

桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

何志光¹, 任中海², 代岩³, 赵磊¹, 姜乐³

1. 南阳市中心医院 西药药学部, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 肿瘤内科二病区, 河南 南阳 473000

3. 南阳市中心医院 呼吸与危重症医学科二病区, 河南 南阳 473000

摘要: 目的 探讨桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂对治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期患者的肺功能及氧化应激水平的影响。方法 选择 2019 年 2 月—2021 年 2 月在南阳市中心医院治疗的 136 例稳定期 COPD 患者, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 68 例。对照组吸入噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂, 2 喷/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服桉柠蒎肠溶软胶囊, 0.3 g/次, 2 次/d。两组均经 14 d 治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者 APACHE II 评分、CAT 评分、SGRQ 评分、mMRC 评分, 血清丙二醛 (MDA)、8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG)、脂质过氧化物 (LPO)、蛋白 C (PC)、总抗氧化能力 (TAC) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 及肺功能第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比值 (FEV1/FVC) 和 FEV1 占预计值百分比 (FEV1%) 水平。结果 经治疗, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (98.53% vs 82.35%, $P < 0.05$)。经治疗, 两组 APACHE II 评分、CAT 评分、SGRQ 评分、mMRC 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 MDA、8-OHdG、LPO、PC 水平均明显下降, 而 SOD、TAC 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 FEV1、FEV1% 和 FEV1/FVC 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高更明显 ($P < 0.05$)。结论 桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂治疗稳定期 COPD 不仅可以促进患者肺功能改善, 还有利于患者机体氧化应激水平的改善, 促进呼吸困难情况的改善, 提高患者生活质量。

关键词: 桉柠蒎肠溶软胶囊; 噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂; 稳定期慢性阻塞性肺疾病; 丙二醛; 脂质过氧化物; 第 1 秒用力呼气容积

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)09-1857-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.016

Clinical study on Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with tiotropium bromide and olodaterol in treatment of stable stage of COPD

HE Zhi-guang¹, REN Zhong-hai², DAI Yan³, ZHAO Lei¹, JIANG Le³

1. Department of Western Medicine Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. Second Ward of Oncology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

3. Second Ward of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with Tiotropium Bromide and Olodaterol Hydrochloride Inhalation Spray on pulmonary function and oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable stage. **Methods** Patients (136 cases) with stable stage of COPD in Nanyang Central Hospital from February 2019 to February 2021 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 68 cases. Patients in the control group were administered with Tiotropium Bromide and Olodaterol Hydrochloride Inhalation Spray, 2 press/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Eucalyptol on the basis of the control group, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules, 0.3 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the

收稿日期: 2021-03-18

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目 (W2015PM044)

作者简介: 何志光, 男, 硕士, 研究方向为临床药理学和药事管理。E-mail: 287036263@qq.com

clinical efficacy was evaluated, the scores of APACHE II, CAT, SGRQ and mMRC, the serum levels of MDA, 8-OHdG, LPO, PC, SOD and TAC, the pulmonary function of FEV₁, FEV₁% and FEV₁/FVC levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (98.53% vs 82.35%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of APACHE II, CAT, SGRQ and mMRC score were significantly decreased in two groups, especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MDA, 8-OHdG, LPO and PC were significantly decreased, while SOD and TAC were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the improvement of the treatment group was more obvious ($P < 0.05$). After treatment, FEV₁, FEV₁% and FEV₁/FVC were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with Tiotropium Bromide and Olodaterol Hydrochloride Inhalation Spray in treatment of stable stage of COPD can not only improve the lung function of patients, but also improve the level of oxidative stress, and improve dyspnea and improve the quality of life of patients. **Key words:** Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules; Tiotropium Bromide and Olodaterol Hydrochloride Inhalation Spray; stable stage of COPD; MDA; LPO; FEV₁

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病是因外周小气道的管腔狭窄,气道杯状细胞、纤毛功能障碍、黏液腺分泌增加以及鳞状细胞增加,导致肺内排除障碍,促使呼吸负荷增加,使得呼出气流受到限制,肺功能残气量增多,严重者可发生呼吸肌疲劳和萎缩^[1]。COPD临床分为急性加重期和稳定期,且以稳定期较为多见,虽然此期患者病情轻,若不加以干预则可转为急性期,且病情会逐渐加重,对患者生存质量有着严重影响^[2]。因此,如何在不用应用抗生素和激素的情况下,减少急性加重发生率是临床医生关注的重点。噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂具有松弛气道平滑肌、扩张支气管的作用^[3]。桉柠蒎肠溶软胶囊具有促进呼吸道腺体分泌、促进纤毛运动及促进排痰等作用^[4]。因此,本研究对稳定期COPD患者给予桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2019年2月—2021年2月在南阳市中心医院治疗的136例稳定期COPD患者为研究对象,均符合COPD稳定期诊断标准^[5]。其中男86例,女50例;年龄62~79岁,平均年龄(65.73±1.17)岁;病程3~17年,平均病程(11.43±0.52)年。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴支气管哮喘者;(3)伴肺部肿瘤者;(4)伴有精神疾病者;(5)伴气道异物及肺结核等疾病者;(6)未取得知情同意者。

