中图分类号:R969.4;R974　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2023)23－0122－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.23.028

布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察*

代海云,耿立惠

(江苏省宿迁市第一人民医院,江苏 宿迁 223800)

摘要:目的 探讨布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年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2019年1月至2021年6月收治的老年AECOPD患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。对照组患者予乙酰半胱氨酸雾化吸入,观察组患者在对照组治疗基础上加用布地格福吸入气雾剂。两组患者均治疗2周。**结果** 观察组总有效率为94.00%,显著高于对照组的80.00%($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者的临床症状缓解时间均显著缩短($P<0.05$)。治疗后,两组患者的肺功能指标用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、最大自主通气量(MVV)及FEV_1/FVC均显著升高($P<0.05$),且观察组均显著高于对照组($P<0.05$);两组患者的改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)和圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分均显著降低($P<0.05$),且观察组均显著低于对照组($P<0.05$);两组患者的炎性因子肿瘤坏死因子－α、白细胞介素6、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,观察组和对照组不良反应发生率相当(22.00%比20.00%,$P>0.05$)。**结论** 布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年AECOPD的临床疗效良好,可有效改善患者的临床症状、体征及肺功能,提高生活质量,降低炎性因子水平,且安全性良好。

关键词:布地格福;乙酰半胱氨酸;老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期;短期预后;肺功能

Clinical Observation of Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol Combined with Acetylcysteine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DAI Haiyun, GENG Lihui

(Suqian First People's Hospital, Suqian, Jiangsu, China 223800)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol combined with acetylcysteine in the treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 100 elderly patients with AECOPD admitted to the hospital from January 2019 to June 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with acetylcysteine nebulization inhalation, on this basis, the patients in the observation group were treated with Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol. Both groups were treated for two weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.00%, which was significantly higher than the 80.00% in the control group ($P<0.05$). Compared with that in the control group, the relief time of clinical symptoms in the observation group was significantly shorter ($P<0.05$). After treatment, the lung function indicators [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV_1), maximum voluntary ventilation volume (MVV), 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 scores of the modified British Medical Research Council dyspnea index grading scale (mMRC) and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 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 ($P<0.05$); the levels of inflammatory factors such as tumor necrosis factor－α, interleukin－6, and C－

*基金项目:江苏省基础研究计划(自然科学基金)专项资金项目[SY202017]。

第一作者:代海云,男,大学本科,副主任医师,研究方向为呼吸危重症的诊治,(电子信箱)Daihaiyun8@163.com。

小鼠神经炎症及RhoA/ROCK2信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(21):50－57.

[19] LI H, KIM J, TRAN HNK, et al. Extract of Polygala tenuifolia, Angelica tenuissima, and Dimocarpus longan Reduces Behavioral Defect and Enhances Autophagy in Experimental Models of Parkinson's Disease[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(3): 428－443.

[20] SEGURA－AGUILAR J, PARIS I, MUÑOZ P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2014, 129(6): 898－915.

[21] 史 磊,张 叶,王 亚. 丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐对帕金森病患者血清PARK7、CRP、NT－3水平及认知功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学,2022,3(10):129－131.

(收稿日期:2023－05－12;修回日期:2023－07－18)

reactive protein 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 the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (22.00% *vs.* 20.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol combined with acetylcysteine in the treatment of elderly patients with AECOPD has good clinical efficacy and safety, which can effectively improve the clinical symptoms, signs, and lung function of patients, improve quality of life, and reduce inflammatory factor levels.

Key words: Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; acetylcysteine; elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; short - term prognosis; lung function

