

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.03.026

羧甲司坦联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究*

邝向东,蔡林再,许振浪,秦玉春

(海南西部中心医院呼吸与危重症医学科,海南 儋州 571799)

摘要:目的 探讨羧甲司坦联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效,以及对患者炎症因子和氧化应激指标的影响。方法 选取医院呼吸与危重症医学科2019年1月至2020年12月收治的COPD住院患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均予氨溴索,观察组患者加用羧甲司坦,均以2周为1个疗程,连续治疗3个疗程。结果 观察组自愿退出2例,对照组未严格执行治疗方案1例,均予以剔除。观察组总有效率为91.67%,显著高于对照组的73.47%($P < 0.05$);治疗后,观察组患者潮气量、肺活量、肺总量水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的单核细胞趋化蛋白1、Toll样受体4、超敏C反应蛋白水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者8-羟化脱氧鸟苷、髓过氧化物酶水平均显著低于对照组,谷胱甘肽过氧化物酶水平显著高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组治疗期间的不良反应发生率相当(16.67%比10.20%, $P > 0.05$)。结论 羧甲司坦联合氨溴索治疗COPD临床疗效良好,能改善患者的肺通气功能,降低机体的炎症因子水平,改善氧化应激反应状态,且治疗安全性良好。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;羧甲司坦;氨溴索;炎症因子;氧化应激指标;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R974

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)03-0104-04

Clinical Study of Carbocisteine Combined with Ambroxol in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

KUANG Xiangdong, CAI Linzai, XU Zhenlang, QIN Yuchun

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan, China 571799)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of carbocisteine combined with ambroxol in the treatment of chronic

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200304]。

第一作者:邝向东,男,大学本科,副主任医师,研究方向为呼吸与危重症医学疾病的诊治,(电子信箱)kuangxiangdong6176@163.com。

- in children was unchanged after the Rome IV criteria halved the diagnosis period in Rome III[J]. Acta Paediatrica, 2019, 108(12): 2274-2277.
- [2] ZHOU J, LIU Y, ZHOU KH, et al. Electroacupuncture for Women with Chronic Severe Functional Constipation: Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial[J]. Bio Med Research International, 2019, 2019(12): 1-8.
- [3] 杨 婷, 江米足. 儿童功能性便秘的诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(7): 611-614.
- [4] CASSETTARI VMG, MACHADO NC, LOURENÇÃO PLTDA, et al. Combinations of laxatives and green banana biomass on the treatment of functional constipation in children and adolescents: a randomized study[J]. Jornal de Pediatria, 2019, 95(1): 27-33.
- [5] 郑茂彬. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗儿童功能性便秘32例[J]. 中国药业, 2012, 21(23): 101-102.
- [6] 黎琮毅. 功能性便秘的中医治疗研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(4): 20-24.
- [7] 韦 静, 曾思敏, 罗鹏基, 等. 中医治疗功能性便秘研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 119-123.
- [8] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9): 577-598.
- [9] 李 晔, 王 宝, 于普林, 等. 老年人功能性便秘中西医结
- 合诊疗专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(12): 1322-1328.
- [10] ZHANG YC, CHEN BX, XIE XY, et al. Role of Tenascin - X in regulating TGF - β / Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation[J]. World Journal of Gastroenterology, 2020, 26(7): 717-724.
- [11] YAN SS, WANG WJ, CAO GH, et al. Key genes and functional coexpression modules involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(11): 8815-8825.
- [12] 隋 楠, 田振国, 鞠宝兆. 基于大肠主津理论应用助阳通便膏方治疗功能性便秘[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 168-170.
- [13] 连靖婷, 金云菲. 逍遥丸联合莫沙比利治疗功能性便秘的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(5): 73-75.
- [14] 彭云花, 杨 巍, 张 巍, 等. 黄杏润肠片治疗老年慢性功能性便秘临床疗效观察[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(1): 26-29.
- [15] 卢建珍, 裴静波, 潘建锋, 等. 基于“肺与大肠相表里”理论的宣肺通便方治疗功能性便秘的疗效及对血清SP、NO水平影响研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(2): 233-238.
- [16] 石金凤, 江茂源, 林 夏, 等. 基于因子分析的附子理中方对脾虚泄泻的治疗作用及关键因子研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 22-26.

