

布地奈德、沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中应用的临床观察

王芳*,张永建,陆娟英(浙江省海盐县中医院重症监护室,浙江海盐 314300)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4150-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.07

摘要 目的:观察布地奈德、沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)中应用的临床疗效和安全性。方法:将64例AECOPD患者随机均分为研究组和对照组。对照组患者给予2 ml布地奈德和1 ml沙丁胺醇雾化吸入治疗,研究组患者在此基础上加入2 ml异丙托溴铵雾化吸入治疗。两组患者均每日2次给药,疗程均为7 d。对比两组患者治疗前后的肺功能指标和血气指标变化,观察临床疗效和不良反应情况。结果:治疗前两组患者的肺功能指标和血气指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的肺功能指标和血气指标均较治疗前显著改善,且研究组患者均显著优于对照组,组内及组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。研究组患者治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者均未出现严重不良反应,不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:布地奈德、沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入治疗AECOPD较未加用异丙托溴铵的疗效更显著,安全性相似。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;布地奈德;沙丁胺醇;异丙托溴铵;雾化吸入

Clinical Observation of Aerosol Inhalation of Budesonide and Ventolin Combined with Ipratropium Bromide for Acute Exacerbation of COPD

WANG Fang, ZHANG Yong-jian, LU Juan-ying(Intensive Care Unit, Haiyan County Hospital of TCM of Zhejiang Province, Zhejiang Haiyan 314300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of aerosol inhalation of budesonide and ventolin combined with ipratropium bromide for acute exacerbation of COPD (AECOPD). METHODS: A total of 64 patients with AECOPD were randomly divided into control group and study group. Control group was treated with aerosol inhalation of budesonide 2 ml and ventolin 1ml twice a day. Study group was additionally treated with aerosol inhalation of ipratropium bromide 2 ml twice a day on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 7 d. The lung function and blood gas index of 2 groups were compared before and after treatment, and clinical efficacy and ADR were observed in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in lung function index and blood gas index between 2 groups before treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, lung function index and blood gas index of 2 groups were improved significantly after treatment; the study group was significantly better than the control group; there was statistical significance ($P<0.01$). The total effective rate of study group was higher than that of control group significantly ($P<0.05$). No severe ADR was found in 2 groups, and there was no significant difference in the incidence of ADR ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The aerosol inhalation of budesonide and ventolin combined with ipratropium bromide is more effective than budesonide and ventolin in the treatment of AECOPD, but have similar safety.

KEYWORDS Acute exacerbation of COPD; Budesonide; Ventolin; Ipratropium bromide; Aerosol inhalation

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的严重呼吸系统疾病,其临床表现主要包括慢性咳嗽、咳痰和呼吸困难等^[1]。其发病率逐年上升,已成为当今社会受到广泛关注的公共卫生问题之一。当COPD发展至急性加重期(AECOPD)时,易并发肺心病、呼吸衰竭、心衰,严重时可导致死亡^[2]。由于COPD患者的肺部病变特点主要表现为气流受限,其受限程度与有害气体和颗粒所导致的肺部异常炎症反应显著相关,同时COPD患者的肺组织弹性较正常人群有所减弱,导致患者呼气时排气动力降低,呼气流速下降,气体交换效率降低,因此对于COPD/AECOPD的治疗手段主要包括支气管扩张和抑制炎症等^[3]。布地奈德是一种糖皮质激素,具有良好的抗炎作用;沙丁胺醇具有

舒张支气管痉挛作用,已有研究证实两种药物联合应用具有良好疗效^[4]。异丙托溴铵是一种高选择性抗胆碱药物,可有效松弛支气管平滑肌^[5]。而局部雾化吸入治疗具有作用持久、起效迅速等优点,已在AECOPD的治疗中取得良好的效果。本研究拟探讨3种药物联合治疗AECOPD的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2012年1月—2013年9月入院治疗的64例AECOPD患者,均根据相关诊断标准确诊^[6]。排除标准:(1)合并支气管哮喘者;(2)合并社区获得性肺炎者;(3)合并呼吸衰竭需机械通气者;(4)长期应用糖皮质激素治疗者;(5)患有心脏衰竭及肝、肾功能障碍等其他脏器严重疾病者;(6)合并精神疾病或严重糖尿病患者。其中,男性37例,女性27例;年龄40~

