

氨茶碱联合布地奈德福莫特罗 对 AECOPD 患者氧化应激及肺功能的影响

李静¹, 林忠贤², 周国红²

中信惠州医院有限公司中信惠州医院药房¹、呼吸科², 广东 惠州 516001

【摘要】目的 探讨氨茶碱联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者氧化应激及肺功能的影响。**方法** 选取2017年1月至2019年2月中信惠州医院有限公司中信惠州医院呼吸科收治的80例AECOPD患者进行研究,按随机数表法分为观察组和对照组,每组40例,对照组在常规疗法基础上给予布地奈德福莫特罗治疗,观察组在对照组治疗基础上联合氨茶碱注射液治疗,两组患者均连续治疗4周。比较两组患者治疗后的症状改善情况、血气指标、氧化应激、肺功能的变化和不良反应。**结果** 治疗后,观察组和对照组患者的咳嗽消失时间[(14.58±1.73) d vs (18.83±2.42) d]、咳痰消失时间[(13.78±2.41) d vs (16.69±3.87) d]、心悸消失时间[(18.51±2.40) d vs (23.94±3.52) d]和喘息消失时间[(16.47±2.72) d vs (18.98±3.26) d]比较,观察组明显快于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者的动脉氧分压(PaO₂) [(78.46±6.73) mmHg vs (72.33±7.94) mmHg]、血氧饱和度(SpO₂) [(86.55±12.31) % vs (78.57±13.62) %]比较,观察组明显高于对照组,动脉二氧化碳(PaCO₂) [(34.48±8.62) mmHg vs (44.63±6.26) mmHg]比较,观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者的丙二醛(MDA) [(5.38±1.58) μmol/L vs (8.18±1.36) μmol/L]比较,观察组明显低于对照组,超氧化物歧化酶(SOD) [(103.36±10.85) U/mL vs (91.66±11.52) U/mL]、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px) [(185.32±14.67) U/L vs (150.13±12.94) U/L]比较,观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者的第一秒最大呼气容积(FEV₁) [(1.62±0.49) L vs (1.28±0.43) L]、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁/FVC) [(71.54±7.82) % vs (65.61±6.35) %]、最大呼气流量(PEF) [(3.91±1.15) L/s vs (3.24±0.73) L/s]比较,观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组不良反应总发生率分别为7.50%和10.00%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与单独用药相比,氨茶碱联合布地奈德福莫特罗可有效改善AECOPD患者的氧化应激指标,促进肺功能恢复,具有较高的临床应用价值。

【关键词】 氨茶碱;布地奈德雾;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;氧化应激;肺功能

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0167-04

Effect of aminophylline combined with budesonide on oxidative stress and pulmonary function of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Li Jing¹, Lin Zhong-xian², Zhou Guo-hong². Department of Pharmacy¹, Department of Respiratory², CITIC Huizhou Hospital of CITIC Huizhou Hospital Co., Ltd. Huizhou 516001, Guangdong, CHINA

【Abstract】Objective To explore the curative efficacy of aminophylline combined with budesonide in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and the effect on oxidative stress and pulmonary function. **Methods** A total of 80 patients with AECOPD, who admitted to Department of Respiratory, CITIC Huizhou hospital of CITIC Huizhou Hospital Co., Ltd from January 2017 to February 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 40 patients in each group. The control group was treated with budesonide on the basis of routine treatment, while the observation group was treated with aminophylline injection on the basis of the treatment of the control group, all for 4 weeks. After treatment, the improvement of symptoms, blood gas index, oxidative stress, changes of pulmonary function, and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, the disappearance times of cough, sputum, palpitation, and wheezing were (14.58±1.73) d, (13.78±2.41) d, (18.51±2.40) d, (16.47±2.72) d in the observation group, respectively, which were significantly shorter than corresponding (18.83±2.42) d, (16.69±3.87) d, (23.94±3.52) d, (18.98±3.26) d in the control group (all $P<0.05$); the arterial oxygen partial pressure (PaO₂), blood oxygen saturation (SpO₂), partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) in the observation group were (78.46±6.73) mmHg, (86.55±12.31)%, (34.48±8.62) mmHg, respectively, which were significantly higher than corresponding (72.33±7.94) mmHg, (78.57±13.62)%, (44.63±6.26) mmHg in control group (all $P<0.05$); malondialdehyde (MDA) in the observation group was (5.38±1.58) μmol/L versus (8.18±1.36) μmol/L in the control group ($P<0.05$); superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the observation group were (103.36±10.85) U/mL and (185.32±14.67) U/L, respectively, which were significantly higher than corresponding (91.66±11.52) U/mL and (150.13±12.94) U/L in the control group (all $P<0.05$); the forced expiratory volume in one second (FEV₁), ration of FEV₁ to forced vital capacity (FVC), peak expiratory flows (PEF) in the observation group were (1.62±0.49) L, (71.54±7.82)%, (3.91±1.15) L/s, respectively, which were

significantly higher than corresponding (1.28±0.43) L, (65.61±6.35)%, (3.24±0.73) L/s in the control group (all $P < 0.05$); the total incidence of adverse reactions in the observation group was 7.50%, versus 10.00% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with mono-drug application, aminophylline combined with budesonide is well for AECOPD, which can effectively improve the oxidative stress, promote the recovery of lung function, and has high clinical application value.

