

中图分类号: R969.4; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0097-03  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.024



# 茛达特罗格隆溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 肺功能及血清炎性因子的影响\*

刁盛博<sup>1</sup>, 郑亚妹<sup>2</sup>, 邓国民<sup>1</sup>

(1. 海南省临高县人民医院, 海南 临高 571800; 2. 海南省人民医院·海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570311)

**摘要:**目的 探讨茛达特罗格隆溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能及血清炎性因子水平的影响。方法 选取海南省临高县人民医院呼吸内科2021年2月至2023年3月收治的AECOPD患者103例,根据治疗方案的不同分为对照组(48例)和观察组(55例)。两组患者均予异丙托溴铵雾化吸入联合盐酸氨溴索口服治疗,观察组患者加用茛达特罗格隆溴铵粉雾剂吸入,均连续治疗7d。结果 观察组总有效率为96.36%,显著高于对照组的79.17%( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者的第1秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、 $FEV_1/FVC$ 均显著升高( $P < 0.05$ ),且观察组均显著高于对照组( $P < 0.05$ );血清炎性因子白细胞介素18、白细胞介素32、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、高迁移率蛋白1、超敏C反应蛋白水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗期间,观察组和对照组的不良反应发生率相当(21.82%比16.67%, $P > 0.05$ )。结论 茛达特罗格隆溴铵治疗AECOPD的临床疗效良好,能有效促进患者的肺功能恢复,降低血清炎性因子水平,且安全性良好。

**关键词:** 茛达特罗格隆溴铵;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;肺功能;炎性因子

## Effect of Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide on Pulmonary Function and Serum Inflammatory Factors in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DIAO Shengbo<sup>1</sup>, ZHENG Yamei<sup>2</sup>, DENG Guomin<sup>1</sup>

(1. Lingao County People's Hospital, Lingao, Hainan, China 571800; 2. Hainan General Hospital · Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of indacaterol maleate and glycopyrronium bromide on pulmonary function and serum inflammatory factor levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 103 patients with AECOPD admitted to the Department of Respiratory in the Lingao County People's Hospital from February 2021 to March 2023 were selected and divided into the control group (48 cases) and the observation group (55 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups were treated with Ipratropium Bromide Aerosol combined with Ambroxol Hydrochloride Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Powder for Inhalation. Both groups were treated for 7 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.36%, which was significantly higher than 79.17% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ), forced vital capacity (FVC), and  $FEV_1/FVC$  in the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the serum inflammatory factors, including interleukin-18 (IL-18), interleukin-32 (IL-32), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high mobility group protein 1 (HMGB1), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (21.82% vs. 16.67%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Indacaterol maleate and glycopyrronium bromide in the treatment of AECOPD has good clinical efficacy and safety, which can effectively promote the recovery of pulmonary function, and reduce the levels of serum inflammatory factors.

**Key words:** indacaterol maleate and glycopyrronium bromide; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation stage; pulmonary function; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为常见慢性肺部疾病,以气道炎症、连续性不完全可逆气流受限且进行性发展为主要特征,属异质性肺部状态,全球发病率较高<sup>[1-2]</sup>。COPD急性加重期(AECOPD)是导致COPD患

者住院治疗的主要因素,也是患者致死的独立危险因素之一<sup>[3]</sup>。炎性因子在AECOPD期间呈高表达,加剧炎性因子对肺泡上皮细胞的浸润作用,破坏上皮细胞膜的完整性,加速肺泡上皮组织细胞的凋亡,导致局部平

\*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200501]。

第一作者:刁盛博,男,大学本科,主治医师,研究方向为临床呼吸学,(电子信箱)dsbo7372@163.com。

滑肌细胞痉挛<sup>[4-5]</sup>。AECOPD发生后,患者体内炎性因子水平急剧升高,导致呼吸道症状急剧加重,肺功能降低,严重危及患者的生命。目前,AECOPD的治疗以药物治疗为主<sup>[6]</sup>。茛达特罗格隆溴铵是由 $\beta_2$ 受体激动药茛达特罗与M受体阻断药格隆溴铵组成的复方支气管扩张药物,能有效抑制支气管收缩<sup>[7]</sup>,但关于茛达特罗格隆溴铵通过降低AECOPD患者血清炎性因子水平来改善肺功能方面的报道较少。本研究中探讨了茛达特罗格隆溴铵对AECOPD患者肺功能及血清炎性因子水平的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)》中关于AECOPD的诊断<sup>[8]</sup>;肺功能分级为II~III级;参与治疗前无茛达特罗格隆溴铵相关用药史;近期病情加重明显(咳喘、咯痰、呼吸困难、肺部罗音等);临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:伴严重基础疾病;心、肝、肾等主要器官功能障碍;伴精神疾病、认知障碍;合并COPD以外炎症疾病;合并哮喘、支气管扩张等其他慢性肺部疾病;3个月内有手术史或抗血小板药物使用史;无法连续7d参与治疗。

