

厄多司坦对稳定期轻中度慢性阻塞性肺疾病患者气道炎性反应的影响

杨 涛,徐 丽,王 岸,钟 杉,杜晓梅,孙丹锋,周 敏

[摘要] **目的:**探讨厄多司坦对稳定期轻中度慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者气道炎性反应的影响。**方法:**选择稳定期轻中度 COPD 患者 72 例,随机分成观察组和对照组,各 36 例。2 组均根据 COPD 指南选用沙丁胺醇气雾剂并允许使用茶碱制剂,观察组在对照组基础上应用厄多司坦,每天 2 次,每次 300 mg。2 组均治疗 6 个月。比较 2 组患者用药 3 个月及 6 个月后的临床症状、肺通气功能、急性加重次数和呼吸困难问卷评分,监测患者血清 C 反应蛋白及痰液中白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 和髓过氧化物酶水平。**结果:**治疗 3、6 个月后,2 组呼吸困难问卷评分、肺通气功能及血清 C 反应蛋白水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);但治疗 6 个月后观察组黏痰消失率增加,急性加重次数少于对照组($P < 0.05$),观察组痰液中白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α 水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**厄多司坦可作为有效的黏痰溶解剂,同时可抑制气道炎性反应,对稳定期轻中度 COPD 安全有效。

[关键词] 肺疾病,阻塞性;稳定期;轻中度;气道炎症;厄多司坦

[中图分类号] R 563.9

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.012

Effect of erdosteine on the airway inflammatory reaction in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease patients during the stable phase

YANG Tao, XU Li, WANG An, ZHONG Shan, DU Xiao-mei, SUN Dan-feng, ZHOU Min

(Department of Respiratory Medicine, Jinshan Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 201599, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of erdosteine on the airway inflammatory reaction in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients during the stable phase. **Methods:** Seventy-two mild and moderate COPD patients during the stable phase were randomly divided into the observation group and control group (36 cases each group). Two groups were treated with salbutamol aerosol combined with theophylline according to the COPD guideline, the observation group were additionally treated with 300 mg of erdosteine twice a day, and two groups were treated for 6 months. The clinical symptoms, pulmonary ventilation function, number of acute exacerbation, dyspnea questionnaire score, serum C reactive protein level, and sputum interleukin-8, tumor necrosis factor- α and myeloperoxidase levels between two groups were analyzed and compared after 3 and 6 months of treatment. **Results:** The differences of the dyspnea questionnaire score, pulmonary ventilation function and serum C reactive protein level between two groups were not statistically significant after 3 and 6 months of treatment ($P > 0.05$). After 6 months of treatment, the phlegm disappearance rate in observation group increased, the number of acute exacerbation in observation group was less than that in control group ($P < 0.05$), and the levels of sputum interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The erdosteine is an effective phlegm dissolving agent, which can inhibit the airway inflammation reaction, and is safe and effective in mild and moderate COPD patients during the stable phase.

[Key words] pulmonary disease, obstructive; stable phase; mildness and moderation; airway inflammation; erdosteine

2011 年慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 全球策略 (GOLD) 修订版将 COPD 定义为一种可以预防和治疗的疾病,其特征是持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发

展,与气道和肺组织对烟草烟雾等有害气体或有害颗粒的慢性炎症反应增强有关^[1]。无论是在 COPD 的稳定期还是急性加重期,对 COPD 抗炎治疗药物的选择及应用时机都还存在争议^[2-4],但“COPD 是以炎症为核心、多因素构成的疾病”的观点已被大多数人接受^[5]。气道炎症贯穿 COPD 的整个病理过程,抗炎治疗是 COPD 重要的治疗原则之一^[1]。寻找肾上腺皮质激素之外的抗炎药物目前仍然是 COPD 治疗研究的热点。厄多司坦作为一种新型动力型祛痰药,在临床应用中显示出较高的安全

