

噻托溴铵吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效观察

贾美莹, 王银叶

中铁一局集团咸阳中心医院内科, 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 观察噻托溴铵吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效。方法 选择2016年7月至2018年7月中铁一局集团咸阳中心医院收治的COPD患者100例作为研究对象,采用随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组50例,所有患者均给予氧疗、预防呼吸道感染等治疗,在此基础上对照组给予布地奈德治疗,观察组采用噻托溴铵吸入剂治疗,均治疗4周。比较两组患者治疗后的临床效果,以及治疗前后的免疫球蛋白白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、中性粒细胞髓过氧化物酶(MPO)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC、最大呼气流量(PEF)水平和不良反应发生情况。结果 观察组患者的治疗总有效率为94.00%,明显高于对照组的70.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,两组患者的IL-8、TNF- α 、MPO比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的IL-8、TNF- α 、MPO分别为(0.41 \pm 0.17) pg/mL、(58.51 \pm 8.26) pg/mL、(13.09 \pm 3.21) pg/mL,明显低于对照组的(0.62 \pm 0.23) pg/mL、(75.43 \pm 11.62) pg/mL、(19.87 \pm 4.35) pg/mL,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,两组患者的FEV₁、FEV₁/FVC、PEF比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的FEV₁、FEV₁/FVC、PEF分别为(1.92 \pm 0.58) L、(65.84 \pm 6.12)%、(3.98 \pm 0.42) L/s,明显高于对照组的(1.61 \pm 0.56) L、(56.18 \pm 5.29)%、(3.05 \pm 0.44) L/s,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的不良反应发生总发生率为4.00%,明显低于对照组18.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 噻托溴铵吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病患者可有效改善患者炎症因子及肺功能水平,临床治疗效果显著。

【关键词】 噻托溴铵吸入剂;稳定期;慢性阻塞性肺疾病;炎症因子;肺功能;疗效

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)05-0589-04

Curative efficacy of tiotropium bromide inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease.

JIA Mei-ying, WANG Yin-ye. Department of Internal Medicine, Xianyang Central Hospital of China Railway First Group, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 **Objective** To study the curative efficacy of tiotropium bromide inhalation in treatment of stable COPD. **Methods** A total of 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease, who admitted to Department of Internal Medicine, Xianyang Central Hospital of China Railway First Group from July 2016 to July 2018, were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 50 patients

基金项目:陕西省咸阳市卫计委医学科研课题(编号:201601092)

通讯作者:贾美莹, E-mail: 13369109629@139.com

- [7] WEI W, ZHU Y, LI S, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes malignant development of esophageal squamous cell carcinoma by targeting β -catenin via Ezh2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25668-25682.
- [8] YAO J, QIAN C, BEI YE, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling upregulates fascin via nuclear factor- κ B in gastric cancer: Implications in cell invasion and migration [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(3): 902-908.
- [9] CHEN MB, WEI MX, HAN JY, et al. MicroRNA-451 regulates AMPK/mTORC1 signaling and fascin1 expression in HT-29 colorectal cancer [J]. *Cell Signal*, 2013, 26(1): 102-109.
- [10] KIM KH, ROBERTS CWM. Targeting EZH2 in cancer [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 128-134.
- [11] TSAI WC, LIN CK, LEE HS, et al. The correlation of cortactin and fascin-1 expression with clinicopathological parameters in pancreatic and ampulla of Vater adenocarcinoma [J]. *Apmis*, 2013, 121(3): 171-181.
- [12] 王守森, 丁陈禹, 秦勇, 等. 垂体腺瘤患者蝶鞍形态的MRI研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2015, 33(2): 160-165.
- [13] SASAKI M, MATSUBARA T, KAKUDA Y, et al. Immunostaining for polycomb group protein EZH2 and senescent marker p16INK4a may be useful to differentiate cholangiolocellular carcinoma from ductular reaction and bile duct adenoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(3): 364-369.
- [14] ZHIYUAN S, HAIBO T, HUIXIA Z, et al. The relationship of expression of Fascin and MVD and invasiveness of pituitary adenoma [J]. *China Medical Herald*, 2011, 163(2): 303-312.
- [15] 李洋, 王洋, 许健, 等. 垂体腺瘤中Fascin Ki-67的表达与肿瘤侵袭性的相关研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(9): 929-934.
- [16] 李杰宝, 喻晓程, 田野. EZH2和Ki67的高表达指示三阴性型乳腺癌的发生风险[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(2): 643-649.
- [17] 马桂, 马淑萍, 边芳, 等. 结直肠腺瘤中Fascin-1 mRNA和蛋白的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(4): 383-387.

