

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.015

单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗 中重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究*

许惠娟 林钊钒 杨妙红 王书倩 陈佳丽 余汉光[△]

(汕头大学医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科 广东 汕头 515000)

摘要 目的:探讨单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床研究。**方法:**根据随机数字表法,将汕头大学医学院第二附属医院2022年7月-2023年1月间收治的84例中重度COPD患者分为对照组(42例,单吸入器三联疗法治疗)和实验组(42例,对照组的基础上接受肺早期康复运动训练治疗)。观察并对比两组的肺功能指标[用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC]、血气分析指标[血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)]、6分钟步行距离(6MWD)、COPD评估测试(CAT)评分、治疗期间急性加重频率、血清炎症因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)]。**结果:**治疗后,实验组FEV₁、FVC、FEV₁/FVC高于对照组($P<0.05$)。治疗后,实验组PaCO₂低于对照组,PaO₂、SaO₂高于对照组($P<0.05$)。治疗后,实验组6MWD高于对照组,CAT评分、治疗期间急性加重频率低于对照组($P<0.05$)。治疗后,实验组血清TNF-α、IL-6、CRP水平低于对照组($P<0.05$)。**结论:**单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗中重度COPD患者,可增强运动耐力,提高生活活动能力,减少治疗期间疾病急性加重频率,同时还可改善血气分析和肺功能指标,降低血清炎症因子水平。

关键词:单吸入器三联疗法;康复运动训练;中重度;慢性阻塞性肺疾病

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)23-4478-04

Clinical Study of Single Inhaler Triple Therapy Combined with Early Pulmonary Rehabilitation Exercise Training for the Treatment in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

XU Hui-juan, LIN Zhao-fan, YANG Miao-hong, WANG Shu-qian, CHEN Jia-li, YU Han-guang[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Discipline, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, 515000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical study of single inhaler triple therapy combined with early pulmonary rehabilitation exercise training for the treatment in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** According to the random number table method, 84 patients with moderate to severe COPD who were admitted to The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College from July 2022 to January 2023 were divided into control group (42 cases, treated with single inhaler triple therapy) and experimental group (42 cases, treated with early pulmonary rehabilitation exercise training on the basis of control group). The pulmonary function indicators [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁/FVC], blood gas analysis indicators [degree of blood oxygen saturation (SaO₂), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂)], 6-minute walking distance (6MWD), COPD assessment test (CAT) scores, frequency of acute exacerbation during treatment, and serum inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP)] were observed and compared in two groups. **Results:** After treatment, the FEV₁, FVC and FEV₁/FVC in experimental group were higher than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the PaCO₂ in experimental group was lower than that in control group, while the PaO₂ and SaO₂ in experimental group were higher than those in control group ($P<0.05$). After treatment, 6MWD in experimental group was higher than that in control group, while the CAT scores and frequency of acute exacerbation during treatment in experimental group were lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, serum TNF-α, IL-6 and CRP levels in experimental group were lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Single inhaler triple therapy combined with early pulmonary rehabilitation exercise training for the treatment in patients with moderate to severe COPD, which can enhance the exercise endurance, improve the ability of life activities, reduce the frequency of diseases acute exacerbation during treatment, it can also improve blood gas analysis and pulmonary function indicators, and reduce serum inflammatory factor levels.

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2022429)

作者简介:许惠娟(1982-),女,硕士,副主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病,E-mail: forest1234sea@163.com

△ 通讯作者:余汉光(1979-),男,硕士,副主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病,E-mail: 3335409516@qq.com

(收稿日期:2023-06-01 接受日期:2023-06-24)

Key words: Single inhaler triple therapy; Rehabilitation exercise training; Moderate to severe; Chronic obstructive pulmonary disease

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

Article ID: 1673-6273(2023)23-4478-04

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续性的气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,常见症状为慢性咳嗽、咳痰、气短,严重影响患者的生活能力与生存质量,中重度 COPD 患者的临床症状相对更为严重,治疗难度大^[1]。现临床有关中重度 COPD 的治疗尚无统一方案,多以对症治疗、改善临床症状为主。吸入器三联疗法是目前临床治疗中重度 COPD 患者的常用方案,三联吸入疗法多采用双吸入器,但操作繁琐,故研发出了单吸入器三联疗法以此缓解患者临床症状,改善肺功能^[2]。也有不少研究指出^[3,4],吸入性激素长期使用会增加不良反应发生风险。肺早期康复运动训练是一整套专业的、系统的、个性化的治疗方案,既往在 COPD 的治疗中具有较好的疗效^[5]。本研究探讨单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗中重度 COPD 患者的临床效果,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料与方法