* 主治医师。研究方向:呼吸系统疾病治疗。电话:0573-86032919。E-mail:fang_d1212@sina.cn

90岁,平均(65.8±9.8)岁;病程1~25年,平均(7.4±4.8)年。所有患者按随机数字表法均分为研究组和对照组。研究组男性21例,女性11例;年龄40~90岁,平均(66.8±12.5)岁;病程1~25年,平均(7.3±4.2)年。对照组男性16例,女性16例;年龄42~88岁,平均(64.7±10.2)岁;病程1~22年,平均(7.5±4.8)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者所用药物为布地奈德(阿斯利康制药有限公司,规格:1 mg/2 ml)2 ml+沙丁胺醇(葛兰素史克公司,规格:20 ml:0.1 g)1 ml+2 ml 0.9%氯化钠注射液;研究组患者在此基础上加入异丙托溴铵(英国勃林格殷格翰大药厂,0.5 mg:2 ml)2 ml。两组患者均给予每日2次雾化吸入治疗,15~20 min/次,氧流量控制在6~8 L/min。雾化吸入治疗后给予漱口处理。两组患者疗程均为7 d。

1.3 观察指标

分别于治疗前(未使用任何药物及吸氧前)和治疗后应用PonyFX肺功能仪(意大利科时迈公司)测量所有患者的肺功能指标,包括1 s用力呼气容积(FEV1)和用力肺活量(FVC);并应用GEM Premier3000全自动血气分析仪(美国实验仪器有限公司)检测所有患者的血气指标,包括动脉血氧分压 $[p_{\text{a}}(\text{O}_2)]$ 和动脉血二氧化碳分压 $[p_{\text{a}}(\text{CO}_2)]$ 。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床控制:咳嗽、气促及咳嗽等症状均消失;显效:咳嗽、气促及咳嗽等症状显著好转,肺部啰音显著减少或消失,黏稠的痰液变稀薄,痰量显著减少;有效:咳嗽、气促及咳嗽等症状好转,肺部啰音减少,黏稠的痰液变稀薄但痰量未明显减少;无效:咳嗽、气促及咳嗽等症状未减轻,肺部啰音未减少甚至增多,痰液仍然黏稠且痰量较多。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 不良反应评价

观察并记录患者治疗过程中的不良反应发生情况,统计不良反应发生率。

1.6 统计学方法

应用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肺功能指标变化比较

治疗前两组患者的肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的肺功能指标均较治疗前显著改善,且研究组患者改善显著优于对照组,组内及组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后肺功能指标变化比较(L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of lung function index between 2 groups before and after treatment(L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1		FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	32	1.38±0.32	2.85±0.20**	2.32±0.30	3.58±0.15**
对照组	32	1.39±0.36	2.40±0.25 [#]	2.34±0.24	3.22±0.16 [#]

与对照组比较: * $P<0.01$;与治疗前比较: [#] $P<0.01$

vs. control group: * $P<0.01$; vs. before treatment: [#] $P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后血气指标变化比较

治疗前两组患者的血气指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者血气指标均较治疗前显著改善,且研究组患者改善显著优于对照组,组内及组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表2(1 mm Hg=0.133 kPa)。

表2 两组患者治疗前后血气指标变化比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood gas index between 2 groups before and after treatment(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	$p_{\text{a}}(\text{O}_2)$		$p_{\text{a}}(\text{CO}_2)$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	32	63.8±10.2	80.2±14.3**	72.8±10.7	58.2±8.5**
对照组	32	64.7±10.5	72.5±12.8 [#]	71.7±11.2	67.9±9.2 [#]

与对照组比较: * $P<0.01$;与治疗前比较: [#] $P<0.01$

vs. control group: * $P<0.01$; vs. before treatment: [#] $P<0.01$

2.3 两组患者临床疗效比较

研究组患者治疗总有效率显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率, %
研究组	32	23(71.9)**	6(18.8)	2(6.3)	1(1.7)	96.8*
对照组	32	14(43.8)	9(28.1)	2(6.3)	7(21.9)	78.1

与对照组比较: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

vs. control group: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者均未出现严重不良反应,均未因不良反应停止治疗。其中,研究组患者出现3例头痛和3例口干;对照组患者出现4例头痛和1例头晕。研究组和对照组患者不良反应发生率分别为18.8%和15.6%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

COPD属于一种由气道慢性炎症引起气道损伤和结构重塑、以气流受限为主要临床特征的呼吸系统疾病^[7-8]。其发展至AECOPD时具有病情重、发作快、影响久等特点,不仅在发病时严重威胁患者生命,即便在病情得到控制后其临床症状和肺功能仍需2周以上时间才可恢复至发病前水准^[9]。目前,对于COPD尤其是AECOPD的治疗尚无统一方法,但一般由抗炎症、抗感染和舒张支气管等方案共同组成^[10]。

