

稳定期慢性阻塞性肺疾病患者口服阿奇霉素和罗红霉素的疗效、肺功能及炎症因子的对比研究

洪琳¹, 冯建华¹, 洪瑛¹, 邵琼¹, 范道圣^{2*}, 王登²

1. 鄂州市中心医院 药学部, 湖北 鄂州 43600

2. 鄂州市中心医院 呼吸内科, 湖北 鄂州 43600

摘要: **目的** 研究口服阿奇霉素和罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效、肺功能及炎症因子的差异性。**方法** 150例稳定期COPD患者随机分为对照组、罗红霉素组和阿奇霉素组。对照组给予COPD常规治疗, 包括休息、吸氧、戒烟、沙美特罗/氟替卡松吸入剂, 每次1吸, 每日2次, 吸入异丙托溴铵溶液每次500 μg, 每日1次、氨茶碱片每次0.1 g, 每日3次等; 阿奇霉素组在对照组基础上给予阿奇霉素分散片250 mg, 每日1次口服。罗红霉素组在对照组基础上给予罗红霉素软胶囊300 mg, 每日1次。疗程均为6月。比较治疗前后3组患者肺功能、炎症因子、生活质量评分、运动耐力及急性加重频率和首次急性加重时间间隔。**结果** 145例患者完成试验, 对照组、罗红霉素组和阿奇霉素组分别为50、48、47例。治疗前, 3组患者1 s用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC), 白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(CRP)、圣乔治问卷(SGRQ)生活质量评分和6 min步行距离(6MWD)均无显著性差异。治疗后, 罗红霉素组和阿奇霉素组的FEV₁、FVC和FEV₁/FVC均大于对照组, IL-8、TNF-α和CRP小于对照组, SGRQ评分小于对照组, 6MWD大于对照组, 急性加重频率小于对照组, 首次急性加重时间间隔大于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。阿奇霉素组的FEV₁、FVC和FEV₁/FVC均大于罗红霉素组, IL-8、TNF-α和CRP小于罗红霉素组, SGRQ评分小于罗红霉素组, 6MWD大于罗红霉素组, 急性发作率小于罗红霉素组, 急性加重间隔大于罗红霉素组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间, 3组不良反应/不良事件发生率均无显著性差异。**结论** 长期口服阿奇霉素对稳定期COPD患者改善肺功能水平、降低气道炎症因子、减少急性发作率均显著优于罗红霉素, 值得推广。

关键词: 阿奇霉素; 罗红霉素; 稳定期; COPD; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1398-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.028

Comparative study clinical efficacy, pulmonary function and inflammatory factor of oral azithromycin and roxithromycin in stable chronic obstructive pulmonary disease

HONG Lin¹, FENG Jianhua¹, HONG Ying¹, SHAO Qiong¹, FAN Daosheng², WANG Deng²

1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Ezhou City, Ezhou 436000, China

2. Department of Respiration, Central Hospital of Ezhou City, Ezhou 436000, China

Abstract: Objective To comparative study clinical efficacy pulmonary function and inflammatory factor of oral azithromycin and roxithromycin in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 150 patients with stable COPD were randomly divided into control group, roxithromycin group (300 mg/d) and azithromycin group (250 mg/d), all groups continuously treated for 6 months. Index of pulmonary function (including FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) and inflammatory factor (including IL-8, TNF-α, CRP), Quality of Life (SGRQ score), sports tolerance (6MWD), acute exacerbation frequency and first acute exacerbation interval before and after treatment were compared between the three groups. **Results** 145 patients completed the trial, control group, azithromycin group and roxithromycin group respectively were 50, 48 and 47. Before treatment, three group of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, IL-8,

收稿日期: 2018-12-10

第一作者: 洪琳,女,大专,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: honglin8858@163.com