[收稿日期] 2016-04-30

[基金项目] 上海市金山区科委科研项目 (2012-3-17);上海市金山区卫生系统第四周期医学重点专科项目 (金卫医政 2012-107)

[作者单位] 上海市第六人民医院金山分院 呼吸科,201599

[作者简介] 杨 涛 (1971 -),女,副主任医师。

[通信作者] 周 敏,主任医师。E-mail:zhoumin-1209@163.com

性^[6]。近年来,厄多司坦的抗炎、抗氧化作用^[7-8]受到关注。我们通过对稳定期轻中度 COPD 患者应用厄多司坦,对患者进行病情评估及痰液中白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和髓过氧化物酶(MPO)的检测,对厄多司坦抑制 COPD 气道炎性反应的作用进行评价,为 COPD 抗炎药物的筛选提供依据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 10 月至 2014 年 9 月在我院就诊的稳定期轻中度 COPD 患者 83 例,随机分成观察组 42 例和对照组 41 例。研究终点时观察组有 6 例失访退出;对照组 5 例失访退出。纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2011 年修订版)》(下文简称指南)^[1]诊断标准;(2)肺功能 I ~ II 级,即第 1 秒钟用力呼气容积占用力肺活量的比值(FEV1/FVC) < 70%,第 1 秒钟用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%) \geq 50%。排除标准:(1)肺功能分级 III 级以上 COPD 患者;(2)能引起咳嗽、咳痰及呼吸困难,但诊断为支气管哮喘、充血性心力衰竭、支气管扩张症、肺结核病、闭塞性细支气管炎及弥漫性泛细支气管炎患者;(3)为防止实验结果偏差,符合诊断但无痰者不做高渗氯化钠注射液诱导痰处理,不列入研究。研究方案经我院伦理委员会通过,所有参加者均知情同意并签署知情同意书。最终观察组 36 例,男 24 例,女 12 例;年龄 54 ~ 85 岁。对照组 36 例,男 24 例,女 12 例;年龄 56 ~ 84 岁。2 组患者年龄、性别、基础治疗和合并症差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

表 1 2 组患者一般资料比较

分组	n	年龄/岁	男	女	基础治疗		合并症	
					沙丁胺醇气雾剂	茶碱	高血压	糖尿病
观察组	36	68.36 \pm 7.81	24	12	36	13	10	2
对照组	36	69.81 \pm 7.17	24	12	36	14	9	3
合计	72	—	48	24	72	27	19	5
χ^2	—	0.82*	0.00	0.00	0.06	0.07	0.00	
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

*示 t 值

1.2 方法

2 组基础治疗均根据指南选用沙丁胺醇气雾剂并允许使用茶碱制剂,观察组在治疗基础上加用厄多司坦(西安海欣制药有限公司)每天 2 次,每次 300 mg。2 组均治疗 6 个月。临床厄多司

坦长期服用经验^[9]显示其安全性较高,但如服药过程中出现过敏、严重消化道反应、肝肾功能损害等不良反应则立即退组终止。

1.3 观察指标

(1)观察 2 组治疗后 3、6 个月的咳嗽、咳痰、痰液量、痰液性质及急性发作次数。患者短期内咳嗽、咳痰、气短和/或喘息加重,痰量增多呈脓性或黏脓性,伴发热等炎症明显加重表现者按急性加重处理,记急性加重 1 次。(2)于治疗前及治疗后 3、6 个月分别观察以下指标:①改良版英国医学院研究委员会呼吸困难问卷(mMRC)评分;②肺通气功能检查,记录 FEV1/FVC 及 FEV1%;③血常规及 C 反应蛋白(CRP)水平,其中血清 CRP 测定采用投射比浊法(德国 Siemens ABVIA2400 型全自动生化分析仪及配套试剂);④采用自发咳痰法留取痰液,患者晨起刷牙清水漱口后用力深咳,弃去第一口痰,第二口痰留入无菌瓶中,如镜检多核白细胞 > 25 个/低倍视野,鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍视野或鳞状上皮细胞:白细胞 < 1.0:2.5,则为合格痰液,否则重新取痰。将痰液置于振荡器混匀,加入 4 倍体积的 0.1% 二硫苏糖,3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液, -20 $^{\circ}$ C 保存。以 ELISA 法测定标本中 IL-8、TNF- α 和 MPO 水平。