慢性阻塞性肺疾病（COPD）为呼吸系统常见疾病，其发病机制与肺部接触雾霾、粉尘等有害物质密切相关[1]。发病特征为进行性发展的持续气流受限，病程多迁延，气候、过敏、感染等因素均可导致急性发作，临床主要表现为咳痰、咳嗽、肺功能下降等。当患者长期处于急性加重期时，会诱发心力衰竭，且由于老年患者多合并高血压等基础疾病，身体机能减退，代谢减慢，代偿能力低，耐受差，受外部刺激侵袭时难以维持自身稳态，进而导致COPD急性加重期（AECOPD）临床症状加重，可引起呼吸衰竭、肺性脑病等严重并发症[2]。目前，临床通常采用药物治疗AECOPD。乙酰半胱氨酸作为临床常用祛痰药，具有较强的溶解黏液、抗炎、保护细胞、消除自由基等作用[3]。布地格福主要成分有布地奈德、格隆溴铵、富马酸福莫特罗，可快速缓解呼吸困难症状，纠正低氧状态，临床广泛用于肺部疾病的治疗，但较少用于老年AECOPD患者[4]。为此，本研究中探讨了布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年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《慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治中国专家共识（2014年修订版）》中AECOPD的诊断标准[5]；年龄不低于60岁；认知、精神正常。本研究方案经医院医学伦理委员会审批（批件号为sq2019-01007），患者签署知情同意书。

排除标准：对本研究中所用药物过敏；存在肝、肾等脏器功能障碍；近期进行手术或有外伤；伴随支气管扩张、肺部肿瘤等其他肺部疾病；近期使用过激素。

病例选择与分组：选取我院2019年1月至2021年6月收治的老年AECOPD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

两组患者均予持续抗感染、吸氧（氧流量1～2 L/min）、排痰、水电解质平衡、抗炎等对症治疗。对照组患者予吸入用乙酰半胱氨酸溶液（ZAMBON S. p. A，进口药品注册证号国药准字HJ20150548，规格为每支0.3 g∶3 mL），经UN100型雾化器（深圳尼罗河生物科技有限公司）雾化吸入，每天1～2次，每次3 mL。观察组患者在对照组治疗基础上加用布地格福吸入气雾剂（AstraZeneca AB，进口药品注册证号H20190063，规格为每瓶120揿，每揿含布地奈德160 μg、格隆铵7.2 μg和富马酸福莫特罗4.8 μg），每天2次，每次2吸。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）临床症状缓解时间。记录咳嗽、咳痰、喘息、肺部哮鸣音等临床症状缓解时间。2）肺功能。利用Master Screen型肺功能仪（伟亚安医疗器械有限公司）检测患者治疗前后用力肺活量（FVC）、第1秒用力呼气容积（FEV_1）、最大自主通气量（MVV），计算FEV_1/FVC。3）呼吸困难程度及生活质量评分。采用改良英国医学研究委员会呼吸困难量表（mMRC）[6]评估呼吸困难程度，按严重程度分为0，1，2，3，4级，分别计0，1，2，3，4分，分值越高，呼吸困难程度越重；采用圣乔治呼吸问卷（SGRQ）[7]评估生活质量，由肺部症状、活动能力、疾病影响组成，总分100分，分值越高，生活质量越差。4）炎性因子水平。抽取患者治疗前后空腹静脉血各4 mL，离心（转速为3 000 r/min）10 min，分离血清，利

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[例(%)]		年龄	体质量指数	病程	吸烟史	冠状动脉粥样硬化性心脏病[例(%)]
	男	女	($\bar{X} \pm s$，岁)	($\bar{X} \pm s$，kg/m^2)	($\bar{X} \pm s$，年)	[例(%)]	
观察组	26(52.00)	24(48.00)	67.22±6.26	21.36±2.25	8.23±2.41	25(50.00)	6(12.00)
对照组	27(54.00)	23(46.00)	68.25±6.12	21.42±2.12	8.26±2.48	22(44.00)	7(14.00)
χ^2/t值	0.040		0.832	0.137	0.061	0.361	0.088
P值	0.841		0.408	0.891	0.951	0.548	0.766

用贝克曼AU5800型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特商贸<中国>有限公司),以酶联免疫吸附试验测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)水平,以放射免疫法测定C反应蛋白(CRP)水平。5)安全性。统计患者治疗期间恶心干呕、颜面潮红、头痛、血压升高、咽喉部不适等不良反应发生情况。

疗效判定[8]:显效,临床症状、体征改善至急性加重前状态;有效,临床症状、体征有所改善;无效,临床症状、体征均无改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示,组间比较行独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),$n=50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=50$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	30(60.00)	17(34.00)	3(6.00)	47(94.00)
对照组	25(50.00)	15(30.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ^2值				4.332
P值				0.037

表3 两组患者临床症状缓解时间比较($\overline{X} \pm s$,d,$n=50$)

