

班布特罗联合噻托溴铵粉治疗慢性阻塞性肺气肿的临床研究

刘艳辉, 李洪荣, 范永会, 段 玲, 王志刚

平煤神马医疗集团总医院 重症医学科, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 探讨班布特罗联合噻托溴铵粉治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效。**方法** 以2017年6月—2018年6月在平煤神马医疗集团总医院进行治疗的100例慢性阻塞性肺气肿患者为研究对象,根据住院号的先后分为对照组(50例)和治疗组(50例)。对照组用吸入器吸入噻托溴铵粉吸入剂,18 μg /次,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服盐酸班布特罗片,初始10 mg/次,1次/d,根据临床效果,在用药1~2周后可增加到20 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组的肺功能、血气指标、血清学指标、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分和慢性阻塞性肺疾病(CAT)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为80.00%、96.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的一秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)和 FEV_1/FVC 水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组肺功能指标水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的动脉血氧分压($p\text{O}_2$)、血氧饱和度(SaO_2)显著升高,二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组的血气指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清白细胞介素-4(IL-4)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、人分泌型卷曲相关蛋白-1(SFRP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管黏附蛋白-1(VAP-1)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清学指标均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的SGRQ评分显著降低,CAT评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组SGRQ评分、CAT评分均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 班布特罗联合噻托溴铵粉治疗慢性阻塞性肺气肿疗效显著,能够有效改善患者肺功能,促进机体炎症因子水平降低,提高患者生活质量,具有一定临床推广应用价值。**关键词:** 盐酸班布特罗片;噻托溴铵粉吸入剂;慢性阻塞性肺气肿;肺功能;血气指标;血清学指标;SGRQ评分;CAT评分
中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1374-05
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.023

Clinical study on bambuterol combined with tiotropium bromide in treatment of chronic obstructive pulmonary emphysema

LIU Yan-hui, LI Hong-rong, FAN Yong-hui, DUAN Ling, WANG Zhi-gang

Department of Critical Care Medicine, Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bambuterol hydrochloride tablets combined with tiotropium bromide in treatment of chronic obstructive pulmonary emphysema. **Methods** Patients (100 cases) with chronic obstructive pulmonary emphysema treated in Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital from June 2017 to June 2018 were divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases) according to the number of hospitalization. The patients in the control group were inhaled Tiotropium Bromide Powder for inhalation with inhaler suction, 18 μg /time, once daily. The patients in the treatment group were administered with Bambuterol Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, once daily. The dosage was added to 20 mg/time, once daily, according to the clinical efficacy. The patients in two groups were treated for two weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and lung function, blood gas indexes, serological indicator, SGRQ score, and CAT score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 96.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV_1 , FVC, and FEV_1/FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment the lung function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the

收稿日期: 2019-03-22

作者简介: 刘艳辉, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为重症医学。E-mail: 15836906357@163.com

control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 and SaO_2 in the two groups were significantly increased, but pCO_2 was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And after treatment the blood gas indexes in the treatment group were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-4, TGF- β 1, SFRP-1, TNF- α , MMP-9, and VAP-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment the serological indicator in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SGRQ score in the two groups was significantly decreased, but CAT score was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And after treatment SGRQ score and CAT score in the treatment group were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bambuterol combined with tiotropium bromide has a good clinical efficacy in treatment of chronic obstructive pulmonary emphysema, and can effectively improve the lung function of patients, promote the reduction of inflammatory factors in the body, improve the quality of life of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Bambuterol Hydrochloride Tablets; Tiotropium Bromide Powder for inhalation; chronic obstructive pulmonary; lung function; blood gas indexes; serological indicator; SGRQ score; and CAT score

