

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.20.019

异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病 稳定期临床评价

兰秋艳, 马义梅, 加尔肯·拉斯拜

(中国人民解放军第474医院呼吸科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 观察异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者临床症状体征及肺功能的改善效果,以及对血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)和转化生长因子 β (TGF- β)水平的影响。方法 选取医院2015年10月至2017年9月诊治的COPD稳定期患者122例,按治疗方式的不同分为观察组和对照组,各61例。两组患者均在常规对症支持治疗基础上给予乙酰半胱氨酸,观察组在此基础上联合异丙托溴铵,治疗3个月。结果 治疗后,两组患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC及6 min步行距离(6MWD)均较治疗前上升,且观察组上升更明显($P < 0.05$);血清MMP-9和TGF- β 水平及临床症状体征评分均较治疗前下降,且观察组下降更明显($P < 0.05$)。结论 异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸可有效改善COPD稳定期患者的肺功能及临床症状体征,改善MMP-9及TGF- β 水平,可为临床治疗COPD提供理论依据。

关键词:异丙托溴铵;乙酰半胱氨酸;慢性阻塞性肺疾病稳定期;临床疗效;肺功能

中图分类号:R969.4;R974⁺.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)20-0055-03

Clinical Evaluation on Ipratropium Bromide Combined with Acetylcysteine in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Stable Stage

Lan Qiuyan, Ma Yimei, Jia'erken Lasibai

(Department of Respiratory, The 474th Hospital of PLA, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To observe the improvement effect of ipratropium bromide combined with acetylcysteine on clinical symptoms, signs and lung function, and its effect on the levels of MMP-9 and TGF- β in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at stable stage. **Methods** Totally 122 patients with COPD at stable stage treated in our hospital from October 2015 to September 2017 were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, 61 cases in each group. The two groups were given acetylcysteine on the basis of conventional symptomatic supportive treatment, on this basis, the observation group was treated with ipratropium bromide. The two groups were treated for 3 months. **Results** After treatment, the FVC, FEV₁, FEV₁/FVC and 6MWD in the two groups were increased than those before treatment ($P < 0.05$), and the increase in the observation group was more significant ($P < 0.05$). The levels of serum MMP-9 and TGF- β , clinical symptoms and signs in the two groups were decreased than those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ipratropium bromide combined with acetylcysteine in the treatment of patients with COPD at stable stage can effectively improve the lung function and clinical symptoms and signs, it can improve the levels of MMP-9 and TGF- β , which can provide a theoretical basis for the clinical treatment of COPD.

Key words: ipratropium bromide; acetylcysteine; chronic obstructive pulmonary disease; clinical effect; lung function

第一作者: 兰秋艳, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为呼吸内科学, (电子信箱)jydtx11d@163.com。

- Kushen Injection on Patients with Advanced Colon Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Respir Med, 2017, 2017(7269): 1-9.
- [12] Wang S, Lian X, Sun M, et al. Efficacy of compound Kushen injection plus radiotherapy on nonsmall-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(4): 1298-1306.
- [13] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4): 829-846.
- [14] Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 734-743.
- [15] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of Primary High-risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 178-182.
- [16] 柳丽阳, 姚芳芳. 放化疗联合复方苦参注射液对宫颈癌患者细胞免疫功能的影响分析[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2016, 3(30): 5931.
- [17] 邓守恒, 段霞, 陈萍. 复方苦参注射液联合调强放疗及腔内后装治疗宫颈癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(20): 2185-2187.

(收稿日期: 2018-03-10)

目前对于慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的治疗,以改善通气、祛痰、抗感染、支气管扩张等对症支持的西药为主。乙酰半胱氨酸为常用祛痰药,可通过抗氧化作用介导炎性反应,促进细胞外基质(ECM)的降解,从而延缓疾病的进展^[1]。异丙托溴铵为乙酰胆碱受体抑制剂,雾化吸入后可在短时间内缓解支气管痉挛,作用机制是通过抑制气道重塑来改善肺功能^[2]。本研究中观察了异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸改善 COPD 稳定期患者临床症状体征及肺功能的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)》中的 COPD 诊断及分期标准^[3];病情稳定不少于1个月;能正常交流、阅读和听写;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:血液系统疾病或近期有感染;严重肝、肾功能障碍;有本研究治疗药物禁忌证;合并支气管哮喘及胸膜疾病;近期应用过糖皮质激素类药物。

