

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.020

乌苯美司联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究*

胡厚军, 李秀媚

(广东省深圳市人民医院, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 探讨乌苯美司联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效。方法 选取医院2016年5月至2018年6月收治的AECOPD患者126例,按随机数字表法分为治疗组及对照组,各63例。两组患者均予常规AECOPD治疗并吸入沙美特罗替卡松气雾剂(每日2次,每次1吸),治疗组患者加服乌苯美司胶囊(每日3次,每次10mg),均连续治疗10周。结果 治疗组总有效率为92.06%,显著高于对照组的76.19% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的第1秒用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\%$)及 FEV_1 /用力肺活量(FVC)水平均显著升高,白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)及丙二醛(MDA)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组上述指标改善程度均显著优于对照组($P < 0.05$);治疗组与对照组不良反应发生率相当(1.59%比3.17%, $t = 0.581$, $P = 0.563 > 0.05$)。结论 乌苯美司联合沙美特罗替卡松治疗AECOPD,可调节肺功能、炎症反应及氧化应激水平。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期;乌苯美司;沙美特罗替卡松;肺功能;炎症反应;氧化应激;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0057-03

Clinical Study on Ubenimex Combined with Salmeterol Fluticasone Propionate in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

HU Houjun, LI Xiumei

(Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518020)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of ubenimex combined with salmeterol fluticasone propionate in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** Totally 126 patients with AECOPD admitted to our hospital from May 2016 to June 2018 were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, 63 cases in each group. The patients in the two groups were treated with routine AECOPD treatment and inhalation of Salmeterol Fluticasone Propionate Aerosol(twice a day, 1 inhalation each time), on this basis, the patients in the treatment group were treated with Ubenimex Capsules(3 times a day, 10 mg/time). Both groups were treated continuously for 10 weeks. **Results** The total effective rate of the treatment group was 92.06%, which was significantly higher than 76.19% of the control group($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the forced expiratory volume in 1 second(FEV_1), $FEV_1\%$ and FEV_1 /forced vital capacity(FVC) were significantly increased, while the levels of interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein(CRP) and malondialdehyde(MDA) were significantly decreased in the two groups after treatment($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was similar to that in the control group(1.59% vs. 3.17%, $t = 0.581$, $P = 0.563 > 0.05$). **Conclusion** Ubenimex combined with salmeterol fluticasone propionate in the treatment of AECOPD can regulate pulmonary function, inflammatory response and oxidative stress.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; ubenimex; salmeterol fluticasone propionate; pulmonary function; inflammatory response; oxidative stress; clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)属严重的呼吸系统疾病,特点为气流受限不完全可逆,且呈进行性发展^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)患者临床症状更严重,表现为短期内咳嗽气短、喘息加重、胸闷、痰多且黏脓性等。目前,文献报道中多认为AECOPD的发病机制与炎症反应及氧化应激有关^[2-3]。沙美特罗替卡松为临床治疗AECOPD的常用药,可通过舒张呼吸道平滑肌及抑制炎症因子释放发挥作用^[4];乌苯美司有增强免疫功能的作用^[5]。本研究中探讨了两药联合治疗AECOPD的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年

修订版)》诊断标准^[6];具有不完全可逆的气流受限,即肺功能检查显示,吸入支气管舒张药后第1秒用力呼气容积(FEV_1)占用力肺活量(FVC)的70%以下,且 FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\%$)小于50%;年龄41~74岁。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:支气管扩张、肺结核、肺癌等其他肺部疾病;免疫系统疾病、全身严重感染疾病;精神、心理疾病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2016年5月至2018年6月收治的AECOPD患者126例,按随机数字表法分为治疗组与对照组,各63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。

*基金项目:广东省医学科研基金项目[2016A030313145]。

第一作者:胡厚军,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zgy_01253@126.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=63$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
对照组	40/23	53.94 $\pm$ 7.91	15.02 $\pm$ 1.08
治疗组	38/25	53.78 $\pm$ 7.77	14.90 $\pm$ 1.17
χ^2/t 值	0.364	0.114	0.552
P 值	0.716	0.910	0.582

