

厄多司坦联合沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及对血清因子的影响

黄露¹, 杨栋¹, 李风波², 翟朝栓², 陈俊松²

1. 南阳南石医院 重症医学科, 河南 南阳 473000

2. 南阳南石医院 呼吸内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效及对血清因子的影响。**方法** 选择2018年5月—2020年5月在南阳南石医院治疗的126例COPD患者,根据用药的差别分为对照组(63例)和治疗组(63例)。对照组吸入硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂,2揿/次,2次/d;治疗组在对照组的基础上口服厄多司坦分散片,0.3 g/次,2次/d。两组患者经2周治疗。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者动脉血气指标、肺功能、APACHE II评分、mMRC评分、CPIS评分、Murray肺损伤评分,及血清降钙素原(PCT)、血管性血友病因子(vWF)、白细胞介素-18(IL-18)、高迁移率蛋白B1(HMGB1)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 经治疗,对照组有效率为82.54%,显著低于治疗组的96.83%($P < 0.05$)。经治疗,两组 pO_2 和 SO_2 显著升高($P < 0.05$),而 pCO_2 显著降低($P < 0.05$),且治疗组改善最明显($P < 0.05$)。经治疗,两组50%最大呼气流速(PEF50)、第1秒末用力呼气量(FEV1)、最大呼气气压(PEMAX)、最大口腔吸气压(PIMAX)均明显升高,且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。经治疗,两组APACHE II评分、mMRC评分、CPIS评分、Murray肺损伤评分均显著降低,且治疗组降低更明显($P < 0.05$)。经治疗,两组血清PCT、vWF、IL-18、HMGB1、MCP-1、TNF- α 水平均明显下降($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗COPD可有效改善肺功能和动脉血气指标,降低机体炎症反应,降低APACHE II评分、mMRC评分、CPIS评分、Murray肺损伤评分。

关键词: 厄多司坦分散片; 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂; 慢性阻塞性肺疾病; 动脉血气指标; 肺功能; 血管性血友病因子

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)03-0479-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.012

Efficacy of erdostine combined with salbutamol in treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on serum factors

HUANG Lu¹, YANG Dong¹, LI Feng-bo², ZHAI Chao-shuan², CHEN Jun-song²

1. Department of Critical Medicine, Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang 473000, China

2. Department of Respiratory Medicine, Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Erdostine Dispersible Tablets combined with salbutamol sulfate in treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on serum factors. **Methods** Patients (126 cases) with chronic obstructive pulmonary disease in Nanyang Nanshi Hospital from May 2018 to May 2020 were divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were administered with Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol, 2 press/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Erdostine Dispersible Tablets on the basis of the control group, 0.3 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the arterial blood gas indexes, pulmonary function, APACHE II scores, mMRC scores, CPIS scores, Murray scores, and the serum levels of PCT, vWF, IL-18, HMGB1, MCP-1, and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 82.54%, which was significantly lower than that of 96.83% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 and SO_2 increased significantly ($P < 0.05$), while pCO_2 decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was the most obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, PEF50, FEV1, PEMAX and PIMAX in both groups were significantly increased ($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly higher than those in the control

收稿日期: 2020-12-11

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201403258)

作者简介: 黄露,女,主要从事重症医学科工作。E-mail: 1315949440@qq.com

group ($P < 0.05$). After treatment, APACHE II score, mMRC score, CPIS score and Murray lung injury score in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PCT, vWF, IL-18, HMGB1, MCP-1 and TNF- α in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Erdostatin Dispersible Tablets combined with Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease can effectively improve pulmonary function and arterial blood gas index, reduce inflammatory response, reduce APACHE II score, mMRC score, CPIS score and Murray lung injury score. **Key words:** Erdostatin Dispersible Tablets; Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol; chronic obstructive pulmonary disease; arterial blood gas indexes, pulmonary function; vWF

