

探讨异丙托溴铵联合特布他林治疗老年慢性阻塞性肺疾病

程联云(上海市浦东新区浦南医院呼吸科 200125)

【摘要】 目的 探讨异丙托溴铵和特布他林联合应用对老年慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效、调节性 T 细胞、肺功能改善进行分析性比较研究。**方法** 将 2010~2013 年该院收治的 100 例老年慢性阻塞性肺疾病患者随机分为两组,特布他林组 50 例,联合组 50 例。治疗前后监测临床疗效、肺功能和血气分析变化。并采用酶联免疫吸附试验检测各组受试者血清细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)变化。**结果** 94 例完成试验,两组有效率分别是 87.67%、66.76%,联合组优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者血氧分压,第 1 秒钟用力呼气容积、用力肺活量均较治疗前升高,二氧化碳分压较治疗前降低,组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且联合组优于特布他林组($P<0.05$)。血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平与治疗前相比,水平明显下降,组内治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组比较发现,联合组血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平明显下降,下降幅度大于特布他林组($P<0.05$)。**结论** 异丙托溴铵和特布他林可以提高临床疗效,增强肺功能,改善血清细胞因子指标,治疗效果更优。

【关键词】 异丙托溴铵; 特布他林; 肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)22-3144-03

Effects of Ipratropium bromide combined terbutaline on elderly with chronic obstructive pulmonary disease CHENG Lian-yun(Department of respiratory, Shanghai pudong new area Punan hospital Shanghai 200125, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of the combined therapy of Ipratropium bromide with terbutaline on lung function and serum cytokines in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** A total of 100 elderly chronic obstructive pulmonary patients were randomly divided into terbutaline group and combined group, 50 patients in each group. The clinical efficacy after treatment, changes in lung function and blood gas analysis were compared between the two groups. Serum cytokines TNF- α , IL-8 levels were tested by Enzyme-linked immunosorbent assays. **Results** A total of 94 patients completed the experiment. The efficiency of the two groups were 87.67% and 66.76%, the combined group was significant higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, PaO₂, FVC, FEV1 of the two groups were all higher than those before treatment, PaCO₂ was lower than that before treatment, differences were statistically significant ($P<0.05$), and the combined group were better than the terbutaline group ($P<0.05$). Serum cytokines TNF- α , IL-8 levels were significantly decreased after treatment ($P<0.05$). The serum cytokines TNF- α , IL-8 levels of the combined group decreased significantly larger than that of the terbutaline group ($P<0.05$). **Conclusion** Ipratropium bromide and terbutaline could improve clinical outcomes, enhance lung function, improve serum cytokines indicators, and combined treatment is better.

【Key words】 ipratropium bromide; terbutaline; pulmonary disease; Chronic obstructive pulmonary disease

随着经济社会的发展,环境污染日趋严重,各种呼吸道疾病也随之而来,其中慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病率和病死率不断增加,我国发病率为 3.0%~8.2%^[1]。在 COPD 的稳定期,这种气流受限依然呈进行性发展,患者的肺功能则持续下降,长期的通气功能障碍和通气/血流比例失调还可直接引起患者浅睡眠增多,深睡眠减少,睡眠结构紊乱^[2]。老年人作为此类疾病的易感和高发人群,其生活质量深受影响,如何控制和缓解老年患者的 COPD,是临床普遍关注的问题^[3]。近年来,已有一些研究针对 COPD 展开,诸多学者认为 COPD 患者肺脏功能、肺活量、呼气容积以及血气分析等指标直接影响患者的疗效和预后^[4-8]。此外,患者体内血清细胞因子亦有不同程度的影响,尤其是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)随患者病情的发展而改变^[9-13]。为了使老年患者得到更加有效的治疗,作者采取抗胆碱药异丙托溴铵和 β 受体激动剂特布他林的联合应用,取得了较为满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般材料 选择 2010~2013 年本院住院的老年 COPD

患者 100 例,其中男 58 例,女 42 例,平均年龄(70.3 $\pm$ 8.5)岁,病程 3~25 年,平均(11.1 $\pm$ 7.5)年。诊断标准:患者在吸入支气管舒张剂后,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)比值均小于 70%。依据美国心脏病学会/美国心脏学会/国立心、肺、血液研究所,国立心、肺、血液研究和世界卫生组织共同拟定的《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》及我国中华医学会呼吸病学分会拟定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中对 COPD 的诊断标准。排除标准:(1)合并有心脑血管疾病,如心肌炎、脉管炎、心绞痛、心肌梗死者,以及既往病史存在心肌梗死的患者;(2)患者合并有支气管哮喘、过敏性鼻炎、变态性结节病、弥漫性肺间质纤维化、气管炎和支气管炎、结核性疾病、并发性胸腔积液等肺部、胸部疾病;(3)消化系统疾病,如慢性、病毒性肝炎,胃溃疡以及溃疡性结肠炎、慢性贫血、慢性肝硬化以及肝硬化腹水、胆囊炎、胆管炎等;(4)泌尿系统疾病,如肾炎、慢性肾炎、肾小球肾炎等,以及泌尿系统结石等;(5)神经系统疾病,如脑栓塞、脑出血、急性脑脊髓膜炎、老年痴呆、肌无力以及强直性脊柱炎等;(6)内分泌疾病,如糖尿病、甲状腺肿胀、