病例选择与分组:选取海南省临高县人民医院呼吸内科2021年2月至2023年3月收治的AECOPD患者103例,根据治疗方案的不同分为对照组(48例)和观察组(55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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{X} \pm s$ ,年)	肺功能分级 (II级/III级,例)	有吸烟 史(例)
对照组(n=48)	32/16	61.96 $\pm$ 17.44	13.62 $\pm$ 6.05	35/13	12
观察组(n=55)	36/19	63.55 $\pm$ 16.83	13.21 $\pm$ 7.10	33/22	10
$\chi^2/t$ 值	0.017	0.470	0.313	1.906	0.709
P值	0.897	0.639	0.755	0.167	0.400

### 1.2 方法

两组患者均予对症应急治疗,包括解痉、平喘、吸氧、抗感染、酸碱平衡、纠正水电解质等。对照组患者在此基础上予异丙托溴铵气雾剂(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11021802,规格为每瓶14g,内含异丙托溴铵8.4mg)雾化吸入,每次40 $\mu$ g,每日3次;盐酸氨溴索口服溶液(哈药集团三精制药有限公司,国药准字H20184033,规格为每瓶10mL:30mg)口服,每次30mg,每日3次。观察组患者在对照组治疗基础上加用茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂[Siegfried Barbera, S. L., 国药准

字HJ20170390,规格为每粒含马来酸茛达特罗110 $\mu$ g(以C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>计)和格隆溴铵50 $\mu$ g(以C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>计)]吸入,每次1粒,每日1次。两组患者均连续治疗7d。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肺功能指标。采用VC-10 PRO型肺功能仪(深圳麦科田生物医疗技术股份有限公司)测量患者治疗前后的第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC),并计算FEV<sub>1</sub>/FVC。2)血清炎性因子。分别抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血5mL,抗凝,离心(转速为3000r/min)10min,取血清。采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素18(IL-18)、白细胞介素32(IL-32)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、高迁移率蛋白1(HMGB1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的水平,均严格按试剂盒说明书操作。3)安全性:记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况,包括恶心、胃部不适、头痛、皮疹等。

疗效判定<sup>[9]</sup>:显效,平静状态下咳嗽、咯痰、肺部罗音等症状缓解或消失;有效,咳嗽、咯痰等症状减轻,肺部罗音发生频率减少;无效,相关症状未改善,甚至恶化。总有效=显效+有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

详见表2至表5。

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
对照组(n=48)	9(18.75)	29(60.42)	10(20.83)	38(79.17)
观察组(n=55)	18(32.73)	35(63.63)	2(3.64)	53(96.36)
$\chi^2$ 值				7.364
P值				0.007

表3 两组患者肺功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ )

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

组别	FEV <sub>1</sub> (L)		FVC(L)		FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=48)	1.10 $\pm$ 0.19	1.54 $\pm$ 0.32 <sup>*</sup>	1.77 $\pm$ 0.26	2.21 $\pm$ 0.23 <sup>*</sup>	62.11 $\pm$ 2.25	68.85 $\pm$ 8.48 <sup>*</sup>
观察组(n=55)	1.15 $\pm$ 0.22	1.84 $\pm$ 0.27 <sup>*</sup>	1.82 $\pm$ 0.23	2.40 $\pm$ 0.25 <sup>*</sup>	62.62 $\pm$ 5.90	76.36 $\pm$ 3.95 <sup>*</sup>
t值	1.225	5.160	1.036	3.993	0.564	5.880
P值	0.223	<0.001	0.303	<0.001	0.574	<0.001

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.001$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.001$  (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

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

组别	IL-18(pg/mL)		IL-32(pg/mL)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		HMGB1(pg/mL)		hs-CRP(mg/mL)	
	治疗前	治疗后	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(n=48)	42.14 $\pm$ 5.24	29.43 $\pm$ 4.33*	40.82 $\pm$ 3.45	26.47 $\pm$ 2.55*	44.43 $\pm$ 6.05	32.41 $\pm$ 5.22*	104.53 $\pm$ 14.25	86.47 $\pm$ 8.51	2.54 $\pm$ 0.59	1.76 $\pm$ 0.33
观察组(n=55)	42.43 $\pm$ 6.83	19.33 $\pm$ 3.68*	40.45 $\pm$ 3.30	18.22 $\pm$ 1.95*	42.89 $\pm$ 6.14	19.75 $\pm$ 3.12*	106.23 $\pm$ 8.51	45.37 $\pm$ 7.38*	2.61 $\pm$ 0.52	1.20 $\pm$ 0.26*
t值	0.239	12.797	0.556	18.570	1.279	15.156	0.746	26.253	0.640	9.622
P值	0.812	<0.001	0.580	<0.001	0.204	<0.001	0.458	<0.001	0.524	<0.001