根据随机数字表法将汕头大学医学院第二附属医院 2022 年 7 月 -2023 年 1 月间收治的 84 例中重度 COPD 患者分为对照组(42 例,单吸入器三联疗法治疗)和实验组(42 例,对照组的基础上接受肺早期康复运动训练治疗)。纳入标准:(1)符合 COPD 相关诊断标准^[6],且 COPD 病情诊断为中重度;(2)患者或其家属知情本次研究内容,签署同意书;(3)临床资料完整。排除标准:(1)依从性与运动持续性较差者;(2)合并全身感染或病原体携带者;(3)有肺结核史,过敏性肺疾病和支气管哮喘等疾病;(4)近两个月内有手术史;(5)风湿性疾病、心血管疾病;(6)严重肝脏损害患者;(7)存在呼吸康复运动禁忌者。其中对照组男性 23 例,女性 19 例;吸烟史 30 例;COPD 全球倡议(GOLD)肺功能分级:中度 22 例,重度 20 例;年龄 51~79 岁,平均年龄(68.29±4.35)岁。实验组男性 24 例,女性 18 例;吸烟史 29 例;GOLD 肺功能分级:中度 25 例,重度 17 例;年龄 50~81 岁,平均年龄(68.74±5.38)岁。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),均衡可比。本次研究已获汕头大学医学院第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组接受单吸入器三联疗法治疗,药物为:氟替美维吸入粉雾剂[(GlaxoSmithKline Trading Services Limited,注册证号:H20190055,规格:糠酸氟替卡松 100 μg、乌美溴铵(以乌美铵计)62.5 μg 与三苯乙酸维兰特罗(以维兰特罗计)25 μg],1 次 1 吸,1 天 1 次。在上述基础上,实验组接受肺早期康复运动训练,住院第二天开始教患者 4S 卧位康复操,桥式运动,拉伸起坐,空中踩车。出院后一般康复锻炼主要包括:(1)上肢肌肉锻炼:包括上举哑铃、拉力器训练。每种方法重复训练 10-15 次,每日上肢上举训练 2-3 次;(2)下肢肌肉训练:采用原地踏步、慢步行和快速行走等不同运动强度的方式;(3)呼吸训练:

多功能呼吸康复阀每天做 2 次,每次 50 下。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后采用意大利 COSMED 生产的 Pony FX 肺功能仪检测所有研究对象的肺功能,包括用力肺活量(FVC),第一秒用力呼气容积(FEV₁),连续测三次,取平均值,并计算 FEV₁/FVC。(2)治疗前后采用武汉明德生物科技股份有限公司生产的 PT1000 血气分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。(3)治疗前后观察两组 6 分钟步行距离(6MWD)^[7]、COPD 评估测试(CAT)^[8]评分,并记录两组治疗期间急性加重频率。6MWD 为测量两组患者 6min 内能走的最大距离,数值越大,患者的运动耐力越好。CAT 评分包括咳嗽、咳痰、睡眠、家务活动、精力、外出能力、爬坡或上一层楼梯的感觉 8 个问题,各 0~5 分,即 0 为从不发生、1 为极少发生、2 为很少发生、3 为有些时候发生、4 为很多时候发生、5 为所有时间均发生,各问题分数总和为最终得分,总分 40 分,分数越高,对患者生活影响越重。(4)治疗前后采集两组的肘静脉血 5 mL,采集的血液装入非抗凝管中,在 4℃ 环境中以 3200 rpm/min 的条件离心 12 min, 将上清液转移至新的 EP 管中备用。使用酶联免疫吸附试验(ELISA, 相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司) 测定血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平。

1.4 统计学方法

数据处理采用 SPSS 22.0 软件,计数资料以例或率表示,行卡方检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且服从正态分布,以平均数±标准差(±s)表示,行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标对比

治疗前,两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 组间比较未见差异($P>0.05$)。治疗后,两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 升高,且实验组的改善程度大于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 血气分析指标对比

治疗前,两组 PaO₂、SaO₂、PaCO₂ 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 PaO₂、SaO₂ 升高,PaCO₂ 下降,且实验组的改善程度大于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 6MWD、CAT、治疗期间急性加重频率对比

治疗前,两组 6MWD、CAT 评分、治疗期间急性加重频率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 6MWD 增加,CAT、治疗期间急性加重频率下降,且实验组的改善程度大于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清炎症因子对比

治疗前,两组血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 TNF-α、IL-6、CRP 水平下降,且实验组的改善程度大于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 1 肺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of pulmonary function indicators ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
Control group(n=42)	Before treatment	1.35±0.23	2.08±0.27	64.90±3.21
	After treatment	2.12±0.26 ^a	2.56±0.26 ^a	82.81±4.18 ^a
Experimental group(n=42)	Before treatment	1.38±0.24	2.10±0.25	65.71±4.12
	After treatment	2.80±0.28 ^{ab}	2.99±0.31 ^{ab}	93.65±3.17 ^{ab}

Note: Compared before and after treatment within the group, ^aP<0.05. Compared after treatment between groups, ^bP<0.05.