*通信作者: 范道圣,男,硕士,副主任医师,研究方向为呼吸常见病治疗。E-mail: 178536802@qq.com

TNF- α , CRP, SGRQ score and 6MWD all had no significant difference. After treatment, FEV₁, FVC and FEV₁/FVC of azithromycin group and roxithromycin group significantly higher than that of control group, IL-8, TNF- α and CRP lever lowe than that of control group, SGRQ score significantly lowe than that of control group, 6MWD significantly longer than that of control group, acute exacerbation frequency significantly lower than that of control group, first acute exacerbation interval significantly longer than that of control group, all of the difference had statistical significance ($P < 0.05$). Meanwhile the FEV₁, FVC and FEV₁/FVC of azithromycin group significantly higher than that of roxithromycin group, IL-8, TNF- α and CRP significantly lower than that of roxithromycin group, SGRQ score significantly lowe than that of that of roxithromycin group, 6MWD significantly longer than that of roxithromycin group, the acute attack rate was less than that of roxithromycin, and the acute exacerbation interval was greater than that of roxithromycin. All of the difference had statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions / adverse events between three groups. **Conclusion** Long-term oral azithromycin is superior to roxithromycin in improvement of lung function, reduction of airway inflammatory factors, and reduction of acute exacerbation rate in patients with stable COPD.

Key words: azithromycin; roxithromycin; stable; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pulmonary function; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见的呼吸系统疾病之一,目前尚无根治之法,控制临床症状、改善肺功能和减少急性发作频次是常用的治疗方案。近年来研究发现,大环内酯类药物不仅具有抗菌活性,还有拟糖皮质激素和免疫调节作用,能起到抗炎和增强机体免疫力的效果^[1-2]。循证医学研究显示,长期口服小剂量大环内酯类药物可以有效提高COPD患者的生活质量、运动耐力和肺功能,显著减少急性发作频率和住院次数^[3-4]。阿奇霉素和罗红霉素是应用广泛的两种大环内酯类药物,前期文献检索尚未检索到阿奇霉素对比罗红霉素治疗COPD的临床对照研究,给临床选择带来一定困惑。本文采用随机对照研究,对比研究长期口服阿奇霉素与罗红霉素对稳定期COPD患者肺功能、炎症因子和生活质量及运动耐受力,急性发作频率和首次加重间隔时间的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年5月—2017年5月鄂州市中心医院收治的稳定期COPD(III~IV级)患者150例,均符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年版)^[5],并排除支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、闭塞性细支气管炎、弥漫性细支气管炎等阻塞性通气功能障碍

者,COPD急性加重者,合并呼吸衰竭者,合并严重心脑血管疾病者,合并肺癌、支气管癌等实体肿瘤患者,合并内分泌系统或免疫系统功能障碍者,合并严重肝、肾功能不全者。退出标准:不配合治疗、失访和治疗期间发生严重不良反应退出治疗者。均签署知情同意书并获得本院伦理委员会审查支持。将符合纳入标准的患者采用随机为3组(对照组、罗红霉素组和阿奇霉素组),3组患者性别、年龄、吸烟史、病程、COPD分级等一般资料比较均无显著性差异,见表1。

1.2 治疗方法

对照组给予COPD常规治疗,包括休息、吸氧、戒烟、沙美特罗/氟替卡松吸入剂(规格50 μ g/250 μ g,葛兰史克药业,批准文号H20140164)每次1吸,每日2次;吸入异丙托溴铵溶液(规格500 μ g:2 mL, Laboratoire Unither, 国药准字H20120544)每次500 μ g,每日1次;氨茶碱片(0.1 g/片,山西太原药业有限公司,国药准字H14020238)每次0.1 g,每日3次等;阿奇霉素组在对照组基础上给予阿奇霉素分散片(批号250 mg/片,四川科伦药业有限公司,国药准字H10980160)250 mg,每日1次口服;罗红霉素组在对照组基础上给予罗红霉素软胶囊(规格150 mg/粒,浙江维康药业有限公司,国药准字H20070302)

