

## 乌美溴铵维兰特罗联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

李 森, 雍文穆, 张 霞

汉中市中心医院 呼吸与危重症医学科, 陕西 汉中 723000

**摘要:** **目的** 探讨乌美溴铵维兰特罗联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 3 月—2021 年 3 月在汉中市中心医院治疗的 118 例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者, 随机分为对照组 (59 例) 和治疗组 (59 例)。对照组口服阿奇霉素片, 第 1 天服用 0.5 g, 第 2~7 天服用 0.25 g, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上吸入乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂, 1 掀/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状缓解时间, 肺功能指标第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量 (FVC) 和 FEV<sub>1</sub>/FVC, 血清炎症因子白细胞介素 (IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率明显高于对照组 (98.31% vs 83.05%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组临床症状缓解时间均早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 6.78%, 显著低于对照组的 13.56% ( $P < 0.05$ )。**结论** 乌美溴铵维兰特罗联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期效果确切, 可有效改善患者临床症状, 能降低炎症反应及恢复肺功能状态。

**关键词:** 乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂; 阿奇霉素片; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; 第 1 秒用力呼气容积; 用力肺活量; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2392-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.034

## Clinical study on umeclidinium bromide and vilanterol trifenate combined with azithromycin in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

LI Sen, YONG Wen-mu, ZHANG Xia

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

**Abstract: Objective** To investigate the curative effect of umeclidinium bromide and vilanterol trifenate combined with azithromycin in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (118 cases) with chronic obstructive pulmonary disease in Hanzhong Central Hospital from March 2019 to March 2021 were randomly divided into control (59 cases) and treatment (59 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Azithromycin Tablets, 0.5 g for the first day, 0.25 g for 2 — 7 day, once daily. Patients in the treatment group were inhalation administered with Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenate Powder for inhalation, 1 press/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the relief time of clinical symptom, the levels of lung function indexes FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC, the levels of serum inflammatory factor IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , and hs-CRP, adverse drug reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was significantly higher than that of the control group (98.31% vs 83.05%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the relief time of clinical symptoms in the treatment group was earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , and hs-CRP in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 6.78%, which was significantly lower than 13.56% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The effect of umeclidinium bromide and vilanterol trifenate combined with azithromycin in treatment of

收稿日期: 2021-05-28

作者简介: 李 森, 男, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为呼吸病学。E-mail: 977538201@qq.com

chronic obstructive pulmonary disease is definite, which can effectively improve the clinical symptoms of the patients, reduce the inflammatory reaction and restore the state of pulmonary function.

**Key words:** Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate Powder for inhalation; Azithromycin Tablets; chronic obstructive pulmonary disease; FEV1; FVC; hs-CRP

慢性阻塞性肺疾病是以气道发生气流持续受限为特征的慢性炎症性疾病,在呼吸性疾病中属于多发病,并由于肺功能不断下降,患者的生活质量也随之下降,该病又因反复发病、迁延难愈极易引发致死与致残,给患者及其家庭造成严重影响<sup>[1]</sup>。该病病因十分复杂,目前多数学者认为其发生与遗传因素、有害气体、颗粒及感染等有关,致使肺部及气道异常反应,最终导致肺部引起阻塞性通气功能障碍<sup>[2]</sup>。乌美溴铵维兰特罗是一种长效的、可逆的胆碱能受体拮抗剂,并对气道痉挛、腺体分泌、迷走神经兴奋产生抑制,扩张支气管<sup>[3]</sup>。阿奇霉素具有良好的组织渗透性,明显减少肺部炎症因子的合成,抑制炎症反应,临床效果较好<sup>[4]</sup>。为此,本研究目的是探讨乌美溴铵维兰特罗联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2019年3月—2021年3月在汉中市中心医院治疗的118例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者为研究对象,其中男性58例,女性60例;年龄41~78岁,平均年龄(59.52±1.43)岁;病程4~11年,平均病程(7.53±1.24)年。

纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊断标准》<sup>[5]</sup>诊断标准;(2)就诊期间未合并其他慢性疾病,生命体征较为良好;(3)均经过患者本人及家属同意,并签订知情同意书。排除标准:(1)心肝肾等脏器严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)患有免疫性疾病及血液性疾病者;(4)精神性疾病。

### 1.2 药物

阿奇霉素片由上海信宜天平药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号201810009、202009007。乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂由 Glaxo Operations UK Ltd 生产,规格乌美溴铵(以乌美铵计)62.5 μg 与三苯乙酸维兰特罗(以维兰特罗计)25 μg,产品批号201809016、202006028。

### 1.3 分组及治疗方法

根据随机数字法将118例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者分为对照组(59例)和治疗组(59例),

