

- COPD 合并肺性脑病的临床研究[J]. 中国基层医药, 2010, 17(14):1988-1989.
- [12] 钱建美, 王桂芳, 孙嵘, 等. 长效抗胆碱能药物噻托溴铵的急性支气管舒张作用研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(2):113-115.
- [13] 马佳慧, 姜鹏, 杨帆. 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗尘肺合并稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 职业与健康, 2015, 31(8):1035-1037.
- [14] 杨晶, 邵杰敏, 张爱丽, 等. 炎症因子与慢性阻塞性肺疾病[J]. 临床荟萃, 2007, 22(12):911-912.
- [15] 李子安, 阿祥仁, 顾玉海. 高原地区慢性肺心病患者 IL-6、IL-8、IL-17、IL-18 含量检测及临床意义[J]. 检验医学, 2012, 27(7):617-618.
- [16] 徐晗, 狄根红, 杨恭. 趋化因子受体 CXCR2 及其配基 GRO $\alpha$ 、IL-8 与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(1):69-74.
- [17] 李庆, 李廷, 祁新兰. 煤工尘肺患者血清中几个细胞因子水平的变化[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002, 20(6):466-467.
- [18] 王峰. 噻托溴铵联合百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者抗炎作用的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(10):1859-1861.

收稿日期:2017-04-13 修回日期:2017-06-01 编辑:石嘉莹

## · 临床研究 ·

# 噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者稳定期治疗效果

徐婕, 周中华, 龚建祖

上海梅山医院呼吸科, 江苏 南京 210041

**摘要:** 目的 研究探讨噻托溴铵粉剂对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的临床疗效与不良反应。方法 将2014年9月至2015年12月收治的78例COPD稳定期患者随机分成观察组与对照组。其中观察组42例,给予噻托溴铵粉剂吸入,每次18  $\mu$ g,1次/d,3个月为1疗程;对照组36例,给予安慰剂(维生素粉)吸入,1次/d,3个月为1疗程。比较两组患者治疗前后的患者症状积分、COPD评估测试(CAT)评分以及肺功能指标( $FEV_1$ 、FVC、 $FEV_1/FVC$ );同时观察两组患者治疗后的呼吸困难指数(mMRC)和6 min步行距离(6MWT)以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后,患者症状积分及CAT评分均优于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ );观察组肺功能指标( $FEV_1$ 、FVC、 $FEV_1/FVC$ )、mMRC以及6MWT均优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。两组患者治疗期间不良反应症状较轻,观察组不良反应发生率为9.52%,对照组不良反应发生率为8.33%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 噻托溴铵运用于COPD稳定期的治疗能够促进患者症状和肺功能的改善,提高患者的生活质量,且不良反应少,临床效果确切。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 噻托溴铵; 呼吸困难指数; 6 min步行距离; 肺功能

**中图分类号:** R 563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1504-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种呼吸道不完全可逆性气流受限性疾病,呈进行性加重,如果不采取有效的治疗手段,其反复的呼吸道感染及多脏器并发症是导致患者死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。该疾病业已成为全世界范围内危害患者生命健康、影响患者生活质量的高危性、高致残性肺部疾病。临床上,COPD一般分为急性加重期与稳定期,目前针对急性加重期的治疗逐渐成熟化、规范化<sup>[2]</sup>,但对于稳定期COPD的预防与治疗经常被大家忽视。有研究显示,噻托溴铵策略性应用于极重度和稳定期COPD患者,能降低肺功能下降速率<sup>[3]</sup>,有效改善患者肺功能,延缓病情恶化,提高患者运动耐量和生活质量<sup>[4]</sup>,对稳定期

COPD患者有着非常显著的预防与治疗效果<sup>[5]</sup>。本研究通过观察我院2014年9月至2015年12月确诊为COPD稳定期的患者给予噻托溴铵粉剂长期吸入的疗效与不良反应,为COPD稳定期患者的防治提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院2014年9月至2015年12月门诊或住院急性发作治疗控制后确诊为COPD稳定期的患者78例。入选标准:(1)符合中华医学会呼吸病学分会COPD组2013年制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的COPD稳定期诊断标准<sup>[6]</sup>,同时符合2014年GOLD标准中的A、B期;(2)所有患者收治前均为COPD急性加重期,经我科门诊或住院治疗缓解;(3)近1个月未合并呼吸道感染,无急

