

沙丁胺醇联合二羟丙茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

李 芳, 程玉峰, 吴成明, 张轶群

亳州市中医院 肺病科, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 探讨沙丁胺醇联合二羟丙茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2019年6月亳州市中医院收治的AECOPD患者78例,随机分成对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组静脉滴注二羟丙茶碱注射液,0.5 g加入5%葡萄糖液,1次/d。治疗组在对照组基础上吸入吸入用硫酸沙丁胺醇溶液,2.5 mg/次,2次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者典型表现缓解时间,咳嗽和咳痰的评估问卷(CASA-Q)、改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)和CAT评分,第1秒用力呼气容积(FEV₁)与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)、最大自主通气量(MVV)、最大呼气中期流量(MMEF)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁%pred)、残气容积与肺总量比值(RV/TLC)和呼出气一氧化氮(FeNO)浓度。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为79.49%和94.87%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组在典型呼吸道表现的缓解时间上均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组CASA-Q总分均显著升高($P < 0.05$),而mMRC和CAT问卷评分则均显著降低($P < 0.05$);且治疗组上述评分改善效果比对照组更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组FEV₁/FVC、MVV、MMEF及FEV₁占预计值百分比(FEV₁%pred)均显著高于治疗前($P < 0.05$),而残气容积与肺总量比值(RV/TLC)和FeNO浓度均显著下降($P < 0.05$);且治疗组上述肺功能参数值和FeNO水平改善程度比对照组更明显($P < 0.05$)。**结论** 沙丁胺醇联合二羟丙茶碱治疗AECOPD可迅速缓解气流受限,减轻气道炎症,控制患者急性恶化的呼吸症状,稳定病情。

关键词: 二羟丙茶碱注射液;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;咳嗽和咳痰的评估问卷;最大自主通气量;呼出气一氧化氮

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)06-1171-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.024

Clinical study on salbutamol combined with diprophylline in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LI Fang, CHENG Yu-feng, WU Cheng-ming, ZHANG Yi-qun

Department of Pulmonary Disease, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medical, Bozhou 236800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of salbutamol combined with diprophylline in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients (78 cases) with AECOPD in Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medical from January 2017 to June 2019 were randomly divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Diprophylline Injection, 0.5 g added into 5% glucose injection, once daily. Patients in the treatment group were inhalation administered with Salbutamol Sulfate Inhalation Solution on the basis of the control group, 2.5 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the remission time of typical manifestations, the scores of CASA-Q, mMRC and CAT, the level of FEV₁/FVC, MVV, MMEF, FEV₁%pred, RV/TLC and FeNO in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 79.49% and 94.87% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of typical manifestations in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CASA-Q scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the mMRC and CAT scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁/FVC, MVV, MMEF and FEV₁%pred in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the RV/TLC and FeNO levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the pulmonary function indexes

收稿日期: 2019-11-01

作者简介: 李 芳, 主要从事肺病科研究工作。E-mail: li84572613@163.com

and FeNO concentration in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salbutamol combined with diprophyllyline in treatment of AECOPD can quickly alleviate airflow limitation, reduce airway inflammation, control acute exacerbation of respiratory symptoms and stabilize the disease.

Key words: Diprophyllyline Injection; Salbutamol Sulfate Inhalation Solution; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; CASA-Q; MVV; FeNO

