疾病者;(5)伴有精神疾病者;(6)未取得知情同意者。

1.2 药物

吸入用布地奈德混悬液由 AstraZeneca Pty Ltd 生产,规格 2 mL:1 mg,产品批号 LOT320611;福多司坦片由江苏正大丰海制药有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 160402。

1.3 分组及治疗方法

随机将入组患者分为对照组(53 例)和治疗组(53 例),其中对照组男 25 例,女 28 例;年龄 50~74 岁,平均年龄(67.51 ± 2.42)岁;病程 2~14 年,平均病程(5.22 ± 1.03)年。治疗组男 26 例,女 27 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(67.64 ± 2.49)岁;病程 2~15 年,平均病程(5.32 ± 1.09)年。两组患

者性别、年龄、病程等一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予吸氧、化痰、抗感染、解痉等常规治疗。对照组雾化吸入吸入用布地奈德混悬液,1 mg/次,3 次/d;治疗组在对照组的基础上口服福多司坦片,0.4 g/次,3 次/d。两组均经过 2 周治疗后进行疗效比较。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者相关临床症状消失,胸部影像学检查及肺部啰音均消失;有效:与治疗前比较,治疗后患者相关临床症状、胸部影像学检查及肺部啰音均有所改善;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用 HI-101 肺功能检测仪测定两组治疗前后第一秒用力呼出量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF);采用动脉血气分析仪测定两组治疗前后氧分压(pO_2)、氧饱和度(SAO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)水平;采用 ELISA 法检测两组治疗前后血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)水平;采用二甲酚橙法检测总氧化态(TOS)和总抗氧化态(TAS)水平,利用分光光度法测定对氧磷酶-1(PON1)水平。

1.6 不良反应

对两组治疗期间可能出现皮疹、恶心、眩晕、食欲不振等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件分析数据,两组治疗前后 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、 pO_2 、 SAO_2 、 pCO_2 、hs-CRP、IL-2、IFN- γ 、sTREM-1、SP-D、TOS、TA、PON1 水平比较采用 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗效果的评价选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 23 例, 有效 20 例, 无效 10 例, 有效率为 81.13%; 治疗组显效 32 例, 有效 18 例, 无效 3 例, 有效率为 94.34%, 两组有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者动脉血气指标比较

治疗后, 两组患者 pO_2 、 SaO_2 水平均较治疗前升高, pCO_2 水平降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV_1 、 FVC 、 PEF 均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清炎症指标比较

治疗后, 两组患者血清 $hs-CRP$ 、 $sTREM-1$ 、 $SP-D$ 水平明显降低, $IL-2$ 、 $IFN-\gamma$ 水平明显增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清炎症指标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	有效率/%
对照	53	23	20	10	81.13
治疗	53	32	18	3	94.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者动脉血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on arterial blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	pO_2 /mmHg		pCO_2 /mmHg		SaO_2 /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	55.88 ± 5.45	74.93 ± 6.24*	67.78 ± 4.65	52.65 ± 2.34*	86.32 ± 4.56	92.64 ± 5.58*
治疗	53	55.86 ± 5.42	84.77 ± 6.28*▲	67.74 ± 4.63	40.72 ± 2.24*▲	86.37 ± 4.52	97.73 ± 5.61*▲

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 3 两组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	FEV_1 /L		FVC /L		PEF /(L·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	1.46 ± 0.21	1.89 ± 0.24*	2.02 ± 0.16	2.48 ± 0.12*	52.35 ± 5.29	76.29 ± 6.42*
治疗	53	1.44 ± 0.23	2.98 ± 0.27*▲	2.05 ± 0.14	2.97 ± 0.17*▲	52.31 ± 5.26	84.57 ± 6.48*▲

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 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 53$)

组别	观察时间	$hs-CRP$ /(mg·L ⁻¹)	$sTREM-1$ /(ng·L ⁻¹)	$SP-D$ /(ng·mL ⁻¹)	$IL-2$ /(ng·L ⁻¹)	$IFN-\gamma$ /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	33.31 ± 4.546	78.78 ± 8.51	2.85 ± 0.25	51.66 ± 9.28	13.51 ± 2.38
	治疗后	7.84 ± 1.21*	47.94 ± 4.67*	1.92 ± 0.16*	65.83 ± 9.85*	24.57 ± 3.68*
治疗	治疗前	33.27 ± 4.52	78.74 ± 8.47	2.83 ± 0.28	51.64 ± 9.25	13.47 ± 2.35
	治疗后	4.63 ± 1.15*▲	31.25 ± 4.62*▲	1.34 ± 0.12*▲	77.68 ± 9.82*▲	30.45 ± 3.64*▲