气道炎症是COPD发生、发展的重要原因之一,它存在于疾病的各阶段并导致病情恶化。有研究报道称,虽然吸入性皮质激素在减轻中性粒细胞浸润以及渗出方面的作用效果不够理想,然而其可以有效抑制其他类型的炎症反应,并以此改善患者的呼吸系统功能,进而提升患者的生活质量并降低死亡率^[11-12]。布地奈德是一种糖皮质激素,具有良好的抗炎作用,在临床上应用广泛^[13]。布地奈德的给药方式分为静脉注射和吸入两种,两种给药方式均效果显著且起效迅速。然而,由于COPD患者年龄普遍偏高,全身脏器生理功能均较青年人群更弱,且多合并有其他慢性疾病,故其采用静脉注射的给药方式时常常导致各种激素相关性不良反应的发生。而吸入性给药使用剂量较小且不经血液循环,在患者呼吸道局部的浓度高于静脉注射给药方式,与相应的类固醇受体结合形成具有较高生理活性的受体-类固醇二聚体复合物后,可以抑制酸

性炎症细胞因子的形成和花生四烯酸的代谢、产生血管收缩功能并减少渗出和水肿的发生,从而发挥更为良好的炎症抑制和降低气道敏感性的作用,在迅速改善患者呼吸道炎症症状的同时降低了激素相关性不良反应的发生率。另外,支气管扩张剂作为控制 COPD 临床症状的主要治疗药物在临床上已得到较普遍的认同,目前报道的临床疗效较好的 AECOPD 治疗方案中均于治疗期内按需应用支气管扩张剂以有效缓解临床症状。已有研究证实,长期、规律性地应用支气管扩张剂可预防和减轻 COPD 的临床症状,并增加患者的运动耐力^[14]。其主要作用机制是通过降低支气管平滑肌的张力,增加患者呼吸道通气功能,改善肺部空气交换,减轻肺动态过度充气状态,从而减轻气流受限。常用的支气管扩张剂包括 β_2 受体激动药和抗胆碱药两类。沙丁胺醇是一种 β_2 受体激动药,通过激活胞内腺苷酸环化酶的活性,降低细胞内游离的 Ca^{2+} 浓度,达到松弛气道平滑肌的效果,具有减小呼吸道阻力、增加黏液纤毛清除、抑制肥大细胞增生和炎性细胞介质释放、扩张支气管等作用^[15]。异丙托溴铵也是一种支气管扩张剂,然而其作用机制是阻断乙酰胆碱与 M 受体的相互作用所引起的呼吸道收缩^[16]。异丙托溴铵可以竞争性地抑制乙酰胆碱与支气管平滑肌细胞膜外层的 M 受体结合所导致的 cGMP 含量的上升,从而达到舒张支气管平滑肌的效果。上述药物运用雾化吸入的方式治疗一方面增加了患者呼吸道和肺部的局部药物浓度,另一方面增加了患者吸入的氧气浓度,改善气体交换的质量,且雾化吸入装置操作简易、过程舒适,患者接受度高,易于在院内进行推广。

本研究结果显示,治疗后研究组患者的肺功能指标改善显著优于对照组,提示通过在治疗方案中加用异丙托溴铵可以更有效地改善患者的肺功能。其原因是:沙丁胺醇起效快但作用持续时间短,而异丙托溴铵虽然起效较慢但作用持续时间较长,通过两药联合应用在迅速起效的同时实现了更长的药物作用持续时间,使患者的呼吸道平滑肌可以在较长的时间内保持舒张状态,使支气管得以有效扩张,而扩张的支气管则减轻了患者肺功能的损伤。本研究结果显示,治疗后研究组患者的血气指标改善显著优于对照组,提示通过在治疗方案中加用异丙托溴铵可以更有效地改善患者的缺氧症状。其原因是:一方面通过舒张患者的呼吸道平滑肌增加了患者的呼吸量和气体交换总量,改善了患者的缺氧状态;另一方面通过改善患者的肺功能而改善了患者的缺氧状态。本研究结果显示,研究组患者的治疗总有效率和临床控制率均显著高于对照组,提示通过在治疗方案中加用异丙托溴铵可以有效提高患者的临床疗效。其主要原因是通过改善患者的肺功能和缺氧症状而减轻了患者的生理负担,加速了患者的恢复。本研究结果还显示,两组患者均未出现严重不良反应,且不良反应发生率组间比较差异无统计学意义,提示在治疗方案中加用异丙托溴铵的安全性较高。其原因是本研究中的给药方式是通过雾化吸入,降低了糖皮质激素的使用量,在增加呼吸道局部药物浓度的同时并不增加不良反应的发生风险。