表1 3组患者一般资料

Table 1 General data of patients in three group

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	吸烟史/例		病程/年	COPD分级/例	
		男	女		吸烟	不吸烟		III级	IV级
对照	50	34	16	57.7 $\pm$ 7.6	37	13	11.4 $\pm$ 3.6	27	23
罗红霉素	50	33	17	56.9 $\pm$ 6.5	35	15	9.8 $\pm$ 2.4	25	25
阿奇霉素	50	34	16	56.2 $\pm$ 7.1	36	14	10.5 $\pm$ 3.3	24	26

300 mg, 每日1次口服。疗程均为6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 采用日本美能 AS-507 肺功能仪监测患者肺功能, 包括1 s用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC), 测定前24 h停用支气管扩张剂, 患者取坐位, 静息10 min, 每项指标每次测量3次取其均值。

1.3.2 炎症因子 分别于治疗前后采集患者晨起空腹静脉血5 mL, 2 000 r/min离心20 min, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 采用免疫比浊法检测C-反应蛋白(CRP)水平。

1.3.3 生活质量评价 采用圣乔治问卷(SGRQ)评价生活质量水平^[6-7], 包括呼吸症状、活动受限和疾病影响3部分, 共100分, 评分越低表明生活质量越好; 采用6 min步行距离(6MWD)评估活动耐受力, 6 min内在平坦路面以最快速度步行, 步行距离越大表明活动耐受力越好。

1.3.4 急性加重情况 观察各组在6月内急性加重发作频率, 若出现咳嗽、咳痰及气喘加重、活动耐受力和生活质量水平下降、肺功能及影像学指标恶化即为急性加重, 立刻进行对症治疗。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、IL-8、TNF- α 、CRP 及 6MWD 治疗前后差值采用协方差分析(ANOVA), 首次急性加重间隔时间采用 *t* 检验进行两两比较。圣乔治呼吸问卷(SGRQ)以中位数表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计学分析。首次急性加重例数采用百分率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 退出和失访

共有5例患者退出或失访, 3例在首次病情平稳后搬到外地居住而失去联系, 1例自动放弃治疗而

退出, 1例出现合并心衰而改变原始治疗方案而退出, 最终纳入研究患者145例, 其中对照组为50例, 罗红霉素组为48例, 阿奇霉素组为47例。

2.2 肺功能影响的比较

治疗前, 3组患者 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 指标均无显著性差异; 治疗后, 罗红霉素组和阿奇霉素组的 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 的增加值均大于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但是阿奇霉素组的增加值大于罗红霉素组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。说明罗红霉素和阿奇霉素均可显著改善肺功能, 但阿奇霉素更优。

2.3 炎症因子影响比较

治疗前, 3组患者 IL-8、TNF- α 和 CRP 指标差异无显著意义; 治疗后, 罗红霉素组和阿奇霉素组的 IL-8、TNF- α 和 CRP 指标的减少值均小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且阿奇霉素组的减小值大于罗红霉素组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。说明罗红霉素和阿奇霉素均可显著改善炎症症状, 但阿奇霉素更优。

2.4 生活质量及活动耐受力影响比较

治疗前, 3组患者 SGRQ 评分和 6MWD 的差异均无显著意义; 治疗后, 罗红霉素组和阿奇霉素组的 SGRQ 评分均小于对照组, 6MWD 均大于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且阿奇霉素组的 SGRQ 评分显著小于罗红霉素组, 6MWD 增加值大于罗红霉素组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表4。说明罗红霉素和阿奇霉素均可显著改善生活质量及活动耐受力, 但阿奇霉素更优。

2.5 急性加重发作频率比较

在治疗期间, 对照组急性加重17例(34.00%), 首次加重间隔时间为(87.6 $\pm$ 31.7)d; 罗红霉素组急性加重9例(18.75%), 首次加重间隔时间为(114.8 $\pm$ 44.6)d; 阿奇霉素组急性加重3例(6.38%), 首次加重间隔时间为(148.6 $\pm$ 57.4)d。罗红霉素组和阿奇霉素组的急性加重例数显著小于对照组, 首次加重

