

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.026

盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺病患者血清 BNP, TNF- α 及脂联素水平的影响 *

丁婷婷¹ 陈 军¹ 李仙龙¹ 孙 沫¹ 王永贵¹ 庚俐莉²

(1 滁州市第一人民医院 呼吸内科 安徽 滁州 239000; 2 大连医科大学附属大连市中心医院 呼吸科 辽宁 大连 116033)

摘要 目的:探究盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺病患者血清脑钠肽 BNP, 肿瘤坏死因子(TNF- α)及脂联素(APN)水平影响。方法:收集我院收治的慢性阻塞性肺病患者患者 70 例,根据随机对照表分为对照组和试验组,其中试验组 35 例,对照组 35 例,对照组给予茶碱缓释片治疗,试验组在对照组的基础上予以盐酸氨溴索注射液治疗。观察并对比两组患者的临床疗效、肺功能、血清 BNP、TNF- α 、APN 水平及不良反应发生情况。**结果**:治疗后与对照组相比,试验组临床总有效率较高($P < 0.05$)。治疗后两组 FEV1、FEV1/FVC 以及 FEV1 占预计值升高($P < 0.05$),与对照组相比,治疗组 FEV1、FEV1/FVC 以及 FEV1 占预计值较高($P < 0.05$)。治疗后两组血清 BNP、TNF- α 以及 APN 水平下降($P < 0.05$),与对照组相比,治疗组血清 BNP、TNF- α 以及 APN 水平较低($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论**:盐酸氨溴索辅助治疗慢性阻塞性肺病患者临床疗效显著,可下调 BNP、TNF- α 以及脂联素水平。

关键词: 盐酸氨溴索; 辅助治疗; 慢性阻塞性肺病; 脂联素

中图分类号: R563 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2017)05-901-04

Effects of Ambroxol Hydrochloride Adjuvant Therapy on the Levels of Serum BNP, TNF- α and Adiponectin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

DING Ting-ting¹, CHEN Jun¹, LI Xian-long¹, SUN Mo¹, WANG Yong-gui¹, GENG Li-li²

(1 Department of Respiratory medicine, the first people's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui, 239000, China;

2 Department of Respiration, Dalian Central Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116033, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of ambroxol hydrochloride adjuvant therapy on the levels of serum brain natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and adiponectin (APN) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease who were treated in our hospital were selected and randomly divided into experiment group and control group, with 35 cases in each group. The patients in two groups were given anti-infection, oxygen inhalation, expectorant, spasmolysis and defervesce conventional treatment, and the patients in the control group were treated with theophylline sustained-release tablets, and the patients in the experiment group were treated on the base of the control group with ambroxol hydrochloride injection. The clinical efficacy, pulmonary function, serum BNP, TNF- α and APN levels and adverse reactions were compared and analyzed in the two groups after treatment. **Results:** Compared with the control group, the clinical total effective rate of the experiment group was higher after treatment ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the FEV1, FEV1 / FVC and FEV1 in the two groups increased after treatment ($P < 0.05$); Compared with the control group, the FEV1, FEV1 / FVC and FEV1 in the experiment group were higher ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the serum levels of BNP, TNF- α and APN in the two groups decreased after treatment ($P < 0.05$); Compared with the control group, the serum levels of BNP, TNF- α and APN in the experiment group were lower ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference of the incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Ambroxol hydrochloride adjuvant therapy patients has remarkable clinical efficacy in treatment of chronic obstructive pulmonary disease, which may be related to the reduction of the serum levels of BNP and TNF- α and APN.

Key words: Ambroxol hydrochloride; Adjuvant therapy; Chronic obstructive pulmonary disease; Adiponectin

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-901-04

* 基金项目: 安徽省自然科学基金项目(07041306)

作者简介: 丁婷婷(1985-), 女, 住院医师, 本科, 研究方向: 肺部感染性疾病, 电话: 13635505259

(收稿日期: 2016-08-10 接受日期: 2016-08-29)