(收稿日期:2021-04-20;修回日期:2021-10-15)

obstructive pulmonary disease (COPD) and its effect on the inflammatory factors and oxidative stress indexes. **Methods** A total of 100 inpatients with COPD admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine in the hospital from January 2019 to December 2020 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with ambroxol, on this basis, the patients in the observation group were treated with carbocisteine. Both groups were treated for three consecutive courses with two weeks as a course of treatment. **Results** Two cases in the observation group voluntarily withdrew and one case in the control group did not strictly implement the treatment plan, all of them were excluded. The total effective rate of the observation group was 91.67%, which was significantly higher than 73.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tidal volume (TV), vital capacity (VC) and total lung volume (TLC) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1), Toll-like receptor 4 (TLR4) and high - sensitivity C - reactive protein (hs - CRP) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of 8 - hydroxydeoxyguanosine (8 - OHdG) and myeloperoxidase (MPO) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of glutathione peroxidase (GSH - Px) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.67% vs. 10.20%, $P > 0.05$). **Conclusion** Carbocisteine combined with ambroxol is effective and safe in the treatment of COPD, which can improve the pulmonary ventilation function, reduce the level of inflammatory factors, and improve the oxidative stress response of the body.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; carbocisteine; ambroxol; inflammatory factors; oxidative stress index; clinical efficacy; safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)又称慢性阻塞性肺炎,是一种以慢性气流阻塞为特征的慢性支气管炎或肺气肿,患者终末端细支气管出现膨胀,并伴有气腔壁破坏,导致肺组织和结构的弹力破坏,肺腔容积的增大^[1-2],通常表现为腹胀、胸闷、喘息、气促、咳痰等典型症状。随着病情的进展,严重影响患者的肺通气功能,导致呼吸困难、窒息等严重不良反应,直接危及患者的生命安全^[3-4]。老年患者由于自身身体机能和肺功能下降,已成为COPD的高发人群^[5]。西医治疗主要采用抗炎、平喘、止咳、化痰等常规手段,虽有一定疗效,但难以根治,停药后易反复^[6]。氨溴索为溴己新在体内的活性代谢产物,是常用黏痰溶解药物,也是COPD的常用治疗药物,但单用效果不佳^[7]。羧甲司坦具有稀化痰液的作用,可改善患者的通气功能和气流阻塞^[8]。本研究中探讨了羧甲司坦联合氨溴索治疗COPD的疗效,以及对患者炎性因子、氧化应激指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为COPD,且处于急性发作期;表现为腹胀、胸闷、喘息、气促、咳痰等典型症状;对本研究中所用药物无禁忌证。患者自愿加入本研究,且签署知情同意书。

排除标准:合并其他呼吸系统疾病;合并全身炎性疾病、恶性肿瘤;肝肾功能衰竭;临床资料缺失。

脱落/剔除标准:未完成治疗方案;中途自愿退出;

随访期间失访;未严格执行治疗方案。

病例选择与分组:选取我院呼吸与危重症医学科2019年1月至2020年12月收治的住院患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50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。

1.2 方法

两组患者均予吸氧疗法、饮食调节及心理疏导,并予抗菌药物治疗;呼吸困难者可给予氧疗,并用支气管舒张剂(包括茶碱、 β 受体激动药及抗胆碱药),严重者可应用糖皮质激素。对照组静脉滴注盐酸氨溴索注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20051604,规格为每支30 mg : 4 mL)30 mg + 100 mL 0.9%氯化钠注射液,每日2次。观察组在对照组基础上加用羧甲司坦片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020763,规格为每片0.25 g)口服,每次0.5 g,每日3次。两组患者均以2周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用AS - 507型肺功能检查仪(武汉蓝鸥医疗设备有限公司)检测患者治疗前、治疗结束后的肺通气功能指标(潮气量、肺活量、肺总量)。采集患者治疗前、治疗结束后1 d的肘静脉血各3 mL,经Sigma 3 - 15型台式高速离心机(德国西格玛奥德里奇公司)离心(转速为3 000 r/min,离心半径为7.5 cm)15 min,分离得血清样本。采用Elx800t型全波段多功能酶标仪(美

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)	基础疾病(例)		
					高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	31/19	61.44 ± 8.10	22.98 ± 2.43	3.19 ± 1.02	5	7	5
对照组	28/22	60.92 ± 7.98	22.58 ± 2.41	3.50 ± 1.15	6	5	8
χ^2/t 值	0.372	0.232	0.826	1.426		0.621	
P 值	0.542	0.747	0.411	0.157		0.733	

