

噻托溴铵治疗尘肺并发慢性阻塞性肺疾病对患者肺功能、血气指标及气道炎症的影响

侯婷婷¹, 靳玉梅¹, 窦红¹, 程瑞瑞²

1. 新疆维吾尔自治区职业病医院内三科, 新疆 乌鲁木齐 830091;

2. 郑州大学第一附属医院呼吸一科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨在尘肺并发慢性阻塞性肺疾病患者常规治疗基础上加用噻托溴铵的疗效及其对肺功能、血气指标及气道炎症的影响。**方法** 选取 2015 年 11 月至 2016 年 11 月收治的尘肺并发慢性阻塞性肺疾病患者 136 例, 按随机数字表法分试验组和对照组, 各 68 例。两组患者均予以吸氧、平喘止咳、控制感染以及肺灌洗等常规对症治疗方法。对照组予以氨茶碱片 0.1 g/次口服, 每日 2 次; 试验组在对照组的基础上予以噻托溴铵粉吸入剂 18 μg /次每次放入吸入装置中予以吸入, 每日 1 次。两组均以 1 个月为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。治疗前后比较两组患者临床疗效、肺功能、血气指标、气道炎症以及不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 个疗程后进行评价。与治疗前比, 治疗后两组患者的 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)及每分钟最大通气量(MVV)水平升高(P 均 < 0.05), 血氧饱和度(SpO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)及氧分压(PaO_2)水平升高(P 均 < 0.05), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6 及 IL-8 水平降低(P 均 < 0.05)。试验组 FEV_1 、FVC、MVV 水平及 SpO_2 、 PaCO_2 、 PaO_2 水平高于对照组(P 均 < 0.05); TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平低于对照组(P 均 < 0.05)。试验组临床总有效率高于对照组(91.18% vs 67.65%, $P < 0.01$)。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义(8.82% vs 11.76%, $P > 0.05$)。**结论** 在尘肺并发慢性阻塞性肺疾病治疗中加用噻托溴铵, 有利于提高治疗有效率, 改善患者肺功能及血气指标, 减轻气道炎症反应。

关键词: 噻托溴铵; 尘肺病; 肺功能; 血气指标; 气道炎症

中图分类号: R 135.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1501-04

尘肺是一种致残性较高的职业病, 由于职业活动长期吸入生产性粉尘并于肺内滞留所致, 临床以肺组织结节性部分纤维化为主要表现^[1], 本病的临床发病率较高, 为患者的日常生活、劳动能力带来恶劣的影响。现代流行病学调查显示, 呼吸系统并发症是我国尘肺病患者死亡的首要因素, 占尘肺总病死率的 51.8%^[2], 其根本原因是尘肺能够诱发患者肺功能以及机体免疫力降低, 呼吸系统的防疫机制及清除能力受损^[3]。近年来针对尘肺病的有效治疗已经成为临床医师的关注重点, 常用药物有 β_2 受体激动剂、糖皮质激素以及茶碱类药物, 用以缓解临床症状^[4]。噻托溴铵是一种特异选择性的抗胆碱药物, 能够通过抑制平滑肌 M3 受体, 以产生支气管扩张作用, 显示出改善早、晚峰值呼气流速, 改善呼吸困难症状的作用^[5]。在常规治疗基础上加用噻托溴铵治疗尘肺并发慢性阻塞性肺疾病, 观察其对患者治疗效果和肺功能、血气指标及气道炎症的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2015 年 11 月至 2016 年 11 月收治的尘肺并发慢性阻塞性肺疾病患者 136 例, 采用随机数字表法, 将患者分为试验组及对照组。试验组 68 例, 男性 62 例, 女性 6 例; 年龄 28 ~ 53 (55.83 \pm 5.83) 岁; 工龄 2 ~ 30 (19.28 \pm 2.83) 年; 尘肺 I 期 34 例, II 期 22 例, III 期 12 例; 矽肺 50 例, 煤工肺 18 例。对照组 68 例, 男性 60 例, 女性 8 例; 年龄为 28 ~ 52 (56.03 \pm 5.45) 岁; 工龄 2 ~ 30 (20.39 \pm 2.73) 年; 尘肺 I 期 36 例, II 期 22 例, III 期 10 例; 矽肺 52 例, 煤工肺 16 例。两组患者性别、年龄、工龄及尘肺分期等基本资料比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。

