

茛达特罗格隆溴铵联合羧甲司坦治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究

华彩红¹, 陈洁²

1. 上海中医药大学附属曙光医院 药房, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属曙光医院 急诊内科, 上海 201203

摘要: **目的** 探讨茛达特罗格隆溴铵联合羧甲司坦治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月在上海中医药大学附属曙光医院治疗的 182 例老年慢性阻塞性肺疾病患者, 根据随机数字表法分为对照组 (91 例) 和治疗组 (91 例)。对照组患者口服羧甲司坦片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组的基础上吸入茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂, 1 粒/次, 1 次/d。两组患者治疗 10 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、动脉血气、肺功能, 血清炎症因子白细胞介素-18 (IL-18)、白细胞介素-32 (IL-32)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和高迁移率蛋白 (HMGB1) 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 (98.91% vs 87.91%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状好转时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组动脉血氧分压 (pO_2)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的比值 (FEV₁/FVC) 均明显高于对照组, 而二氧化碳分压 (pCO_2) 明显低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组动脉血气、肺功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-18、IL-32、TNF- α 、HMGB1 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率明显低于对照组 (4.39% vs 10.99%, $P < 0.05$)。**结论** 羧甲司坦联合茛达特罗格隆溴铵治疗老年慢性阻塞性肺疾病效果显著, 临床症状缓解较快, 能有效改善动脉血氧及肺功能状态, 降低炎症反应, 不良反应较小。

关键词: 羧甲司坦; 茛达特罗格隆溴铵; 老年慢性阻塞性肺疾病; 高迁移率蛋白; 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)12-2606-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.028

Clinical study on indacaterol combined with carbocysteine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly

HUA Cai-hong¹, CHEN Jie²

1. Department of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Emergency Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical study of indacaterol combined with carbocysteine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. **Methods** Elderly patients (182 cases) with chronic obstructive pulmonary disease in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from October 2018 to October 2020 were randomly divided into control (91 cases) and treatment (91 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Carbocysteine Tablets, 2 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Powder for inhalation, 1 grain/time, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the arterial blood gas, the lung function, the levels of serum inflammatory factor IL-18, IL-32, TNF- α , and HMGB1, adverse drug reactions 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 (98.91% vs 87.91%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 , FEV₁ and FEV₁/FVC in two groups were significantly higher than those in control group, while pCO_2 was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of

收稿日期: 2021-06-07

作者简介: 华彩红, 女, 本科学历, 主管药师。E-mail: Hch8507@163.com

arterial blood gas and lung function indexes in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-18, IL-32, TNF- α and HMGB1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was significantly lower than that in the control group (4.39% vs 10.99%, $P < 0.05$). **Conclusion** The effect of indacaterol combined with carbocysteine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly is remarkable, the clinical symptoms are relieved quickly, the combination can effectively improve the arterial oxygen and pulmonary function, reduce the inflammatory reaction, and the adverse reaction is less.

Key words: Carbocysteine Tablets; Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Powder for inhalation; elderly chronic obstructive pulmonary disease; HMGB1; FEV1

慢性阻塞性肺疾病属于慢性呼吸系统性疾病的一种,其特征为持续性不完全可逆的气流受限,并呈进行性发展^[1]。随着年龄的增长,慢性阻塞性肺疾病的发病率逐渐升高,多以超过60岁老年人的患病率居多,临床多表现为呼吸困难加重、咳嗽、痰液粘稠、乏力等症状^[2]。严重者可引发心衰、心肌缺血、外周动脉硬化多种疾病的发生,对患者的身心健康与生活质量产生严重影响^[3]。目前临床上以药物治疗为主,可缓解或消除患者症状、减轻疾病严重程度,以改善患者健康状态^[4]。羧甲司坦具有明显抗炎、抑制炎症反应,减轻氧自由基对肺组织损伤等作用,能明显缓解气喘、气促等症状,减少急性症状发作次数^[5]。茛达特罗格隆溴铵是一种吸入抗胆碱能药物,可以抑制乙酰胆碱释放,进而抑制支气管收缩^[6]。为此,本研究目的是探讨茛达特罗格隆溴铵联合羧甲司坦治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2018年10月—2020年10月在上海中医药大学附属曙光医院住院治疗的182例老年慢性阻塞性肺疾病患者为研究对象,其中男性104例,女性78例;年龄60~84岁,平均年龄(72.13±1.52)岁;病程5~10年,平均病程(7.51±1.44)年。

纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2021年修订版)修订历程及思考》^[7]诊断标准;(2)经影像学X线片检查诊断为慢性阻塞性肺疾病者;(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)药物过敏史者;(2)自身患有肝肾功能等脏器功能严重衰退者;(3)合并其他严重疾病者;(4)患有免疫性疾病及血液性疾病者;(5)精神性疾病。

1.2 药物

茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂由Siegfried Barbera, S.L.生产,规格110 μg:50 μg,产品批号

201709021、201911017。羧甲司坦片由特一药业集团股份有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号201711026、201908011。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法将182例慢性阻塞性肺疾病患者分为对照组(91例)和治疗组(91例),其中对照组男性53例,女性38例;年龄60~81岁,平均年龄(70.54±1.16)岁;病程5~8年,平均病程(6.25±1.41)年。治疗组患者男性51例,女性40例;年龄62~84岁,平均年龄(73.12±1.62)岁;病程6~10年,平均病程(8.11±1.63)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。

对照组患者口服羧甲司坦片,2片/次,3次/d。治疗组患者在对照组的基础上吸入茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂,1粒/次,1次/d。两组患者连续服用药物10 d,并观察其治疗效果情况。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:患者临床症状(咳嗽、咳痰等)明显缓解,症状缓解程度≥9成;有效:患者临床症状(咳嗽、咳痰等)恢复有所好转,咳嗽、咳痰等症状好转程度≥6成;无效:临床症状未见改变,有甚者病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间情况 使用2种药物治疗期间,嘱患者及家属观察临床出现的咳嗽、呼吸困难、口唇紫绀、咳痰等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同1名医师进行分析。

1.5.2 动脉血气分析及肺功能指标 所有患者均在治疗前后使用康立BG-800型动脉血气分析仪进行血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)指标测定,并在同一时段使用麦邦MSA99型肺功能检测仪进行第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的比值(FEV1/FVC)指标测定。

1.5.3 血清炎症因子 患者在治疗前后的清晨空腹

抽取肘部静脉血 5 mL, 使用博科 BK-TDZ5 型离心机进行离心 10 min, 分离出血清, 并保存在 -60 °C 的冰箱中待检, 采用酶联免疫吸附法进行白细胞介素-18 (IL-18)、白细胞介素-32 (IL-32)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率蛋白 (HMGB1) 指标测定, 严格按照默克 EILSA 试剂盒说明书操作。

1.6 不良反应观察

治疗期间, 记录患者机体所发生的一系列症状 (恶心、胃部不适、头痛、皮疹等) 不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理研究数据, 计数资料采用 n 或率表示, 行 χ^2 检验进行比较分析; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者总有效率为 87.91%, 其中显效 58 例, 有效 22 例, 无效 11 例; 治疗组患者总有效率为 98.91%, 其中显效 77 例, 有效 13 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 两组患者临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组临床症状中咳嗽、呼吸困难、口唇紫绀、咳痰缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组动脉血气、肺功能比较

治疗后, 两组的 pO_2 、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 明显升高, 而 pCO_2 明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 pO_2 、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 高于对照组, pCO_2 指标低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-18、IL-32、TNF- α 、HMGB1 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清炎症因子 IL-18、IL-32、TNF- α 、HMGB1 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

对照组出现恶心 3 例, 胃部不适 3 例, 头痛 2 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 10.99%; 治疗组患者出现恶心呕吐 1 例, 胃部不适 1 例, 头痛 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 4.39%, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	91	58	22	11	87.91
治疗	91	77	13	1	98.91*