【Key words】 Aminophylline; Budesonide; Acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); Oxidative stress; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸科中的常见疾病,对呼吸系统影响较大^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)发作时,患者咳嗽、多痰、气喘等临床表现均比日常加重,气道损伤明显,气体交换率降低,最终导致肺功能低下^[2]。随着近年来环境污染的严重、人口不断老龄化,该病的发病率也有逐年增长的趋势^[3]。近年来,长效支气管舒张剂联合糖皮质激素是治疗AECOPD的常用治疗方法^[4]。布地奈德是一种可吸入的皮质激素,由于疗效快速且显著、使用方便等优点,用药后可直接在病变部位发挥作用,起到抑制支气管毛细血管的通透性、改善肺功能等作用^[5]。氨茶碱注射液含有氨茶碱,具有增强膈肌的收缩力、缓解气道痉挛、调节通气的作用。静脉注射的给药方式既保持药物浓度,且安全有效。此外,已有研究证实,氧化应激在该病的发生过程中作用起关键的作用^[6]。本研究旨在探讨氨茶碱联合布地奈德福莫特罗对AECOPD患者氧化应激及肺功能的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择中信惠州医院有限公司中信惠州医院呼吸科2017年1月至2019年2月收治的80例AECOPD患者进行研究,所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会COPD学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[7],处于急性发作期。排除标准:①哺乳期、妊娠期女性;②患有肺结核、肺炎等肺部疾病;③患有支气管扩张、支气管哮喘、支气管炎等呼吸道疾病;④长期服用糖皮质激素;⑤心脑血管和肝肾疾病;⑥精神疾病;⑦对茶碱药物过敏。按随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组40例,两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均接受吸氧、抗生素抗感染、止咳平喘化痰、支气管扩张等常规治疗。对照组患者在常规治疗上,给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂(规格:160 μg/9 μg/吸,320吸,厂家:AstraZeneca AB,

表1 两组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$,例(%))

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男	女		
观察组	40	18 (45.00)	22 (55.00)	65.39±3.31	7.46±2.3
对照组	40	23 (57.50)	17 (42.50)	66.54±3.57	7.62±2.5
χ^2/t 值			1.251	1.494	0.298
P 值			0.263	0.139	0.766

国药准字H20110556),用法:1吸/次,早晚各一次。观察组患者在对照组基础上,联合氨茶碱注射液,(规格:0.25 g 2 mL/支,厂家:天津金耀药业有限公司,国药准字H12020987),用法:氨茶碱注射液0.25 g+0.9%氯化钠注射液250 mL静脉注射,1次/d。两组均连续治疗4周。

1.3 观察指标 ①两组患者症状改善情况;②血气指标:记录两组患者治疗前后的动脉氧分压(PaO₂)、动脉二氧化碳(PaCO₂)、血氧饱和度(SpO₂)的变化,检测仪器是德国西门子血气分析仪(型号:Rapid-lab1200);③炎氧化应激指标:治疗前后采集两组患者的空腹静脉血、离心后的分离血清,丙二醛(MDA)的测定使用硫代巴比妥酸法,超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化物酶(GSH-Px)的测定使用酶联免疫吸附法,上述试剂盒均购于上海基免实业有限公司;④肺功能指标:记录两组患者治疗前后第一秒最大呼气容积(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)%、最大呼气流速(PEF)的变化,检测仪器是德国耶格肺功能仪(型号:MasterScreen Pneumo);⑤记录两组患者治疗期间的不良反应。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的症状改善情况比较 治疗后观察组患者的咳嗽消失时间、咳痰消失时间、心悸消失时间、喘息消失时间明显快于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗后的症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$,d)