1.2 纳入标准 符合《尘肺病诊断标准》^[6] 中尘肺的诊断标准, 根据可靠的生产性粉尘接触史以及现场劳动卫生学调查资料, X 线前后位胸片提示为尘肺病; 慢性阻塞性肺疾病诊断标准与中华医学会呼吸学会中所制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准相符合; 年龄超过 18 岁; 患者有知情权, 并自愿参与本实验签署知情同意书。本实验由医学伦理委

员会批准。

1.3 排除标准 患者心、肝肾等脏器功能衰竭;合并脑梗死、急性心肌梗死、充血性心力衰竭等严重心脑血管疾病;合并高血压、糖尿病等慢性全身性疾病;对本研究应用的药物过敏者;依从性差;未同意进行该实验者。

1.4 治疗方法 两组患者均予以吸氧、平喘止咳、控制感染以及肺灌洗等常规对症治疗。对照组予以氨茶碱片(规格:0.1 g,生产批号:1701163,山东新华制药股份有限公司生产)0.1 g/次,每日 2 次,口服;试验组在对照组的基础上予以噻托溴铵粉吸入剂[商品名:思力华,规格:18 μg(按噻托铵计,相当于噻托溴铵一水合物 22.5 μg),生产批号:20151009,德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG] 18 μg/次,每日 1 次,放入吸入装置中予以吸入。两组均以 1 个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.5 临床疗效及安全性评价 治疗 3 个疗程后进行疗效评价。显效为患者咳嗽、喘气以及呼吸困难等临床症状显著改善,肺部罗音消失,对日常生活无任何影响;有效为患者临床症状部分缓解,给日常生活带来轻度影响;无效为临床症状未见明显的变化,甚至加重,肺部罗音未改善,可能伴有呼吸衰竭。以显效+有效计算总有效率。治疗过程中,参考《临床药物不良反应大典》^[7]对不良发生情况进行比较。

1.6 各指标测定 (1)肺功能测定:分别于治疗前后采用德国康讯提供的 Power Cube 肺功能检测仪测定两组患者肺功能状态,包括 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)以及每分钟最大通气量(MVV)等指标,测定均在晨 8 时~12 时进行。(2)血气指标测定:于治疗前后采用上海玉研科学仪器有限公司提供的 GEM3000 血气分析仪检测血氧饱和度(SpO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)以及氧分压(PaO₂)水平。(3)气道炎症反应指标:治疗前后,于清晨采集所有患者空腹静脉血 5 ml,抗凝,分离血浆,置于-20℃冰箱中冻存。采用 ELISA 法检测血浆中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白介素(IL)-6 及 IL-8 水平。试剂盒由武汉基因美生物科技有限公司提供。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。肺功能、血气指标及气道炎症指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;临床有效率及不良反应发生率等计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效分析 治疗后,试验

组临床总有效率高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前,两组患者 FEV₁、FVC 及 MVV 水平比较无统计学差异(P 均 > 0.05);与治疗前相比,治疗后两组患者的 FEV₁、FVC 及 MVV 水平升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);且试验组高于对照组治疗后,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血气指标比较 治疗前,两组患者 SpO₂、PaCO₂ 及 PaO₂ 水平相比无统计学差异(P 均 > 0.05);与治疗前比较,治疗后两组患者的 SpO₂、PaCO₂ 及 PaO₂ 水平升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);且试验组高于对照组治疗后,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后气道炎症反应指标比较 治疗前,两组患者 TNF-α、IL-6 及 IL-8 水平比较无统计学差异(P 均 > 0.05);与治疗前比较,治疗后两组患者 TNF-α、IL-6 及 IL-8 水平降低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);且试验组低于对照组治疗后,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
对照组	68	24	22	22	46(67.65)
试验组	68	32	30	6	62(91.18)
χ^2 值					11.513
<i>P</i> 值					< 0.01