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 improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	咳嗽缓解时间/d	呼吸困难缓解时间/d	口唇紫绀缓解时间/d	咳痰缓解时间/d
对照	91	4.51 ± 2.76	5.71 ± 2.26	3.61 ± 2.58	4.69 ± 2.31
治疗	91	$1.78 \pm 1.41^*$	$3.22 \pm 1.78^*$	$2.34 \pm 1.52^*$	$3.13 \pm 1.26^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组动脉血气、肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on arterial blood gas and lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	观察时间	pO_2 /mm Hg	pCO_2 /mm Hg	FEV_1 /L	FEV_1/FVC /%
对照	91	治疗前	79.68 ± 7.41	49.16 ± 5.34	60.31 ± 9.35	62.31 ± 2.71
		治疗后	$84.24 \pm 6.37^*$	$39.76 \pm 3.52^*$	$71.68 \pm 8.47^*$	$63.15 \pm 3.16^*$
治疗	91	治疗前	79.54 ± 8.15	49.11 ± 4.62	60.42 ± 7.69	62.43 ± 2.17
		治疗后	$93.45 \pm 12.11^{*\Delta}$	$27.53 \pm 2.87^{*\Delta}$	$83.64 \pm 4.63^{*\Delta}$	$67.22 \pm 5.28^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

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-18/(pg·mL ⁻¹)	IL-32/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	HMGB1/(pg·mL ⁻¹)
对照	91	治疗前	41.52 $\pm$ 6.24	40.32 $\pm$ 3.26	43.89 $\pm$ 6.14	104.53 $\pm$ 14.25
		治疗后	29.56 $\pm$ 4.27*	26.47 $\pm$ 2.55*	32.41 $\pm$ 5.22*	86.47 $\pm$ 8.51*
治疗	91	治疗前	41.49 $\pm$ 6.51	40.45 $\pm$ 2.75	43.92 $\pm$ 6.05	106.23 $\pm$ 13.15
		治疗后	18.33 $\pm$ 3.16* [▲]	13.22 $\pm$ 1.86* [▲]	19.75 $\pm$ 3.12* [▲]	45.37 $\pm$ 7.38* [▲]

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

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/例	胃部不适/例	头痛/例	皮疹/例	发生率/%
对照	91	3	3	2	2	10.99
治疗	91	1	1	1	1	4.39*

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以气道慢性炎症为特征的常见肺部疾病,由多种原因引起的气道与肺部异常,导致其炎症介质释放入血液,并通过循环系统引发全身系统性炎症反应^[9]。尤其是老年患者在慢性阻塞性肺疾病急性发作期内病情发展迅速,咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状加重,严重威胁患者生命健康^[10]。已有研究显示,慢性阻塞性肺疾病与年龄增长呈正相关,并与老年患者的血中 pO_2 、 pCO_2 含量高低相关^[11]。羧司坦属于黏液调节剂,对支气管腺体分泌具有较强调节,增加低黏唾液黏蛋白的分泌,减少高黏岩藻黏蛋白的产生,从而降低痰的黏稠度,使黏性分泌液容易咳出^[12]。茛达特罗格隆溴铵是一种含有两种支气管扩张剂的新型复方制剂,起效快,效果持久,不仅能抵抗成纤维细胞浸润和抗炎作用,还能抑制支气管黏液分泌^[13];同时可以减少气流受限,改善肺氧合功能,增加有效肺泡通气量,促进患者生活质量改善^[14]。

本研究显示,治疗组患者总有效率高于对照组;治疗组临床症状中咳嗽、呼吸困难、口唇紫绀、咳痰等症状好转时间均早于对照组。表明羧甲司坦与茛达特罗格隆溴铵联合治疗疗效确切,症状缓解明显,对患者的恢复起到有效的作用^[15]。本研究显示,治疗组治疗后的 pO_2 、FEV₁、FEV₁/FVC 指标均高于对照组;治疗后治疗组的 pCO_2 指标均低于对照组。表明羧甲司坦与茛达特罗格隆溴铵联合使用,