表 2 血气分析指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of blood gas analysis indicators ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	SaO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
Control group(n=42)	Before treatment	82.83±5.72	51.34±6.91	52.25±7.38
	After treatment	91.77±6.27 ^a	59.40±6.24 ^a	45.03±6.76 ^a
Experimental group(n=42)	Before treatment	82.37±6.35	51.95±7.83	51.99±6.32
	After treatment	98.14±6.97 ^{ab}	68.30±8.15 ^{ab}	39.60±4.15 ^{ab}

Note: Compared before and after treatment within the group, ^aP<0.05. Compared after treatment between groups, ^bP<0.05.

表 3 6MWD、CAT 评分、治疗期间急性加重频率对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of 6MWD, CAT scores, and frequency of acute exacerbation during treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	6MWD(m)	CAT scores(score)	Frequency of acute exacerbation during treatment(times/week)
Control group(n=42)	Before treatment	287.32±27.12	28.85±0.26	3.28±0.39
	After treatment	358.43±26.32 ^a	15.15±0.23 ^a	2.17±0.31 ^a
Experimental group(n=42)	Before treatment	286.12±28.44	28.88±0.31	3.26±0.21
	After treatment	402.38±29.47 ^{ab}	9.46±0.14 ^{ab}	1.39±0.22 ^{ab}

Note: Compared before and after treatment within the group, ^aP<0.05. Compared after treatment between groups, ^bP<0.05.

表 4 血清炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	CRP(mg/L)
Control group(n=42)	Before treatment	37.90±6.15	52.19±6.32	22.39±3.43
	After treatment	28.13±5.38 ^a	34.70±7.34 ^a	15.44±2.97 ^a
Experimental group(n=42)	Before treatment	38.30±7.64	52.36±7.25	22.68±3.69
	After treatment	22.38±4.79 ^{ab}	22.07±5.71 ^{ab}	9.07±1.88 ^{ab}

Note: Compared before and after treatment within the group, ^aP<0.05. Compared after treatment between groups, ^bP<0.05.

3 讨论

COPD 属于临床常见病,该病目前阶段已成为全世界范围内第三死亡顺位疾病^[9]。COPD 是我国发病率最高的呼吸系统疾病,给家庭与社会带来严重的经济负担^[10]。中重度 COPD 患者临床症状相对较重,且频发急性加重,临床常用单吸入器三联疗法进行治疗,但也有部分患者改善效果一般或停药后疾病易复发^[11]。肺早期康复运动训练是临床治疗 COPD 的一种重要的非药物治疗手段,目前不少研究证实^[12,13]:肺早期康复运动训练可有效改善 COPD 患者的运动耐力,改善生活质量。本研究就此展开分析,以期明确单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗在中重度 COPD 患者中的应用价值。

本次研究结果显示:与对照组相比,实验组的运动耐力增加,治疗期间急性加重频率下降,可见单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗应用于中重度 COPD 患者,具有较好的治疗价值。分析原因,虽然中重度 COPD 患者的临床症状较严重,通气功能受限而影响有氧运动,但患者依旧可以锻炼肌肉,促使免疫功能与运动耐力提高^[14,15]。肺早期康复运动训练可通过改善患者肌肉耐力与强度,促进血液流通与循环,增加机体代谢能力,提高其活动能力,逆转肺部功能,修复受损的呼吸道,从而缓解临床症状,提高临床治疗效果^[16]。深入分析实验室指标可知,单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗可有效改善中重度 COPD 患者的血气分析指标和肺功能。COPD 患者由于肺气肿出现呼吸幅度减低、膈肌下压、通气不足等情

况,肺早期康复运动训练中的呼吸训练包括缩唇呼吸、腹式呼吸,通过缩唇呼吸使呼吸时间延长,可防止呼气时小气道陷闭,有利于二氧化碳排出,改善血气分析指标^[17]。而通过腹式呼吸可改善膈肌与腹肌的协调性,防止胸腹矛盾呼吸,增加通气量,使部分呼吸肌得到锻炼,有利于肺功能的恢复^[18]。而肺早期康复运动训练中的上下肢训练和有氧步行训练可增强患者呼吸肌力,提高运动耐力,改善呼吸困难或呼吸肌力量减弱症状,进一步促进机体各功能恢复^[19]。