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%)]

组别	恶心	胃部不适	头痛	皮疹	合计
对照组(n=48)	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	8(16.67)
观察组(n=55)	5(9.09)	3(5.45)	2(3.64)	2(3.64)	12(21.82)
$\chi^2$ 值					0.435
P值					0.510

### 3 讨论

AECOPD好发于老年人,且易出现呼吸衰竭等并发症<sup>[10-11]</sup>。有研究表明,AECOPD易导致患者并发肺动脉高压,患者死亡风险增加70%,增加患者的精神压力和经济负担<sup>[12-13]</sup>。合适的治疗方案可有效缓解AECOPD症状,对提高患者及其家属生活质量意义重大。

茛达特罗格隆溴铵具有超长效激动 $\beta$ 受体和长效抗胆碱能作用,能抑制支气管黏液分泌,缓解平滑肌痉挛,同时能抵抗炎性细胞的浸润,从而发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),肺功能指标FEV<sub>1</sub>,FVC,FEV<sub>1</sub>/FVC均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),与吴伟等<sup>[15]</sup>的研究结果基本一致。

血清炎症因子IL-18和TNF- $\alpha$ 均是经巨噬细胞分泌产生的炎症因子,可参与COPD、哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠、支气管哮喘全身炎症的机制和气道阻塞障碍的发生。同时,TNF- $\alpha$ 水平升高与后两者的支气管通畅性受损密切相关,并认为IL-18水平可作为气道阻塞受损程度的潜在标志物<sup>[16-17]</sup>。IL-32水平升高提示COPD进展,与FEV<sub>1</sub>/FVC呈显著负相关,可反映COPD的严重程度<sup>[18]</sup>。HMGB1是一种典型的损伤相关分子模式蛋白,主要通过与晚期糖基化终产物和Toll样受体4的受体结合来发挥活性,进一步参与到气道的炎症反应过程中<sup>[19]</sup>,是哮喘和COPD的炎症靶点和潜在生物标志物<sup>[20]</sup>。hs-CRP表达水平与外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)呈正相关,NLR可作为COPD患者临床诊断与评估的简易指标<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗后的血清炎症因子IL-18,IL-32,TNF- $\alpha$ ,HMGB1,hs-CRP水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。分析原因,格隆溴铵作为胆碱能受体抑制

剂,通过调节迷走神经活性、抑制乙酰胆碱活性等多途径发挥抗炎作用<sup>[22]</sup>。两组患者不良反应发生率相当( $P > 0.05$ ),表明安全性良好。

综上所述,茛达特罗格隆溴铵治疗AECOPD的临床疗效良好,能有效促进患者的肺功能恢复,降低血清炎症因子水平,且安全性良好。

### 参考文献

- [1] 梁振宇,王凤燕,陈子正,等. 2023年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学,2023,26(11):1287-1298.
- [2] 余露,臧巧英,梁蕊,等. 慢性阻塞性肺部疾病康复治疗进展[J]. 中国康复医学杂志,2022,37(3):427-431.
- [3] ZINELLU A,ZINELLU E,MANGONI AA,et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future[J]. Eur Respir Rev, 2022,31(166):220095.
- [4] 孙祥军,王程. miR-98通过调控PALM3对肺炎链球菌诱导的肺泡上皮细胞凋亡和炎症因子分泌的影响[J]. 临床肺科杂志,2022,27(4):520-526.
- [5] ZHAO XQ,ZHAO B,ZHAO YH,et al. Protective effect of anisodamine on bleomycin-induced acute lung injury in immature rats via modulating oxidative stress, inflammation, and cell apoptosis by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway[J]. Ann Transl Med, 2021,9(10):859.
- [6] 李祥,陈曙东,张焯,等. 慢性阻塞性肺疾病患者哮喘药理学门诊系统化药学服务干预效果研究[J]. 中国药业, 2023,32(5):29-31.
- [7] 赵科,杨宏昕,高源源. 肾上腺素 $\beta_2$ 受体激动药与抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(3):172-178.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[J]. 北京:人民军医出版社,2002:68-115.
- [10] 刘建材,郑涵尹,潘卉,等. 农村地区基层慢性病管理人员对慢性阻塞性肺疾病认知的调查研究[J]. 中国全科医学, 2023,26(7):877-885.
- [11] 段艳红. 胸腺法新辅助治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 中国药业,