1.4 统计学方法

采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

治疗前后各时点,2 组 mMRC 评分、FEV1/FVC、FEV1% 及血 WBC、CRP 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后观察组黏痰消失率增加($P < 0.05$),急性加重次数少于对照组($P < 0.05$)(见表 2);观察组痰液中 IL-8 和 TNF- α 水平均明显低于对照组($P < 0.01$)(见表 3)。观察组在厄多司坦应用期间无一例不良事件发生。

3 讨论

目前认为 COPD 是以炎症为核心、多因素构成的疾病,气道炎症贯穿 COPD 的病理过程^[5,10]。HOGG 等^[11]研究表明,在 COPD 的早期阶段即存在气道炎症,且随着 COPD 严重程度增加而加重。COPD 患者存在气道慢性炎症也为支气管黏膜活检所证实^[12-13]。参与 COPD 的炎症细胞可以释放促炎症因子和组织破坏介质如 IL-6、IL-8、TNF- α 及 MPO,这些因子进一步损伤呼吸道组织,导致炎症持续存在,最终导致气道发生永久性的结构改变,从而导致气流阻塞^[10,14]。因此 COPD 气道炎症的早期

表 2 2 组各时间点临床症状、肺功能、外周血中炎症指标的比较 ($n_i = 36$)

分组	mMRC/分	黏痰消失	急性加重/次	白细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	CRP/(pg/mL)	(FEV1/FVC)/%	FEV1%/%
0 个月							
观察组	0.92 ± 0.06	—	—	5.99 ± 1.57	9.45 ± 7.10	60.42 ± 6.54	61.87 ± 11.24
对照组	0.89 ± 0.46	—	—	6.57 ± 1.91	7.34 ± 6.95	62.33 ± 6.66	61.94 ± 12.74
<i>t</i>	0.24	—	—	1.41	1.27	1.23	0.02
<i>P</i>	>0.05	—	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
3 个月							
观察组	0.86 ± 0.54	18	0.30 ± 0.46	6.36 ± 1.98	7.45 ± 4.05	60.46 ± 5.14	64.06 ± 10.75
对照组	0.92 ± 0.44	17	0.33 ± 0.48	5.98 ± 1.81	7.72 ± 4.07	61.97 ± 6.56	63.60 ± 11.26
<i>t</i>	0.52	0.06*	0.27	0.85	0.28	1.09	0.18
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
6 个月							
观察组	0.83 ± 0.61	25	0.19 ± 0.40	6.84 ± 1.84	8.99 ± 5.97	62.21 ± 7.22	64.83 ± 10.98
对照组	0.86 ± 0.42	16	0.42 ± 0.50	6.03 ± 1.56	7.35 ± 6.20	62.94 ± 7.00	62.95 ± 11.25
<i>t</i>	0.24	4.59*	2.16	2.01	1.14	0.44	0.72
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 示 χ^2 值表 3 2 组患者各时间点痰液中炎症指标比较 ($n_i = 36$; $\bar{x} \pm s$; pg/mL)

分组	IL-8	TNF- α	MPO
0 个月			
观察组	687.40 ± 127.21	28.41 ± 7.16	20.91 ± 5.93
对照组	616.05 ± 166.50	27.29 ± 6.89	20.97 ± 7.04
<i>t</i>	2.04	0.68	0.04
<i>P</i>	<0.05	>0.05	>0.05
3 个月			
观察组	564.50 ± 149.42	23.11 ± 8.90	21.86 ± 6.69
对照组	588.44 ± 130.69	28.02 ± 7.46	19.55 ± 7.04
<i>t</i>	0.72	2.54	2.00
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05
6 个月			
观察组	421.90 ± 148.01	22.00 ± 5.42	21.31 ± 5.70
对照组	551.88 ± 173.40	28.95 ± 7.43	18.71 ± 6.37
<i>t</i>	3.42	7.32	1.83
<i>P</i>	<0.01	<0.01	>0.05

