

【临床评价】

## 左沙丁胺醇和沙丁胺醇分别联合异丙托溴铵和倍氯米松治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病安全性及有效性观察

曹 靓<sup>1</sup>, 张欣欣<sup>2</sup>, 罗 源<sup>2</sup>, 王凤玲<sup>1</sup>, 汪星辉<sup>1</sup>, 冯正平<sup>3</sup>, 唐思慧<sup>2</sup>, 毛 俊<sup>1</sup>, 孟祥云<sup>1</sup>

1. 合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院) 药学部, 安徽 合肥 230011
2. 合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院) 呼吸内科, 安徽 合肥 230011
3. 皖北卫生职业学院 药学院, 安徽 宿州 234099

**摘要:** 目的 探讨左沙丁胺醇和沙丁胺醇分别联合异丙托溴铵和倍氯米松用于急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者的安全性、有效性差异。方法 采用随机对照、单中心、前瞻性研究方法, 选取2022年1月1日—2022年12月31日在合肥市第二人民医院呼吸内科就诊的100例AECOPD住院患者作为研究对象, 利用PASS 26.0软件随机分为对照组( $n=50$ )和试验组( $n=50$ )。对照组使用沙丁胺醇、异丙托溴铵和倍氯米松雾化吸入治疗, 试验组使用左沙丁胺醇、异丙托溴铵和倍氯米松雾化吸入治疗, 比较两组患者治疗前后临床相关指标变化以及不良反应发生情况。结果 试验组治疗总有效率(95.65%)高于对照组(84.00%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组24 h痰液体积、血气分析指标[动脉血氧分压( $paO_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $paCO_2$ )、动脉血氧饱和度( $SaO_2$ )]、肺功能指标[第1秒呼气量( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、1秒率( $FEV_1/FVC$ )]、血清炎症因子指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、氧化应激反应指标[丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)]比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组24 h痰液体积、 $pa(CO_2)$ 、慢阻肺急性加重识别工具(CERT)评分、MDA、hs-CRP、IL-8、TNF- $\alpha$ 均较本组治疗前下降,  $pa(O_2)$ 、 $FEV_1$ 、FVC、 $FEV_1/FVC$ 、GSH-Px、SOD较本组治疗前显著升高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 试验组各项指标改善情况均较对照组明显( $P<0.05$ )。在治疗过程中, 对照组耐受良好, 未出现明显不良反应。试验组发生头痛2例、皮疹和腹泻各1例, 两组不良反应发生率相比较, 差异有统计学差异( $P<0.05$ )。结论 加入左沙丁胺醇的三联药物方案用于治疗AECOPD患者的临床疗效比沙丁胺醇三联方案更好, 但不良反应发生率更高, 临床应用需关注其安全性。

**关键词:** 左沙丁胺醇; 沙丁胺醇; 异丙托溴铵; 倍氯米松; 慢性阻塞性肺疾病; 不良反应

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)01-0130-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.016

## Differences in safety and efficacy of levosalbutamol and salbutamol combined with ipratropium bromide and beclomethasone in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

CAO Liang<sup>1</sup>, ZHANG Xinxin<sup>2</sup>, LUO Yuan<sup>2</sup>, WANG Fengling<sup>1</sup>, WANG Xinghui<sup>1</sup>, FENG Zhengping<sup>3</sup>, TANG Sihui<sup>2</sup>, MAO Jun<sup>1</sup>, MENG Xiangyun<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Hefei Second People's Hospital (Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei 230011, China
2. Department of Respiratory Medicine, Hefei Second People's Hospital (Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei 230011, China
3. Pharmaceutical College of Wanbei Health Vocational College, Suzhou 234099, China

收稿日期: 2023-05-25

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82003849); 合肥市卫生健康应用医学研究项目(Hwk2021yb010); 安徽省教育厅省级质量工程项目(2019xqszx98); 合肥市第二人民医院院级科研项目(1604a0802099)

