

噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗中重度 COPD 的临床观察

路宏燕^{1*}, 付 臣^{2#}(1. 邹城市人民医院呼吸科, 山东 邹城 273500; 2. 邹城市第二人民医院内科, 山东 邹城 273508)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4971-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.24

摘要 目的: 观察噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床效果。方法: 选取119例中重度COPD患者按照入院顺序分为对照组(54例)和观察组(65例)。对照组患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂50 μg, bid; 观察组患者在对照组基础上给予噻托溴铵粉雾剂18 μg, qn。两组患者疗程均为1个月。观察两组患者的第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)和深吸气量(IC)等肺功能指标, 血氧饱和度(SaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)和氧分压(PaO₂)等血气指标, 白细胞介素(IL)-8和肿瘤坏死因子α(TNF-α)等炎症因子水平和COPD评估测试(CAT)评分, 并观察不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者上述指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组患者FEV1、FVC和IC等指标均较治疗前明显升高, SaO₂和PaO₂明显升高, PaCO₂、IL-8和TNF-α水平明显降低, 且观察组患者上述指标明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者CAT评分较治疗前均明显降低, 且观察组患者明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论: 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗中重度COPD临床疗效较好, 安全性较高。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 沙美特罗替卡松; 噻托溴铵; 肺功能; 血气指标; 炎症因子

Clinical Observation on Tiotropium Bromide Combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate in the Treatment of Medium and Severe COPD

LU Hongyan¹, FU Chen²(1. Dept. of Respiration, Zoucheng People's Hospital, Shandong Zoucheng 273500, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Zoucheng Second People's Hospital, Shandong Zoucheng 273508, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical effect of tiotropium bromide combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate in the treatment of medium and severe COPD. METHODS: 119 patients with medium and severe COPD were divided into control group (54 cases) and observation group (65 cases) according to admission order. Control group was treated with Salmeterol xinafoate and fluticasone propionate powder for inhalation 50 μg, bid; observation group was additionally given Tiotropium bromide powder for inhalation 18 μg, qn. Both groups received 1 month of treatment. Lung function indexes as FEV1, FVC and IC, blood gas indexes as SaO₂, PaCO₂ and PaO₂ and inflammatory factors as IL-8 and TNF-α, COPD assessment test (CAT) score were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was also observed. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, FEV1, EVC, IC of observation group were increased significantly, SaO₂ and PaO₂ of observation group were increased significantly, while PaCO₂, IL-8 and TNF-α levels was decreased significantly; those indexes of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). CAT score of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, and the observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Tiotropium bromide combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate shows good clinical efficacy and safety in the treatment of medium and severe COPD.

KEYWORDS COPD; Salmeterol xinafoate and fluticasone propionate; Tiotropium bromide; Lung function; Blood gas index; Inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病^[1], 气流受限呈进行性加重, 与气道和肺部对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关, 同时伴有明显的全身反应^[2]。COPD的病因机制尚不完全清楚, 一般认为与慢性支气管炎和阻塞性肺气肿的发生有关的因素都可能成为COPD的致病因素, 包括吸烟、粉尘和化学物质的吸入、空气污染、遗传因素等^[3]。随着全球环境污染的日益严重以及吸烟人数的逐年增加, COPD发病率呈逐年增长趋

势, 已成为仅次于缺血性心脏病、卒中和下呼吸道感染等导致人类死亡的主要疾病, 且≥45岁人群COPD的发病率与年龄呈正相关。预计至2020年, 全球约有450万患者死于COPD^[4]。我国COPD患者每年死亡150万例, 致残1 000万例。COPD患者气道和肺组织存在T细胞介导的炎症反应, 这种现象常被认为是外界刺激导致的肺部上皮细胞损伤^[5], 损伤产物与Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)2等激活核转录因子(NF-κB), 诱导肺上皮细胞产生炎症介质, 激活肺泡巨噬细胞和中性粒细胞, 分泌溶蛋白酶, 与氧化产物一起损伤肺部组织^[6-7]。为此, 本研究观察了噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗中重度COPD患者的临床疗效, 旨在为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