慢性阻塞性肺疾病是一种具有高患病率、高死亡率等特点的气道炎症性疾病。急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)是慢性阻塞性肺疾病临床过程中的重要事件,可由稳定期治疗不规范(如停用相关吸入药物治疗)、环境及理化因素改变(如大气污染、吸烟等)、呼吸道感染等多种原因所致,患者典型表现为咳嗽加剧、痰量增多和(或)痰液呈脓性或黏液脓性、呼吸困难加重等^[1]。同时该急性起病过程不仅会加速患者肺功能恶化,亦可增加未来急性加重频率或死亡风险。最新研究数据表明全球慢性阻塞性肺疾病年死亡人数由 242.13 万人(1990 年)增至 319.78 万人(2017 年),已成为全球第 3 大致死性疾病,其中中国慢性阻塞性肺疾病年死亡人数约占其中的 1/3^[2]。目前 AECOPD 常用药物较多,包括支气管扩张剂(如 β_2 受体激动剂、茶碱等)、抗炎药物(如糖皮质激素等)、其他药物(如祛痰药等),其中前者是基本药物^[3]。二羟丙茶碱属于茶碱类药物,有平喘、松弛支气管平滑肌、改善呼吸肌功能等作用,是 AECOPD 治疗的常用支气管扩张剂^[4]。沙丁胺醇为短效 β_2 受体激动剂(SABA),有舒张气道平滑肌、缓解喘息等呼吸道症状、解除支气管痉挛及改善气体交换等作用,是迅速控制 AECOPD 症状的另一种常用支气管舒张剂^[5]。因此,本研究对 AECOPD 患者采取沙丁胺醇联合二羟丙茶碱进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 1 月—2019 年 6 月亳州市中医院收治的 AECOPD 患者 78 例,其中男 49 例,女 29 例;年龄 45~75 岁,平均年龄(61.8±7.3)岁;慢性阻塞性肺疾病病程 1~23 年,平均病程(12.1±4.7)年;肺功能分级: GOLD(慢性阻塞性肺疾病全球倡议) I 级 9 例, GOLD II 级 17 例, GOLD III 级 30 例, GOLD IV 级 22 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合 AECOPD 诊断标准^[6];(2)对二羟丙茶碱注射液和吸入用硫酸沙丁胺醇溶液等

本实验涉及药物中任何成分既往均无过敏史;(3)自愿签订知情同意书;(4)未合并引起气流受限的其他疾患;(5)年龄 45~75 岁,男女不限;(6)能独立完成相关问卷,包括慢性阻塞性肺病患者自我评估测试(CAT)问卷等调查;(7)无入住监护病房指征。

排除标准:(1)伴有不宜使用二羟丙茶碱的情况(如消化道溃疡病史、高血压、心律失常或未经控制的惊厥性疾病等)者;(2)肝肾功能不全者;(3)合并不宜使用沙丁胺醇的情况(如患有心血管疾病、甲状腺机能亢进、糖尿病等)者;(4)入组前已针对本次急性加重而改变原维持治疗方案者;(5)既往有呼吸道手术史者;(6)确诊为气胸、肺栓塞、肺炎等其他疾病者;(7)合并肺功能检查禁忌证者。

1.3 药物

二羟丙茶碱注射液由山西晋新双鹤药业有限责任公司生产,规格 2 mL:0.25 g,产品批号 1610213、1806142;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液由 GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd.生产,规格 2.5 mL:5 mg,产品批号 FW0389、FW0457。

1.4 分组和治疗方法

随机将 78 例患者分成对照组(39 例)和治疗组(39 例),其中对照组男 26 例,女 13 例;年龄 45~75 岁,平均年龄(61.3±7.1)岁;慢性阻塞性肺疾病病程 1~21 年,平均病程(11.8±4.6)年;肺功能分级: GOLD I 级 5 例, GOLD II 级 9 例, GOLD III 级 13 例, GOLD IV 级 12 例。治疗组男 23 例,女 16 例;年龄 47~75 岁,平均年龄(62.1±7.5)岁;慢性阻塞性肺疾病病程 1.5~23 年,平均病程(12.3±4.8)年;肺功能分级: GOLD I 级 4 例, GOLD II 级 8 例, GOLD III 级 17 例, GOLD IV 级 10 例。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

每位对象均予以相同的控制性氧疗、抗炎、必要时抗感染及祛痰等对症支持治疗。对照组患者在静脉滴注二羟丙茶碱注射液,0.5 g 加入 5%葡萄糖

液, 1次/d。治疗组在对照组的基础上联合吸入用硫酸沙丁胺醇溶液, 2.5 mg/次, 2次/d。两组均连续治疗7d。

1.5 疗效判定标准^[7]