国 Bio Tek 公司)检测患者的炎性指标[单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、Toll 样受体 4(TLR4)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平和氧化应激指标[8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdG)、髓过氧化物酶(MPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]水平,检测试剂盒购自美国 R&D Systems 公司。统计治疗期间恶心呕吐、胸闷、食欲降低、腹泻等不良反应发生情况。

疗效判定^[9]:治疗后,腹胀、胸闷、喘息、气促、咳嗽等症状完全消退,肺通气功能指标水平均恢复正常,为显效;治疗后,各项症状均显著减轻,肺通气功能指标显著改善且接近正常水平,为有效;治疗后,各项症状、肺通气功能指标均无改善,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 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 至表 6。观察组自愿退出 2 例,对照组未严格执行治疗方案 1 例,均予以剔除。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=48$)	23(47.92)	21(43.75)	4(8.33)	44(91.67)
对照组($n=49$)	20(40.82)	16(32.65)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2 值				5.555
P 值				0.018

3 讨论

目前,COPD 常规的对症治疗方法为低流量吸氧、止咳、平喘、化痰及抗感染,辅以康复训练、饮食指导、健康教育等,虽有一定疗效,但存在治疗周期长、患者病情易反复等问题^[10]。氨溴索为临床常用呼吸系统祛痰药物,具有润滑呼吸道、促进痰液排出功能,为溴己新的活性代谢产物,能促使呼吸道表面活性物质形成,调节浆液性与黏液性物质分泌,增加中性黏多糖分泌,减少酸性黏多糖合成,并促进代谢,有利于痰液排出,

表3 两组患者肺通气功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of pulmonary ventilation function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	潮气量(mL)		肺活量(L)		肺总量(L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=48$)	312.43 ± 30.21	468.11 ± 51.25*	1.51 ± 0.43	2.59 ± 0.42*	3.23 ± 0.43	4.39 ± 0.71*
对照组($n=49$)	309.14 ± 31.09	420.89 ± 47.28*	1.47 ± 0.44	2.10 ± 0.51*	3.19 ± 0.49	3.80 ± 0.65*
t 值	0.762	5.283	0.987	4.394	0.827	3.876
P 值	0.456	0.000	0.403	0.000	0.426	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 和表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	MCP-1(ng/L)		TLR4(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=48$)	102.45 ± 10.24	48.11 ± 4.95*	84.70 ± 8.12	42.43 ± 5.18*	29.98 ± 3.98	9.30 ± 2.14*
对照组($n=49$)	105.76 ± 11.31	53.52 ± 5.14*	85.76 ± 8.45	47.82 ± 5.69*	30.59 ± 3.87	12.87 ± 2.92*
t 值	1.341	4.282	0.752	3.721	0.901	4.902
P 值	0.168	0.000	0.451	0.000	0.411	0.000

表5 两组患者氧化应激反应指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of oxidative stress response indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	8-OHdG(μg/L)		MPO(U/L)		GSH-Px(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=48$)	92.38 ± 8.92	47.48 ± 4.97*	114.70 ± 10.24	60.19 ± 6.10	78.72 ± 7.93	123.22 ± 11.76
对照组($n=49$)	91.51 ± 8.87	52.99 ± 5.12*	112.87 ± 10.93	66.44 ± 6.76	80.01 ± 8.16	116.01 ± 10.09
t 值	0.981	3.792	1.082	4.431	1.231	4.731
P 值	0.351	0.000	0.323	0.000	0.229	0.002

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	恶心呕吐	胸闷	食欲降低	腹泻	合计
观察组($n=48$)	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	8(16.67)
对照组($n=49$)	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
χ^2 值					0.873
P 值					0.350

改善呼吸道功能^[11]。羧甲司坦可改善患者的通气功能和气流阻塞,治疗COPD效果较好。本研究结果显示,观察组患者的临床疗效显著提升,表明羧甲司坦治疗COPD疗效良好。羧甲司坦为具有稀化痰液作用的抗氧化剂,为羧甲基半胱氨酸,进入机体后可使痰液中的黏蛋白二硫键裂解,从而降低痰液黏度,增加痰液中的黏液纤维,润滑支气管内壁,使低黏度的唾液黏蛋白分泌增加,减少高黏度的岩藻黏蛋白产生,降低黏稠性而易于咳出^[12]。另外,可促进患者的气管和支气管内腺体分泌,稀释痰液,使痰液易于咳出。因此,羧甲司坦和氨溴索的联用可从不同作用机制及作用途径发挥协同增效作用^[13]。