第一作者: 曹 靓, 硕士, 主管药师, 研究方向临床药学。E-mail: 316483997@qq.com

\*通信作者: 毛 俊, 硕士, 副主任药师, 研究方向临床药学。E-mail: 297331101@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the differences in safety and efficacy between levosalbutamol and salbutamol in combination with ipratropium bromide and beclomethasone for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A randomized controlled, single center, prospective study method was used to select 100 hospitalized AECOPD patients who visited the Department of Respiratory Medicine of the Second People's Hospital of Hefei from January 1, 2022 to December 31, 2022 as the study subjects. PASS 26.0 software was used to randomly divide them into a control group ( $n = 50$ ) and an experimental group ( $n = 50$ ). Patients in the control group were treated with nebulized inhalation of salbutamol, ipratropium bromide, and beclomethasone, while patients in the experimental group were treated with nebulized inhalation of levosalbutamol, ipratropium bromide, and beclomethasone. The changes in clinical indicators and incidence of adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups of patients. **Results** The total effective rate of the experimental group (95.65%) was higher than that of the control group (84.00%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). 24 hour sputum volume, blood gas analysis indicators [arterial oxygen partial pressure ( $\text{paO}_2$ ), arterial carbon dioxide partial pressure ( $\text{paCO}_2$ ), arterial oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ )], lung function indicators ( $\text{FEV}_1$ , FVC,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ), serum inflammatory factor indicators (hs-CRP, IL-8, TNF- $\alpha$ ) in the two groups before treatment. The comparison of oxidative stress response indicators (MDA, GSH-Px, SOD) showed no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). After treatment, the 24-hour sputum volume,  $\text{paCO}_2$ , chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation recognition tool (CERT) score, MDA, hs-CRP, IL-8, TNF- $\alpha$  in both groups. All decreased compared to before treatment in same group, while  $\text{paO}_2$ ,  $\text{FEV}_1$ , FVC,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ , GSH-Px, SOD significantly increased compared to before treatment in same group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement of various indicators in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment process, the control group tolerated well and did not experience any significant adverse reactions. There were two cases of headache, one case of rash, and one case of diarrhea in the experimental group. The incidence of adverse reactions between the two groups was statistically different ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of the triple drug regimen with the addition of levosalbutamol in the treatment of AECOPD patients is better than that of the triple drug regimen with salbutamol, but the incidence of adverse reactions is higher. Clinical application needs to pay attention to its safety.

**Key words:** levosalbutamol; salbutamol; ipratropium bromide; beclomethasone; chronic obstructive pulmonary disease; adverse reactions

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以不可逆的气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病之一,目前位列全球第3大死因,中国保守估计约有1亿例COPD患者<sup>[1-2]</sup>。COPD急性加重(AECOPD)是导致COPD患者反复住院的主要原因之一,显著增加了COPD患者的经济负担和死亡率<sup>[3]</sup>。沙丁胺醇是一种外消旋的手性药物,其含有等量的左旋异构体和右旋异构体。左沙丁胺醇是其左旋异构体,也是主要的活性成分,具有激动 $\beta_2$ 受体的活性,临床主要用于治疗哮喘急性发作或加入AECOPD患者的三联治疗方案<sup>[4-5]</sup>。研究显示,与沙丁胺醇相比,左沙丁胺醇具有绝对的成本效用和预算影响优势,具有广阔的发展及应用前景<sup>[6]</sup>。由于雾化吸入制剂领域研发门槛及技术壁垒较高,国内厂家一直未研制出左旋沙丁胺醇的国产仿制品种,直到2019年底首个左沙丁胺醇国产吸入制剂才在中国上市。雾化吸入制剂对生产工艺和设备要求比普通制剂更高,国产仿制制剂能否达到原研水平还需要探索。以“左沙丁胺醇”为主题词搜索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)等中文文献

数据库,目前还少有左沙丁胺醇雾化吸入溶液这一国产新品种在我国临床应用的文献报道。故有必要对左沙丁胺醇国产仿制药的安全性和有效性进行进一步临床研究。本研究主要探讨左沙丁胺醇与沙丁胺醇之间有效性、安全性的差异,为国产左沙丁胺醇制剂的临床应用提供参考和依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究为1项随机对照、单中心、前瞻性研究。选取2022年1月1日—2022年12月31日在合肥市第二人民医院就诊的AECOPD住院患者100例作为研究对象,利用SPSS 26.0统计学软件随机分为对照组( $n = 50$ )和试验组( $n = 50$ )。本研究方案已立项本院院级课题并经过本院伦理委员会审核通过(院级课题号:2022yzc023,伦理审批号:2022-科研-026),患者或其家属自愿参与并签署知情同意书。

