

噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入治疗 C、D 组慢阻肺疗效观察

李海峰¹⁾, 冷 静¹⁾, 黄 伟²⁾

(1) 云南省第三人民医院呼吸科; 2) 老年病科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入治疗 C、D 组慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)患者疗效。**方法** 选择 2012 年 6 月至 2013 年 4 月云南省第三人民医院就诊的 C、D 组慢阻肺患者 157 例, 随机分为对照组 79 例和治疗组 78 例, 2 组均给予吸氧、常规抗炎、氨茶碱、按需使用沙丁胺醇吸入及营养支持措施。其中对照组同时采用布地奈德福莫特罗吸入, 治疗组在对照组的基础上联合应用噻托溴铵吸入, 观察 6 个月后比较 2 组的疗效及不良反应。**结果** 治疗后治疗组第 1 秒用力呼气量 (FEV1)、呼吸困难量表 (MMRC)、6 min 步行试验 (6MWD) 改善率均较对照组明显善 ($P < 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗 C、D 组慢阻肺患者具有良好的协同作用, 能显著改善患者临床症状、生活质量, 减少急性发作次数, 优于单独使用布地奈德福莫特罗吸入剂。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 噻托溴铵; 布地奈德福莫特罗; 疗效

[中图分类号] R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0062-04

Observation on the Curative Effect of Budesonide/formoterol plus Tiotropium Bromide on Group C and D COPD Patients

LI Hai-feng¹⁾, LENG Jing¹⁾, HUANG Wei²⁾

(1) Dept. of Respiratory Medicine; 2) Dept. of Geriatrics, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the curative effect of budesonide/formoterol plus tiotropium bromide (tiotropium) on group C and D COPD patients. **Methods** In this 6-month, randomized, double-blind study, 157 subjects, 50 years of age or older, received budesonide/formoterol plus tiotropium ($n = 78$) or budesonide/formoterol alone ($n = 79$). All patients received oxygen therapy, theophylline, and nutritional support as adjunct therapies. Albuterol was used as needed for symptom relief throughout the treatment period. The effect and adverse reactions were compared between treatment group and control group after 6 months of treatment. **Results** Over the treatment period, budesonide/formoterol plus tiotropium significantly increased postdose FEV1, MMRC, and 6MWD versus budesonide/formoterol alone (both $P < 0.05$). **Conclusions** In patients with chronic obstructive pulmonary disease, budesonide/formoterol plus tiotropium provides rapid and sustained improvements in clinical symptoms, health status, and activities, and reduces severe exacerbations budesonide/formoterol alone.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Tiotropium bromide; Budesonide/formoterol

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 简称慢阻肺, 是一种可以预防和治疗的常见疾病, 其特征是持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发展, 伴有

气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加。急性加重和合并症影响患者整体疾病的严重程度^[1]。近年来, 慢阻肺的发病率与病死率呈上升趋势, 已成为重要的公共卫生问题。全球范围

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2010CD123)

[作者简介] 李海峰 (1972~), 男, 云南大理州人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事呼吸内科临床研究工作。

[通讯作者] 黄伟. E-mail: hw797@qq.com

内每年病死人数约 100 万^[2], 我国最新统计数据示, 我国 40 岁以上人群中慢阻肺患病率为 8.2%^[3], 慢阻肺患者因肺功能进行性减退, 劳动力和生活质量受到严重影响, 给家庭和社会造成巨大的负担. 慢阻肺的治疗目的是缓解症状、预防疾病进展, 改善活动的耐受性, 改善全身状况, 预防治疗并发症, 预防治疗急性加重, 延缓肺功能进行性恶化, 提高生活质量, 降低病死率. 2011 版 GOLD 指南倡议推荐 C、D 组慢阻肺患者应长期吸入糖皮质激素 / 长效 β_2 激动剂 (ICS / LABA) 或 ICS / LABA 联合长效抗胆碱能药物 (LAMA) 吸入药物治疗. 本研究旨在研究噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对 C、D 组慢阻肺患者治疗的效果评价.

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 6 月至 2013 年 4 月云南省第三人民医院呼吸科、老年病科就诊的慢阻肺患者 157 例, 年龄 50~92 (64.6 \pm 6.80) 岁, 男 121 例, 女 36 例, 均符合 2011 版 GOLD 指南倡议 C、D 组慢阻肺诊断标准. 入选标准: 确诊为 C、D 组慢阻肺患者, 患者能接受吸入治疗, C、D 组慢阻肺患者 GOLD 肺功能分级为 3~4 级, 每年急性发作 2 次或 2 次以上. 患者能正确掌握吸入器的使用方法. 参加研究前须签署知情同意书. 排除标准: (1) 支气管哮喘、支气管肺癌、支气管扩张、肺结核、间质性肺病或肺部手术史或其他不适宜吸入治疗的患者; (2) 有全身性慢性疾病如未控制的高血压、糖尿病、甲状腺机能亢进等; (3) 窄角性青光眼患者; (4) 重度前列腺增生者; (5) 对抗胆碱能药物过敏者; (6) 心肝肾脏器功能障碍患者; (7) 近 2 周内呼吸道感染病史; (8) 对噻托溴铵、阿托品、阿托品衍生物及氨茶碱过敏者.