COPD的持续长期发病直接影响患者的肺通气功能,会出现喘息憋闷、呼吸困难、呼吸窘迫甚至窒息等,各项肺通气指标如潮气量、肺活量、肺总量水平等均显著降低^[14]。本研究中,观察组治疗后上述指标水平均显著升高,且显著高于对照组,表明羧甲司坦联合氨溴索能提高患者的肺通气指标水平。

COPD患者通常伴有明显的呼吸道高反应性,有害物质在呼吸道和肺部停留,会引发严重炎症反应,并伴随MCP-1,TLR4,hs-CRP等多种炎症因子水平的上升。本研究中,观察组治疗后的MCP-1,TLR4,hs-CRP水平均显著降低,表明羧甲司坦联合氨溴索抗炎效果良好。观察组治疗后的氧化应激指标8-OHdG和MPO水平均显著低于对照组,GSH-Px水平显著高于对照组,表明羧甲司坦联合氨溴索能改善机体的氧化应激水平。这是因为羧甲司坦具有良好的抗炎、抗氧化作用,可通过阻止黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,抑制氧自由基产生,从而减轻氧自由基对肺组织的损伤^[15]。此外,羧甲司坦还可通过有效清除次氯酸和羟自由基,减少炎症介质释放,减轻体内的炎症反应^[16]。观察组不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,羧甲司坦联合氨溴索治疗COPD的临床疗效良好,能改善患者的肺通气功能,降低机体的炎症因子水平,改善氧化应激反应状态,且安全性良好。

参考文献

[1] PLOTNIKOW GA, ACCOCE M, FREDES S, et al. High - Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study[J]. Critical Care Explorations, 2021, 3(2): e0337.
[2] BANSAL AG, GAUDE GS. Predictors of mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease using the dys-

pnea, eosinopenia, consolidation, acidemia and atrial fibrillation score[J]. Lung India: Official Publication of Indian Chest Society, 2020, 37(1): 19 - 23.
[3] 侯思聪, 高春荣, 李 燕, 等. 慢性阻塞性肺病患者支气管灌洗液中芳香烃受体和环氧合酶-2水平变化及临床意义[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 427 - 431.
[4] NEGI H, SARKAR M, RAVAL AD, et al. Presence of depression & its risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. The Indian Journal of Medical Research, 2019, 139(3): 402 - 408.
[5] CARTER R, PEAVLER M, ZINKGRAF S, et al. Predicting maximal exercise ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chest, 2019, 92(2): 253 - 259.
[6] 白 宇, 陶晓南. 靶向药物在慢性阻塞性肺疾病治疗中研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(11): 2107 - 2112.
[7] 杨丽辉, 卢 宁, 焦 斌. 脾多肽注射液联合盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国药业, 2020, 29(2): 67 - 69.
[8] 张三红, 杜 磊, 邹 珍. 百令片与羧甲司坦片联合治疗对慢性阻塞性肺病患者肺功能及全身炎症、氧化应激反应的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(7): 816 - 820.
[9] 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(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 871 - 877.
[10] 王炳南, 张景熙, 白 冲. 细胞衰老与慢性阻塞性肺疾病相关性研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(1): 59 - 63.
[11] 路聪哲, 陈 洪, 常 艳, 等. 倍氯米松联合盐酸氨溴索对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能及血气指标的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(4): 442 - 445.
[12] 张 毅, 刘 魏, 靳传林. 羧甲司坦片联合持续气道正压通气治疗老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 1427 - 1429.
[13] 薛世民, 高晓嵘, 叶 瑜, 等. 特布他林联合羧甲司坦片治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及对血清MMP-9、MMP-12、TIMP-1的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3): 532 - 535.
[14] MARCHETTI N, DUFFY S, CRINER GJ. Interventional Bronchoscopic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Clinics in Chest Medicine, 2020, 41(3): 547 - 557.
[15] POLLOK J, VAN AGTEREN JE, ESTERMAN AJ, et al. Psychological therapies for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 3(3): CD012347.
[16] 庄 丽, 梁 健, 张 宏, 等. 金水宝胶囊联合羧甲司坦治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2975 - 2979.

(收稿日期: 2021-03-29; 修回日期: 2021-07-21)