能有效改善动脉血氧含量及肺部呼吸功能状态,并增强机体抗病的能力^[16]。本研究显示,治疗组患者治疗后血清炎症因子 IL-18、IL-32、TNF- α 、HMGB1 水平均低于对照组。表明羧甲司坦与茛达特罗格隆溴铵联合治疗,能有效降低肺部炎症反应状态,并能增加肺部含氧量及呼吸功能情况^[17]。其中 IL-18 是一种由单核巨噬细胞分泌的前炎症细胞因子,能诱导产生炎症早期细胞因子,最终导致气道炎症迁延不愈^[18]。IL-32 是一种高表达炎症性细胞因子,能参与慢性阻塞性肺病患者急性加重时的炎症反应情况^[19]。TNF- α 具有多种生物特性,能够释放其他炎症介质,参与炎症反应的发展全过程,其水平升高会加重炎症反应程度^[20]。HMGB1 属于晚期炎症因子,其一旦分泌至细胞外可发挥强效促炎作用,内毒素等多种炎症介质可刺激 HMGB1 合成释放,并引发全身炎症反应^[21]。

综上所述,羧甲司坦与茛达特罗格隆溴铵联合治疗效果显著,临床症状缓解较快,能有效改善动脉血氧及肺功能状态,降低炎症反应,药物不良反应较小,值得临床借鉴于推广。

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] 李艳玲, 李佳林, 魏云英, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者症状群分析 [J]. 广东医学, 2014, 35(20): 3238-

- 3241.
- [3] 丁艳苓, 姚婉贞. 呼吸困难是慢性阻塞性肺疾病的主要症状 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(2): 149-151.
- [4] 焦 扬, 傅开龙, 孙海燕, 等. 慢性阻塞性肺病常见症状及证候调查 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(7): 497-501.
- [5] 冯志军, 滕 伟. 羧甲司坦片治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(7): 697-698.
- [6] 周 媛, 阎爱荣. 茛达特罗/格隆溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的成本-效果分析 [J]. 医药导报, 2021, 40(1): 119-124.
- [7] 梁振宇, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2021年修订版) 修订历程及思考 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 165-166.
- [8] 倪子俞. 慢性阻塞性肺疾病与慢性肺源性心脏病 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 85-88.
- [9] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017 GOLD 报告) 解读 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 12(1): 6-17.
- [10] 何海瑞, 余 蓉. 呼吸肌功能锻炼对慢性阻塞性肺疾病康复期患者临床症状及肺功能的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(1): 147-148.
- [11] 李艳玲, 陈 露, 石丽娜, 等. 慢性阻塞性肺疾病症状群对老年患者功能状态的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(21): 3319-3322.
- [12] 杜明辉, 孟玉红, 魏 建. 羧甲司坦对老年慢性阻塞性肺疾病患者运动耐力的影响 [J]. 广东医学, 2010, 11(10): 1346-1347.
- [13] 朱 江. 体质指数对茛达特罗格隆溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病效果的影响探析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(33): 43-44.
- [14] 谢展鸿, 高 怡, 关伟杰. 茛达特罗治疗极重度慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及安全性观察 [J]. 实用医学杂志, 2014, 16(11): 1804-1805.
- [15] 杨东文, 樊少华. 噻托溴铵联合茛达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的效果及对患者肺功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(12): 41-43.
- [16] 马五林, 袁晓梅. 慢性阻塞性肺疾病并发肺纤维化患者动脉血气及肺功能特点分析 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 11(9): 783-785.
- [17] 李 宏, 阳 甜, 杨 岚. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染血清炎症因子变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 11(1): 17-18.
- [18] 魏 凯, 周影娜. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 IL-18 水平 [J]. 贵阳医学院学报, 2009, 15(12): 117-118.
- [19] 阎红娥, 张 尧, 鲍文华, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-32, 8-iso-PGF 2α 的变化及意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37(2): 6-8.
- [20] 曲敬祥. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-8 和 TNF- α 测定的临床意义 [J]. 山东医药, 2007, 31(12): 43-45.
- [21] 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- α 和 IL-1 β 的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 23(18): 5064-5066.

[责任编辑 金玉洁]