前言

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以进行性、持续性气流受限为主的慢性肺部疾病,同时伴有重要的全身性因素^[1],是临床最常见的慢性疾病。我国流行病学研究显示,40 岁以上人群的 COPD 患病率为 8.2%,其中男性 COPD 患病率为 12.4%,女性 COPD 患病率为 5.1%,世界卫生组织估计全球有 6 亿人患有 COPD,已成为严重的公共卫生问题和沉重的社会经济负担^[2]。COPD 为病人、家庭及其社会带来沉重的经济负担,每年因 COPD 的直接医疗人均费用为 11700 元^[3]。近年来,COPD 的患病趋向年轻化,患者营养以及身体状况较差,慢性阻塞性肺疾病的控制治疗尤为关键。COPD 临床选择药物治疗,应用较广药物包括支气管扩张剂、吸入糖皮质激素以及抗氧化剂等,能够减轻或消除患者的临床症状、使活动耐力提高、减少急性发作次数及严重程度,但临床疗效仍需要进一步提高^[4]。近年来研究发现,盐酸氨溴索辅助治疗能减轻患者呼吸道症状,改善呼吸功能^[5]。为研究本药物的辅助治疗效果以及其作用机制,因此本文就盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺病患者血清脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP),肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及脂联素 (APN) 水平影响进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2014 年 8 月~2015 年 12 月我院收治的慢性阻塞性肺病患者 70 例,男性 49 例,女性 21 例,平均年龄 (60.39 $\pm$ 6.59) 岁,病程 (15.29 $\pm$ 2.09) 年;按照随机数字分配法,将 70 例患者分为试验组与对照组,试验组患者 35 例,男 23 例,女 12 例,平均年龄 (61.92 $\pm$ 6.68) 岁;对照组 35 例,男 26 例,女 19 例,平均年龄 (59.38 $\pm$ 6.53) 岁,两组患者平均年龄、性别比例等一般资料基本相仿,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011 年版)》中慢性阻塞性肺疾病的诊断标准,具备以下临床特点:① 伴有慢性持续性咳嗽、咳痰,晨间咳嗽明显,夜间出现阵咳嗽或排痰,气喘、胸闷以及呼吸困难等症状;伴有体重下降,食欲减退等症状和体征;胸廓前后径增大;呼吸变浅,频率加快;触觉语颤减弱;肺下界和肝下界下移;双肺呼吸音减弱,可闻及干性或湿性啰音;② 患者的临床资料完整,年龄 >18 岁,均由本研究我市人民医院医学伦理委员会批准。患者同意参与本实验,并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者入院后进行血常规、尿常规、心电图等常规入院检查,医护人员嘱患者戒烟戒酒,注意饮食营养。医护人员密切监控患者病情,若服药期间出现 COPD 急性加重,则参照《2014

ACCP/CTS 指南:预防慢性阻塞性肺疾病急性发作》采取急性加重期常规处理方案,给予两组患者抗感染、吸氧、祛痰、解痉以及退热等治疗方法,对于严重哮喘患者实施吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(商品名 万托林)(规格每支 5 mg/2.5 mL,生产批号:20130926, 澳大利亚 GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd)1000 μ g 雾化吸入治疗,此外应用控制性氧疗、支气管舒张剂、祛痰药等治疗,使用抗生素,待转入稳定期后继续使用原方案治疗。参考《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011 年版)》,对照组采用茶碱缓释片(规格:每片 0.1 g,生产批号:20140406,内蒙古佳合药业有限公司)作为基础药物,0.2 g/次,每日 2 次。试验组在对照组的基础上予以盐酸氨溴索注射液(规格:每支 2 mL:15 mg,生产批号:20140128,河北爱尔海泰制药有限公司)60 mg+0.9%生理盐水 100 mL 静脉滴注,每日 2 次。两组均以 10 日为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效判断标准 疗效评定根据国家药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》,疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分) $\times$ 疗前积分 $\times$ 100%。具体如下,治愈:经治疗患者咳嗽、呼吸困难以及气喘等临床症状基本消失,痰量显著减少,痰液变稀薄,肺部啰音消失,X 线检查显示肺部炎症均被吸收,疗效指数 $>90\%$;有效:经治疗患者咳嗽、呼吸困难以及气喘等临床症状,痰量未增加,用力咳嗽能够排出,肺部仅有呼吸音粗,X 线检查结果显示肺部炎症完全吸收,白细胞计数降低,疗效指数 30%~90%;无效:治疗后临床症状无明显改善甚至加重,疗效指数 $<30\%$ 。记录并分析总有效率,总有效率=痊愈率+有效率。

1.4.2 观察指标 治疗前后,于次日清晨采左肘静脉血 3 mL,置入管内不抗凝,静置后置入离心机 2000 r $\cdot$ min⁻¹ 离心 15 min,同时取上层清液于 -70 $^{\circ}$ C 液氮内保存。实施双抗体夹心法检测血清 BNP 以及 APN 水平;采用免疫透射比浊法检测血清 TNF- α 水平;使用美能医用肺功能检测仪对患者用力肺活量 (FVC) 以及一秒用力呼气容积 (FEV1) 进行检测,计算 FEV1/FVC 和 FEV1/ 预计值,由专业人员按照使用说明书进行操作。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,单一样本 t 检验,计量资料采用单因素方差分析法,计数资料采用独立性卡方检验方法,以 $P<0.05$ 具有差异显著,有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,试验组临床总有效率为 88.57%,对照组总有效率为 68.57%,与对照组相比,试验组总有效率较高 ($P<0.05$),如表 1。