1.2 药物

噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂由Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,规格60喷/瓶(每喷含噻托溴铵2.5 μg和奥达特罗2.5 μg),产

品批号190103、200115;桉柠蒎肠溶软胶囊由北京九和药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号190117、200108。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各68例。对照组患者男44例,女24例;年龄62~78岁,平均年龄(65.59±1.02)岁;病程3~17年,平均病程(11.28±0.41)年。治疗组患者男42例,女26例;年龄62~79岁,平均年龄(65.94±1.37)岁;病程3~17年,平均病程(11.56±0.68)年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组给予噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂,2喷/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服桉柠蒎肠溶软胶囊,0.3 g/次,2次/d。两组均经14 d治疗。

1.4 疗效评价标准^[6]

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。

总有效率=(显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 APACHE II评分^[7]:根据入院24 h内采集临床指标最差值计算,包括急性生理参数、慢性健康状态、年龄3个维度共14项,总分71分,分数越高状态越差;CAT评分^[8]:以咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠、情绪、精力、运动和耐力8个方面进行0~5分的评估,总分0~40分,分数越高对生活影响就越大;SGRQ评分^[9]:评价患者生活质量,量表包括症状部分、活动部分、疾病影响部分共3个维度,50个条目,各维度为百分之评分,分数越高

生活质量越差; mMRC 评分^[10]: 以无呼吸困难或气促评 0 分, 以患者轻度呼吸困难及轻度体力劳动时感到呼吸困难和气促评 1 分, 以中度呼吸困难及一般活动时感到呼吸困难和气促评 2 分, 以重度呼吸困难及安静时感到呼吸困难评 3 分。

1.5.2 氧化应激指标 两组丙二醛 (MDA) 测定采用硫代巴比妥酸比色法, 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG)、脂质过氧化物 (LPO)、蛋白 C (PC) 的测定采用 ELISA 法, 总抗氧化能力 (TAC) 测定采用菲罗啉比色法, 超氧化物歧化酶 (SOD) 测定采用邻苯三酚自氧化法, 试剂盒均购于北京柏奥泰科技有限公司。

1.5.3 肺功能指标 应用肺功能仪测定两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)、FEV₁ 占预计值百分比 (FEV₁%)。

1.6 不良反应

对胃肠不适、口干、咽痛及头晕等药物相关不

良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。两组血清氧化应激指标、肺功能、相关量表评分对比行 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 总有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 治疗组总有效率为 98.53%, 显著高于对照组 82.35% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分比较

经治疗, 两组患者在 APACHE II 评分、CAT 评分、SGRQ 评分和 mMRC 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组氧化应激指标比较

经治疗, 两组血清 MDA、8-OHdG、LPO、PC 水平均显著下降, 而 SOD 和 TAC 显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	68	50	16	12	82.35
治疗	68	61	6	1	98.53*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 APACHE II、CAT、SGRQ 和 mMRC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on APACHE II, CAT, SGRQ and mMRC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	APACHE II 评分	mMRC 评分	CTA 评分	SGRQ 评分
对照	68	治疗前	16.38 ± 2.59	2.45 ± 0.33	16.78 ± 1.37	45.56 ± 1.49
		治疗后	7.65 ± 0.92*	1.08 ± 0.17*	12.15 ± 0.74*	35.37 ± 1.41*
治疗	68	治疗前	16.34 ± 2.57	2.42 ± 0.31	16.75 ± 1.39	45.52 ± 1.47
		治疗后	4.46 ± 0.83*▲	0.32 ± 0.14*▲	10.23 ± 0.66*▲	31.23 ± 1.35*▲

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 3 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

Table 3 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 68$)

组别	观察时间	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	8-OHdG/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	LPO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PC/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{Mu} \cdot \text{mgHb}^{-1}$)	TAC/($\text{KU} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	3.96 ± 0.26	374.83 ± 15.52	8.72 ± 0.51	4.85 ± 0.37	92.51 ± 9.42	10.43 ± 1.29
	治疗后	2.17 ± 0.18*	187.49 ± 11.38*	5.65 ± 0.32*	2.87 ± 0.23*	117.83 ± 10.28*	15.19 ± 1.35*
治疗	治疗前	3.92 ± 0.27	374.74 ± 15.46	8.75 ± 0.53	4.83 ± 0.34	92.45 ± 9.36	10.47 ± 1.26
	治疗后	1.54 ± 0.12*▲	162.46 ± 11.27*▲	3.21 ± 0.16*▲	1.72 ± 0.15*▲	136.72 ± 10.64*▲	19.25 ± 1.54*▲

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

2.4 两组肺功能指标比较

经治疗, 两组 FEV1、FEV1%和 FEV1/FVC 均

明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/L		FEV1%/%		FEV1/FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	1.28 ± 0.19	1.62 ± 0.21*	51.32 ± 4.38	62.74 ± 5.23*	57.56 ± 2.35	61.47 ± 3.54*
治疗	68	1.29 ± 0.18	1.87 ± 0.23*▲	51.35 ± 4.34	66.89 ± 5.47*▲	57.53 ± 2.33	69.73 ± 3.62*▲