干预越来越受到临床的重视。肾上腺糖皮质激素目前仍是被公认的 COPD 中抗气道慢性炎症药物,尤其是吸入激素因其优势被 COPD 指南推荐应用^[1]。但有关吸入激素应用的优劣及应用时机问题还存在争议^[3,13,15],指南推荐应用吸入激素的时机为 COPD 综合评估的 C 组及 D 组^[1]。探寻在 COPD 早期即可安全应用并能阻止气道炎症反应的药物在临床上仍有必要性。

厄多司坦作为一种新型动力型祛痰药,已在临

床上应用多年,显示出较高的安全性^[6]。杯状细胞增生和黏液腺肥大、分泌旺盛、大量黏液潴留是 COPD 基本病理改变之一,尤其是 COPD 早期的病理改变。厄多司坦能分裂黏蛋白、糖蛋白多肽链上等分子间的二硫键,使分子变小,降低痰液的黏度,调节黏液的分泌。同时增加黏膜纤毛的转运,从而增加痰液的排出,有利于起到止咳和消除呼吸道阻塞作用^[16-17],在 COPD 的治疗中已被临床医生接受。近年研究^[7-8]发现,厄多司坦能产生具有活性的代谢产物,可产生抗氧化作用,通过抑氧化应激反应中特定炎症介质及促炎症反应因子而发挥抗炎作用。一项 12 例中度 COPD 患者服用厄多司坦 10 d 的双盲研究^[18]中,通过检测血活性氧及血、尿白三烯 B₄ 证实,厄多司坦可以通过影响类花生酸类物质而对 COPD 有潜在的抗炎作用,但还需进一步证实。本研究中,2 组 mMRC 评分、肺通气功能及血 CRP 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但研究终点时观察组痰液中 IL-8 和 TNF- α 水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。提示厄多司坦治疗轻中度 COPD 除可以作为有效的黏痰溶解剂外,对抑制气道炎症反应也起到一定作用。

综上,鉴于厄多司坦在临床应用中显示出较高的安全性,值得在稳定期 COPD 患者中应用及推广。但由于本研究临床观察时间为 6 个月,季节因素对 COPD 的影响可能会对研究结果产生一定影响,我们将继续进行追踪观察,并扩大样本量,对厄多司坦对稳定期 COPD 更长时间的临床应用价值作进一步的

评价。

[参 考 文 献]

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Revised 2011) [EB/OL]. [2012 - 11 - 16]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] GROENEWEGEN KH, SCHOLS AM, WOUTERS EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD[J]. Chest,2003,124(2):459.
- [3] ROCHAT T, CHARBONNIER F, PLOJOUX J. New therapeutic approaches in 2014 in pulmonary medicine; COPD, asthma and lung fibrosis[J]. Rev Med Suisse,2015,11(457):129.
- [4] WALTERS JA, TAN DJ, WHITE CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 12(10):CD006897.
- [5] FOO J, LANDIS SH, MASKELL J, et al. Continuing to confront COPD international patient survey: economic impact of COPD in 12 countries[J]. PLoS One,2016,11(4):e0152618.
- [6] 危蕾,钱叶长,刘芳英,等. 厄多司坦与氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及安全性对照研究[J]. 蚌埠医学院学报,2009,34(6):507.
- [7] MORETTI M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Respir Med,2007,1(3):307.
- [8] DAL NEGRO RW, VISCONTI M, TOGNETTA S, et al. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2011,49(1):41.
- [9] 余薇,李天林,吕晓. 布地奈德福莫特罗吸入联合厄多司坦在极重度 COPD 稳定期的疗效研究[J]. 中外医疗,2015,34

(28):130.