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标比较

($n = 68, L/min, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	FEV ₁	FVC	MVV
对照组	治疗前	2.40 ± 0.35	1.75 ± 0.25	77.39 ± 9.25
	治疗后	3.02 ± 0.45*	2.12 ± 0.32*	87.69 ± 10.59*
试验组	治疗前	2.51 ± 0.37	1.72 ± 0.23	78.02 ± 9.75
	治疗后	3.61 ± 0.50**	2.79 ± 0.40**	98.72 ± 13.34**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血气指标比较 ($n = 68, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	SpO ₂ (%)	PaCO ₂ (kPa)	PaO ₂ (kPa)
对照组	治疗前	85.29 ± 9.86	4.60 ± 0.59	7.73 ± 0.82
	治疗后	92.93 ± 6.12*	4.98 ± 0.66*	9.35 ± 1.13*
试验组	治疗前	85.38 ± 9.94	4.60 ± 0.52	7.75 ± 0.83
	治疗后	98.93 ± 0.13**	5.42 ± 0.73**	11.72 ± 1.34**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后气道炎症反应指标比较

($n = 68, \mu g/ml, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF-α	IL-6	IL-8
对照组	治疗前	3.09 ± 0.36	0.58 ± 0.12	0.59 ± 0.18
	治疗后	2.17 ± 0.27*	0.41 ± 0.07*	0.43 ± 0.11*
试验组	治疗前	3.12 ± 0.34	0.60 ± 0.13	0.57 ± 0.17
	治疗后	1.52 ± 0.19**	0.39 ± 0.04**	0.36 ± 0.08**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗前对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.5 两组安全性比较 对照组发生 4 例心悸, 2 例嗜睡, 2 例呼吸困难, 不良反应发生率为 11.76% (8/68); 试验组发生 2 例心悸, 2 例头晕, 2 例呼吸困难, 不良反应发生率为 8.82% (6/68)。症状均未经特殊处置自行缓解, 两组患者不良反应发生率相近 ($P > 0.05$)。

3 讨论

尘肺患者长期接触粉尘, 肺内吸入大量粉尘后会导导致肺间质纤维化, 粉尘结节导致胸膜增厚和粘连、支气管堵塞、肺功能降低。尘肺病早期为巨噬细胞肺炎, 晚期存在不同程度的肺纤维化^[8], 临床治疗效果较差。此外尘肺患者多年龄较大, 病程较长, 免疫功能降低, 诱发感染几率增高, 患者劳动能力降低以及生活质量降低, 给患者、家庭以及社会带来严重负担。本病治疗包括药物抗肺纤维化、对症支持、调节免疫、康复锻炼以及肺灌洗等的综合治疗方法^[9], 而药物治疗多集中于改善呼吸通气、控制感染, 但目前应用的方法临床疗效均不理想, 如糖皮质激素能够导致血糖增高、溃疡以及骨质疏松等并发症, 尘肺病老年患者居多使临床治疗受限^[10]; β_2 受体激动剂对支气管痉挛有一定的缓解作用, 但长期应用会造成气道重建风险增加, 诱发支气管痉挛。国内外学者在不断进行探索更有效的治疗方案。噻托溴铵是一种长效选择性抗胆碱药物^[11], 目前已广泛应用于临床, 本品口服进入或吸入体内后, 会充分与支气管平滑肌处受体相结合, 产生抑制胆碱释放作用, 控制支气管收缩, 此外本品还能够促进 M3 受体发挥竞争性抑制作用^[12], 同时具备松弛平滑肌以及扩张支气管缓解气道阻塞的功能。药理研究证实, 噻托溴铵持续时间较长, 在体内可维持 24 h, 特异性较强, 能够促进尘肺患者深吸气量增加, 改善通气量, 缓解气流受限以及气道水肿等症状, 提升运动耐受力。本研究在常规治疗基础上加用噻托溴铵治疗尘肺并发慢性阻塞性肺疾病, 结果显示, 治疗后与对照组相比, 试验组临床总有效率较高, FEV₁、FVC 及 MVV 水平较高, SpO₂、PaCO₂ 及 PaO₂ 水平较高, 差异有统计学意义。说明噻托溴铵能够有效控制尘肺患者临床症状, 提高患者肺功能以及改善血气指标。与马佳慧等^[13]的研究结果基本一致。