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

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

COPD 是呼吸内科老年患者常见的一种疾病, 其在炎症反应、氧化应激、气道平滑肌蛋白酶激活等作用下发生气道重塑, 进而发生气流受限, 并对患者心肺功能带来严重危害^[11]。所以, 对于 COPD 稳定期患者来说如何控制炎症、抑制氧化应激发生、延缓气道重塑进展、抑制病情恶化是极为重要的。

噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂是由噻托溴铵和奥达特罗组成的复方制剂, 其中噻托溴铵为长效抗胆碱药物, 对 M1-M5 型毒蕈碱受体具有相似的亲和力, 可竞争性抑制乙酰胆碱受体及呼吸道平滑肌上 M3-受体结合, 进而扩张支气管; 奥达特罗为长效 β_2 -肾上腺素能受体激动剂, 对 β_2 -肾上腺素受体有着高选择性及亲和力, 吸入后可活化气道中 β_2 -肾上腺素受体, 进而激活细胞内腺苷酸环化酶, 促进环磷酸腺苷增高, 进而松弛气道平滑肌, 舒张支气管^[3]。桉柠蒎肠溶软胶囊可促进气管分泌量增多, 有利于气管黏膜纤毛运动改善, 促进呼吸道腺体的分泌, 加速黏液移动速度, 进而促进排痰, 此外还具有抗炎的作用, 进而减轻支气管黏膜肿胀^[4]。因此, 本研究对稳定期 COPD 患者给予桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂进行治疗, 取得了满意效果。

SOD 为氧自由基消除剂, 具有防止细胞裂解和凋亡的作用, 其水平高低可有效反映机体抗氧化能力^[12]。在 COPD 患者体内氧化应激被激活的过程中, 会生成大量活性氧, 进而造成细胞内蛋白质、脂质及核酸等成分发生氧化反应, 而 8-OHdG 则为核酸鸟嘌呤氧化的产物, MDA 为脂质氧化的产物, PC 则为蛋白质氨基酸氧化所生成^[13]。LPO 是一种

由细胞膜中不饱和脂肪酸经氧自由基作用而生成的产物, 可促进细胞膜脂质过氧化, 促使生物膜结构发生变化, 使得核糖核酸及脱氧核糖核酸受到破坏, 而补体系统则被激活, 促进白细胞、血小板趋化聚集, 加重氧自由基生成, 进而加重内皮细胞损伤, 并还可抑制体内红细胞膜流动性, 致使红细胞携氧能力及运动能力下降, 进而加重 COPD 症状^[14]。TAC 是反映机体抗氧化的总体能力常用指标^[15]。本研究中, 经治疗, 两组血清 MDA、8-OHdG、LPO、PC 水平均下降, 而 SOD、TAC 均升高, 且治疗组最明显, 说明桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂治疗 COPD 稳定期患者可有效改善机体氧化应激水平。此外, 经治疗, 对照组和治疗组的有效率分别为 (82.35% vs 98.53%, $P < 0.05$)。经治疗, 两组在 APACHE II 评分、CAT 评分、SGRQ 评分、mMRC 评分均降低, 且治疗组更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 FEV1、FEV1%和 FEV1/FVC 均升高, 且治疗组显明显 ($P < 0.05$)。说明, 桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂治疗 COPD 稳定期患者效果显著。

综上所述, 桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂治疗稳定期 COPD 不仅可以促进患者肺功能改善, 还有利于机体氧化应激水平的改善, 促进呼吸困难情况的改善, 提高患者生活质量, 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] 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.
- [2] 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.
- [3] 赵文丽. 噻托溴铵和奥洛特罗复方获 FDA 批准用于维

- 持治疗慢性阻塞性肺病 [J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(4): 472.
- [4] 邓燕, 谢晟, 潘月影, 等. 柠蒎肠溶软胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5): 352-354.
- [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)(一) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 36(2): 255-264.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 庞才双, 龙虹羽, 吴艳秋, 等. CAT 评分在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2173-2176.
- [9] 张振柱, 徐兴祥. 慢性病管理对慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能、SGRQ 评分及急性加重次数的影响 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2017, 10(5): 525-529.
- [10] 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.
- [11] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1743-1748.
- [12] 任旭斌, 陈云凤, 罗桐. 老年 COPD 患者血清 SP-D、SOD、ET-1、 α -HBD 水平及其与病情严重程度的相关性分析 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 44-47.
- [13] 蒋雪莲, 钟萍, 黄成亮, 等. 氧化应激反应标志物在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清中的表达及意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(6): 542-547.
- [14] 刘新艳. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者氧化应激与肺功能的相关性研究 [J]. 河北医药, 2020, 42(16): 2490-2492.
- [15] 薛华, 魏胜全, 王智杰, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、营养状况及氧化应激能力分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(9): 65-68.

[责任编辑 金玉洁]