临控: 治疗后, 咳、痰、喘等呼吸症状及肺部哮鸣音达到急性发作前水平者; 减轻: 典型表现(咳、痰、喘及肺部哮鸣音)有好转, 但未达发作前水平者; 无效: 咳、痰等呼吸道表现在1个月内仍未稳定者。

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

1.6 观察指标

1.6.1 典型表现缓解时间 统计两组典型呼吸道表现(包括咳、痰、喘)的缓解时间。

1.6.2 咳嗽和咳痰的评估问卷(CASA-Q)^[8] 该问卷共有20个问题, 总分范围为0~100分, 得分越高则患者咳嗽和咳痰症状越轻。

1.6.3 改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)^[9] 本问卷将呼吸困难按严重程度分为5个等级, 依次计0~4分, 分值越高则被调查者呼吸困难程度越重。

1.6.4 CAT问卷^[10] 此问卷共包含8个问题, 评分范围为0~40分, 分数越高则受检者综合症状越多, 健康状况越差。

1.6.5 肺功能指标 治疗前后运用四川思科达产的S-980AIII型肺功能检测仪于患者坐位状态下行常规肺功能检查, 主要观察第1秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量比值(FEV1/FVC)、最大自主通气量(MVV)、最大呼气中期流量(MMEF)等参数值变化。

1.6.6 呼出气一氧化氮(FeNO)浓度 采取纳库仑

呼气分析仪(无锡尚沃, 型号Sunvou-D100)于治疗前后检测患者FeNO浓度, 测定时受检者取坐位, 以50 mL/s(±5%)的恒定流速缓慢、平稳呼气10s。

1.7 不良反应观察

汇总实验对象因用药所致的副反应。

1.8 统计学分析

采取统计软件SPSS 24.0处理数据, 计数资料以百分数表示, 进行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临控18例, 减轻13例, 无效8例, 总有效率为79.49%; 治疗组临控23例, 减轻14例, 无效2例, 总有效率为94.87%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组典型表现缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者喘息、咳嗽、咳痰缓解时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组CASA-Q、mMRC和CAT评分比较

治疗后, 两组CASA-Q总分均显著升高($P < 0.05$), 而mMRC和CAT问卷评分均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组上述评分改善效果比对照组更明显($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组肺功能指标和FeNO浓度比较

治疗后, 两组患者FEV1/FVC、MVV、MMEF及FEV1占预计值百分比(FEV1%pred)均显著高于治疗前($P < 0.05$), 而残气容积与肺总量比值(RV/TLC)和FeNO浓度均显著下降($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述肺功能参数值和FeNO水平改善程度比对照组更明显($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临控/例	减轻/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	18	13	8	79.49
治疗	39	23	14	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组典型表现缓解时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on remission time of typical manifestations between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	喘息缓解时间/例	咳嗽缓解时间/例	咳痰缓解时间/例
对照	39	4.69 ± 1.30	5.34 ± 1.62	5.07 ± 1.46
治疗	39	3.85 ± 1.01*	4.46 ± 1.35*	4.13 ± 1.28*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组相关问卷评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on CASA-Q, mMRC and CAT score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CASA-Q 总分	mMRC 评分	CAT 问卷评分
对照	39	治疗前	23.62 ± 6.44	2.85 ± 0.59	30.14 ± 4.85
		治疗后	56.17 ± 10.25*	1.46 ± 0.42*	15.06 ± 3.37*
治疗	39	治疗前	24.75 ± 6.69	2.93 ± 0.65	29.38 ± 5.13
		治疗后	65.84 ± 9.72*▲	1.07 ± 0.34*▲	11.59 ± 3.05*▲