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的发病是因外周小的气管腔狭窄、气道杯状细胞、纤毛功能障碍、黏液腺分泌及鳞状细胞增加, 导致肺内其他排除障碍, 促使呼吸负荷增加, 使得呼出气流受限, 肺功能残气量增多, 严重者可发生呼吸肌疲劳和萎缩^[1]。该病多发于中老年, 临床上给予解痉、抗感染、吸氧等治疗来缓解患者的症状。沙丁胺醇是一种选择性肾上腺素 β_2 受体激动剂, 通过激活腺苷酸环化酶 (AC), 使得细胞内环磷酸腺苷合成增加, 松弛气道平滑肌, 还可抑制肥大细胞等释放过敏反应介质, 来消除支气管痉挛^[2]。厄多司坦是黏液溶解剂, 经过其代谢产物中含有游离巯基的物质促进黏蛋白的二硫键断裂, 使其成分及性质发生变化, 使得痰液黏度降低, 促进其排出体外, 并可增强纤毛摆动功能^[3]。本研究对 COPD 患者采用厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 5 月—2020 年 5 月在南阳南石医院进行治疗的 126 例 COPD 患者为研究对象, 入组者均符合 COPD 诊断标准^[4], 其中男 66 例, 女 60 例; 年龄 31~68 岁, 平均年龄 (55.73 ± 1.89) 岁; 病程 1~8 年, 平均病程 (3.51 ± 0.47) 年。

排除标准: (1) 对药物成分过敏者; (2) 伴有肺肿瘤、气道异物及肺结核等疾病者; (3) 伴有意识障碍者; (4) 伴支气管哮喘者; (5) 伴肺栓塞者; (6) 伴肺脓肿者; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂由 Glaxo Wellcome S.A. 生产, 规格含沙丁胺醇 100 μg /揆, 产品批号 180407、190512、200417; 厄多司坦分散片由山东罗欣药业集团股份有限公司生产, 规格 150 mg/粒, 产品批号 180313、190409、20216。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分成对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组男 34 例, 女 29 例; 年龄 31~67 岁, 平均年龄 (55.59 ± 1.74) 岁; 病程 1~8 年, 平均病程 (3.47 ± 0.31) 年。治疗组男 32 例, 女 31 例; 年龄 31~68 岁, 平均年龄 (55.92 ± 1.95) 岁; 病程 1~8 年, 平均病程 (3.63 ± 0.58) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入组者均进行常规治疗。对照组吸入硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂, 2 揆/次, 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服厄多司坦分散片, 0.3 g/次, 2 次/d。两组患者经 2 周治疗比较疗效。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效: 经治疗, 患者呼吸道感染消失, 相关症状明显改善, 肺功能也明显好转; 好转: 患者呼吸道感染被控制, 相关症状有所改善, 肺功能也有所好转; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (显效 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 动脉血气指标 应用血气分析仪测定氧分压 (pO_2)、二氧化碳分压 (pCO_2)、氧饱和度 (So_2)。

1.5.2 肺功能 应用肺功能仪 (英国 BTL-08 型) 测定 50% 最大呼气流速 (PEF50)、第 1 秒末用力呼气量 (FEV1)、最大呼气压 (PEMAX)、最大口腔吸气压力 (PIMAX)。

1.5.3 相关评分 比较 APACHE II 评分: 共 71 分, 分值越高疾病严重程度越重^[6]; mMRC 评分: 分值为 0~4 分, 分值越高呼吸困难就越重^[7]; CPIS 评分: 总分 12 分, 分数越低感染越轻^[8]; Murray 肺损伤评分: 共 20 分, 分数越高肺损伤越重^[9]。

1.5.4 血清学指标 采用 ELISA (DG5033A 酶标仪) 法测定降钙素原 (PCT)、血管性血友病因子 (vWF)、白细胞介素-18 (IL-18)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、肿

瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 试剂盒购于深圳晶美生物技术有限公司。

1.6 不良反应观察

对震颤、心律不齐、头痛、胃肠道不适等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组动脉血清指标, 肺功能, APACHE II 评分、mMRC 评分、CPIS 评分、Murray 肺损伤评分, 血清 PCT、vWF、IL-18、HMGB1、MCP-1、TNF- α 水平对比行 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

经治疗, 对照组显效 40 例, 好转 12 例, 临床有效率为 82.54%, 显著低于治疗组显效 50 例, 好转 11 例, 临床有效率为 96.83%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组动脉血气指标对比