甲状腺功能亢进等；(7)患者兼有免疫、血液系统疾病，以及精神系统疾病，如贫血、溶血性贫血、再障、肿瘤、皮肤病等；(8)患者不接受研究中采取的治疗方式，未在知情同意书上签字。将 100 例患者按分层随机分组方法分为两组，单用特布他林组 50 例，异丙托溴铵和特布他林联合吸入组(联合组)50 例。两组患者在性别、年龄、病程及基础肺功能方面比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。所有患者近 2 周内无 COPD 急性发作情况，排除合并心、肝、肾等全身疾病的患者，吸入治疗时停用其他支气管扩张剂。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 特布他林组吸入特布他林气雾剂(商品名：喘康速，每喷 50 μg ，阿斯利康制药有限公司，国药准字 H10930059)，每次 100 μg ，每天 3 次；联合组吸入异丙托溴铵气雾剂(商品名：爱全乐，每喷 20 μg ，德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG，国药准字 J20090031)，每次 40 μg ，每天 3 次，8~10 min 后吸入特布他林气雾剂，每次 100 μg ，每天 3 次。两组持续治疗 4 周，治疗过程中若出现急性发作则视为无效样本。

1.3 疗效标准 依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》观察 COPD 患者咳嗽、咳痰、气促三大症状的好转情况。(1)显效：指症状消失或明显缓解；(2)有效：指部分症状缓解；(3)无效：症状无明显变化；(4)恶化：原有症状急性发作，痰量增加或伴有发热。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 观察两组主要症状、体征的变化及不良反应，治疗前后血气分析测定包括动脉血氧分压(PaO_2)，二氧化碳分压(PaCO_2)，肺功能测定包括 FEV1 和 FVC，所有指标均重复测量 3 次，取平均值。为避免其他因素对试验结果的影响，评估主要症状和体征均选在早上未治疗前，血气分析的检测应在治疗前、停止吸氧 30 min 后抽取动脉血并及时送检。肺功能的检测需在治疗前后测定。对患者进行血清细胞因子检测，采取酶联免疫吸附试验检测 TNF- α 、IL-8 水平改变。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料以率表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

100 例老年患者中，有 4 例观察过程中因出现 COPD 急性发作而终止观察，2 例因经济原因提前出院而终止观察。最终特布他林组 45 例，联合组 49 例完成了治疗。

2.1 两组患者临床疗效比较 联合组患者的总有效率为 87.76%明显高于特布他林组的 66.67%。差异有统计学意义($\chi^2=6.01, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗后临床疗效比较[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效率
特布他林组	45	25(55.56)	5(11.11)	15(33.33)	30(66.67)
联合组	49	36(73.47)	7(14.29)	6(12.24)	43(87.76)*

注：与特布他林组比较，* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者血气指标比较 两组患者治疗后的 PaO_2 明显升高， PaCO_2 明显下降，与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$)。且联合组的 PaO_2 升高及 PaCO_2 下降幅度均明显大于特布他林组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者肺功能比较 两组患者治疗后的 FVC、FEV1 与治疗前相比，差异有统计学意义($P<0.05$)。且联合组 FVC、FEV1 升高幅度均明显大于特布他林组 ($P<0.05$)，见

表 3。

表 2 两组患者治疗前后血气分析比较($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)					
组别	n	PaO_2		PaCO_2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特布他林组	45	62.36 $\pm$ 11.8	73.15 $\pm$ 10.7 $^{\Delta}$	47.2 $\pm$ 3.2	42.1 $\pm$ 2.8 $^{\Delta}$
联合组	49	63.14 $\pm$ 12.3	84.36 $\pm$ 11.6 $^{\Delta*}$	47.6 $\pm$ 2.8	40.3 $\pm$ 3.0 $^{\Delta*}$