(收稿日期: 2019-09-19)

each group. All the patients were given basic treatment such as oxygen therapy, quitting smoking and preventing respiratory tract infection. The control group received additionally budesonide treatment, and the observation group received additionally tiotropium bromide inhalation treatment, the treatment course was 4 weeks. The clinical effects after treatment were compared, including immunoglobulin interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), neutrophil myeloperoxidase (MPO), forced expiratory volume at the first second (FEV₁), FEV₁/FVC, maximum expiratory flow (PEF) and adverse reactions. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 70.00% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in IL-8, TNF- α and MPO between the two groups (all $P>0.05$). After treatment, the levels of IL-8, TNF- α , MPO in the observation group were (0.41 \pm 0.17) pg/mL, (58.51 \pm 8.26) pg/mL, (13.09 \pm 3.21) pg/mL, respectively, which were significantly lower than corresponding (0.62 \pm 0.23) pg/mL, (75.43 \pm 11.62) pg/mL, (19.87 \pm 4.35) pg/mL in the control group (all $P<0.05$). After treatment, the levels of FEV₁, FEV₁/FVC, PEF in the observation group were (1.92 \pm 0.58) L, (65.84 \pm 6.12)%, (3.98 \pm 0.42) L/s, respectively, which were significantly higher than corresponding (1.61 \pm 0.56) L, (56.18 \pm 5.29)%, (3.05 \pm 0.44) L/s in the control group (all $P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 4.00%, which was significantly lower than 18.00% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Tiotropium bromide inhalation has a significant effect in the treatment of patients with stable COPD, which can effectively improve the level of inflammatory cytokines and lung function in the patients.

【Key words】 Tiotropium bromide inhalation; Stable period; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Inflammatory cytokines; Lung function; Therapeutic effect

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸科较为常见的疾病,以40岁左右中老年人为多发人群^[1-2]。据调查显示,COPD在我国发病率高达17%^[3]。重症甚至可能出现呼吸困难,影响生活质量。临床上治疗主要以控制发病次数、缓解症状为主。目前,对于稳定期COPD通常采用药物局部吸入,操作方便、刺激小。布地奈德是常用的药物,能增强COPD患者的内皮细胞和平滑肌细胞功能,抑制支气管收缩剂的合成。但是,有些患者可能会出现恶心、呕吐、声音嘶哑和其他不良反应^[4-5]。噻托溴铵是一种与支气管平滑肌中的毒蕈碱受体结合并抑制副交感神经末梢释放乙酰胆碱的胆碱能活性的抗胆碱能药物,利用其强大、长效的扩张支气管作用对COPD有良好的疗效,较多研究显示噻托溴铵吸入剂能改善患者的肺功能^[6-7]。本研究旨在进一步研究噻托溴铵吸入治疗稳定期COPD的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年7月到2018年7月中铁一局集团咸阳中心医院收治的稳定期COPD患者100例进行研究。入选标准:①均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[8]中的相关诊断标准;②无恶性肿瘤者;③对本次研究药物无过敏。排除标准:①合并重要脏器疾病者;②免疫性疾病者;③肺癌合并阻塞性肺炎者。所有患者采用随机数表法分为对照组和观察组,每组50例。对照组中男性28例,女性22例;年龄43~71岁,平均(64.31 \pm 9.74)岁;病程1~13年,平均(7.68 \pm 3.52)年。观察组中男性27例,女性23例;年龄44~70岁,平均(65.05 \pm 9.389)岁;病程1~14年,平均(7.79 \pm 3.24)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资

料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均给予基础治疗,包括氧疗、戒烟、预防呼吸道感染等。对照组在此基础上采用布地奈德粉剂(规格:0.8 g,厂家:江中药业股份有限公司,国药准字:Z20013220)吸入治疗,4.5 μ g/次,2次/d。观察组则在基础治疗上采用噻托溴铵(规格18 μ g,厂家:Boehringer Ingelheim,进口药品注册证号H20140954)18 μ g吸入治疗,1次/d。两组患者均治疗4周。