**1.1.1 样本量估算** 根据受试者接受雾化治疗后的疗效结果,在 $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta = 0.80$ ,单侧检验水平上,代入随机对照试验的样本量计算公式  $n =$

$[2(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times \sigma/\delta]^2$ , 求得  $n_1 = n_2 \approx 42.6$ , 按失访人数10%计算, 得出每组例数为47.3, 最终纳入每组例数为50例, 两组共100例。

**1.1.2 随机分组方法** 打开SPSS 26.0统计学软件, 第1列依次编号1, 2, …, 100。进入“活动生成器”, 起点固定值设置为“2000000”, 再进入“计算变量”界面, 把目标变量设为“random”, “函数组”设置为“随机数字”, “函数和特殊变量”设置为“Uniform”, 把得到的数字表达式中的2个问号依次设置为“0”和“1”。再进入“个案排秩”界面, 把“random”选入变量, 变量视图中的小数位数设为“0”, 使编号对应产生了1~100内的随机数字。从“数据”栏的“选择个案”进入, 点击编号, 再选择“随机个案样本”, 在“样本尺寸”里勾选“精确”, 其后两个文本框依次填入50、100, 得到随机生成的2组。

**1.1.3 纳入标准** (1)年龄在40岁以上;(2)患者均符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别与管理中国专家共识》<sup>[7]</sup>或《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[8]</sup>中AECOPD的诊断标准:吸入支气管扩张剂后气流仍受限[第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ ) $<70\%$ ], 伴有呼吸困难和(或)咳嗽、咳痰短期内突然变化超过日常变异并导致需要额外治疗, 且慢阻肺急性加重识别工具(CERT)的5个症状条目中至少有2个中度或重度加重<sup>[9]</sup>;(3)所有患者均对本研究有所了解, 且自愿加入本研究, 签署知情同意书。

**1.1.4 排除标准** (1)对试验药物(左沙丁胺醇、沙丁胺醇、异丙托溴铵、丙酸倍氯米松)过敏者;(2)合并免疫系统疾病、严重精神、心理疾病及生活不能自理的患者;(3)肝功能不全(Child-Pugh评分 $>5$ 分)或肾功能不全[肾小球滤过率( $eGFR$ ) $<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ];(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)低血钾症的患者(血清 $K^+ < 3.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ );(6)患者不愿意加入本研究, 不签署知情同意书。

**1.1.5 脱落标准** (1)治疗过程中因个人原因要求退出者;(2)治疗过程中病情未好转甚至恶化的患者;(3)出现严重不良反应(ADR)或ADR无法耐受选择退出的患者。

## 1.2 治疗方法

两组患者入院后均给予常规治疗, 治疗方法均保持一致。常规治疗方法包括:溴己新粉针(4 mg, 静脉滴注, 每12小时1次)祛痰, 注射用哌拉西林钠

他啶巴坦钠5 g, 静脉滴注, 每8小时1次)抗感染, 复方甲氧那明胶囊(每次2粒, 口服, 每日3次)止咳等。对照组在常规治疗基础上给予沙丁胺醇+异丙托溴铵+丙酸倍氯米松三联雾化治疗[吸入用硫酸沙丁胺醇溶液:GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. 生产, 国药准字H20160660, 规格:5 mg:2.5 mL(每支), 批号FW0628, 每次1支, 每天3次, 雾化吸入;吸入用异丙托溴铵溶液:德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 国药准字H20150159, 规格2 mL:0.5 mg(每支), 批号12153802, 每次1支, 每天3次, 雾化吸入;吸入用丙酸倍氯米松混悬液:Chiesi Farmaceutici S.p.A. 生产, 国药准字H20130214, 规格:2 mL:0.8 mg(每支), 批号1126587, 每次1支, 每天3次, 雾化吸入];试验组在常规治疗基础上给予左沙丁胺醇+异丙托溴铵+丙酸倍氯米松三联雾化治疗[盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液:健康元药业集团股份有限公司生产, 国药准字H20193279;规格:3 mL:0.63 mg(每支);批号05211213;每次1支, 每天3次, 雾化吸入;异丙托溴铵和丙酸倍氯米松的药品生产厂家、批号、使用方法与对照组相同]。两组均持续治疗1周。