性呼吸衰竭、精神疾病、慢性心、肝、肾功能不全、肿瘤等其他危及生命的病史,且治疗前进行支气管扩张试验均为阴性。排除标准:(1)合并有肺结核、肺癌等疾病;(2)青光眼、精神疾病以及妊娠哺乳期;(3)严重肝、肾功能障碍;(4)对抗胆碱能药物不耐受,对噻托溴铵过敏;(5)噻托溴铵使用前后随访 $\leq 1$ 年的患者。78例患者按随机数字表法分为对照组和观察组。观察组42例,男性26例,女性16例,年龄(64.2 $\pm$ 5.7)岁,COPD病程6~26(13.2 $\pm$ 5.7)年。对照组36例,男性21例,女性15例,年龄(61.2 $\pm$ 4.6)岁,COPD病程3~24(11.8 $\pm$ 7.9)年。两组患者性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均给予常规基础治疗,主要为给予患者祛痰镇咳等对症治疗,功能锻炼、防范呼吸道感染等治疗。观察组患者在基础治疗基础上给予噻托溴铵粉吸剂(18 mg/次,Boehringer Ingelheim公司生产,注册证号:H20050267)1次/d,3个月为1个疗程。对照组则用安慰剂(维生素粉)代替噻托溴铵粉吸剂,1次/d,3个月为1个疗程。所有患者均在本科医师的门诊或上门随访的指导下坚持治疗,具有良好的依从性。

1.3 评定指标 (1)症状评价:①客观方面采用症状积分评价。1分:咳嗽咯痰喘息症状较轻,对日常生活无明显影响;3分:有严重的咳嗽咯痰喘息,对日常生活严重影响;2分:咳嗽咯痰喘息症状在上述二者之间,对日常生活有一定影响。②患者主观方面则采用慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分法对患者进行问卷调查(总0~40分)<sup>[7]</sup>。问卷调查由患者亲自完成并当场收回。(2)检查指标:两组患者治疗前后肺功能。第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量占用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC);观察两组患者治疗前与治疗后的呼吸困难指数(mMRC)评分和6 min步行距离

(6MWT)<sup>[6]</sup>。(3)患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者症状积分及CAT评分比较 观察组治疗3个月后其症状积分和CAT积分均优于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。见表1。

2.2 两组患者mMRC评分和6MWT比较 观察组治疗3个月后其患者mMRC评分和6MWT均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表2。

2.3 两组患者肺功能比较 观察组治疗后的FVC、FEV<sub>1</sub>和FEV<sub>1</sub>/FVC三项指标均优于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。见表3。

2.4 两组不良反应情况比较 两组患者均无严重不良反应,观察组出现口干2例,头晕2例,症状较轻,经临床处理后均消失,不良反应发生率为9.52%;对照组发生头晕2例,口干1例,不良反应发生率为8.33%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 两组患者症状及CAT积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 症状积分          |               | CAT积分        |              |
|-------|----|---------------|---------------|--------------|--------------|
|       |    | 治疗前           | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后          |
| 观察组   | 42 | 5.2 $\pm$ 0.5 | 4.0 $\pm$ 0.5 | 19 $\pm$ 7.1 | 12 $\pm$ 3.2 |
| 对照组   | 36 | 5.3 $\pm$ 0.4 | 5.3 $\pm$ 0.5 | 18 $\pm$ 7.5 | 17 $\pm$ 8.8 |
| $t$ 值 |    | 0.964         | 11.447        | 0.604        | 3.430        |
| $P$ 值 |    | 0.338         | 0.000         | 0.547        | 0.001        |

表2 两组患者mMRC评分和6MWT比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | mMRC(分)         |                 | 6MWT(m)         |                 |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗后             | 治疗前             | 治疗后             |
| 观察组   | 42 | 2.32 $\pm$ 0.75 | 2.31 $\pm$ 0.73 | 219 $\pm$ 22.10 | 351 $\pm$ 61.17 |
| 对照组   | 36 | 2.29 $\pm$ 0.74 | 1.51 $\pm$ 0.65 | 220 $\pm$ 23.23 | 265 $\pm$ 38.56 |
| $t$ 值 |    | 0.177           | 4.354           | 0.194           | 7.282           |
| $P$ 值 |    | 0.859           | 0.036           | 0.846           | 0.000           |

表3 两组患者治疗前后肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | FVC(L)          |                 | FEV <sub>1</sub> (L) |                 | FEV <sub>1</sub> /FVC(%) |                |
|-------|----|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|----------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗后             | 治疗前                  | 治疗后             | 治疗前                      | 治疗后            |
| 观察组   | 42 | 2.05 $\pm$ 0.24 | 2.39 $\pm$ 0.24 | 1.14 $\pm$ 0.36      | 1.53 $\pm$ 0.42 | 55.6 $\pm$ 4.3           | 64.0 $\pm$ 3.2 |
| 对照组   | 36 | 2.04 $\pm$ 0.25 | 2.08 $\pm$ 0.20 | 1.13 $\pm$ 0.37      | 1.15 $\pm$ 0.36 | 55.3 $\pm$ 4.2           | 55.2 $\pm$ 3.6 |
| $t$ 值 |    | 0.180           | 6.134           | 0.120                | 4.252           | 0.311                    | 11.428         |
| $P$ 值 |    | 0.857           | 0.000           | 0.924                | 0.000           | 0.757                    | 0.000          |