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 两组肺功能指标和 FeNO 浓度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 4 Comparison on pulmonary function indexes and FeNO concentration between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	FEV1/FVC/%	MVV/(L·min ⁻¹)	MMEF/(L·s ⁻¹)	RV/TLC/%	FEV1%pred/%	FeNO/(10 ⁻⁹ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	45.37 ± 9.25	58.47 ± 10.62	1.10 ± 0.23	54.82 ± 7.49	40.59 ± 10.47	39.13 ± 8.85
	治疗后	53.23 ± 10.19*	68.20 ± 12.55*	1.41 ± 0.30*	46.65 ± 6.53*	49.82 ± 12.54*	25.86 ± 7.03*
治疗	治疗前	47.24 ± 8.86	60.73 ± 11.19	1.03 ± 0.19	55.68 ± 7.01	42.88 ± 11.20	40.79 ± 9.24
	治疗后	57.89 ± 9.30*▲	74.38 ± 10.27*▲	1.59 ± 0.24*▲	43.37 ± 5.72*▲	57.73 ± 9.89*▲	21.62 ± 5.38*▲

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 两组不良反应比较

对照组发生恶心、心动过速各 1 例, 不良反应发生率为 5.1%; 治疗组则有恶心、心动过速、头痛各 1 例不良反应发生率为 7.7%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种以持续性气流受限(多呈进行性发展)和呼吸道症状为特征的常见慢性呼吸疾病。流行病学数据^[11]显示, 2012—2015 年, 中国 ≥20 岁和 ≥40 岁居民的慢性阻塞性肺疾病患病率分别为 8.6%、13.7%, 据估算总人数约有 9.99 千万, 其中男性 6.84 千万, 女性 3.15 千万; 同时患病率在性别、年龄、不同地区的差异较大, 主要呈现出男性(11.9%)明显高于女性(5.4%)、随年龄增加而上升、农村(9.6%)高于城市(7.4%)、西南地区最高(20.2%)、中部地区最低(10.2%)等特点。急性加重期作为慢性阻塞性肺疾病病程中的重要组成部分, 对其进行有效防治也是该慢性疾病管理的重点。支气管舒张剂是 AECOPD 药物治疗的基石, 而联合使用作用机制和作用时间不同的支气管扩张剂是急性加重期的重要治疗策略, 其目的是提高疗效并降低不良反应的风险。二羟丙茶碱作为甲基黄嘌呤类药物, 主要可能通过刺激内源性肾上腺素等神经激素释放, 以提高细胞内环磷酸腺苷

(cAMP) 浓度, 进而达到解除气道平滑肌痉挛、扩张支气管的目的; 此外本品还具有舒张全身和肺血管、降低肺循环阻力、抗炎、兴奋呼吸中枢、增强膈肌收缩力、促进气管内分泌物排出、改善呼吸肌功能、免疫调节、改善心搏出量等生物多效性^[12]。同时二羟丙茶碱的平喘作用虽较茶碱稍弱, 但对心脏和神经系统的影响较小(为氨茶碱的 1/20~1/10), 因此其毒性低, 患者耐受性好。

既往研究表明 β2 受体激动剂是当前公认的作用最强的支气管舒张剂, 且按起效时间不同可分为 SABA 和长效(LABA), 其中单一吸入的 SABA 通常是 AECOPD 治疗时优先选择的支气管扩张剂, 旨在迅速改善患者呼吸系统症状和肺功能^[13]。沙丁胺醇作为 SABA 的代表性药物, 经雾化吸入给药后, 主要可能通过选择性兴奋广泛分布于呼吸道平滑肌和肥大细胞膜表面的 β2-肾上腺素能受体(β2-AR), 使腺苷酸环化酶(AC)激活, 来促进细胞内 cAMP 的合成, 从而迅速发挥松弛呼吸道平滑肌(以舒张各级气道)、稳定肥大细胞、抑制炎症介质(如白三烯等)及过敏介质(如乙酰胆碱等)释放(以减轻呼吸道黏膜充血水肿和支气管痉挛)、促进黏液细胞分泌、增强纤毛运动等作用, 最终起到快速缓解 AECOPD 患者呼吸道症状的效果^[14]。申茹^[15]报道显示慢性阻塞性肺疾病在多索茶碱(茶碱类药物)平