经治疗, 两组 pO_2 和 SaO_2 显著升高 ($P < 0.05$), 而 pCO_2 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组动脉血气指标改善最明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能对比

经治疗, 两组患者 PEF50、FEV1、PEMAX、PIMAX 均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组肺功能指标升高最显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组相关评分对比

经治疗, 两组 APACHE II 评分、mMRC 评分、CPIS 评分、Murray 肺损伤评分均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组相关评分降低更明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标对比

经治疗, 两组血清 PCT、vWF、IL-18、HMGB1、MCP-1、TNF- α 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组血清学指标下降更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	40	12	11	82.54
治疗	63	50	11	2	96.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组动脉血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	pO_2 /kPa	pCO_2 /kPa	SaO_2 /%
对照	63	治疗前	6.51 ± 0.45	7.58 ± 0.36	92.76 ± 7.85
		治疗后	$8.23 \pm 0.49^*$	$6.32 \pm 0.29^*$	$96.58 \pm 9.68^*$
治疗	63	治疗前	6.53 ± 0.47	7.56 ± 0.34	92.72 ± 7.83
		治疗后	$9.67 \pm 0.53^{*\Delta}$	$5.03 \pm 0.25^{*\Delta}$	$99.14 \pm 9.72^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	PEF50/(L·s)	FEV1/L	PEMAX/%	PIMAX/%
对照	63	治疗前	0.17 ± 0.03	1.12 ± 0.36	32.54 ± 2.34	55.25 ± 6.55
		治疗后	$1.37 \pm 0.14^*$	$2.32 \pm 0.42^*$	$43.07 \pm 3.46^*$	$74.43 \pm 8.64^*$
治疗	63	治疗前	0.14 ± 0.06	1.15 ± 0.32	32.52 ± 2.32	55.23 ± 6.52
		治疗后	$1.85 \pm 0.18^{*\Delta}$	$2.79 \pm 0.46^{*\Delta}$	$52.73 \pm 3.57^{*\Delta}$	$88.58 \pm 8.74^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	APACHE II 评分	mMRC 评分	CPIS 评分	Murray 肺损伤评分
对照	63	治疗前	22.48 ± 3.46	3.32 ± 0.47	6.74 ± 2.34	11.56 ± 2.43
		治疗后	10.72 ± 1.29*	2.43 ± 0.19*	3.17 ± 0.76*	5.37 ± 0.48*
治疗	63	治疗前	22.45 ± 3.42	3.35 ± 0.45	6.72 ± 2.32	11.52 ± 2.47
		治疗后	7.63 ± 1.25* [▲]	1.58 ± 0.16* [▲]	1.73 ± 0.62* [▲]	3.23 ± 0.35* [▲]

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5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	观察时间	PCT/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	vWF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-18/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HMGB1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MCP-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	3.76 ± 0.45	81.79 ± 12.48	22.75 ± 4.34	4.45 ± 0.35	46.58 ± 5.52	15.49 ± 1.36
	治疗后	1.28 ± 0.25*	53.63 ± 7.37*	19.85 ± 2.52*	2.57 ± 0.24*	26.37 ± 3.69*	12.69 ± 0.85*
治疗	治疗前	3.72 ± 0.47	81.74 ± 12.46	22.79 ± 4.37	4.43 ± 0.32	46.53 ± 5.47	15.48 ± 1.33
	治疗后	0.56 ± 0.14* [▲]	42.46 ± 7.25* [▲]	16.54 ± 2.46* [▲]	0.22 ± 0.13* [▲]	18.64 ± 3.56* [▲]	9.15 ± 0.74* [▲]

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 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

COPD 是全身性慢性炎症反应性疾病的一种, 患者呼吸肌结构与功能长期处于慢性疲劳状态, 使得呼吸负荷和耗氧量逐渐增多, 机体在维持有效肺泡通气就会发生不同程度的低氧血症和高碳酸血症, 最终出现呼吸衰竭^[10]。