病例选择与分组:选取医院2015年10月至2017年9月诊治的 COPD 稳定期患者122例,根据治疗方式的不同分为观察组和对照组,各61例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=61$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
观察组	38/23	61.36 ± 5.51	8.58 ± 2.36
对照组	37/24	62.22 ± 5.62	9.12 ± 2.31
t/χ^2 值	0.035	0.853	1.277
P 值	0.852	0.395	0.204

1.2 方法

患者入院后均给予支气管舒张剂、糖皮质激素、祛痰剂、吸氧、抗生素等对症支持治疗,口服乙酰半胱氨酸片(商品名富露施,海南赞邦制药有限公司,国药准字H20080325,规格为每片0.2g)治疗,1片/次,3次/日,治疗3个月。观察组患者在此基础上将吸入用异丙托溴

铵溶液(商品名爱全乐,法国 Laboratoire Unither 公司,进口药品注册证号 H20150159,规格为每支2 mL:500 μg)0.5 mg 溶于0.9%氯化钠注射液2 mL 雾化吸入,治疗3个月。

1.3 观察指标

肺功能:采用 PMD Healthcare 肺功能检测仪检测患者治疗前后肺功能,包括用力肺活量(FVC),第1秒用力呼气容积(FEV₁),FEV₁/FVC,以及6 min 步行距离(6MWD)。

临床症状及体征:参照 COPD 诊治指南中症状、体征评分标准^[4],从咳嗽、咳痰、气短、肺罗音4方面,根据严重程度计0~3分,0分为无,3分为最严重,满分12分,分数越高表明症状越重。

血清标志物水平:患者入院后抽取其清晨空腹静脉血5 mL,收集于促凝管中,以3 000 r/min 的速率高速离心约15 min,取上清液,将其放入冷藏室待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测转化生长因子β(TGF-β)及血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平,操作严格按照说明书规范进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表2 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=61$)

组别	时间	FEV ₁ (L)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)	6 min 步行 距离(m)
观察组	治疗前	1.20 ± 0.36	2.25 ± 0.46	53.33 ± 3.25	275.62 ± 33.43
	治疗后	1.79 ± 0.69 ^a	2.78 ± 0.79 ^a	64.39 ± 5.03 ^a	421.58 ± 75.65 ^a
	t 值	5.921	4.528	14.424	13.783
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	1.19 ± 0.34	2.23 ± 0.43	53.36 ± 3.18	276.36 ± 35.51
	治疗后	1.48 ± 0.57	2.62 ± 0.59	56.49 ± 4.05	346.52 ± 58.68
	t 值	3.413	4.172	4.748	7.989
	P 值	0.009	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者血清 MMP-9、TGF-β 水平及症状体征评分比较($\bar{X} \pm s$, $n=61$)

组别	MMP-9(pg/mL)		TGF-β(ng/L)		症状体征评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	115.23 ± 24.78	65.56 ± 11.01 ^a	98.58 ± 15.22	71.36 ± 8.75 ^a	7.68 ± 2.63	3.01 ± 1.12
对照组	117.01 ± 25.01	88.33 ± 14.75 ^a	97.89 ± 16.01	85.72 ± 12.79 ^a	7.71 ± 2.65	5.13 ± 1.58
t 值	0.395	9.662	0.244	7.237	0.063	8.550
P 值	0.694	<0.001	0.808	<0.001	0.950	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

气道重塑在 COPD 的进行性发展中有着重要作用^[5]。COPD 患者长期存在的慢性炎症可破坏肺组织及气道正常结构,进而导致气管壁塌陷,管腔变窄,气道阻力上升,导致疾病进行性发展,若不及时干预治疗,可发生不可逆性的气流受限^[6]。COPD 患者存在 ECM 的过度沉积,可促使气道平滑肌的异常增生,进而导致平滑肌弹性下降,发生纤维化,最后引发气道重塑^[7]。故降解 ECM 是 COPD 众多治疗药物的有效作用机制之一。

基质金属蛋白酶可调节 ECM 的合成,MMP-9 是其家族一员,对胶原及弹性蛋白有分解作用,当其水平异常增高时可诱使肺泡表面及肺弹性蛋白活性呈不可逆性丧失,进而可引起肺组织分解、沉积紊乱,形成肺气肿^[8];另一方面还可介导炎性反应,使炎性细胞聚集,破坏肺组织及气道结构,引起不可逆性的气流受限,发生气道重塑^[9]。COPD 患者的 MMP-9 水平异常增高,且随着病情进展而增加,其可能作为评估 COPD 发生和病情发展的灵敏指标^[10]。