喘的基础上雾化吸入沙丁胺醇治疗,能进一步提高总有效率、改善肺功能,整体疗效显著。

肺功能检查不仅是诊断慢性阻塞性肺疾病的“金标准”,在判断治疗反应等方面亦可提供重要的客观依据。患者主要表现为肺功能相关参数值异常改变,如FEV1/FVC、MVV、MMEF降低,而RV/TLC升高,且各指标均随病情加重而逐渐恶化,其中FEV1/FVC、FEV1%pred,两者能综合反映患者气流受限状况,MVV可用于综合评估肺通气功能储备量,MMEF异常下降反映小气道阻塞,RV/TLC异常增高则反映肺过度充气^[6]。NO是体内重要的生物调节因子,当气道炎症发生时,在气道上皮细胞和支气管中的诱导型NO合酶(iNOS)表达水平会明显增高,致使NO过度生成,继而引起FeNO水平异常升高,而该自由基气体又可通过促进黏附分子和炎症介质合成、诱导炎性细胞黏附等途径,使气道炎症进一步加重,故FeNO是直接反映AECOPD患者气道炎症状况的一种检测方便的非创伤性炎症指标^[7]。本研究显示治疗组在典型表现缓解时间、改善症状相关问卷评分及肺功能参数、总有效率、降低FeNO浓度等治疗效果上的优势均较对照组更为突出,另外两组副反应都较少且轻微,提示沙丁胺醇、二羟丙茶碱这两种支气管扩张剂能通过各自不同的作用机制,发挥协同互补作用,而达到增效目的,同时并未降低用药的安全性。

综上所述,应用沙丁胺醇联合二羟丙茶碱治疗AECOPD的整体疗效确切,能迅速稳定患者病情,缓解呼吸道症状,改善肺通气功能障碍,减轻气道炎症反应程度,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 朱文娟. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 80 例临床分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(7): 770-771.
 [2] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden

of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788.
 [3] 刘映灵, 赵立波. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗进展 [J]. 按摩与康复医学, 2013, 4(5): 43-45.
 [4] 刘升明, 冉丕鑫. 茶碱类药物在 COPD 中的应用 [J]. 中南药学, 2003, 1(5): 286-289.
 [5] 徐隽, 陈冠容. 沙丁胺醇的药理作用及临床新用 [J]. 中国社区医师, 2007, 23(11): 14-15.
 [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版) [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-10.
 [7] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 142-145.
 [8] Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire [J]. *Respir Med*, 2008, 102(11): 1545-1555.
 [9] Fletcher C M. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) [J]. *BMJ*, 1960, 2: 1662.
 [10] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏嵩. 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.
 [11] 中国医学科学院, 中国疾病预防控制中心, 中华预防医学会, 等. 中国慢性呼吸疾病流行状况与防治策略 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 8-12.
 [12] 叶伶, 金美玲. 茶碱类药物的研究进展及其临床应用 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(1): 23-26.
 [13] 陈平. β_2 受体激动药在慢性阻塞性肺疾病中应用现状 [J]. 中南药学, 2003, 1(5): 293-295.
 [14] 徐德琴, 汪骏, 徐学君, 等. 沙丁胺醇药理作用及检测技术研究进展 [J]. 武警医学, 2008, 19(2): 179-180.
 [15] 申茹. 沙丁胺醇联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺病疗效观察 [J]. 临床医学, 2017, 37(7): 53-54.
 [16] 黄立搜, 刘文兵, 徐慧连, 等. 肺功能检测在慢性阻塞性肺疾病诊断中的意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(23): 1779-1781.
 [17] 周娟, 倪松石. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼出气一氧化氮测定的临床意义 [J]. 现代医学, 2015, 43(10): 1241-1244.