Tab. 3 Comparison of relief time of clinical symptoms between the two groups ($\overline{X} \pm s$, d, $n=50$)

组别	咳嗽	咳痰	喘息	肺部哮鸣音
观察组	4.86±1.15	4.42±1.21	4.29±1.32	7.12±2.02
对照组	6.78±2.01	6.29±1.85	5.81±1.86	8.87±2.31
t值	5.863	5.982	4.712	4.033
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

AECOPD临床主要表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难加重,合并感染时可导致发热,进而引起炎性因子水平升高,使肺功下降。老年患者由于身体机能、肺功能、免疫力及耐受力下降,患AECOPD的风险更高,且极易并发心肌缺血、肺部感染等疾病[9]。乙酰半胱氨酸具有较强的黏液溶解作用,可降低痰液的黏滞性,使痰液易咳出[10]。布地格福作为一种三联吸入创新药物,具有起效快、安全性高等优点[11]。故本研究中观察布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年AECOPD的临床疗效。

雾化吸入乙酰半胱氨酸可稀释痰液并促进排出;抑制氧化应激反应,减少肺功能损伤,进而防止气道上皮重构与增厚;显著降低患者气道内细菌的黏附力,阻碍细菌生长与繁殖,进而增强抗感染能力[12]。布地格福

表5 两组患者呼吸困难程度和生活质量评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n=50$)

Tab. 5 Comparison of mMRC and SGRQ scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n=50$)

组别	mMRC评分		SGRQ评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.12±0.56	0.58±0.12[a]	64.21±18.32	33.13±5.02[a]
对照组	3.11±0.57	0.89±0.21[a]	63.23±18.31	39.46±6.13[a]
t值	0.088	9.063	0.268	5.649
P值	0.930	0.000	0.790	0.000

表6 两组患者炎性因子水平比较($\overline{X} \pm s$,$n=50$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n=50$)

组别	TNF-α(ng/mL)		IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.56±0.59	1.23±0.24[a]	0.89±0.26	0.41±0.05[a]	11.46±2.36	5.46±1.21[a]
对照组	2.57±0.56	1.81±0.54[a]	0.88±0.24	0.65±0.11[a]	11.48±2.34	8.45±1.23[a]
t值	0.087	6.940	0.800	14.044	0.043	12.254
P值	0.931	0.000	0.842	0.000	0.966	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=50$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=50$]

组别	恶心干呕	颜面潮红	头痛	血压升高	咽喉部不适	合计
观察组	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	11(22.00)
对照组	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	10(20.00)
χ^2值						0.060
P值						0.806

表4 两组患者肺功能指标比较($\overline{X} \pm s$,$n=50$)

Tab. 4 Comparison of lung function indicators between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n=50$)

组别	FVC(L)		FEV_1/FVC(%)		FEV_1(L/min)		MVV(L/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.56±0.36	3.23±0.56[a]	51.23±5.16	67.45±7.45[a]	1.32±0.35	3.12±0.26[a]	63.74±12.56	78.46±11.65[a]
对照组	2.57±0.32	2.98±0.12[a]	51.26±5.12	59.34±7.26[a]	1.33±0.34	2.56±0.16[a]	63.71±12.64	70.12±11.24[a]
t值	0.147	4.198	0.029	5.513	0.145	12.971	0.012	3.643
P值	0.884	0.000	0.977	0.000	0.885	0.000	0.991	0.000

注:与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。表5和表6同。

Note: Compared with those before treatment, [a]$P<0.05$ (for Tab. 4-6).

吸入气雾剂含布地奈德、格隆溴铵、富马酸福莫特罗。其中，布地奈德属糖皮质激素，主要通过抑制炎性致敏介质、炎性因子等物质生成来缓解炎性反应；格隆溴铵具备高耐受、长效等优点，可较好地抑制支气管平滑肌扩张；富马酸福莫特罗为长效 β_2 受体激动剂，可较好地舒张支气管平滑肌，解除气道痉挛症状，进而改善临床症状[13]。三药联用，能更好地改善患者的临床症状和肺功能，进一步降低发病风险，从而改善生活质量。本研究结果显示，与对照组比较，观察组临床总有效率显著升高，临床症状缓解时间显著缩短，肺功能指标显著升高，mMRC 和 SGRQ 评分均显著降低，表明布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年 AECOPD 的临床疗效良好，可有效改善患者的临床症状、肺功能和呼吸困难程度，提高生活质量，与文献[14－15]的研究结论相符。