慢性阻塞性肺气肿是由多种因素所致终末细支气管远端气道弹性减退、过度膨胀、充气及肺容量增大的一种疾病,并伴有不同程度气道壁的破坏^[1]。若治疗不及时可导致呼吸衰竭、心力衰竭及肺源性心脏病等严重并发症,对患者生命健康有着严重影响。噻托溴铵可竞争性可逆性的抑制 M3 受体,使得平滑肌松弛^[2]。班布特罗为 β_2 肾上腺素能受体激动剂,在体内可转化成特布他林,对支气管平滑肌有着舒张作用^[3]。因此,本研究对慢性阻塞性肺气肿患者采用盐酸班布特罗片联合噻托溴铵粉吸入剂进行治疗,获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以 2017 年 6 月—2018 年 6 月在平煤神马医疗集团总医院进行治疗的 100 例慢性阻塞性肺气肿患者为研究对象,其中男 52 例,女 48 例;年龄 54~68 岁,平均年龄 (63.52 ± 1.37) 岁;病程 5~18 年,平均病程 (9.76 ± 1.25) 年。入组者均符合慢性阻塞性肺气肿的诊断标准^[4]。排除标准:(1) 对研究药物过敏者;(2) 伴精神疾病者;(3) 正在接受其他方案治疗者;(4) 伴肥厚性心肌病者;(5) 伴严重肝肾功能不全者;(6) 伴有哮喘、肺结核、肺部肿瘤者;(7) 伴有全身严重感染者;(8) 伴有自身免疫性疾病;(9) 中途退出治疗者;(10) 没有取得知情同意者。

1.2 药物

噻托溴铵粉吸入剂由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 生产,规格 18 μ g/粒,产品批号 170503;盐酸班布特罗片由阿斯利康药业(中国)

有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 170409。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据住院号的先后分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)。对照组男 27 例,女 23 例;年龄 54~67 岁,平均年龄 (63.43 ± 1.26) 岁;病程 5~18 年,平均病程 (9.58 ± 1.14) 年。治疗组男 25 例,女 25 例;年龄 54~68 岁,平均年龄 (63.67 ± 1.45) 岁;病程 5~18 年,平均病程 (9.85 ± 1.37) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予吸氧、休息、抗感染、化痰等常规处置。对照组用吸入器吸入噻托溴铵粉吸入剂,18 μ g/次,1 次/d;治疗组在对照组的基础上口服盐酸班布特罗片,初始 10 mg/次,1 次/d,根据临床效果,在用药 1~2 周后可增加到 20 mg/次,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效:经治疗患者咳嗽、咳痰、发绀及呼吸费力等相关症状均显著改善,肺部啰音消失,动脉血气分析指标正常;有效:经治疗患者咳嗽、咳痰、发绀及呼吸费力等相关症状均有所改善,肺部啰音较前好转,动脉血气分析指标也好转;无效:没达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能指标 使用肺功能检测仪检测患者治疗前后的肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV1)、第一秒用力呼气容积/最大肺活量(FEV1/FVC)。

1.5.2 血气指标 采用 GEM 3000 血气分析仪对

两组患者治疗前后动脉血气指标,包括氧分压(pO_2)、血氧饱和度(SaO_2)及二氧化碳分压(pCO_2)进行比较。

1.5.3 血清学指标 白细胞介素-4(IL-4)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、人分泌型卷曲相关蛋白-1(SFRP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管黏附蛋白-1(VAP-1)水平采用ELISA检测,检测试剂盒均购自北京方程生物科技有限公司。

1.5.4 相关评分 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分:该问卷共包括症状、日常活动能力和疾病影响3个维度,共50个评分项,总分为100分,分值越高说明患者生活质量越差^[6]。慢性阻塞性肺疾病(CAT)评分:内容包括咳嗽、咳痰、胸闷、爬坡或上一层楼梯的感觉、家务活动、离家外出的信心程度、睡眠、精力8个问题,患者根据自身情况自行完成各项目评分,每项0~5分,总分40分,0~10分为轻微影响,11~20分为中等影响,21~30分为严重影响,31~40分为非常严重影响^[7]。

1.6 不良反应

对药物相关的震颤、口干、心悸、声音嘶哑、头痛、强直性肌肉痉挛等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,肺功能、动脉血气指标、SGRQ评分、CAT评分,血清IL-4、TGF- β 1、SFRP-1、TNF- α 、MMP-9、VAP-1水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较

进行 t 检验,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效26例,有效14例,无效10例,总有效率为80.00%;治疗组显效37例,有效11例,无效2例,总有效率为96.00%,两组患者总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后,两组FEV1、FVC、FEV1/FVC均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的肺功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血气指标比较