1.2 方法

两组患者均予常规 AECOPD 治疗,包括低气流吸氧(氧浓度为 28% ~ 30%)、扩张支气管、祛痰等。两组患者予沙美特罗替卡松(法国 Glaxo Wellcome Production, 进口药品注册证号 H20140404,规格为每瓶含沙美特罗 25 μ g 和丙酸氟替卡松 250 μ g),每日 2 次,每次 1 吸;治疗组患者加服乌苯美司胶囊(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字 H20094031,规格为每粒 10 mg),每日 3 次,每次 10 mg。两组患者均连续治疗 10 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:以 HL-105 型肺功能仪(日本 OHEST 株式会社)测定患者的肺功能相关指标,包括 FEV₁,FVC,FEV₁%,并计算 FEV₁/FVC。分别于治疗前后次日晨抽取患者空腹肘静脉血各 6 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,60 min 内采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 C 反应蛋白(CRP)水平;采用硫代巴比妥比色法检测血清中氧化应激指标丙二醛(MDA)水平。试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定^[7]:显效,咳嗽、喘息、呼吸困难、发绀、哮鸣音等临床表现较治疗前显著减轻;有效,上述临床表现较治疗前有所减轻;无效,上述临床表现较治疗前无改变,或有加重。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:记录患者治疗期间消化不良、皮疹、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗过程中,对照组出现恶心呕吐等消化道反应 2 例(3.17%),治疗组出现恶心呕吐 1 例(1.59%),均未行特殊处理自行消失。两组不良反应发生率相当($t = 0.581$, $P = 0.563 > 0.05$)。

3 讨论

当前,临床治疗 AECOPD 的措施较多,包括戒烟、氧疗及呼吸肌功能锻炼等物理治疗,给予支气管扩张剂、糖皮质激素等西药治疗。沙美特罗替卡松为沙美特罗与丙酸氟替卡松的复合制剂,临床常用于治疗 AECOPD,沙美特罗为 β_2 受体激动剂,能特异性作用于呼吸道,进而舒张呼吸道平滑肌,并抑制炎症因子释放^[8]。丙酸氟替卡松为糖皮质激素,具有抗炎作用,能加速 β_2 受体的合成并提高其敏感度^[9]。两药联用可协同增效。乌苯美司为免疫调节剂,能竞争性地抑制氨肽酶 B 及氨基酸酶,提高 T 细胞功能及自然杀伤(NK)细胞的杀伤能力^[10]。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,咳嗽、喘息、呼吸困难、发绀、哮鸣音等临床表现均改善,两组患者的肺功能虽仍处于气流受限状态但均明显改善,其中治疗组改善程度更明显($P < 0.05$),提示两药联用对 AECOPD 患者肺功能的改善效果更明显,并能更好地提高疗效。炎症反应及氧化应激与 AECOPD 发病机制密切相关。AECOPD 患者肺部的炎症细胞多为肺泡巨噬细胞、中性粒细胞及 CD₈⁺T 细胞^[6],TNF- α 为炎症反应的起始因子,能导致炎症细胞加速迁移及黏附,刺激其分泌大量的 IL-6 及 IL-8 等炎症递质,从而加剧炎症反应,同时激活 CRP^[11]。CRP 为炎症刺激时干细胞合成的应急蛋白,机体正常水平不高于 10 mg/L。MDA 可直接反映机体氧化应激水平,而 MDA 水平的显著上升,能促使炎症因子表达,从而加剧炎症反应^[10]。本研究结果显示,两组患者治疗后 IL-8,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=63$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	42(66.67)	6(9.52)	15(2.81)	48(76.19)
治疗组	50(79.37)	8(12.70)	5(7.94)	58(92.06) [#]

注:与对照组相比, $t = 2.175$,[#] $P = 0.032 < 0.05$ 。

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=63$)

组别	FEV ₁ (L)		FEV ₁ (%)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.73 $\pm$ 0.20	2.29 $\pm$ 0.28 [*]	36.95 $\pm$ 2.32	46.90 $\pm$ 2.18 [*]	54.71 $\pm$ 1.33	60.07 $\pm$ 7.78 [*]
治疗组	1.76 $\pm$ 0.17	2.63 $\pm$ 0.07 [*]	37.05 $\pm$ 2.43	48.30 $\pm$ 2.21 [*]	54.21 $\pm$ 1.32	68.89 $\pm$ 7.47 [*]
t 值	1.014	9.490	0.225	5.018	0.270	6.136
P 值	0.312	0.000	0.823	0.000	0.788	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者炎症因子及氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=63$)

组别	IL-8(ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP(mg/L)		MDA(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38.01 $\pm$ 2.29	23.03 $\pm$ 4.50 [*]	68.86 $\pm$ 3.25	49.76 $\pm$ 3.02 [*]	57.17 $\pm$ 5.03	30.94 $\pm$ 4.23 [*]	7.76 $\pm$ 0.82	5.45 $\pm$ 0.39 [*]
治疗组	37.95 $\pm$ 2.22	19.68 $\pm$ 4.12 [*]	68.98 $\pm$ 3.32	37.17 $\pm$ 2.17 [*]	56.90 $\pm$ 4.98	15.13 $\pm$ 1.66 [*]	7.72 $\pm$ 0.73	4.03 $\pm$ 0.26 [*]
t 值	0.158	4.910	0.217	26.850	0.303	27.590	0.354	7.877
P 值	0.874	0.000	0.829	0.000	0.763	0.000	0.724	0.000