## 1.3 观察指标

观察并记录两组患者的一般资料和治疗前后血气指标[动脉血氧分压( $paO_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $paCO_2$ )、动脉血氧饱和度( $SaO_2$ )]、肺功能指标[第1秒呼气量( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、1秒率( $FEV_1/FVC$ )]、24 h痰液体积、血清炎症因子指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、氧化应激反应指标[丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)]、CERT评分<sup>[7]</sup>、ADR发生情况(震颤、头痛、咳嗽、恶心、皮疹、失眠等)。肺功能指标采用肺功能测定仪(德国耶格医疗器械有限公司, 型号MasterScreen)和雾化吸入器(飞利浦公司, 型号Deluxe)测定。血清炎症因子和氧化应激反应指标均采用全自动生化分析仪(东软威特曼有限公司, 型号NT-1000)测定, 具体步骤:患者分别在清晨空腹状态下抽取肘静脉血6 mL, 使用离心机(德国Eppendorf公司, 型号:Centrifuge 5430 R)3 000 rmin<sup>-1</sup>离心10 min, 取上清液, IL-8、TNF- $\alpha$ 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定, hs-CRP采用乳胶免疫比浊法进行测定, MDA、GSH-Px及SOD采用化学比色法进行测定。试剂盒来自武汉吉立德生物科技有限公司。

## 1.4 疗效判定标准<sup>[10]</sup>

①显效:经治疗后患者临床症状基本消失,血气指标和肺功能指标基本恢复到发病前,FEV<sub>1</sub>/FVC>85%;②有效:经治疗后患者临床症状明显减轻,血气指标和肺功能指标得到明显改善,60%≤FEV<sub>1</sub>/FVC≤85%;③无效:经治疗后患者临床症状、血气指标和肺功能指标均无明显改善或加重,FEV<sub>1</sub>/FVC<60%。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

## 1.5 ADR症状的判定标准

依据 KarchLasagna 评价法<sup>[11]</sup>对收集的不良反应进行因果关系评价,将关联程度为可能、很可能、肯定的判断为ADR症状纳入统计。

## 1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 26.0 统计学软件处理。计量资料均经过正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。两组有效率比较采用秩和检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者治疗前一般资料各项指标进行比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。具体见表1。

### 2.2 两组患者的脱落情况

对照组患者在治疗过程中耐受良好,未出现明显ADR;试验组患者在治疗过程中出现头痛2例、

皮疹和腹泻各1例,共脱落4例,所有脱落病例均在停药后症状好转。

### 2.3 疗效比较

**2.3.1** 两组患者治疗前后血气分析直指标和24 h痰液体积比较 治疗前,两组 *paO*<sub>2</sub>、*paCO*<sub>2</sub>、24 h痰液体积比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 *paCO*<sub>2</sub>、24 h痰液体积较本组治疗前显著下降( $P<0.05$ ),*paO*<sub>2</sub>较本组治疗前显著升高( $P<0.05$ );且治疗后试验组 *paCO*<sub>2</sub>、24 h痰液体积均较对照组明显降低( $P<0.05$ ),*paO*<sub>2</sub>较对照组明显升高( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3.2** 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前,两组患者 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、CERT 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 CERT 评分均较本组治疗前显著下降( $P<0.05$ ),FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均较本组治疗前显著升高( $P<0.05$ );且治疗后试验组 CERT 评分较对照组明显降低( $P<0.05$ ),FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 较对照组明显升高( $P<0.05$ )。见表3。

**2.3.3** 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 治疗前,两组血清 hs-CRP、IL-8、TNF- $\alpha$  水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者血清 hs-CRP、IL-8、TNF- $\alpha$  水平均较本组治疗前显著下降( $P<0.05$ );且治疗后试验组 hs-CRP、IL-8、TNF- $\alpha$  水平较对照组明显降低( $P<0.05$ )。见表4。