既往研究证实，老年人呼吸道疾病及慢性炎性反应持续时间较长，可加重肺部损伤，阻碍肺组织修复和再生[16]。炎性反应为老年 AECOPD 患者发病的重要因素，通常是由于患者体内炎性因子释放大量炎性介质，并诱导气道细胞化生与黏液高分泌，进而引发肺功能损伤。分析原因，病毒入侵机体时，CRP 水平会显著升高，常用于 COPD 的判定。本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者治疗后的 TNF－α、IL－6、CRP 水平均显著降低，表明布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年 AECOPD 可减轻炎性反应。乙酰半胱氨酸溶液通过抑制患者体内核因子 κB 和 TNF－α 活性，进而减少 IL－6 和 CRP 的生成，最终减轻炎性反应；布地格福吸入气雾剂中的格隆溴铵作为一种抗胆碱能药物，主要通过与 AECOPD 患者支气管胆碱能受体相结合，并抑制乙酰胆碱合成与释放，进而促使支气管扩张，减轻气道炎性反应。两组患者不良反应发生率相当，表明药物联用方案安全性良好，与文献[17－18]的研究结论相符。

综上所述，布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年 AECOPD 的临床疗效良好，可有效改善患者的临床症状、体征及肺功能，提高生活质量，降低炎性因子水平，且安全性良好。

参考文献

[1] MATHIOUDAKIS AG, JANSSENS W, SIVAPALAN P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits[J]. Thorax, 2020, 75(6): 520－527.

[2] HORODINSCHI RN, BRATU OG, DEDIU GN, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. Acta Cardiol, 2020, 75(2): 97－104.

[3] ZHU LL, XU F, KANG XH, et al. The antioxidant *N*－acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial－mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF / p38 MAPK axis[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 97.

[4] 章邱东，梅晓冬. 布地格福吸入气雾剂治疗中、重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2022, 38(3): 203－206.

[5] 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(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志，2014, 34(1): 1－11.

[6] PEREZ T, BURGEL PR, PAILLASSEUR JL, et al. Modified Medical Research Council scale *vs* Baseline Dyspnea index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 18(10): 1663－1672.

[7] SWIGRIS JJ, ESSER D, WILSON H, et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2017, 49(1): 1601788.

[8] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(草案)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2013, 12(6): 541－551.

[9] MOGHOOFEI M, AZIMZADEH JAMALKANDI S, MOEIN M, et al. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta－analysis[J]. Infection, 2020, 48(1): 19－35.

[10] CALVERLEY P, ROGLIANI P, PAPI A. Safety of *N*－Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review[J]. Drug Saf, 2021, 44(3): 273－290.

[11] 罗　观，包海荣，苏继鲁. 基于炎症因子及 Th17、Treg 探讨布地格福治疗哮喘合并慢阻肺的临床价值[J]. 免疫学杂志，2022, 38(8): 715－719.

[12] 王官桥，马腾媛，姚义勇，等. *N*－乙酰半胱氨酸雾化剂对67例 AECOPD 患者疗效的分析[J]. 东南大学学报(医学版)，2021, 40(5): 622－626.

[13] 范晓艳. 布地格福吸入气雾剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效分析[J]. 中国药物与临床，2021, 21(24): 3994－3997.

[14] 邝向东，蔡林再，谢景臣，等. 乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵吸入治疗急性加重期 COPD 疗效及对氧化应激因子和炎症因子的影响[J]. 河北医学，2021, 27(8): 1399－1405.

[15] 李静静，郭　庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta－分析[J]. 药物评价研究，2020, 43(2): 327－333.

[16] D'ANNA SE, MANISCALCO M, CAPPELLO F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 135－150.

[17] 陈　欣，孙蓉媛，张柏文，等. 乙酰半胱氨酸溶液联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床，2021, 36(12): 2611－2616.

[18] 胡春晓，孙蓉媛，张利华，等. 布地格福吸入气雾剂联合茶碱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，2021, 36(11): 2386－2391.

（收稿日期：2023－01－18；修回日期：2023－07－23）