表2 3组病人肺功能指标比较

Table 2 Comparison on lung function indexes of patients in three groups

组别	n/例	FEV ₁ /L			FVC/L			FEV ₁ /FVC/%		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	50	1.14 $\pm$ 0.15	1.20 $\pm$ 0.18	0.06 $\pm$ 0.02	1.35 $\pm$ 0.24	1.44 $\pm$ 0.32	0.08 $\pm$ 0.03	54.6 $\pm$ 14.3	60.3 $\pm$ 17.4	5.7 $\pm$ 1.3
罗红霉素	48	1.11 $\pm$ 0.13	1.28 $\pm$ 0.21	0.16 $\pm$ 0.06*	1.38 $\pm$ 0.27	1.60 $\pm$ 0.38	0.21 $\pm$ 0.11*	52.7 $\pm$ 12.8	68.8 $\pm$ 21.3	12.1 $\pm$ 3.4*
阿奇霉素	47	1.15 $\pm$ 0.16	1.42 $\pm$ 0.27	0.27 $\pm$ 0.08 [△]	1.37 $\pm$ 0.24	1.79 $\pm$ 0.44	0.40 $\pm$ 0.13 [△]	54.1 $\pm$ 13.5	78.5 $\pm$ 23.7	23.6 $\pm$ 5.7 [△]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与罗红霉素比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [△] $P < 0.05$ vs roxithromycin group

表3 3组患者炎症因子指标比较

Table 3 Comparison on inflammatory factors of patients in three groups

组别	n/例	IL-8/(ng·L ⁻¹)			TNF-α/(pg·L ⁻¹)			CRP/(mg·L ⁻¹)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	50	41.4±14.5	38.6±10.5	-2.7±0.11	29.8±6.4	27.6±5.6	-2.1±0.23	6.32±2.14	6.05±1.76	-0.31±0.01
罗红霉素	48	42.8±12.8	32.2±8.6	-9.8±0.32*	30.3±7.1	22.8±4.3	-7.4±0.65*	6.16±1.85	4.83±1.58	-1.33±0.31*
阿奇霉素	47	42.1±13.2	28.4±7.3	-13.7±1.6 ^Δ	29.4±5.9	18.2±3.8	-11.3±1.24 ^Δ	6.25±1.93	3.95±1.42	-2.28±0.54 ^Δ

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与罗红霉素比较: $^{\Delta}P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; $^{\Delta}P < 0.05$ vs roxithromycin group

表4 3组病人生活质量及活动耐受力比较

Table 4 Comparison on quality of life and activity tolerance of patients in three groups

组别	n/例	SGRQ评分中位数		6MWD/m		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	差值
对照	50	57(51~63)	55(47~60)	155.8±45.8	165.4±46.8	9.8±1.3
罗红霉素	48	56(50~64)	48(42~56)*	152.4±41.6	186.7±52.4*	34.1±5.7*
阿奇霉素	47	56(49~62)	41(37~45) ^Δ	155.3±42.7	211.8±55.1 ^Δ	56.7±8.4 ^Δ

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与罗红霉素比较: $^{\Delta}P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; $^{\Delta}P < 0.05$ vs roxithromycin group

间隔时间显著大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是阿奇霉素的急性发作率显著小于罗红霉素,首次加重间隔时间大于罗红霉素。说明阿奇霉素减少急性加重频率更优。在治疗周期内,阿奇霉素组患者继发呼吸衰竭例数最少,临床体征改善最明显,患者的生存率最高。

2.6 不良反应/不良事件

对照组和罗红霉素组未发生不良反应/不良事件,阿奇霉素组发生1例疑似不良事件,1例患者治疗中出现心力衰竭,怀疑由阿奇霉素引起,遂停用阿奇霉素,同时予以对症治疗后症状明显改善。3组患者不良反应/不良事件发生率比较无显著性差异。