**2.3.4** 两组患者治疗前后血清氧化应激指标水平比较 治疗前,两组患者血清 MDA、GSH-Px、SOD

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general of information between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=50$ )	试验组( $n=50$ )	$\chi^2(t)$ 值	<i>P</i> 值
性别/例(男/女)	21/29	19/31	0.326	0.416
平均年龄/岁	55.34±6.78	56.61±4.58	0.604	0.383
年龄范围/岁	55~87	29~94		
平均病程/年	9.82±2.78	9.86±2.36	0.198	0.764
病程范围/年	3~17	2~19		
吸烟史/例(有/无)	28/22	26/24	1.186	0.832
收缩压/mmHg	127.15±16.38	128.55±14.70	0.635	0.412
舒张压/mmHg	77.26±7.15	77.56±7.22	0.658	0.729
天冬氨酸氨基转移酶(ALT)/(U·L <sup>-1</sup> )	25.38±10.36	24.90±11.22	0.815	0.328
丙氨酸氨基转移酶(AST)/(U·L <sup>-1</sup> )	25.75±9.48	26.96±12.64	0.361	0.109
肌酐/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	77.53±8.16	78.16±5.28	2.533	0.116

1 mmHg=133 Pa。

1 mmHg=133 Pa。

表2 两组患者治疗前后血气分析指标和24 h痰液体积比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of blood gas analysis indexes and 24 h sputum volume before and after treatment between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	paO <sub>2</sub> /mmHg		paCO <sub>2</sub> /mmHg		24 h痰液体积/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	52.22±4.34	71.05±4.72*	67.45±4.15	55.98±3.21*	11.62±2.58	7.28±2.57*
试验	46	52.80±6.03	79.82±3.63*#	67.78±4.26	45.09±3.37*#	11.75±3.12	6.25±2.09*#

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3 两组患者治疗前后肺功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of lung function indexes of patients before and after treatment between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	FEV <sub>1</sub> /L		FVC/L		FEV <sub>1</sub> /FVC/%		CERT评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	1.36±0.14	1.62±0.23*	2.46±0.31	2.80±0.28*	52.62±4.62	60.67±5.22*	48.12±8.68	40.18±7.39*
试验	46	1.38±0.13	1.92±0.36*#	2.48±0.36	3.03±0.31*#	52.85±4.34	69.25±5.29*#	48.26±8.41	38.26±7.55*#

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4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors of patients before and after treatment between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	IL-8/(pg·mL <sup>-1</sup> )		TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )		hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	28.32±4.26	18.21±2.27*	28.19±3.28	15.77±2.16*	61.29±7.95	15.11±1.46*
试验	46	28.29±4.38	12.36±2.93*#	28.32±3.16	10.21±1.98*#	62.18±7.63	9.29±1.14*#

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.

水平比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 两组患者血清MDA水平均较本组治疗前显著下降( $P<0.05$ ), GSH-Px、SOD水平较本组治疗前显著升高( $P<0.05$ ); 且治疗后试验组MDA水平较对照组明显降低( $P<0.05$ ), GSH-Px、SOD水平较对照组明显升高( $P<0.05$ )。见表5。

**2.3.5 两组患者治疗后临床疗效比较** 治疗后, 试验组的总有效率(95.65%)明显高于对照组(84.00%), 差异显著( $P<0.05$ )。

见表6。

## 2.4 两组患者不良反应发生率比较

在治疗过程中, 对照组耐受良好, 未出现明显不良反应。试验组发生头痛2例、皮疹和腹泻各1例, 所有不良反应经停药后症状均好转。两组不良反应发生率相比较, 差异有统计学差异( $P<0.05$ )。具体见表7。

## 3 讨论

《慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别

表5 两组患者治疗前后血清氧化应激指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of oxidative stress index levels of patients before and after treatment between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	MDA/(nmol·L <sup>-1</sup> )		GSH-Px/(U·mL <sup>-1</sup> )		SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	7.38±1.67	5.49±1.28*	118.24±10.63	128.66±12.45*	76.38±9.36	91.02±12.08*
试验	46	7.36±1.82	4.67±1.06*#	119.16±10.48	147.30±13.96*#	76.54±9.61	128.27±14.53*#

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6 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例(占比/%)	有效/例(占比/%)	无效/例(占比/%)	总有效率/%
对照	50	16(32.00)	26(52.00)	8(16.00)	84.00
试验	46	18(39.13)	27(58.70)	1(2.17)	95.65*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。\* $P < 0.05$  vs control group.