表 1 两组患者疗效比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of the clinical curative effect between two groups [n(%)]

Groups	n	Cure	Effective	Invalid	Clinical effective rate
Experiment group	35	16(45.71)	15(42.86)	4(11.43)	31(88.57)
Control group	35	12(34.29)	12(34.29)	11(31.43)	24(68.57)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组患者肺功能比较

治疗前两组患者 FEV₁、FEV₁/FVC 以及 FEV₁ 占预计值比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后两组 FEV₁、FEV₁/FVC

以及 FEV₁ 占预计值升高 ($P<0.05$), 与对照组相比, 治疗组 FEV₁、FEV₁/FVC 以及 FEV₁ 占预计值较高 ($P<0.05$), 如表 2。

表 2 两组患者肺功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the pulmonary function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)	FEV ₁ Estimated value (%)
Experiment group	35	Before treatment	1.02± 0.16	52.29± 6.73	42.01± 5.63
		After treatment	1.72± 0.25* [#]	72.39± 7.72* [#]	67.03± 6.96* [#]
Control group	35	Before treatment	1.04± 0.15	53.48± 6.68	42.55± 5.66
		After treatment	1.35± 0.21*	65.29± 7.02*	52.03± 5.92*

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group, [#] $P<0.05$.

2.3 两组患者血清指标比较

治疗前两组患者血清 BNP、APN 以及 TNF- α 水平比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后两组血清 BNP、TNF- α 以及

APN 水平降低 ($P<0.05$), 与对照组相比, 治疗组血清 BNP、TNF- α 以及 APN 水平较低 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 BNP、APN 以及 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the BNP, APN and TNF- α between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	BNP(μ g/L)	APN(ng/L)	TNF- α (ng/L)
Experiment group	35	Before treatment	24.56± 18.34	11.29± 1.67	13.29± 1.83
		After treatment	7.68± 5.74* [#]	3.29± 0.39* [#]	6.29± 0.68* [#]
Control group	35	Before treatment	25.04± 17.84	11.30± 1.38	13.55± 1.90
		After treatment	15.85± 8.97*	8.87± 1.02*	9.70± 1.34*

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group, [#] $P<0.05$.

2.4 不良反应发生情况比较

试验组出现 1 例轻微胃肠道反应, 1 例胸闷, 总不良反应发生率为 5.71 % (2/35), 对照组出现 2 例胸闷, 1 例轻微胃肠道

反应, 1 例眩晕, 总不良反应发生率为 11.43 % (4/35), 两组不良反应发生情况相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 如表 4。

表 4 两组不良反应情况比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reaction conditions between two groups[n(%)]

Groups	n	Moderate gastrointestinal disorders	Sense of suppression in the chest	Vertigo	Adverse reaction Rate
Experiment group	35	1(2.86)	1(2.86)	0(0)	2(5.71)
Control group	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	4(11.43)

3 讨论

现代统计学显示, 我国 50 岁以上得中老年人 COPD 发病率为 8.2 %, 与去年相比上升 1.2 %, 预计至 2020 年将位居世界死亡原因的第三位^[6,7]。COPD 患者肺组织严重受侵, 机体内巨噬细胞、T 淋巴细胞以及中性粒细胞等水平均升高, 炎症介质释放, 炎症反应发生, 蛋白酶失衡, 神经系统功能紊乱^[8]; 外周气道受阻, 致使肺实质破坏小叶, 形成中央型肺气肿, 损伤内皮组织, 气体交换障碍低氧血症, 动脉高压使病情加重^[9]。COPD 慢性呼吸衰竭患者存在呼吸肌疲劳, 致使患者长期处于缺氧及二氧化碳储留状态, 胃肠道消化功能异常, 使患者的营养状态以及呼吸^[10]。由于呼吸肌疲劳持续存在于 COPD 急性发作期以及稳定期, 机体无法满足肺泡通气量, 需要由外界提供适宜的胸腔压力, 继而出现气促、呼吸短促无力、困难、食欲不振、消瘦以