组别	例数	咳嗽消失时间	咳痰消失时间	心悸消失时间	喘息消失时间
观察组	40	14.58±1.73	13.78±2.41	18.51±2.40	16.47±2.72
对照组	40	18.83±2.42	16.69±3.87	23.94±3.52	18.98±3.26
t 值		9.036	4.037	8.061	3.739
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗前后的血气指标比较 两组患者治疗前的血气指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的 PaO₂、PaCO₂、SpO₂ 较治疗前均明显改善,且观察组患者的 PaO₂、SpO₂ 明显高于对照组, PaCO₂ 明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		SpO ₂ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	55.73±7.14	78.46±6.73 ^a	51.72±7.13	34.48±8.62 ^a	62.45±11.92	86.55±12.31 ^a
对照组	40	56.21±7.36	72.33±7.94 ^a	52.35±7.34	44.63±6.26 ^a	60.73±10.76	78.57±13.62 ^a
<i>t</i> 值		0.296	3.752	0.389	6.026	0.677	2.749
<i>P</i> 值		0.768	<0.05	0.698	<0.05	0.500	0.007

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 两组患者治疗前后的氧化应激指标比较 两组患者治疗前氧化应激指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的 MDA、SOD、GSH-Px 较治疗前均改善,且观察组患者的 MDA 明显低于对照组, SOD、GSH-Px 明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

2.4 两组患者治疗前后的肺功能比较 两组患者治疗前的肺功能比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 较治疗前明显改善,且观察组患者的 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后的氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDA (μmol/L)		SOD (U/mL)		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	40	10.45±2.42	5.38±1.58 ^a	85.27±9.41	103.36±10.85 ^a	115.62±12.76	185.32±14.67 ^a
对照组	40	10.16±2.64	8.18±1.36 ^a	84.69±10.38	91.66±11.52 ^a	117.53±13.42	150.13±12.94 ^a
<i>t</i> 值		0.512	8.495	0.262	4.676	0.652	11.378
<i>P</i> 值		0.610	<0.05	0.794	<0.05	0.516	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后的肺功能比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC (%)		PEF (L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	1.05±0.32	1.62±0.49 ^a	85.27±9.41	103.36±10.85 ^a	2.75±0.97	3.91±1.15 ^a
对照组	40	0.96±0.22	1.28±0.43 ^a	84.69±10.38	91.66±11.52 ^a	2.82±1.36	3.24±0.73 ^a
<i>t</i> 值		1.466	3.298	0.262	4.676	0.265	3.111
<i>P</i> 值		0.147	0.001	0.794	<0.05	0.792	0.003

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗期间的不良反应比较 观察组的患者出现 1 例头痛、1 例口干、1 例恶心,对照组的患者出现 2 例头痛、1 例口干, 1 例恶心, 两组不良反应发生率分别为 7.50% 和 10.00%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.157$, $P=0.692$)。

3 讨论

AECOPD 是常见的呼吸类慢性疾病,在我国广泛流行且形势严峻,已被世界卫生组织列为最严重危害人类健康的疾病之一,40 岁以上人群患病率达 8.2%^[8]。主要临床表现:气道高反应引起的咳嗽和痰多,以及肺功能衰弱引起的呼吸急促、气短和气喘等,由于呼吸气流受限和气道受损,会造成缺氧和呼吸衰竭、心力衰竭等,COPD 急性加重期直接导致患者生活质量下降,是造成患者经济负担加重和患者死亡的重要原因。因此了解 AECOPD 病原体的分布,合理选择抗菌

药物是改善患者预后的行之有效的办法。抗菌药物的使用是控制慢阻肺急性加重的主要措施之一,但需要结合人工通气治疗,给患者带来一定的痛苦及引发其他并发症。临床上常用糖皮质激素具有阻止免疫性炎症反应、收缩血管和改善肺功能等,但长期服用会引发患者出现肾上腺皮质功能异常、蛋白质和脂肪代谢紊乱等不良反应,削弱患者的机体抵抗力^[9]。因此,科学有效的治疗方案对患者病情的改善及预后的恢复显得尤为重要。

布地奈德是第二代肾上腺皮质激素,在临床上具有较强的抗炎、抗感染、抗过敏等效果^[10]。其雾化吸入能减少炎症细胞的炎症反应,从而抑制支气管收缩物质的合成和释放、减轻平滑肌的收缩反应。氨茶碱为嘌呤衍生物——茶碱与二乙氨的复合盐,药理作用主要来自茶碱,胺盐起到辅助增强其水溶性的作用。碱

性较强,水溶性较大,局部刺激性大。对气道平滑肌有较强的直接舒张作用,对中心气道和外周气道作用相同,对支气管平滑肌的松弛作用较强,通过对磷酸二酯酶(PDEs)的抑制作用,使支气管扩张增加肺活量,改善肺功能^[11]。