* 主治医师。研究方向: 肺癌的预防与诊治。电话: 0537-5250872。E-mail: luhongyanl@163.com

通信作者: 主治医师。研究方向: 肺癌的中药防治。电话: 0537-5810029。E-mail: 2236470894@qq.com

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011年版)》有关COPD的诊断标准^[8]者;(2)COPD严重程度分级为中重度^[8];(3)COPD临床表现呈进行性加重;(4)年龄40~80岁。

排除标准:(1)合并心力衰竭、肿瘤、支气管哮喘和肺结核等疾病者;(2)有血液疾病、精神疾病和内分泌疾病等既往病史者;(3)肝肾功能不全者;(4)半年内行创伤手术者;(5)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选取2015年3月—2016年4月在山东省邹城市人民医院就诊的中重度COPD患者119例,其中男性81例,女性38例,平均年龄(56.2±3.9)岁,平均病程(9.2±2.8)年,平均吸烟史(28.5±4.9)年。按照患者的入院顺序分为对照组(54例)和观察组(65例)。其中,对照组患者男性35例,女性19例,平均年龄(55.0±4.2)岁,平均病程(8.9±3.6)年,平均吸烟史(28.3±5.2)年;观察组患者男性46例,女性19例,平均年龄(56.5±3.5)岁,平均病程(9.2±3.1)年,平均吸烟史(28.6±4.5)年。两组患者性别、年龄、病程、吸烟史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国Laboratoire Glaxo Smith Kline,注册证号:H20150323,规格:50 μg/100 μg/泡)50 μg, bid。观察组患者在对照组基础上给予噻托溴铵粉雾剂[正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20060454,规格:18 μg(以噻托溴铵计)]18 μg, qn。两组患者疗程均为1个月。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者的第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)和深吸气量(IC)等肺功能指标;(2)观察两组患者的血氧饱和度(SaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)和氧分压(PaO₂)等血气指标;(3)观察两组患者血液中白细胞介素(IL)-8和肿瘤坏死因子α(TNF-α)等炎症因子水平;(4)观察两组患者COPD评估测试(CAT)评分,根据《慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011年版)》^[8]中罗列的8项内容进行症状评分,单项5分表示症状严重,0分表示无症状,共计40分;(5)观察不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肺功能指标比较

治疗前,两组患者的FEV1、FVC和IC等肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者的上述指标均较治疗前明显升高,且明显高于同期对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后肺功能指标比较见表1。

2.2 两组患者血气指标比较

治疗前,两组患者SaO₂、PaCO₂和PaO₂等血气指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者SaO₂和PaO₂明显升高,PaCO₂明显降低,且观察组患者上述指标明显优于同期对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血气指标比较见表2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的IL-8和TNF-α等炎症因子水平比较,

差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者的上述炎症因子水平均较治疗前明显降低,且明显低于同期对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症因子水平比较见表3。

表1 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s, L$)

Tab 1 Comparison of lung function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, L$)

组别	n	FEV1		FVC		IC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54	1.05±0.32	1.19±0.51	2.16±0.13	2.29±0.15	1.39±0.17	1.59±0.16
观察组	65	1.01±0.14	1.27±0.28*	2.14±0.11	2.58±0.21*	1.36±0.19	1.64±0.13*
t		5.994	4.371	3.178	2.856	3.792	2.649
P		0.884	0.037	0.971	0.047	0.842	0.038

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood gas indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SaO ₂ , %		PaCO ₂ , mm Hg		PaO ₂ , mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54	81.05±7.12	84.02±7.19	62.03±5.39	55.33±2.34	59.65±4.98	66.01±8.09
观察组	65	80.19±7.34	93.76±7.48*	61.29±5.86	42.04±2.21*	59.67±4.61	76.87±8.44*
t		2.884	2.256	3.748	2.964	3.247	2.926
P		0.864	0.047	0.845	0.033	0.862	0.041