- [10] KIM V, ROGERS TJ, CRINER GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc,2008,5(4):478.
- [11] HOGG JC, CHU F, UTOKAPARCH S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med,2004,350(26):2645.
- [12] KIM V, ROGERS TJ, CRINER GJ. Newconcepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc,2008,5(4):478.
- [13] BARNES NC, QIU YS, PAVORD ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(7):736.
- [14] PARR DG, WHITE AJ, BAYLEY DL, et al. Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD; a prospective descriptive study [J]. Respir Res,2006,7(1):136.
- [15] 蔡晓婷,时国朝. 慢性阻塞性肺病药物治疗现状[J]. 临床药物治疗杂志,2013,11(1):49.
- [16] MARCHIONI CF, MORETTI M, MURATORI M, et al. Effects of erdosteineon sputum biochemical and rheologic properties pharmacokineticsin chronic obstructive lung disease [J]. Lung, 1990,168(5):285.
- [17] DECHANT KL, NOBLE S. Erdosteine [J]. Drugs, 1996, 52(6):875.
- [18] DAL NEGRO RW, VISCONTI M, TOGNETTA S, et al. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD [J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2011,49(1):41.

(本 文 编 辑 卢 玉 清)

(上接第 174 页)

者颅内的儿茶酚胺类释放,减少兴奋性的神经物质释放从而起到脑保护的作用。有外国学者发现右美托咪定起效快、无呼吸抑制作用、代谢快、又具有镇静镇痛作用。对颅脑外伤患者采用右美托咪定进行治疗,其躁动控制有效率高达 100%^[5]。

综上,颅脑外伤患者躁动可分为颅内和颅外因素,应及时进行治疗。右美托咪定具有清醒镇静和一定的镇痛作用,且血流动力学稳定,无呼吸抑制,是一种较理想的镇痛镇静药物。

[参 考 文 献]

- [1] 杨建萍,林鸽. 弹力绷带在颅脑损伤躁动患者静脉留置针固定中的应用[J]. 实用医学杂志,2011,27(8):1491.
- [2] DANIELS JP, FELDE A. Quetiapine treatment for mania secondary to brain injury in 2 patients [J]. J Clin Psychiatry, 2008,69(3):497.
- [3] 许涛,杨涛,曹好好,等. 咪达唑仑或丙泊酚联用右美托咪啉对颅脑创伤患者镇静作用的比较[J]. 中国医院药学杂志,

2015,35(4):326.

- [4] 韦海楼. 颅脑损伤早期躁动高危因素分析及护理对策[J]. 全科护理,2014,12(1):47.
- [5] OSTER TJ, ANDERSON CA, FILLEY CM, et al. Quetiapine for mania due to traumatic brain injury [J]. CNS Spectr, 2007, 12(10):764.
- [6] 潘永英,陈柳妹,田航,等. 右美托咪啉对预防七氟醚复合骶管阻滞小儿麻醉苏醒期躁动的作用[J]. 广东医学,2013,34(4):623.
- [7] 林丽美,蒋云琴,汪惠芳,等. 颅脑损伤患者躁动的原因分析与护理体会[J]. 中国实用医药,2012,7(28):219.
- [8] 郭祚国,韦世阳,周连银,等. 脑损伤患者躁动的原因及镇静镇痛研究[J]. 中华创伤杂志,2005,21(10):757.
- [9] 陈岩,王海亮,姚春山,等. 右美托咪啉在神经重症监护室颅脑外伤躁动患者镇静中的应用[J]. 中国老年学杂志,2011,31(18):3500.
- [10] 焦薇,周脉涛,吴文华,等. 右美托咪啉与咪达唑仑对重型颅脑外伤患者围术期炎症反应及颅内压的影响[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(17):34.

(本 文 编 辑 刘 梦 楠)