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂是一种选择性肾上腺素 β_2 受体激动剂, 通过激活 AC, 使得细胞内环磷酸腺苷合成增加, 进而使得气道平滑肌松弛, 还可抑制肥大细胞等释放过敏反应介质, 来消除支气管痉挛^[2]。厄多司坦分散片是黏液溶解剂, 其代谢产物中含有游离巯基的物质促进黏蛋白的二硫键断裂, 使其成分及性质发生变化, 使得痰液黏度降低, 促进其排出体外, 并可增强纤毛摆动功能^[3]。基于上述药物作用, 本研究对 COPD 患者采用厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗, 取得了满意效果。

PCT 为评价机体感染程度的重要指标^[11]。vWF 是由巨噬细胞和内皮细胞所合成的一种细胞因子, 可有效反映机体血管内皮损伤的情况^[12]。IL-18 为 IL-1 家族的一员, 可同外周血中性粒细胞 (PMN) 表面特异性受体结合导致组织蛋白酶等释放, 引发组织损伤^[13]。HMGB1 的高表达可促进机体炎症因

子的合成与释放, 加重肺部炎症发生^[14]。MCP-1 通过 NK 细胞、T 淋巴细胞等炎性细胞聚集在炎症部位, 加重组织和脏器损伤^[15]。TNF- α 是炎症发生启动因子, 具有与加重炎症反应的作用^[16]。本研究, 经治疗, 两组血清 PCT、vWF、IL-18、HMGB1、MCP-1、TNF- α 水平均下降, 且治疗组最显著, 说明 COPD 患者采用厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗可有效降低机体炎症反应。此外, 经治疗, 治疗组的有效率远高于对照组。经治疗, 两组 $p\text{O}_2$ 、 $p\text{CO}_2$ 、 SaO_2 均显著改善, 且治疗组最明显。经治疗, 两组 PEF50、FEV1、PEMAX、PIMAX 均升高, 且治疗组最升高最明显。经治疗, 两组 APACHE II 评分、mMRC 评分、CPIS 评分、Murray 肺损伤评分均降低, 且治疗组降低最显著。说明, COPD 患者厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗效果显著。

综上所述, 厄多司坦分散片联合硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂治疗 COPD 可有效改善肺功能和动脉血气指标, 降低机体炎症反应, 降低 APACHE II 评分、mMRC 评分、CPIS 评分、Murray 肺损伤评分, 具有良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李为民, 刘伦旭. 呼吸系统疾病基础与临床 [M]. 北

- 京: 人民卫生出版社, 2017: 233.
- [2] 黄杏雄. 硫酸沙丁胺醇气雾剂联合异丙托溴铵气雾剂治疗 COPD 合并呼吸衰竭的效果 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(2): 97-98.
- [3] 江瑞来, 朱满连, 陶剑虹, 等. 厄多司坦治疗慢性阻塞性肺疾病 44 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(5): 93-94.
- [4] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 62-68.
- [5] 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: 147-151.
- [6] Knaus W A, Draper E A, Wanger D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [7] 冷秋平, 曾学文. COPD 评估测试和呼吸困难指数评分在 COPD 患者中的临床应用研究 [J]. 新疆医学, 2013, 43(10): 121-124.
- [8] Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2002, 68(4): 261-265.
- [9] Murray J F, Matthay M A, Luce J M, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(3): 720-23.
- [10] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(12): 32-50.
- [11] 林沛茹, 赵子文, 何桦, 等. Hs-CRP、降钙素原和动脉血气分析在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压中的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 196-199.
- [12] 段生琛, 杨媛华, 米玉红. VIII因子、血管性血友病因子在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并深静脉血栓中的研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(6): 546-549.
- [13] 王蕾, 陈忠仁, 沈彬, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 48-52.
- [14] 汪强, 汤小芳, 王寅, 等. 高迁移率族蛋白-1 和中性粒细胞弹性蛋白酶在老年 COPD 患者体内的变化及临床意义 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(3): 375-377.
- [15] 谭曦舒, 李立群, 胡玲玲, 等. COPD 患者血清 MCP-1、SAA 水平与认知功能的相关性研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2016, 47(6): 957-959.
- [16] 王林梅, 齐景宪, 冯青青. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清 IL-8、TNF- α 及免疫因子的检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(2): 255-258.

[责任编辑 金玉洁]