3 讨论

COPD急性加重以气流受限导致患者咳嗽、咳痰及气喘加重,肺功能恶化、活动耐受力和生活质量水平下降等为临床特征,肺功能指标中FEV₁和FEV₁/FVC是确定COPD患者气流受限的敏感指标。目前医学界认为,COPD急性加重与患者肺内炎症因子破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应有关,其中炎症因子以IL-8、TNF-α等常见^[5],CRP是一种急性期反应蛋白,是一种早期炎症的非特异性指标。SGRQ评分是目前国际普遍采用的一种评价COPD患者生活质量的方法之一。6MWD不仅反映患者的运动耐受力,而且与肺功能相关性较好,可以反应肺功能变化,能够作为一种长期监测

手段,对COPD患者病情的评价进行有效补充^[8]。

罗红霉素和阿奇霉素抗菌谱相似,二者对某些细菌抗菌活性不完全相同。王瑛^[9]和李聪然^[10]研究发现,大环内酯类药物(红霉素、罗红霉素和阿奇霉素)均对流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌生物被膜均有抑制作用,但阿奇霉素作用最强,其中高浓度及亚MIC浓度阿奇霉素均可影响生物被膜黏附性、破坏生物被膜基本结构,并可减少膜内活菌数,但不能完全清除膜内细菌。程书权^[11]报道,阿奇霉素对COPD对支气管上皮细胞和巨噬细胞的穿透能力,调控细菌在呼吸道的生长环境,抑制细菌生物被膜的形成,抑制中性粒细胞和嗜酸粒细胞向呼吸道黏膜聚集与活化,减少IL-4、IL-5等炎症介质的产生,促进巨噬细胞活化等作用强于罗红霉素。此外,阿奇霉素具有体内消除半衰期和抗菌后遗效应较长,且组织药物浓度高等优点。

本文研究结果显示,对于COPD患者,长期口服阿奇霉素和罗红霉素均可有效降低炎症因子(IL-8、TNF-α和CRP水平)和肺功能(FEV₁、FVC和FEV₁/FVC),减少SGRQ评分,增加6MWD,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明二者均可通过改善肺功能、提高生活质量、增加运动耐受力,从而减少急性发作频率和加重时间间隔。但是阿奇霉素和罗红霉素组间对比研究显示,阿奇霉素降低炎症因子、肺功能和SGRQ评分,增加6MWD均显著优于罗红霉素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时阿奇霉素

的急性发作率显著小于罗红霉素,首次加重间隔时间大于罗红霉素,差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上,长期口服阿奇霉素对稳定期COPD患者肺功能改善水平,降低气道炎性因子水平,提高生活质量水平和运动耐受力水平均优于罗红霉素,值得临床推广。

参考文献

- [1] 邵维莉,牛卉,蔡芸,等.大环内酯类抗菌药物免疫调节的文献计量分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(2): 172-175.
- [2] 吴心宏,樊昊.长期小剂量阿奇霉素治疗稳定期悦韵孕酮的临床疗效观察[J].临床肺科杂志,2013,18(4): 649-651.
- [3] 杨檬檬.长期低剂量大环内酯类药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的META分析[D].济南:山东大学,2013.
- [4] 何杰,杨济桥,童翔,等.大环内酯类抗生素对COPD患者急性加重频率影响的系统评价[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,11(1): 12-18.
- [5] 中华医学会呼吸病学慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4): 255-265.
- [6] Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry [J]. Eur Respir, 2009, 33(5): 1025-1030.
- [7] 刘贤兵,陈传辉,张伟,等.圣乔治呼吸问卷在评估中、重度慢性阻塞性肺疾病患者治疗效果中的价值[J].重庆医学,2011,40(10): 934-941.
- [8] 欧立文,卢平.低剂量阿奇霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道中肿瘤坏死因子的影响及疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(3): 656-657.
- [9] 王瑛.大环内酯类抗菌药对流感嗜血杆菌生物被膜的影响[D].中国人民解放军军医进修学院,2009.
- [10] 李聪然.大环内酯类药物对铜绿假单胞菌密度感知系统las基因和相关致病因子的影响[D].北京:中国人民解放军军医进修学院,2007.
- [11] 程书权.红霉素及其衍生物在呼吸疾病中的免疫调节作用[J].国外医学内科学分册,2005,32(4): 163-167.