其中对照组患者男31例,女28例;年龄41~75岁,平均年龄(58.44±1.13)岁;病程4~9年,平均病程(6.55±1.63)年。治疗组患者男性27例,女性32例;年龄43~78岁,平均年龄(60.53±1.26)岁;病程5.5~11年,平均病程(8.25±1.51)年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服阿奇霉素片,第1天服用0.5 g,第2~7天服用0.25 g,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上吸入乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂,1掀/次,1次/d。两组患者连续治疗7 d,并观察其治疗效果情况。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效:临床出现的咳嗽、咳痰、气短、乏力等症状基本消失,肺功能指标恢复正常;有效:临床出现的咳嗽、咳痰、气短、乏力等症状有所好转,肺功能指标趋向正常;无效:临床症状及肺功能未见好转。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状缓解时间** 使用两种药物治疗期间,嘱患者家属观察出现的咳嗽、咳痰、气短、乏力等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

**1.5.2 肺功能指标** 所有患者均在治疗前后应用肺功能检测仪测定第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的比值(FEV1/FVC)。

**1.5.3 炎症因子水平** 治疗前后嘱患者在清晨抽取静脉血5 mL,使用离心机(半径9 cm)转速3 000 r/min,离心10 min,分离出上清液,血清保存-50 ℃冰箱中待检,并采用酶联免疫吸附法(EILSA)检测白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1β、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,严格按照EILSA试剂盒说明操作。

### 1.6 不良反应

嘱患者及家属观察服用药物期间发生的恶心呕吐、腹痛、消化不良、皮疹等不良反应情况,并告知医生进行统计分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行相关数据处理分析, 计数资料以百分比表示, 并运用  $\chi^2$  检验进行比较分析, 计量数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用  $t$  检验进行比较分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组总有效率为 83.05%, 其中显效 33 例, 有效 16 例, 无效 10 例; 治疗组患者总有效率 98.31%, 其中显效 49 例, 有效 9 例, 无效 1 例, 治疗组患者总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组临床咳嗽、咳痰、气短、乏力缓解时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	33	16	10	83.05
治疗	59	49	9	1	98.31*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on relief time of clinical symptom between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	咳嗽缓解时间/d	咳痰缓解时间/d	气短缓解时间/d	乏力缓解时间/d
对照	59	4.75 $\pm$ 0.63	5.24 $\pm$ 1.27	3.75 $\pm$ 0.64	4.14 $\pm$ 0.33
治疗	59	2.33 $\pm$ 0.81*	3.36 $\pm$ 1.15*	1.66 $\pm$ 0.52*	2.87 $\pm$ 0.63*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FVC/L	FEV1/FVC/%
对照	59	治疗前	1.51 $\pm$ 0.32	2.44 $\pm$ 0.37	61.29 $\pm$ 4.26
		治疗后	1.72 $\pm$ 0.47*	3.07 $\pm$ 0.51*	65.15 $\pm$ 3.26*
治疗	59	治疗前	1.50 $\pm$ 0.41	2.51 $\pm$ 0.26	61.33 $\pm$ 4.37
		治疗后	2.36 $\pm$ 0.63* $\blacktriangle$	4.12 $\pm$ 0.71* $\blacktriangle$	72.41 $\pm$ 5.28* $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )	TNF-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照	59	治疗前	221.52 $\pm$ 15.21	524.14 $\pm$ 31.45	281.53 $\pm$ 13.27	462.27 $\pm$ 20.16
		治疗后	189.67 $\pm$ 13.44*	437.18 $\pm$ 18.42*	179.55 $\pm$ 12.86*	319.48 $\pm$ 18.36*
治疗	59	治疗前	220.63 $\pm$ 16.32	525.05 $\pm$ 31.66	281.49 $\pm$ 14.21	463.19 $\pm$ 19.22
		治疗后	137.38 $\pm$ 12.75* $\blacktriangle$	385.29 $\pm$ 16.35* $\blacktriangle$	126.47 $\pm$ 11.22* $\blacktriangle$	203.17 $\pm$ 13.29* $\blacktriangle$

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

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

## 2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间, 对照组患者恶心呕吐 3 例, 腹痛 1 例, 消化不良 2 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为