TGF- β 为生物调节因子,可由多种炎性因子所分泌,对 COPD 患者气道炎症中的炎性因子浸润、游走、聚集有促进作用,进而加重肺损伤,降低肺功能^[11]。COPD 患者血清 TGF- β 水平高于正常人,且急性加重期高于稳定期,表明 TGF- β 与 COPD 的发生、发展有密切关系^[12]。故对于 COPD 稳定期患者,只要长期坚持治疗,不仅可以缓解临床症状,提高生活质量,还可预防 COPD 急性发作,降低死亡率。

乙酰半胱氨酸是还原型谷胱甘肽的前体物质,具有显著的抗氧化作用,可通过清除氧自由基而抑制炎症反应的发生、发展^[13]。故乙酰半胱氨酸对炎性因子的聚集及成纤维细胞的生成有抑制作用,最终起到改善肺功能的作用。异丙托溴铵是一种 M3 亚型胆碱能受体抑制剂,具有选择性高等特点。M 受体属植物神经递质受体,和气道高反应性密切相关^[14]。抑制气道重塑是胆碱能药物治疗 COPD 改善其肺功能的主要机制。异丙托溴铵还可促进松弛气道平滑肌,抑制肺内活性物质的分泌作用,进而改善气短、咳嗽、咳痰等症状,最终改善肺功能^[15]。异丙托溴铵在临床常采取雾化吸入,故药物吸收较快速,可在短时间内缓解急性症状。本研究结果显示,观察组肺功能、临床症状体征及血清 MMP-9 和 TGF- β 水平均较对照组改善更明显($P < 0.05$),表明两药在改善 COPD 肺功能、临床症状体征及抑制气道重塑方面有协同关系,这与亓慧琴等^[16]的研究结果相符。

综上所述,异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗 COPD 可有效改善患者的肺功能及临床症状体征,改善 MMP-9 及 TGF- β 水平,值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] 乔进,施忠,窦志华,等. 噻托溴铵联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 中国药房,2015,26(6):757-759.
- [2] 潘云虎,季志宇,王琼,等. 阿奇霉素联合乙酰半胱氨酸对 COPD 稳定期患者肺功能与炎症因子影响[J]. 临床军医杂志,2016,44(2):160-162.
- [3] 柳涛,蔡柏菁. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):1-12.
- [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):484-491.
- [5] 杨万勇,陈波,阮福旺. COPD 和哮喘患者血清与支气管灌洗液中 IL-8,SLPI,sCD14 和 sICAM-1 含量比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(3):116-120.
- [6] 胡新春,邓超英,杨劼,等. 吸入噻托溴铵联合比索洛尔对 COPD 患者心肺功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2016,28(6):92-96.
- [7] 李俊敏,朱建勇,邝军,等. 布地奈德福莫特罗联合乙酰半胱氨酸对稳定期中重度慢性阻塞性肺病患者氧化应激的影响[J]. 临床内科杂志,2016,33(9):620-622.
- [8] 朱立欢,李坚,朱宇敏,等. 肺癌患者血浆 miR-197-3p 和 miR-361-3p 表达的诊断评价[J]. 江苏大学学报(医学版),2015,25(2):149-154.
- [9] 杨庆,马晋秋,徐伟. 沙丁胺醇与异丙托溴铵联合布地奈德对慢性阻塞性肺病患者肺功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,24(1):53-55.
- [10] 邓斌,王定勇,邓英国,等. 沙美特罗替卡松气雾剂对 COPD 稳定期疗效及 Th17 表达影响[J]. 临床误诊误治,2015,28(12):88-91.
- [11] 王洪群,王虎成,陈曦,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期作用的 Meta 分析[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(3):253-257.
- [12] 胡贵芳,王治国,樊莉莉. 乙酰半胱氨酸泡腾片辅助治疗稳定期 COPD 患者心肺功能、气道重塑的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(9):1195-1198.
- [13] 曾婷. 中药黄芩联合 N-乙酰半胱氨酸治疗尘肺的疗效及临床分析[J]. 工业卫生与职业病,2016,42(5):374-375.
- [14] Wijkstra PJ. Non-invasive positive pressure ventilation(NIPPV) in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Respiratory Medicine,2015,97(10):1086-1093.
- [15] 申严,卓宋明,庄虹,等. 小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展,2015,15(5):905-908.
- [16] 亓慧琴,张连莲,邢利平,等. 慢性阻塞性肺病患者应用异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗前后血清中 TGF- β 和 MMP-9 水平的变化及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2016,42(4):777-782.

(收稿日期:2018-01-10)