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

2.5 两组患者氧化应激水平比较

治疗后, 两组血清 TOS 水平明显降低, TAS 和 PON1 水平明显增高, 同组治疗前后比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on oxidative stress level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TOS/($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq} \cdot \text{L}^{-1}$)		TAS/($\mu\text{mol Trolox Eq} \cdot \text{L}^{-1}$)		PON1/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	24.57 $\pm$ 6.49	15.84 $\pm$ 5.38*	1.27 $\pm$ 0.18	2.41 $\pm$ 0.27*	14.87 $\pm$ 6.36	24.72 $\pm$ 5.86*
治疗	53	24.52 $\pm$ 6.47	11.25 $\pm$ 5.36*▲	1.24 $\pm$ 0.15	3.46 $\pm$ 0.24*▲	14.84 $\pm$ 6.32	33.57 $\pm$ 5.93*▲

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

2.6 两组患者不良反应比较

两组在治疗期间均未发生药物相关不良反应。

3 讨论

AECOPD 是老年人常见的一种呼吸系统疾病, 临床上以咳嗽、喘息、发热、疲乏、精神紊乱、嗜睡等为主要症状, 常给予化痰、解痉及抗感染等基本治疗, 但常因治疗不理想而导致呼吸衰竭, 对患者身心健康有着严重影响^[6]。因此, 寻找安全有效的治疗措施是极为重要的。

布地奈德为糖皮质激素, 具有强效的抗炎、抗过敏作用, 并对支气管收缩物质的合成及释放产生抑制, 从而减轻支气管平滑肌收缩^[2]。福多司坦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^[3]。因此, 本研究对 COPD 急性加重期患者采用福多司坦联合布地奈德进行治疗, 取得了满意的效果。

hs-CRP 为急性时相蛋白, 是反映机体炎症水平的一个重要指标^[7]。sTREM-1 与机体感染存在着密切关系, 可增加机体免疫反应^[8]。SP-D 为肺源性胶原凝素, 其在慢性肺部疾病的发生与发展中有着重要作用^[9]。IL-2 主要是有由 Th1 细胞分泌的免疫调节物质, 属于抗炎因子, 具有下调炎症反应的作用^[10]。IFN- γ 是由活化的 NK 细胞和 T 细胞分泌的, 具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物活性^[11]。本研究中, 治疗后两组血清 hs-CRP、sTREM-1、SP-D 水平明显降低, 而 IL-2、IFN- γ 水平明显增加, 且上述指标在治疗组中改善更显著 ($P < 0.05$)。说明福多司坦联合布地奈德可有效降低机体炎症水平。TOS 可有效反映出机体氧化应激状态, 而 TAS 可有效反映机体抗氧化应激水平^[12]。PON1 为钙离子敏感的一种脂肪酶, 能够水解脂质过氧化物, 其水平

与机体内脂蛋白类物质氧化产物升高及抗氧化酶水平降低有着密切关系, 在机体应激状态下其水平会下降^[13]。本研究中, 治疗后两组血清 TOS 水平明显降低, 而 TAS 和 PON1 水平明显增高, 且治疗组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。说明福多司坦联合布地奈德可有效改善机体氧化应激状态。此外, 治疗组的总有效率为 94.34%, 明显高于对照组的 81.13% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 $p\text{O}_2$ 、 SaO_2 水平均增加, 而 $p\text{CO}_2$ 水平降低, 且治疗组上述指标改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 均显著升高, 且治疗组升高的更显著 ($P < 0.05$)。说明福多司坦联合布地奈德治疗 AECOPD 效果显著。

综上所述, 福多司坦联合布地奈德雾化治疗 AECOPD 可有效改善患者肺功能和血氧水平, 降低机体炎症反应, 改善机体氧化应激状态, 具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania N A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014, 5(5): 212-227.
- [2] 陈亮, 奚晴超, 宋德香, 等. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(9): 1015-1018.
- [3] 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.
- [4] 王蕾, 杨汀, 王辰. 2017 年版慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略解读 [J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(1): 104-108.
- [5] 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, 8(2): 8-9.
- [6] Kidney J, Mcmanus T, Coyle P V. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Open Nurs J*, 2003, 48(12): 13-19.
- [7] 周秀梅, 刘淑梅, 刘雪白. C-反应蛋白在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊疗价值 [J]. *河北医药*, 2010, 32(5): 584-585.
- [8] 韩中秋, 曾玉兰. AECOPD 患者血清 sTREM-1、PCT 的变化及意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(2): 246-248.
- [9] 张玉婷, 许西琳, 牛 斌, 等. 慢性阻塞性肺病患者血清 CC16 及 SP-D 水平变化及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(6): 581-582.
- [10] 叶胜兰, 李承红. COPD 急性发作期患者血清 IL-2、IL-8、CRP 水平变化及与肺功能的相关性分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2010, 16(1): 34-35, 50.
- [11] 孙 芳, 石红梅, 韩俊垒, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 IFN- γ 与 IL-4 的变化及意义 [J]. *河南医学研究*, 2011, 20(2): 141-143.
- [12] 陈贝贝, 李振华, 胡红玲, 等. 慢性阻塞性肺病氧化应激状态和脂质水平研究 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(13): 2205-2208.
- [13] 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.