综上所述,布地奈德、沙丁胺醇联合异丙托溴铵雾化吸入治疗 AECOPD 较未加用异丙托溴铵的疗效更显著,安全性相似。由于纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 163(5):1 256.
- [2] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013, 187(4):347.
- [3] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, *et al.* Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 155(3):179.
- [4] 李光亮,吴志峰,孙永梅.万托林联合布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD 疗效观察[J]. *中国药物经济学*, 2013(19):119.
- [5] Wood-Baker R, Khalil R, Girgis M. Ipratropium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Cochrane Library*, 2011, 15(4):63.
- [6] Celli BR, MacNee W, Agusti A, *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. *European Respiratory Journal*, 2004, 23(6):932.
- [7] 李延鸿,朱怀军.痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重期随机对照试验的系统评价[J]. *实用药物与临床*, 2011, 14(4):281.
- [8] 雷震,左莹.孟鲁司特治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 80 例疗效分析[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(6):342.
- [9] Divo M, Cote C, de Torres JP, *et al.* Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 186(2):155.
- [10] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(12):1 128.
- [11] Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, *et al.* Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 174(1):6.
- [12] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, *et al.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 186(1):48.
- [13] Straumann A, Conus S, Degen L, *et al.* Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosino-

门冬氨酸鸟氨酸联合前列地尔治疗重症肝炎的临床观察

董方亮*,何文涛(连云港市第四人民医院,江苏连云港 222002)

中图分类号 R575.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4153-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.08

摘要 目的:观察门冬氨酸鸟氨酸联合前列地尔治疗重症肝炎的疗效和安全性。方法:将60例重症肝炎患者随机均分为对照组和试验组。对照组患者给予常规护肝治疗;试验组患者在给予常规护肝治疗的同时,给予门冬氨酸鸟氨酸10g加入木糖醇注射液250ml中静脉滴注,qd,并给予前列地尔10μg加入5%葡萄糖注射液100ml中静脉滴注,qd。两组患者疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效及肝功能指标的变化,并观察不良反应情况。结果:试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$);试验组患者各项肝功能指标改善均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.01$);两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:门冬氨酸鸟氨酸联合前列地尔治疗重症肝炎具有较好的疗效,且不增加不良反应发生的风险。

关键词 门冬氨酸鸟氨酸;前列地尔;重症肝炎;疗效;安全性

Clinical Observation of Ornithine Aspartate Combined with Alprostadil in the Treatment of Severe Hepatitis
DONG Fang-liang, HE Wen-tao(Lianyungang Fourth People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the therapeutic efficacy and safety of ornithine aspartate combined with alprostadil in the treatment of severe hepatitis. METHODS: 60 cases of severe hepatitis were randomly divided into control group and trial group. Control group received conventional liver-protecting treatment. Trial group additionally received ornithine aspartate 10 g added into Xylosic alcohol injection 250 ml intravenously, qd, and alprostadil 10 μg added into 5% Glucose injection 100 ml intravenously, qd, on the basis of conventional liver-protecting treatment. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. Clinical efficacy and liver function index were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was observed. RESULTS: Total effective rate of trial group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.01$); the improvement of liver function index in trial group was significantly better than in control group; there was statistical significance ($P<0.01$); there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Ornithine aspartate combined with alprostadil in effective and safe for severe hepatitis.

KEYWORDS Ornithine aspartate; Alprostadil; Severe hepatitis; Therapeutic efficacy; Safety

重症肝炎是由于肝细胞的大量坏死造成的肝功能衰竭,多发展为多脏器功能衰竭死亡。门冬氨酸鸟氨酸可提供尿素和谷氨酰胺合成的底物,协助清除对人体有害的自由基,增强肝脏的排毒功能,迅速降低过高的血氨,促进肝细胞自身的修复和再生,从而有效地改善肝功能。前列地尔(前列腺素E₁)是花生四烯酸的代谢产物,具有抑制免疫反应、防止肝细胞坏死、改善肝脏微循环等多种作用,可靶向作用于病变部位,对肝功能衰竭有一定的治疗效果。我院用门冬氨酸鸟氨酸联合前列地尔在常规护肝治疗基础上治疗重症肝炎,取得较好的疗效,现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年—2013年我院收治的60例重症肝炎患者,诊断均符合2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案中的诊断标准(凝血酶原活动度低于40%,血清总胆红素大于正常值10倍)^[1]。所有患者按随机数字表法均分为试验组和对照组。试验组男性26例,女性4例;平均年龄(39±8)岁;其中乙肝27例,丙肝2例,戊肝1例。对照组男性28例,女性2例;平均年龄(39±10)岁;其中乙肝26例,丙肝2例,戊肝2例。两组患者

- philic esophagitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1526.
- [14] Donohue J F, Fogarty C, Lötval J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 182(2):155.

- [15] 田春燕,张继红,王淑静.万托林雾化吸入对老年慢性阻塞性肺疾病并Ⅱ型呼吸衰竭的疗效及安全性[J].*临床医学*,2011(12):30.
- [16] Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *SO: Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 19(2):217.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0518-85770747。E-mail:lygdfl@163.com

(收稿日期:2014-07-02 修回日期:2014-10-13)