注：与特布他林组比较，* $P<0.05$ ；与治疗前比较， $^{\Delta}P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s, \text{L}$)					
组别	n	FVC		FEV1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特布他林组	45	2.15 $\pm$ 0.28	3.08 $\pm$ 0.15 $^{\Delta}$	1.42 $\pm$ 0.33	2.10 $\pm$ 0.21 $^{\Delta}$
联合组	49	2.26 $\pm$ 0.34	3.62 $\pm$ 0.18 $^{\Delta*}$	1.44 $\pm$ 0.35	2.91 $\pm$ 0.23 $^{\Delta*}$

注：与特布他林组比较，* $P<0.05$ ；与治疗前比较， $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.4 两组患者血清细胞因子比较 两组患者治疗后的血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 与治疗前相比均明显下降，差异有统计学意义($P<0.05$)。且联合组血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平下降幅度明显，大于特布他林组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清细胞因子比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)					
组别	n	TNF- α		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特布他林组	45	22.45 $\pm$ 6.28	17.08 $\pm$ 5.05 $^{\Delta}$	82.12 $\pm$ 2.53	72.10 $\pm$ 2.71 $^{\Delta}$
联合组	49	23.76 $\pm$ 5.34	15.62 $\pm$ 4.88 $^{\Delta*}$	84.34 $\pm$ 2.85	52.91 $\pm$ 2.83 $^{\Delta*}$

注：与特布他林组比较，* $P<0.05$ ；与治疗前比较， $^{\Delta}P<0.05$ 。

3 讨 论

COPD 作为一种进行性的呼吸系统常见病，以气道不完全可逆性气流受限为特征，其主要的病理特征为气道、肺血管和肺实质的慢性炎症^[14-17]。在肺的不同部位，肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞不断增加，释放各种炎性介质，由此导致上皮细胞被浸润，黏液分泌增加，引起不断加重的呼气性呼吸困难，产生咳嗽、咳痰、气促三大主要症状^[18]。慢性炎症导致气道反复地损伤和修复，修复过程中气道壁的结构重塑引发气腔狭窄，引起气道梗阻，从而出现呼气流速受限，肺的通气功能下降^[19]。

支气管扩张剂具有松弛支气管平滑肌、扩张支气管缓解气道阻塞症状的作用，故作为控制 COPD 症状的主要治疗手段。与口服药物相比，吸入剂可直接作用于靶器官，具有起效快、不良反应少，仅需较小剂量即可达到治疗效果。抗胆碱药的主要品种异丙托溴铵，主要作用于大中气道的 M 受体，可以阻止乙酰胆碱对大中气道平滑肌的收缩作用，减少黏液分泌，并具有潜在的抗炎作用。由于该气雾剂难溶于脂质，经呼吸道黏膜吸收入血的量很少，几乎不产生类似阿托品的不良反应，长期吸入可改善老年 COPD 患者的健康状况。 β_2 受体激动剂特布他林能兴奋 β_2 受体，受体主要分布于小气道，选择性提高气道平滑肌细胞内的 cAMP 水平，使小气道平滑肌舒张，降低气道阻力，还可以提高黏液纤毛清除能力，减少细菌对上皮细胞的黏附，抑制炎症细胞释放炎性介质，从而改善肺的通气功能，缓解 COPD 的临床症状。由于本研究的对象为老年患者，其气道 β_2 受体的敏感性有所下降，相对来说对 M 受体仍有较高的敏感性。本研究结果显示，100 例老年 COPD 患者经支气管扩张剂吸入治疗后，临床症状有所缓解。联合组临床总有效率(87.76%)明显好于特布他林组(66.67%)，差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后联合组及特布他林组 PaO_2 及 PaCO_2 与

同组内治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$),且联合组疗效明显好于特布他林组($P<0.05$)。治疗后联合组及特布他林组 FVC、FEV1 明显较治疗前升高($P<0.05$),且联合组疗效明显好于特布他林组($P<0.05$)。正是由于两种药物的作用靶点不同,联合吸入可从不同环节抑制慢性炎症引发的气流阻塞,改善通气,缓解呼吸道梗阻,改善黏液流变性质,减轻纤毛受损功能及气流受限的症状。

并且,COPD 患者血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 随着疾病病情增加而增加。相关研究认为,TNF- α 是决定 COPD 患者肺功能的主要因子,在细胞因子网络中起关键性的作用。TNF 杀伤细胞的机理还不十分清楚,现代研究主要认为其有直接杀伤或抑制作用,与相应受体结合后向细胞内移,被靶细胞溶酶体摄取导致溶酶体稳定性降低,各种酶外泄,引起细胞溶解,导致细胞死亡。同时 TNF- α 诱导单核巨噬细胞产生 IL-8,而后者的主要功能是趋化和激活中性粒细胞,使之释放大量的活性氧自由基、蛋白水解酶、脂类介质及细胞因子,这些因子共同引起严重肺损伤。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平与治疗前相比,水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组比较发现,联合组血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平明显下降,下降幅度大于特布他林组($P<0.05$)。