1.3 观察指标 采集患者治疗前后的早晨6时~7时空腹肘静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度进行离心,时间10 min,提取上层血清后,置于零下20℃的冷冻箱内存储以备检测。白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、中性粒细胞髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、肝纤维化指标透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)的测定应用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA);HI-101肺功能检测仪测定第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)水平;观察记录不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[9] 显效:指呼吸困难、紫绀等相关临床症状均消失;有效:指相关临床症状明显改善;无效:指相关临床症状无改善甚至加重,(显效+有效)/总例数 \times 100%=总有效率。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 治疗后,观察组患者的治疗总有效率为 94.00%,明显高于对照组的 70.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	50	22	25	3	94.00
对照组	50	19	16	15	70.00
χ^2 值					9.756
P 值					<0.05

表 2 两组患者治疗前后的炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数	IL-8		TNF- α		MPO	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	0.76 \pm 0.26	0.41 \pm 0.17 ^a	83.42 \pm 11.23	58.51 \pm 8.26 ^a	23.45 \pm 5.13	13.09 \pm 3.21 ^a
对照组	50	0.77 \pm 0.27	0.62 \pm 0.23 ^a	83.39 \pm 11.42	75.43 \pm 11.62 ^a	23.62 \pm 5.61	19.87 \pm 4.35 ^a
t 值		0.189	5.192	0.013	8.392	0.158	8.868
P 值		0.851	<0.05	0.989	<0.05	0.875	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后的肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC (%)		PEF (L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	1.60 \pm 0.27	1.92 \pm 0.58 ^a	52.17 \pm 5.35	65.84 \pm 6.12 ^a	2.65 \pm 0.58	3.98 \pm 0.42 ^a
对照组	50	1.58 \pm 0.24	1.61 \pm 0.56 ^a	51.90 \pm 4.77	56.18 \pm 5.29 ^a	2.66 \pm 0.48	3.05 \pm 0.44 ^a
t 值		0.391	2.719	0.266	8.444	0.094	10.811
P 值		0.696	<0.05	0.791	<0.05	0.925	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应发生率为 4.00%,明显低于对照组的 18.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	口干	声音嘶哑	总发生率(%)
观察组	50	1	1	0	4.00
对照组	50	4	3	2	18.00
χ^2 值					5.005
P 值					<0.05

3 讨论

COPD 可导致肺心病和呼吸衰竭的发生,严重者还会导致肺功能下降,引起全身不良效应。该病的发病机制较为复杂,目前还没有统一的结论,较多学者认为与机体气道炎症反应、气道重塑等关系密切^[9-10]。患者咳嗽咳痰还会导致呼吸道感染,主要是由于患者在咳嗽咳痰时刺激气道黏膜,当机体黏液黏度过高时出现气道阻塞,严重时导致窒息和生命危险^[11-12]。

临床通常使用布地奈德治疗 COPD,布地奈德可抑制各种细胞因子的表达并减少患者的炎症,同时能够收缩扩张的黏膜血管,从而提高对 β_2 激动剂的敏感性。但对部分 COPD 的效果不明确,容易发生恶心呕

吐等不良反应^[13-14]。噻托溴铵是长效抗胆碱药,能显著提高运动耐力,改善患者的肺功能状况。本研究显示,治疗后,两组患者的肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 明显升高,且采用噻托溴铵治疗的观察组明显高于采用布地奈德治疗的对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)此外,噻托溴铵能抑制气道平滑肌 M3 受体扩张支气管^[15-16]。宋丽萍等^[17]研究也显示,噻托溴铵对 COPD 有良好的效果。本研究采用噻托溴铵吸入剂的患者临床总有效率高达 94.00%,明显高于使用布地奈德治疗的患者。提示,噻托溴铵治疗 COPD 能提高疗效。吴增光等^[18]研究显示,噻托溴铵吸入剂可明显降低患者炎症反应。

2.2 两组患者治疗前后的炎症因子水平比较 治疗前,两组患者的炎症因子水平 IL-8、TNF- α 、MPO 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 IL-8、TNF- α 、MPO 均明显下降,且观察组降低较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后的肺功能比较 治疗前,两组患者的肺功能指标 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的上述各项指标明显升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应发生率为 4.00%,明显低于对照组的 18.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

此外,噻托溴铵能抑制气道平滑肌 M3 受体扩张支气管^[15-16]。宋丽萍等^[17]研究也显示,噻托溴铵对 COPD 有良好的效果。本研究采用噻托溴铵吸入剂的患者临床总有效率高达 94.00%,明显高于使用布地奈德治疗的患者。提示,噻托溴铵治疗 COPD 能提高疗效。吴增光等^[18]研究显示,噻托溴铵吸入剂可明显降低患者炎症反应。