表7 两组不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of adverse reaction rates between two groups

组别	n/例	头痛/例(占比/%)	皮疹/例(占比/%)	腹泻/例(占比/%)	总发生率/%
对照	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.00
试验	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	8.00

与对照组比较: \* $P < 0.05$ 。\* $P < 0.05$  vs control group.

与管理中国专家共识<sup>[7]</sup>指出:对于有急性加重病史的COPD患者, $\beta_2$ 受体激动剂常和M受体阻滞剂、糖皮质激素组成三联疗法,实行机制互补,能进一步改善COPD患者的肺功能、生活质量和临床症状,降低再住院风险和死亡率<sup>[12-13]</sup>。左沙丁胺醇是沙丁胺醇的活性成分之一,可以高选择性地与 $\beta_2$ 受体结合,支气管扩张效力和维持时间更长,患者住院时间更少,作用于支气管哮喘或COPD患者中更有效<sup>[14-15]</sup>。本研究采用左沙丁胺醇用于AECOPD患者的三联雾化治疗。结果显示:治疗前两组24h痰液体积、血气分析指标( $paO_2$ 、 $paCO_2$ 、 $SaO_2$ )、肺功能指标( $FEV_1$ 、 $FVC$ 、 $FEV_1/FVC$ 、 $CERT$ 评分)、血清炎症因子( $hs-CRP$ 、 $IL-8$ 、 $TNF-\alpha$ )和氧化应激指标( $GSH-Px$ 、 $SOD$ )比较,差异无统计学意义;治疗后,两组24h痰液体积、 $pa(CO_2)$ 、 $CERT$ 评分、 $MDA$ 、 $hs-CRP$ 、 $IL-8$ 、 $TNF-\alpha$ 水平均较本组治疗前下降, $paO_2$ 、 $FEV_1$ 、 $FVC$ 、 $FEV_1/FVC$ 、 $GSH-Px$ 、 $SOD$ 水平较治疗前升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且试验组临床治疗总有效率显著高于对照组。提示左沙丁胺醇在临床疗效上可能比沙丁胺醇更好。但是两组不良反应发生率的对比结果显示:试验组的不良反应发生率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),表明左沙丁胺醇在安全性方面可能与沙丁胺醇有差异,但由于本研究样本量较小,仍需更多临床研究去探索和观察。

根据左沙丁胺醇(健康元药业集团股份有限公司生产)药品说明书,在362名成人及12岁以上青少年中进行的1项为期4周的临床试验结果显示,左沙丁胺醇ADR发生率大于5%的依次为鼻炎

11.1%、病毒感染6.9%;沙丁胺醇(GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd.生产)ADR发生率大于5%的依次为病毒感染12.2%,紧张8.1%,鼻炎6.8%,表明左沙丁胺醇的ADR发生率低于沙丁胺醇。1项为期2周、多中心、随机对照试验<sup>[16]</sup>结果分析显示:左沙丁胺醇(健康元药业集团股份有限公司生产)的ADR发生率同样低于沙丁胺醇(GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd.生产),其中左沙丁胺醇大于5%的ADR依次为:失眠9.1%、高血糖7.9%、便秘7.9%、头痛7.1%,沙丁胺醇大于5%的ADR依次为失眠12.2%、高血糖9.2%、便秘7.6%、头痛6.7%。本研究结果显示,左沙丁胺醇不良反应发生率为8%(其中头痛4.0%、皮疹2%、腹泻2%),明显高于沙丁胺醇,这与目前相关说明书中左沙丁胺醇与沙丁胺醇ADR发生率的对比结果相矛盾。相关文献研究<sup>[16-17]</sup>显示,沙丁胺醇的右旋体常常引起心悸、房颤、早搏、室上性心动过速等ADR,使用左旋体可以有效避免心脏毒性的发生。与外消旋沙丁胺醇相比,左沙丁胺醇介导的ADR理论上应该明显较轻<sup>[18-19]</sup>。但本研究结果表现出的试验组较对照组ADR总发生率明显升高的原因还有待进一步探讨,推测可能与国产仿制药和原研药之间的药品质量差距、生物等效性差异以及雾化吸入制剂的制备工艺等有关。