13.56%; 治疗组患者恶心呕吐 1 例, 腹痛 1 例, 消化不良 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 6.78%, 显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹痛/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	59	3	1	2	2	13.56
治疗	59	1	1	1	1	6.78*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种能够预防和治疗的比较常见的疾病, 其特征是肺部与支气管长期发生慢性呼吸炎症及气流受限, 导致气道与肺泡发生异常, 而引发一系列相关症状<sup>[7]</sup>。近年来, 由于环境大气污染及工作、生活、饮食不规律等原因, 易诱发气道慢性炎症的发生, 引起肺部、小气道、纤维组织结构发生改变, 并造成气道炎症及狭窄的产生, 最终导致不完全可逆性阻塞性气流受限, 以致发生率趋于上升, 呈年轻化趋势<sup>[8-9]</sup>。其发病机制是气道黏液分泌过多, 从而引发慢阻肺患者气流阻塞、肺功能快速下降, 发生低氧血症, 可导致肺脏功能系统产生损伤<sup>[10]</sup>。阿奇霉素属于第 2 代大环内酯类抗生素, 通过阻碍细菌转肽过程, 进而抑制细菌蛋白质的合成, 进入人体后能够迅速被吸收<sup>[11]</sup>, 抗菌谱更广, 能有效减轻患者的肺部感染状况, 改善患者的肺部功能, 促进患者预后恢复<sup>[12]</sup>。乌美溴铵维兰特罗能与支气管平滑肌细胞膜上的  $\beta_2$  肾上腺素能受体可逆性结合, 松弛气道平滑肌、增强纤毛运动、增加粘液分泌、减少乙酰胆碱释放、抑制炎症介质的释放等, 发挥扩张各级支气管<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组患者总有效率高于对照组; 治疗组临床咳嗽、咳痰、气短、乏力等症状缓解时间均早于对照组。表明乌美溴铵维兰特罗与阿奇霉素联合治疗疗效显著, 临床症状缓解较快的优点。本研究显示, 治疗组患者治疗后的 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标均高于对照组。结果表明, 乌美溴铵维兰特罗与阿奇霉素联用, 能够极大地缓解肺部功能状态, 改善患者的咳嗽、气短等症状。本研究显示, 治疗组患者治疗后的血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平均低于对照组。结果表明, 乌美溴铵维兰特罗与阿奇霉素联合治疗, 能

有效降低肺部炎症反应, 改善肺部通气状态<sup>[14]</sup>。其中 IL-8 是细胞趋化因子, 能趋化中性粒细胞聚集于气道黏膜及肺组织, 使细胞膜脂质过氧化而被破坏, 增高呼吸膜的通透性, 发生炎症反应, 破坏气管及肺结构, 损伤肺组织<sup>[15]</sup>。IL-6 水平升高能促进淋巴细胞分化, 可诱导全身炎症反应, 并加快 C 反应蛋白的释放, 从而增加慢性阻塞性肺疾病的发展<sup>[16]</sup>。IL-1 $\beta$  水平升高能够激活巨噬细胞, 引起对肺部发生浸润, 从而诱发肺部炎症, 并加重肺部气流受限, 使病情加重<sup>[17]</sup>。

综上所述, 乌美溴铵维兰特罗与阿奇霉素联合治疗效果确切, 可有效改善临床症状, 能降低炎症反应及恢复肺功能状态, 有重要的临床应用价值, 值得借鉴与推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 郝伟欣. 慢性阻塞性肺疾病 [J]. 中国全科医学, 2004, 14(3): 172-174.
- [2] 王曾礼. 更新对慢性阻塞性肺疾病认识的概念 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 16(6): 401-402.
- [3] 贺莹, 杨媛, 何婷, 等. 乌美溴铵/维兰特罗在慢性阻塞性肺疾病治疗的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 788-791.
- [4] 鲁忠铤. 阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察及对患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国基层医药, 2013, 20(18): 2791-2793.
- [5] 张兆辉. 慢性阻塞性肺疾病诊断标准 [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(1): 10-12.
- [6] 李羲. 慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病 [M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2008: 72-75.
- [7] 高扬, 张媛. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 主要危险因素的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(8): 31-33.

- [8] 朱宝玉, 陈光瑾, 郭 仓, 等. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 呼吸监测与临床 [J]. 医学综述, 1999, 11(8): 17-18.
- [9] 石 磊, 田 媛. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的膈肌适应和损伤改变 [J]. 复旦学报: 医学版, 2014, 41(2): 269-273.
- [10] 伍 青, 郭爱敏. 慢性阻塞性肺疾病患者呼吸困难信念的相关概念及测量 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(4): 454-459.
- [11] 黄招兰, 杨贵丽, 王惠玲, 等. 小剂量阿奇霉素治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期老年患者肺功能和炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 11(1): 135-136.
- [12] 夏扣平, 周英勇. 胸腺肽注射液联合阿奇霉素治疗老年慢性阻塞性肺疾病继发肺部感染的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2017, 21(19): 145-147.
- [13] 李嘉琪, 张海霞, 陈杏凯. 等. 糠酸氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗三联粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(12): 120-125.
- [14] 李 宏, 阳 甜, 杨 岚. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染血清炎性因子变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 11(1): 17-18.
- [15] 王晓青. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-8、IL-10、 $\alpha$ -HBDH、CRP 及 NO 水平的变化 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 16(12): 1262-1263.
- [16] 王 燕, 阎 欢, 王宪法, 等. 慢性阻塞性肺病血清 IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  的作用及意义 [J]. 天津医药, 2003, 31(9): 576-578.
- [17] 侯 嘉, 马伟荣, 刘 洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织和血清 HMGB1 的表达及与 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 21(18): 5064-5066.

[责任编辑 金玉洁]