注:1 mm Hg=0.133 kPa;与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: 1 mm Hg=0.133 kPa; vs. before treatment, * $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

组别	n	IL-8		TNF-α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54	0.79±0.11	0.60±0.13	82.13±9.39	74.21±7.57
观察组	65	0.77±0.10	0.35±0.08*	81.09±9.86	65.33±7.44*
t		2.382	2.063	4.776	3.289
P		0.834	0.035	0.884	0.029

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.4 两组患者CAT评分比较

治疗前,两组患者CAT评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CAT评分较治疗前均明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后CAT评分比较见表4。

表4 两组患者治疗前后CAT评分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

Tab 4 Comparison of CAT score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, score$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	54	26.37±3.23	22.97±3.85*
观察组	65	26.14±3.68	20.14±3.64*
t		2.742	2.031
P		0.794	0.039

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

COPD是一种病死率极高的疾病,已成为全球性的公共卫生问题^[9]。随着环境污染的日益严重,COPD的全球发病率明显

增加,主要与长期吸烟和暴露于有害气体环境中工作密切相关。COPD的发病机制与有害颗粒或气体引发肺内氧化应激与炎症反应有关,Pavord ID等^[11]的研究显示,吸烟者呼吸道炎症细胞均有不同程度的增多,健康人群戒烟后机体的炎症于数月甚至数年内消散,COPD患者戒烟后机体的炎症却持续存在。气道炎症可能始于机体上皮细胞的损伤,可触发神经源性炎症,促使感觉神经释放速激肽,募集中性粒细胞等炎症细胞于肺部,造成组织损伤。烟雾和焦油等物质可刺激机体的巨噬细胞活化并吞噬颗粒,形成含黑褐色素的细胞产生趋化因子,诱使更多炎症细胞聚集于肺部。肺部炎症主要表现为中性粒细胞、巨噬细胞、CD8⁺T淋巴细胞的增加及IL-8和TNF- α 等炎症因子的增多^[12]。吸烟的COPD患者气道、呼吸道、血液和尿液中均提示氧化-抗氧化体系的失衡,主要与吸烟造成的气道和血液中氧化物增多或白细胞释放活性氧增加所导致的氧化负担加重、机体抗氧化的损耗或缺乏所导致的抗氧化能力下降相关。炎症反应也会产生大量氧自由基,过氧化会使 α 1-胰蛋白酶抑制剂(PI)和组蛋白二乙酰基转移酶(HDAC)2失活。HDAC2是糖皮质激素下调前炎症因子的辅因子,其失活有利于COPD炎症因子的持续进展;过氧化可启动与炎症相关的信号传导通路,使表皮生长因子受体(EGFR)活化,继而激活有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK),促使黏液腺细胞增殖和黏蛋白合成,同时激活NF- κ B和转录激活因子(AP-1)共同参与的COPD的炎症过程,而蛋白酶系统的失衡及自主神经功能的紊乱又加重了肺组织损伤、黏液纤毛功能障碍和黏膜损伤等;支气管收缩导致肺泡弹性回缩力丧失、平滑肌收缩增强;血气失衡造成机体气体交换失衡,进一步出现咳嗽、呼吸困难甚至呼吸衰竭。COPD可造成全身性反应导致心血管等疾病出现的风险增加。炎症因子的增加加快了肺功能的丧失速度,故临床常采用COPD患者炎症标志物水平评估其肺功能^[13]。