治疗后,两组患者的 pO_2 、 SaO_2 水平显著升高, pCO_2 水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组血气指标均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清IL-4、TGF- β 1、SFRP-1、TNF- α 、MMP-9、VAP-1水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清学指标均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	26	14	10	80.00
治疗	50	37	11	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FVC/L	FEV1/FVC/%
对照	50	治疗前	0.94 $\pm$ 0.25	1.75 $\pm$ 0.37	53.71 $\pm$ 6.87
		治疗后	1.23 $\pm$ 0.32*	2.24 $\pm$ 0.41*	58.83 $\pm$ 8.46*
治疗	50	治疗前	0.92 $\pm$ 0.23	1.73 $\pm$ 0.35	53.48 $\pm$ 6.82
		治疗后	1.75 $\pm$ 0.37*▲	2.48 $\pm$ 0.43*▲	70.56 $\pm$ 8.65*▲

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 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	pO ₂ /mmHg	SaO ₂ /%	pCO ₂
对照	50	治疗前	50.32 ± 8.78	91.25 ± 2.42	54.81 ± 7.67
		治疗后	64.37 ± 9.36*	94.16 ± 3.12*	46.37 ± 6.53*
治疗	50	治疗前	50.36 ± 8.74	91.27 ± 2.46	54.76 ± 7.62
		治疗后	76.82 ± 9.45*▲	97.35 ± 3.18*▲	34.23 ± 6.45*▲

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

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

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	IL-4/(ng L ⁻¹)	TGF-β1/(ng mL ⁻¹)	SFRP-1/(ng L ⁻¹)	TNF-α/(pg mL ⁻¹)	MMP-9/(ng mL ⁻¹)	VAP-1/(ng L ⁻¹)
对照	治疗前	62.89 ± 2.26	193.72 ± 34.42	94.95 ± 9.21	59.56 ± 8.47	112.89 ± 13.38	1 052.76 ± 76.39
	治疗后	53.36 ± 1.43*	167.48 ± 15.43*	76.24 ± 7.59*	23.27 ± 3.66*	69.37 ± 6.53*	872.54 ± 34.63*
治疗	治疗前	62.87 ± 2.23	193.67 ± 34.38	94.97 ± 9.23	59.58 ± 8.45	112.87 ± 13.36	1 052.74 ± 76.37
	治疗后	45.52 ± 1.37*▲	147.53 ± 15.27*▲	61.33 ± 7.47*▲	15.37 ± 3.53*▲	50.76 ± 6.42*▲	645.83 ± 34.58*▲

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 SGRQ 评分、CAT 评分比较

治疗后,两组患者的 SGRQ 评分显著降低,CAT 评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 SGRQ 评分、CAT 评分均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表5。

表5 两组 SGRQ 评分、CAT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on SGRQ score and CAT score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SGRQ 评分	CAT 评分
对照	50	治疗前	0.94 ± 0.25	1.75 ± 0.37
		治疗后	1.23 ± 0.32*	2.24 ± 0.41*
治疗	50	治疗前	0.92 ± 0.23	1.73 ± 0.35
		治疗后	1.75 ± 0.37*▲	2.48 ± 0.43*▲

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 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性阻塞性肺气肿是指呼吸细支气管以远的末梢肺组织因残气量增多而持久性扩张,伴有肺泡间隔破坏,以致肺组织弹性减弱,容积增大的一种病理状态^[1]。临床主要以呼吸困难为主要表现,当合

并感染,可发生缺氧和酸中毒等情况,严重影响患者生命健康。

噻托溴铵为抗胆碱能药物,其与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体相互结合,其可抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱的胆碱,发挥舒张支气管作用,还可竞争性可逆性的抑制 M3 受体,使得平滑肌松弛^[2]。班布特罗为 β₂ 肾上腺素能受体激动剂,在体内可转化成特布他林,对支气管平滑肌有着舒张的作用^[3]。因此,本研究对慢性阻塞性肺气肿患者采用盐酸班布特罗片联合噻托溴铵粉吸入剂治疗,获得了满意效果。