及反复外感等症状^[11]。由于气体交换, 肌肉的疲劳易感性增高, 外界耐受性降低。临床应用常用药物有氨茶碱、抗胆碱药物以及洋地黄等支气管扩张剂, 对稳定期肺功能改善具有临床意义, 但长期应用毒副作用较大, 同时存在药物依赖性, 与当今医学模式主张健康安全背道而驰^[12]。盐酸氨溴索辅助治疗是近年来兴起的 COPD 治疗手段, 有报道应用氨溴索辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 40 例疗效满意^[13]。临床上肺功能以 FEV₁/用力肺活量 FVC 的比值(FEV₁%)做为诊断依据, 可作为判定肺功能的常用指标^[14]。出现进行性及持续性的呼吸受限, 呼吸困难, FEV₁% 水平会显著降低。本研究显示, 治疗后与对照组相比, 试验组临床总有效率较高 ($P<0.05$), FEV₁、FEV₁/FVC 以及 FEV₁ 占预计值较高 ($P<0.05$)。两组不良反应发生情况相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与以往研究成果^[13]相似, 证实盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺病患者临床疗

效显著,安全性高。

BNP 是由心室分泌的一种多肽类心脏激素,由心肌细胞分泌,作用于肾上腺以及周围神经递质,是肺部疾病治疗和预后的独立预测因子,具有扩血管、减缓周围循环和肺循环的阻力的作用,促进肾小球率过滤、利钠、利尿的作用,参与机体调节血压、血容量以及盐平衡等^[15]。有研究显示^[16],COPD 患者血清 BNP 显著升高,与病人的稳定情况、肺动脉压力及预后具有相关性,可作为较可靠的观察指标。TNF- α 主要参与启动多种机体炎性反应,是一种存在于炎症早期具影响力的炎性介质,可以调高粘附分子的表达水平,增强异型以及同型细胞之间的粘附作用,促进巨噬细胞的活化和吞噬作用,参与肉芽肿组织的形成。研究显示^[17],TNF- α 在 COPD 患者血清中的水平明显升高。我们研究显示,与对照组相比,治疗组血清 BNP 以及 TNF- α 水平较低($P<0.05$)。

脂联素(APN)是一种由脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质^[18],目前总的认为脂联素生物学活性主要表现在以下方面^[19]:① 维持胰岛素敏感性;② 抗动脉粥样硬化;③ 调节骨生成;④ 抑制肿瘤生长;⑤ 抑制肥胖;⑥ 抑制炎症反应。然而,其在 COPD 患者中作用的研究存在较大争议,与 COPD 的相关性研究结果差别较大,在不同个体的 COPD 患者中表达升高或降低,呈现出抗炎和促炎的矛盾作用^[19,20]。我们的研究结果显示与对照组相比,治疗组血清 APN 水平较低($P<0.05$),证实盐酸氨溴索辅助治疗对老年慢性阻塞性肺病患者能下调脂联素水平。

综上所述,盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺病患者临床疗效显著,可下调 BNP、TNF- α 以及脂联素水平,适宜临床应用推广。

参考文献(References)

- [1] Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial[J]. The Lancet Respiratory medicine, 2014, 2(9): 698-705
- [2] Barnes P J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clinics in chest medicine, 2014, 35(1): 71-86
- [3] Pascoe S, Locantore N, Dransfield M T, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2015, 3(6): 435-442
- [4] Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2014, 189(9): e15-e62
- [5] Martinez F J, Calverley P M A, Goehring U M, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2015, 385(9971): 857-866
- [6] Zheng J P, Wen F Q, Bai C X, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PAN-THEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2014, 2(3): 187-194
- [7] Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2014, 2(6): 472-486
- [8] Vestbo J, Agustí A, Wouters E F M, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE?. A clinical perspective from the study team [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2014, 189(9): 1022-1030
- [9] Uzun S, Djamin R S, Kluytmans J A J W, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2014, 2(5): 361-368
- [10] Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges [J]. Current opinion in pulmonary medicine, 2015, 21(1): 74-79
- [11] Postma D S, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease [J]. The Lancet, 2015, 385(9971): 899-909
- [12] Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(2): 111-122
- [13] Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2014, 69(9): 805-810
- [14] Cho M H, McDonald M L N, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis [J]. The Lancet Respiratory medicine, 2014, 2(3): 214-225
- [15] Christenson S A, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2015, 191(7): 758-766
- [16] Han M L K, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2014, 189(12): 1503-1508
- [17] Huang Y J, Sethi S, Murphy T, et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of clinical microbiology, 2014, 52(8): 2813-2823
- [18] Brightling C E, Bleecker E R, Panettieri R A, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2014, 2(11): 891-901
- [19] 刘虎, 许建英. 脂联素与肺脏疾病的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 32(15): 1195-1198
Liu Hu, Xu Jian-ying. Progress on association between adiponectin and pulmonary disease[J]. Int J Respir, 2013, 32(15): 1195-1198
- [20] Diaz-Guzman E, Mannino D M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clinics in chest medicine, 2014, 35(1): 7-16