IL-8、TNF- α 、MPO 均显示患者的炎症状况,稳定期 COPD 患者均有气道炎症。因此,三项指标均明显升高。通过治疗,患者的三项炎症指标均得到明显改善。且本研究显示,采用噻托溴铵治疗后患者的 IL-8、TNF- α 、MPO 下降,且改善程度显著优于使用布地奈德治疗的患者。分析是因为噻托溴铵在抑制分泌物的同时可以抑制上皮细胞释放,起到消炎作用,维持气道开放。COPD 通常出现肺通气功能会明显降低,还会出现过度充气现象,特别在运动时呼吸功能明

显增加。因此,改善患者肺功能为主要治疗目标^[19]。国外研究显示,噻托溴铵能够抑制副交感神经功能,抑制黏液分泌,改善患者的肺通气功能^[20]。本研究也显示,使用使用噻托溴铵吸入剂治疗的患者改善情况优于使用布地奈德治疗的患者,与上述观点一致。

此外,本研究还对治疗的安全性状况进行分析,发现采用噻托溴铵吸入剂治疗患者的不良反应发生率为4.00%,明显低于使用布地奈德治疗的18.00%,证实了药物治疗过程的安全性。

综上所述,噻托溴铵吸入剂治疗稳定期COPD效果显著,安全性良好,值得推广应用。

参考文献

- [1] 谢柏梅,敬梅,张彦海,等.慢性阻塞性肺疾病临床问卷对稳定期慢性阻塞性肺疾病生活质量的评价[J].解放军医药杂志,2017,29(4):41-44.
- [2] 席瑞,朱明丹,曲妮妮.都气丸加味联合噻托溴铵治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(肺肾气虚证)的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2017,12(3):365-368.
- [3] 庄英鸿,尚东,巫瑞.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效研究[J].药物评价研究,2017,40(11):108-112.
- [4] WAIN LV, SHRINE N, ARTIGAS MS, et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets [J]. Nature Genetics, 2017, 49(3): 416-425.
- [5] 莫宏强.吸烟与非吸烟稳定期慢性阻塞性肺疾病患者吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗疗效比较[J].临床军医杂志,2018,46(3):316-318.
- [6] 金忠富,何小花,王玲霞.噻托溴铵吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对中重度慢性阻塞性肺疾病患者稳定期的肺功能及预后的影响[J].中国临床药理学杂志,2017,33(12):1075-1078.
- [7] 席瑞,朱明丹,曲妮妮.都气丸加味联合噻托溴铵治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(肺肾气虚证)的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2017,12(3):365-368.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [9] 吴正琮,郑宏宗,敖日影,等.不同强度有氧训练对轻中度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者运动心肺功能的影响[J].临床肺科杂志,2017,22(8):1440-1443.
- [10] MIRAVITLLES M, SOLERCATALUÑA JJ, CALLE M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase [J]. Archivos De Bronconeumologia, 2017, 53(6): 324.
- [11] 陈宇清,王铭杰,吕成坚,等.健康成年人和稳定期慢性阻塞性肺疾病患者坐位潮气呼吸状态下气流速率的变化分析[J].中国医师进修杂志,2017,40(2):97-101.
- [12] 邹芬芳,高红梅,张健鹏,等.百令胶囊联合桉柠蒎肠溶胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病[J].武警医学,2017,28(11):1121-1123.
- [13] HOUBEN-WILKE S, JÖRRES RA, BALS R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(2): 189-197.
- [14] 杨洪涛,陈哲,宋爱芹.雾化吸入布地奈德联合沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对肺功能相关指标的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(15):118-119.
- [15] 王万征,安军.噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效及相关血清标志物水平的影响[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(5):358-360.
- [16] HOBBS BD, JONG KD, LAMONTAGNE M, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis [J]. Nature Genetics, 2017, 49(3): 426-432.
- [17] 宋丽萍,向平超.噻托溴铵联合舒利迭雾化吸入治疗对中重度慢性阻塞性肺疾病患者肺功能状况及预后的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(13):22-25.
- [18] 吴增光.噻托溴铵联合乌司他丁对慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子水平及肺功能的影响[J].山西医药杂志,2018,47(7):798-800.
- [19] 黄晓燕,余维巍,刘建.噻托溴铵喷雾剂对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者睡眠质量和肺功能的影响[J].中国医师进修杂志,2018,41(3):197-200.
- [20] HOGG JC, PARÉ PD, HACKETT TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 529-552.

(收稿日期:2019-11-20)