本研究初步证明了采用左沙丁胺醇用于AECOPD患者的三联雾化治疗临床疗效可能比沙丁胺醇更好,为相关药物制剂的临床应用提供了参考和依据,但从安全性方面来看,左沙丁胺醇和沙丁胺醇相比仍存在差距,相关部门

仍需要更多关注仿制药的药品质量和安全性，为临床提供更高效、更安全、更经济的治疗药物。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators G B D. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691-706.
- [2] Wang C, Xu J Y, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] 孙爱华, 赵艳秋, 王继灵. 老年慢性阻塞性肺部疾病急性加重期患者住院死亡的危险因素及预后 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(9): 1414-1418.  
Sun A H, Zhao Y Q, Wang J L. Risk factors and prognosis of the in-hospital death of aged patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(9): 1414-1418.
- [4] Gupta M K, Singh M. Evidence based review on levosalbutamol [J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(2):161-167.
- [5] Rabbany MA, Saha BK, Subha N, et al. Comparative efficacy of levosalbutamol and racemic salbutamol in the treatment of acute exacerbation of asthma [J]. *Mymensingh Med J*, 2023, 32(1): 10-17.
- [6] Chen L, Chen X Q, Zhi C H, et al. Levalbuterol vs. albuterol for hospitalized patients with COPD in China: Cost-utility and budget impact analysis [J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 966-973.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别与管理中国专家共识 [J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(24): 1845-1863.  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Committee of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on identification and management of patients at high risk for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China [J]. *Int J Respir*, 2022, 42(24): 1845-1863.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Committee of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(3):170-205.
- [9] Jones P W, Wang C Z, Chen P, et al. The development of a COPD exacerbation recognition tool (CERT) to help patients recognize when to seek medical advice [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 213-222.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870.  
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic obstructive pulmonary disease (2018) [J]. *Chin J General Pract*, 2018, 17(11): 856-870.
- [11] Karch F E, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 21(3): 247-254.
- [12] 张秀珠, 王树录. 布地奈德、沙丁胺醇、异丙托溴铵治疗慢阻肺急性加重期的疗效及对通气功能、凝血指标的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(3): 721-723.  
Zhang X Z, Wang S L. Efficacy of budesonide, salbutamol and ipratropium bromide in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and their effects on ventilation function and coagulation indexes [J]. *Chin J Thromb Hemostasis*, 2022, 28(3): 721-723.
- [13] 文小兰. 布地奈德、沙丁胺醇、异丙托溴铵对慢阻肺急性加重期患者气道通气功能及血气指标的影响 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2021, 5(1): 41-43.  
Wen X L. Effects of budesonide, salbutamol and ipratropium bromide on airway ventilation function and blood gas indexes in patients with acute exacerbation of

- chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mod Med Heath Res Electron J, 2021, 5(1): 41-43.
- [14] Truitt T, Witko J, Halpern M. Levalbuterol compared to racemic albuterol: Efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma [J]. Chest, 2003, 123(1): 128-135.
- [15] Costello J. Prospects for improved therapy in chronic obstructive pulmonary disease by the use of levalbuterol [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104(2 Pt 2): S61-S68.
- [16] Donohue J F, Hanaia N A, Ciubotaru R L, et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol in hospitalized patients with acute asthma or COPD: A 2-week, multicenter, randomized, open-label study [J]. Clin Ther, 2008(30 Spec No.): 989-1002.
- [17] 戴国琳, 马浩, 张可, 等. 我国仿制药发展现状及对策研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(2): 185-188.
- Dai G L, Ma H, Zhang K, et al. Research on the development status and countermeasures of generic drugs in China [J]. China Med Pharm, 2022, 12(2): 185-188.
- [18] Rabbany M A, Saha B K, Subha N, et al. Comparative efficacy of levosalbutamol and racemic salbutamol in the treatment of acute exacerbation of asthma [J]. Mymensingh Med J, 2023, 32(1): 10-17.
- [19] Milgrom H, Skoner D P, Bensch G, et al. Low-dose levalbuterol in children with asthma: Safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(6): 938-945.

[责任编辑 刘东博]