慢性阻塞性肺气肿的发生与发展炎症因子在其中发挥重要作用。IL-4 为促炎因子的一种,有着加重炎症反应的作用^[8]。在慢性阻塞性肺疾病气道炎症中相关炎症因子可破坏气道上皮细胞完整性,降低 E 钙黏着蛋白表达,进而促进 TGF-β1 分泌增加,促使气道上皮细胞遭到破坏^[9]。研究显示 Wnt/Frizzled 信号通路在炎症反应过程中有着重要作用,而 SFRP-1 为分泌型卷曲相关蛋白家族的一员,为 Wnt/Frizzled 信号的拮抗剂,对白细胞活化及细胞因子的生产有着抑制作用,在修复肺损伤中有着重要作用^[10]。TNF-α 是一种促炎因子,在机体发生炎症反应的启动因子^[11]。MMP-9 对细胞外基质有着降解作用,同气道炎症反应有着密切关系,其可降解细胞

外基质中蛋白成分,促使肺泡基质破坏,增加气道重塑^[12]。VAP-1是一种糖蛋白,是一种淋巴细胞黏附蛋白,具有促进白细胞渗出,加重机体炎症反应^[13]。本研究,治疗后,两组血清 IL-4、TGF- β 1、SFRP-1、TNF- α 、MMP-9、VAP-1 水平均降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组血清学指标均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。说明慢性阻塞性肺气肿患者采用盐酸班布特罗片联合噻托溴铵粉吸入剂治疗可有效降低机体炎症反应。此外,经治疗,对照组总有效率为 80.00%,显著低于治疗组的 96.00% ($P<0.05$)。治疗后,两组 FVC、FEV1、FEV1/FVC 均增高,且治疗后治疗组肺功能指标显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后,两组 pO_2 、 SaO_2 水平显著升高, pCO_2 水平显著降低;且治疗后治疗组血气指标均显著优于对照组。治疗后,两组 SGRQ 评分均降低, CAT 评分均升高,且治疗后治疗组相关评分显著优于对照组 ($P<0.05$)。说明慢性阻塞性肺气肿患者采用盐酸班布特罗片联合噻托溴铵粉吸入剂治疗效果显著。

综上所述,班布特罗联合噻托溴铵粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺气肿能够有效改善患者肺功能,促进机体炎症因子水平降低,提高患者生活质量,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Barnes P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [2] 黎宝红,卢皖雯,吴子廷,等.清开灵注射液联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 784-787.
- [3] 谷梅金,李朝锋,黄思代.盐酸班布特罗片治疗 30 例咳嗽变异型哮喘疗效观察 [J]. *现代医药卫生*, 2006, 7(22): 3450.
- [4] 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) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 129-130.
- [6] Jones P W, Quirk F H, Baveystock C M, et al. The St Georges respiratory questionnaire [J]. *Respir Med*, 1991, 85 Suppl B: 25-31.
- [7] Ghobadi H, Ahari S S, Kameli A, et al. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) scores and severity of airflow obstruction in stable COPD Patients [J]. *Tanaffos*, 2012, 11(2): 22-26.
- [8] 梁苗苗,李宏云,苗少一,等.非药物干预前后慢性阻塞性肺疾病继发焦虑抑郁患者 TLR4、IL-6、TNF- α 的变化及临床意义 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2019, 27(4): 527-532.
- [9] 李泽环,江颖.生长分化因子 11 对衰老和疾病作用的研究进展 [J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(1): 117-120.
- [10] Barandon L, Casassus F, Leroux L, et al. Secreted frizzled-related protein-1 improves postinfarction scar formation through a modulation of inflammatory response [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): e80-e87.
- [11] 华锋. TNF- α 在抗感染中的作用 [J]. *南昌大学学报:医学版*, 2012, 52(5): 96-99.
- [12] 夏婧,周影娜,张湘燕,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 IL-17、MMP-9 水平的变化及意义 [J]. *贵州医药*, 2011, 35(8): 691-694.
- [13] Pannecoeck R, Serruys D, Benmeridja L, et al. Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and application as a biomarker [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(6): 284-300.