随着临床对呼吸系统疾病研究的深入, 越来越多的研究人员认为, 多种炎症介质之间的互相作用所造成的慢性炎症是尘肺病重要的发病机制之一^[14]。目前临床研究较多的气道炎症因子为 IL 及 TNF- α 。IL 属于类细胞因子, 在免疫调节机制以及免疫细胞增殖

分化过程中具有关键作用, 同时还参与了多种炎症性病理反应, 以 IL-6 和 IL-8 为代表的 T 淋巴细胞和中性粒细胞的趋化因子能够使局部炎症反应增加, 促进气道炎症反应进行性加重^[15]。IL-6 是具有广泛生物活性并参与多种生物学反应的炎症因子, IL-8 由纤维细胞、内皮细胞、肝细胞、上皮细胞及单核巨噬细胞等细胞分泌的细胞因子, 参与肿瘤生长及转移, 具有促血管生成的强效作用^[16]。有研究表明, 尘肺病患者体内较正常人 IL-6、IL-8 水平显著升高^[17]。TNF- α 是一种具有重要生物活性的炎症介质, 属于促炎性因子, 由单核-巨噬细胞分泌, 能够促进 IL-6、IL-8 等细胞因子分泌, 促进平滑肌功能改变以及平滑肌细胞增殖, 可作为判断各种疾病严重程度及炎症反应的重要指标。近年来研究表明, 噻托溴铵具有一定的抗炎作用, 能够降低炎性物质的分泌和合成^[18], 同时能够促进静脉血流速度加快, 降低血液黏稠度, 从而起到改善机体微环境的作用。本研究结果表明, 治疗后, 与对照组相比, 试验组 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平较低, 差异有统计学意义。提示噻托溴铵能够通过下调 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 等炎症因子的水平, 从而达到改善气道炎症反应, 提高治疗效果的目的。

综上所述, 尘肺并发慢性阻塞性肺疾病治疗中加用噻托溴铵临床疗效显著, 能够显著改善肺功能以及血气指标, 减轻气道炎症反应。

参考文献

- [1] 张金波. 职业性尘肺病的预防措施分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(3): 6-7.
- [2] 宁琼, 耿兴义, 谷晓新, 等. 济南市 48 例尘肺病患者死亡原因分析[J]. 职业与健康, 2015, 31(24): 3492-3494.
- [3] 肖力川, 唐德亮. 40 例煤工尘肺患者的肺功能呼吸系统症状和肺功能改变的探讨[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2013, 23(6): 2965-2965.
- [4] 李里, 邓俊彪. 小儿肺炎支原体肺炎诊断和治疗体会[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(11): 208-209.
- [5] 曹玉海, 张焕萍. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28(21): 1329-1332.
- [6] 李德鸿. 尘肺病[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [7] 张克义, 赵乃才. 临床药物不良反应大典[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 1-475.
- [8] 余艳琴, 郝金奇, 姚三巧, 等. TNF- α /TNFR 信号蛋白在煤工尘肺患者肺泡巨噬细胞中的表达[J]. 环境与职业医学, 2016, 33(7): 665-669.
- [9] 杨泽, 徐莉. 尘肺病的治疗方法与发展[J]. 中国疗养医学, 2014, 23(4): 303-305.
- [10] 马茂森. 糖皮质激素的副作用及并发症治疗[J]. 中国城乡企业卫生, 2011(3): 34-36.
- [11] 戴金权, 杨志明. 呼吸机无创 PAV 通气模式联合噻托溴铵治疗

- 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 α 、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 μ 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^[1]。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^[2],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^[3],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^[4],对稳定期

COPD患者有着非常显著的预防与治疗效果^[5]。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^[6],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