COPD的临床治疗常采用 β_2 受体激动药(如沙美特罗替卡松)和支气管扩张药(如噻托溴铵)等^[14]。沙美特罗替卡松是一种有效的长效 β_2 受体激动药,可竞争性结合 β_2 受体,通过刺激G蛋白活化腺苷酸环化酶,提高细胞内环腺苷酸水平,产生松弛效应;通过抑制炎症细胞释放支气管收缩递质,间接产生支气管松弛效应;还可降低细菌对气道嗜酸性粒细胞的附着,抑制中性粒细胞的聚集和活化,减少感染导致的病情恶化^[15]。噻托溴铵是新一代长效选择性抗胆碱能药物,能抑制胆碱能神经诱导的反射性支气管收缩,对 β_2 受体激动药无效患者亦可产生支气管扩张作用,能与M₂受体快速分离,与M₁和M₃受体缓慢分离,可长时间阻断乙酰胆碱对机体气道平滑肌细胞的收缩作用,其作用持续时间长达24h;该药脂溶性低,难以穿透生物屏障,药品不良反应较少^[16]。本研究过程中两组患者均未见不良反应发生,安全性较高。

本研究对两组患者治疗前后肺功能、血气指标和炎症因子水平进行比较,结果表明观察组患者的联合用药方案比对照组治疗方案对COPD的疗效更具优势。CAT评分表由圣乔治呼吸问卷创始人琼斯教授于2009年研发,与患者疾病恢复和预后情况有极好的相关性,临床应用简便、易行,以其作为评价标准可信度高^[8]。本研究通过对两组患者CAT评分的比较显示,治疗后观察组患者的生活质量有明显提高。

综上所述,噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗中重度COPD临床疗效较好,安全性较高。但本研究的纳入对象排除了COPD合并其他疾病的患者,且样本量较小,有待针对更广泛范围的COPD患者进行进一步研究论证。

参考文献

- [1] Tamayo-Uria I, Altzibar JM, Mughini-Gras L, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an ecological study in the Basque Country, Spain: 2000-2011[J]. *COPD*, 2016, 27(6): 1.
- [2] 郑志, 杜娟. 慢性阻塞性肺疾病患者对该疾病基本治疗的认知程度调查研究[J]. *贵州医药*, 2012, 36(10): 929.
- [3] Dhillon S. Tiotropium/olodaterol: a review in COPD[J]. *Drugs*, 2016, 76(1): 135.
- [4] Asai K, Kobayashi A, Makihara Y, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mcg combination therapy in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 22(10): 803.
- [5] Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study[J]. *Respir Med*, 2012, 106(3): 382.
- [6] 樊再雯, 高和, 张波, 等. 噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性及安全性[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(8): 1 157.
- [7] 殷凯生, 张德平, 施毅, 等. 国产噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的多中心临床研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(7): 519.
- [8] 卫生部医政司. 慢性阻塞性肺疾病诊疗规范: 2011年版[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2012, 4(1): 69.
- [9] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏嵩. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(4): 256.
- [10] 徐宁, 陈丽娜, 黄小萍. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(10): 913.
- [11] Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 agonist efficacy in COPD[J]. *Thorax*, 2016, 71(2): 118.
- [12] 迟玉敏, 孙宝华, 姜明明, 等. 长期联合应用噻托溴铵干粉与沙美特罗替卡松粉剂对中老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效与预后观察[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1 223.
- [13] Saito T, Takeda A, Hashimoto K, et al. Triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate 50/250 plus tiotropium bromide improve lung function versus individual treatments in moderate-to-severe Japanese COPD patients: a randomized controlled trial Evaluation of Airway sGaw after treatment with tripLE[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 22(10): 2 393.
- [14] 李岱, 滕鸿, 邱虹. 沙美特罗/氟替卡松联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者右心功能及甲状腺功能的影响[J]. *中华全科医师杂志*, 2014, 13(5): 361.
- [15] Schiavo A, Renis M, Polverino M, et al. Acid-base balance, serum electrolytes and need for non-invasive ventilation in patients with hypercapnic acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease admitted to an internal medicine ward[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2016, doi: 10.1186/s40248-016-0063-2.
- [16] 石芳, 李洪全. 舒利迭吸入治疗老年重度阻塞性肺疾病的临床分析[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(19): 106.

(收稿日期: 2016-06-13 修回日期: 2016-09-08)
(编辑: 陶婷婷)