综上所述,异丙托溴铵和特布他林联合吸入在临床总有效率、PaO₂ 升高、PaCO₂ 降低,在 FEV1、FVC 以及血清细胞因子 TNF- α 、IL-8 水平的改善方面上,效果明显好于特布他林组,亦未出现严重的不良反应。因此,短期内异丙托溴铵和特布他林联合治疗可以缓解老年患者的 COPD 症状,值得临床推广。

参考文献

[1] 包明红,梅晓冬.慢性阻塞性肺疾病急性加重期联合吸入药物治疗的临床研究[J].临床肺科杂志,2011,16(7):1018-1019.

[2] 刘洁,姜艳.老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的睡眠质量调查[J].中国老年保健医学,2010;8(1):45-46.

[3] 范晓东,吴艳,惠复新,等.鼻(面)罩无创正压通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的疗效[J].中国老年学杂志,2012,32(17):3673-3674.

[4] 袁玮,王浩彦,徐秋芬,等.慢肺活量与用力肺活量的差异可预测慢性阻塞性肺疾病患者气道阻塞严重程度[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(4):329-333.

[5] 杜秀然,李幸彬,耿书军,等.慢性阻塞性肺疾病患者用力肺活量最佳替代指标的探讨[J].中国综合临床,2013,29(7):710-713.

[6] 李娜,贾玮,李月川,等.细导管排气减压治疗 COPD 并发气胸的效果研究[J].天津医药,2012,40(5):471-473.

[7] 詹达天,王秀川,林崖,等.COPD 患者血气分析和生化试验的结果分析[J].中国实验诊断学,2011,15(9):1506-1509.

[8] 李志刚.噻托溴铵和舒利迭联用对中、重度 COPD 患者肺功能的影响[J].天津医药,2011,39(3):199-201.

[9] Cui K, Ge XY, Ma HL. Association of -238G/A and -863C/A polymorphisms in the TNF- α gene with chronic obstructive pulmonary disease based on a meta-analysis [J]. Genet Mol Res. 2013, 24;12(4):4981-4989.

[10] 何世贵,朱晓兰,房三友.甲基强的松龙联合布地奈德、复方异丙托溴铵雾化吸入对中重度 AECOPD 的疗效[J].江苏医药,2011,37(24):2936-2938.

[11] 李亚珍,傅应云,韩雪梅,等.糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病患者 IL-8 及 TNF- α 的影响[J].广东医学,2011,32(5):602-604.

[12] 张念,徐清,陈菁,等.吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者血清及肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 的影响[J].实用医学杂志,2012,28(12):1980-1982.

[13] 王丽,谭焰,谷伟,等.慢性阻塞性肺疾病缓解期患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的研究[J].临床肺科杂志,2011,16(6):835-836.

[14] Wen FQ, He B. Interpretation of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (revised 2011)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(14):939-40.

[15] 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(2007 年修订版)[J].中华内科杂志,2007,46(3):254-261.

[16] 何权瀛,陈琳.2006 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议评介[J].中国实用内科杂志,2007,27(16):1235-1237.

[17] 向左娟,孙宏斌.慢性阻塞性肺疾病的发病机制和临床药物研究进展[J].药学与临床研究,2013,21(1):47-56.

[18] 邱川,李明才,武燕等.慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199.

[19] 杨卫.细胞周期调节与支气管哮喘的气道重塑[J].河北医科大学学报,2013,34(8):986-990.

(收稿日期:2014-03-05 修回日期:2014-06-26)

(上接第 3143 页)

级间的相互关系[J].检验医学,2012,27(1):79-80.

[7] 赵朋月,宋建,刁路明,等.量子点免疫荧光技术检测基质 Cav-1、LDH-B 和 PKM2 蛋白在人肺腺癌中的表达及其临床意义[J].肿瘤,2012,32(9):731-737.

[8] 曲秋月,于源滋,李杰,等.肝硬化患者血浆中 AFP、PKM2 和 ALB mRNA 的检测与分析[J].军事医学,2011,35(7):500-504.

[9] Hirata K, Maruyama T, Watanabe H, et al. Genetically

engineered mannosylated-human serum albumin as a versatile carrier for liver-selective therapeutics[J]. J Control Release, 2010, 145(1):9-16.

[10] 林一民,黄学梅,易琳,等.血清 PA、ALB 及 TBA 联合检测在肝病诊断中的应用价值[J].重庆医学,2011,40(34):3455-3456.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-06-12)