近年来研究表明AECOPD与氧化应激因子密切相关,AECOPD患者存在抗氧化系统失衡的状态^[12]。其中MDA是一种机体脂质过氧化反应的产物,其表达的升高会导致生物膜变性,引发细胞衰亡,对其的检测可了解脂质的过氧化情况。SOD是主要的酶类抗氧化物,可以清除炎症产生的过氧化物游离基,具有较强的抗炎作用。GSH-Px是重要的抗氧化酶,保护细胞膜不受过氧化物的损伤,可以有效清除氧自由基,阻止氧化基的生成反应。

本研究结果显示,与常规治疗相比,氨茶碱联合布地奈德的患者氧化应激指标MDA降低和SOD、GSH-Px升高更明显,显示出联合用药可更加显著的氧化应激反应。通过分析其原因是炎性细胞产生的蛋白酶、炎性介质和氧化物导致腺体增生和高分泌,布地奈德雾化吸入可快速作用于炎症部位,抑制炎性细胞的生成和释放,调节蛋白酶的活性和氧化物的合成。

氨茶碱是由茶碱和乙二胺组成,乙二胺能使氨茶碱中的主要成分茶碱水溶性增强,茶碱能使细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)增加,cAMP通过蛋白激酶A(pKa)激活细胞内SOD、GSH-Px的活性,从而清除自由基,抑制MDA的生成^[13]。且本研究中,联合用药的患者在临床症状缓解时间、血气和肺功能指标的改善情况也更优异,分析是由于布地奈德能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使组胺等过敏活性介质的释放减少和活性降低,并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌的收缩反应,同时氨茶碱通过对支气管平滑肌的舒张作用,对呼吸肌具有正性肌力的作用,能加强患者呼吸肌的耐受力 and 肺通气量,并且氨茶碱能扩张肺动脉,将低肺血管压力和黏膜微血管的通透性,从而改变肺动脉壁钙离子的浓度和外流,降低肺血管阻力和肺动脉压、减少肺血管外渗、消除肺水肿^[14-15]。联合用药发挥相互促进的协同作用,减轻黏膜水肿和呼吸阻力,进一步提高了疗效。

综上所述,与单独用药相比,氨茶碱联合布地奈

德福莫特罗可有效改善AECOPD患者的氧化应激指标,促进肺功能恢复,具有较高的临床应用价值。但由于所选样本较少,临床观察的时间较短,且氨茶碱药量的累积,会引起中毒的可能,因此,有待联合多中心进一步长期的探讨该方案的疗效及不良反应。

参考文献

- [1] SONSTEIN L, CLARK C, SEIDENSTICKER S, et al. Improving adherence for management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Med*, 2014, 127 (11): 1097-1104.
- [2] 伍北寿, 黄民强, 何光辉, 等. 复方甲氧那明联合噻托溴铵对中重度COPD稳定期患者的疗效观察[J]. *贵州医药*, 2016, 40(9): 939-941.
- [3] WANG LM, CHEN ZH, ZHANG M, et al. Study of the prevalence and disease burden of chronic disease in the elderly in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(3): 277-283.
- [4] SUN J, ZHAO G. Clinical effects of lentinan combined with budesonide inhalation in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease under mechanical ventilation [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1503-1508.
- [5] 马丽, 文仲光. 降钙素原和高敏C反应蛋白检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的意义[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(5): 434-435.
- [6] 王宁. 血必净注射液对COPD患者氧化应激的影响及其临床疗效观察[J]. *西部中医药*, 2014, 27(9): 114-116.
- [7] 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]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67-80.
- [8] 夏珊, 张紫燕. 慢性阻塞性肺疾病患者血清IL-6、hs-CRP水平与肺功能指标的关系[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(10): 1349-1350.
- [9] 符丹丹, 欧阳瑶, 薛令合. 不同治疗方案对慢性阻塞性肺疾病急性加重期铜绿假单胞菌感染的疗效分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(12): 2972-2973, 2976.
- [10] BAYIZ H, OZKAYA S, DIRICAN A, et al. The rapid effects of budesonide plus formoterol in patients with obstructive airway diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5287.
- [11] 高燕鲁, 俞晓滢, 满鑫. 稳定期慢性阻塞性肺疾病药物治疗进展[J]. *山东医药*, 2016, 56(41): 110-113.
- [12] 开赛尔·艾则孜, 肖开提·买买提依明, 杨晓红. 氨溴索对AECOPD患者肺功能、氧化应激和炎症因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(8): 754-757.
- [13] SINGLETON EL, LE N, NESS GL. Theophylline and caffeine as alternatives during an aminophylline shortage [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(3): 316-320.
- [14] 何文波, 陈兆军. 布地奈德气雾剂联合正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发严重呼吸衰竭的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(11): 1105-1108.
- [15] 王志峰. 氨茶碱联合雾化吸入治疗对AECOPD患者的疗效及肺功能的影响[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(1): 119-121.

(收稿日期:2019-06-21)