## 3 讨论

随着全球气候变暖、大气污染和我国雾霾天气的高发,目前COPD的发病率和致死率呈逐年升高趋势,已成为我国公共卫生预防所面临的重大问题之

一<sup>[8]</sup>。COPD一般分为急性加重期和稳定期,虽然稳定期的规范治疗一直被各国诊治指南再三强调,但对于COPD稳定期的治疗与预防一直被临床医生与患者忽视<sup>[9]</sup>。稳定期COPD的治疗目标主要是降低气道重塑,延缓肺功能下降,改善患者临床症状,最终提

高患者生活质量,增加生存率。虽然 COPD 的病因目前尚不明确,但是胆碱能神经兴奋性增加和 M 受体表达异常是其主要的发病机制之一<sup>[10]</sup>。相关研究表明,COPD 患者气道黏液下腺体和杯状细胞过度增生分泌,但在 COPD 患者的气道中却少有支气管收缩因子的发现,因此,胆碱能神经纤维控制的气道张力增高就成为唯一可逆的气道影响因素<sup>[11]</sup>。另有文献显示,在炎性刺激下,呼吸道上皮细胞合成的乙酰胆碱增多<sup>[12]</sup>。

噻托溴铵是一种新型选择性长效抗胆碱类支气管扩张药,具有选择性拮抗 M1 和 M3 受体作用,且对 M1 和 M3 受体解离速度较 M2 受体慢 3.5~8.0 倍,从 M3 受体解离的时间长达 34.7 h<sup>[13]</sup>,进入机体与胆碱能受体进行结合,可以显著减少 M2 受体阻断而导致不良反应如支气管收缩、瞳孔扩大、唾液分泌等不良反应的发生<sup>[14]</sup>。此外还可通过抑制肺上皮细胞和肺泡巨噬细胞释放炎症介质,从而保证气道开放<sup>[1]</sup>。由于噻托溴铵的这些药理作用,完全可以通过抑制胆碱能神经来抑制 COPD 炎性反应,从而达到降低气道重塑、延缓肺功能下降的治疗目的。本研究结果显示,观察组治疗后的 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 三项肺功能指标均优于对照组;同时观察组的临床症状积分及 CAT 评分均优于对照组。充分表明噻托溴铵可有效减少气道分泌物,抑制肺上皮细胞和肺泡巨噬细胞释放炎症介质,保证气道开放,提高患者的生活质量。本研究观察组患者 mMRC 和 6MWT 优于对照组,更加深入验证了噻托溴铵的疗效。

对于药物的临床研究,探讨其安全性、依从性、合并症等也非常重要。虽然 COPD 患者的合并症较多,种类繁多,与生活质量方面评估有交叉重叠,影响程度目前还没有统一量化标准,比较起来较困难<sup>[3]</sup>。但我们通过观察两组患者的不良反应,结果显示,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。说明噻托溴铵的合并症较少,安全性较高。但本研究由于本科医师的门诊和家庭的不懈指导,患者的依从性方能较为满意,故患者对噻托溴铵的依从性和长期使用的合并症仍有待深入探讨。

综上所述,噻托溴铵运用于 COPD 稳定期的治疗能够促进患者症状和肺功能的改善,提高患者的生活

质量,且不良反应少,临床效果确切。

## 参考文献

- [1] 叶青,张立波,范荣梅,等.布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵对重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效分析[J].中华肺部疾病杂志,2014,7(3):45-48.
- [2] Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations[J]. Respir Med, 2014, 108(8):1153-1162.
- [3] 陈丽珺,王倩,赵明栋,等.噻托溴铵替代 ICS/LABA 治疗极重度频繁发作 COPD 疗效的回顾性分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(5):528-532.
- [4] 王嵘,杨眉.噻托溴铵联合呼吸功能训练在慢性阻塞性肺疾病稳定期中的应用价值研究[J].中国医药指南,2016,14(20):100-101.
- [5] 秦茵茵,吴国锋,黎锐发,等.吸入噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能与气道炎症的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(2):249-251.
- [6] 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].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [7] McMullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(3):571-579.
- [8] 崔小川,周敏,惠复新,等.稳定期慢性阻塞性肺病患者睡眠呼吸障碍临床分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2009(7):1022-1025.
- [9] 陈亚红,姚婉贞,康健,等.慢性阻塞性肺疾病患者治疗状况与自我认知的多中心调查研究[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(10):750-753.
- [10] Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma[J]. Chest, 2000, 117(2 Suppl):10S-14S.
- [11] 方苏榕,谷伟,谭焰,等. COPD 大鼠气道上皮细胞的表达及意义[J].东南大学学报(医学版),2014,33(2):162-167.
- [12] 何敏,邴军,朱建勇,等.噻托溴铵联合舒利迭对 COPD 患者肺过度充气及运动耐量的影响[J].医学综述,2014,20(7):1301-1303.
- [13] Joppa P, Petrasova D, Stanek B. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension[J]. Chest, 2006, 130(2):326-333.
- [14] 王芬.药师参与慢性阻塞性肺疾病治疗的药学实践[J].实践药物与临床,2011,14(4):322-324.

收稿日期:2017-05-06 修回日期:2017-06-08 编辑:王宇