以往的研究发现^[20,21],COPD 表现为以中性粒细胞、淋巴细胞及肺泡巨噬细胞为主的炎症反应激活,这些细胞激活后可释放多种细胞因子。IL-6 是可以趋化白细胞及血管内皮细胞黏附,从而释放白细胞趋化因子,可诱发内皮细胞损伤^[22]。TNF-α 是一种重要的炎症因子,高水平的 TNF-α 可加重机体炎症损伤^[23]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,可与其他细胞因子一起促进炎症级联化^[24]。本文的研究结果显示,单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗可有效改善中重度 COPD 患者的血清细胞因子。提示肺早期康复运动训练治疗可进一步控制中重度 COPD 患者的炎症反应。分析原因,可能与以下几点有关:(1)肺早期康复运动训练通过多种训练手段调整呼吸模式,提高患者的肺功能,增加组织各器官的氧气供应,进而对机体神经、循环等系统产生调节作用,有利于改善健康状况,促进炎症消退^[25]。(2)肺早期康复运动训练中的有氧运动可保护线粒体功能,抑制患者体内中性粒细胞、淋巴细胞及肺泡巨噬细胞等激活,从而减少炎症因子含量^[26]。

综上所述,单吸入器三联疗法联合肺早期康复运动训练治疗中重度 COPD 患者,可有效改善患者的血气分析和肺功能指标,还可降低血清炎症细胞因子水平,同时增强运动耐力,提高活动能力,减少治疗期间疾病急性加重频率。

参考文献(References)

- [1] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438
- [2] 罗海燕,江兵,刘沙.单吸入器三联疗法治疗慢性阻塞性肺疾病的Meta分析[J].中国药业,2021,30(11): 85-91
- [3] 高帆,王清秀,李瑞,等.吸入含糖皮质激素三联疗法对不同血嗜酸性粒细胞百分比的中重度慢性阻塞性肺疾病患者急性加重频率的效果研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(10): 685-689
- [4] Janson C. Inhaled corticosteroids in COPD: risk and benefits [J]. Thorax, 2022, 77(6): 530-531
- [5] Gloeckl R, Schneeberger T, Jarosch I, et al. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(8): 117-123
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3): 170-205
- [7] Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure[J]. Can Med Assoc J, 1985, 132(8): 919-923
- [8] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654
- [9] Erhabor GE, Adeniyi B, Arawomo AO, et al. Acute Exacerbation of COPD: Clinical Perspectives and Literature Review [J]. West Afr J Med, 2021, 38(11): 1129-1142
- [10] Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6): 421-430
- [11] Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16(1): 499-517
- [12] 张文,张彩莲.慢性阻塞性肺疾病患者肺康复中运动训练方法的研究进展[J].心肺血管病杂志,2019,38(11): 1196-1198,1203
- [13] Glocckl R, Schneeberger T, Jarosch I, et al. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(8): 117-123
- [14] 方芳,徐立,周向东,等.肺康复训练联合负氧离子吸入对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者疗效及免疫功能的影响[J].国际老年医学杂志,2022,43(5): 539-544
- [15] Beaumont M, Mialon P, Le Ber-Moy C, et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial[J]. Chron Respir Dis, 2015, 12(4): 305-312
- [16] Vaes AW, Delbressine JML, Mesquita R, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Appl Physiol (1985), 2019, 126(3): 607-615
- [17] 闫玉侠,孔晓洁,李苗苗,等.基于呼吸训练-运动康复锻炼干预对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及生活质量的影响[J].中华保健医学杂志,2021,23(2): 170-172
- [18] 吴珊珊,岳朝丽,张梦,等.缩唇腹式呼吸联合呼吸操训练对慢性阻塞性肺疾病患者血气分析指标、肺功能和生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(2): 268-272
- [19] 林颖,邹天士,陈世准,等.肺康复治疗方案对急性期中重度 COPD 患者 BODE 指数的影响[J].国际呼吸杂志,2015,35(3): 183-187
- [20] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27
- [21] 黄茉莉,梅晓冬,王卫阳.慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平及其临床意义[J].中国老年学杂志,2019,39(24): 5973-5976
- [22] Tanaka T, Narasaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295
- [23] 陈锋,李群,吴迪,等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者呼出气冷凝集液中 TNF-α、IL-8、IL-10 的检测水平及意义[J].国际呼吸杂志,2020,40(8): 566-571
- [24] 李丽.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压病人血清 CRP、CysC 和 ET-1 水平变化及临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(6): 1051-1053
- [25] Nici L, ZuWallack R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Evolving Concepts in Treatment: Advances in Pulmonary Rehabilitation[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(4): 567-574
- [26] 周瑞娟,阚世峰,余波,等.有氧运动及呼吸训练对慢性阻塞性肺疾病肺功能的影响[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(3): 403-405