1.2 治疗方法

按照随机抽样方式, 平均分为 2 组, 治疗组: 78 例, 男 60 例, 女 18 例, 对照组: 79 例, 男 61 例, 女 18 例; 2 组患者在年龄、性别、吸烟史、病程、肺功能等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$). 2 组均给予吸氧、常规抗炎、氨茶碱、化痰、按需使用沙丁胺醇吸入及营养支持措施. 其中对照组同时采用布地奈德福莫特罗 (信必可, 160 μ g/4.5 μ g, 英国阿斯利康公司生产) 吸入, 2 吸 / 次, 2 次 / d, 治疗组在对照组的基础上联合应用噻托溴铵 (思力华, 18 μ g / 粒, 德国勃林格殷格

翰药业有限公司) 吸入, 每次 1.8 g, 1 次 / d, 观察 6 个月后比较 2 组的疗效及不良反应.

1.3 评价指标

1.3.1 体重指数 (BMI) 用体重称给每 1 位患者测量身高与体重 (体重 / 身高²). 分别在治疗前、治疗后 6、12、24 周测定.

1.3.2 肺功能测试 用德国耶格公司生产的 Master-screen PET 肺功能仪进行检测, 质控达到 ATS 标准, 分别在治疗前、治疗后 6、12、24 周测定肺功能.

1.3.3 英国医学研究委员会呼吸困难量表 (MMRC)^[4] 0 分: 无气促; 1 分: 剧烈运动时气促; 2 分: 登楼或爬坡时气促; 3 分: 与同龄人比较步行时感到气促; 4 分: 步行 100 米后因气促被迫停止活动; 5 分: 不能离开房间或穿衣服时感气促.

1.3.4 6 min 步行试验 (6MWD)^[5] 测定在室内一条长 50 m 的道路进行, 2 次 6 min 步行试验的距离, 取最佳值. 分别在治疗前、治疗后 6、12、24 周测定.

1.4 统计学方法

用 SPSS 软件进行数据分析, 计量资料以均数士标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验, 计数资料及组内不同时间点的比较应用方差分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BMI

2 组患者在治疗 6 周后 BMI 均较治疗前有所增加, 但无统计学意义 ($P > 0.05$). 治疗组增加高于对照组, 但无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12、24 周后 2 组 BMI 虽略有降低, 但与 6 周比较差异无统计学意义, 仍高于治疗前, 治疗组高于对照组 (表 1).

2.2 肺功能

2 组患者在治疗 6 周后 FEV1、FEV1%pred 均较治疗前有所增加 ($P < 0.05$), 治疗组增加显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 12、24 周后 2 组 FEV1、FEV1%pred 虽略有降低, 但与 6 周比较差异无统计学意义, 仍高于治疗前, 治疗组高于对照组 (表 2).

2.3 呼吸困难量表 (MMRC)

2 组患者在治疗 6 周后 MMRC 均较治疗前有所下降 ($P < 0.05$), 治疗组下降显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 12、24 周后 2 组 MMRC 虽略有

升高,但与 6 周比较差异无统计学意义,仍低于治疗前,治疗组低于对照组(表 3)。

2.4 6 min 步行试验(6MWD)

2 组患者在治疗 6 周后 6MWD 均较治疗前有所增加($P < 0.05$),治疗组增加显著高于对照组($P < 0.05$);治疗 12、24 周后 2 组 6MWD 虽略有降低,但与 6 周比较差异无统计学意义,仍高于治疗前,治疗组高于对照组(表 4)。

2.5 不良反应

治疗组 3 例患者出现轻微的口干反应,继续用药 3 d 后口干症状自行缓解;1 例患者因口腔溃疡经对症处理后缓解继续用药。对照组 2 例患者出现口腔溃疡,1 例出现声音嘶哑,经对症处理后缓解继续用药。余患者均无因不良反应而提前终止研究事件或出现严重不良反应。

表 1 2 组患者 BMI 治疗前后对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the BMI levels between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
治疗组	21.3 ± 2.8	22.0 ± 2.9	21.8 ± 2.6	21.9 ± 2.6
对照组	21.2 ± 2.9	21.8 ± 3.1	21.6 ± 2.7	21.7 ± 2.8

表 2 2 组患者治疗前后肺功能对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of pulmonary function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	肺功能指标	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
治疗组	FEV1	1.01 ± 0.15	1.22 ± 0.21 [#]	1.21 ± 0.24 [#]	1.20 ± 0.18 [#]
	FEV1%pred	48.95 ± 11.05	57.47 ± 12.36 [#]	56.91 ± 10.96 [#]	57.09 ± 11.25 [#]
对照组	FEV1	1.02 ± 0.12	1.10 ± 0.19 [*]	1.09 ± 0.23 [*]	1.08 ± 0.15 [*]
	FEV1%pred	49.35 ± 10.26	54.21 ± 8.93 [*]	53.72 ± 9.72 [*]	53.45 ± 9.75 [*]

与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后呼吸困难评分(MRC)对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of breathing difficulties assessment(MRC) between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
治疗组	2.62 ± 0.65	1.68 ± 0.87 [#]	1.73 ± 0.76 [#]	1.76 ± 0.91 [#]
对照组	2.54 ± 0.72	2.02 ± 0.65 [*]	2.10 ± 0.71 [*]	2.14 ± 0.57 [*]

与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者治疗前后 6MWD 对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of 6 MWD between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
治疗组	304.07 ± 54.86	369.85 ± 53.81 [#]	365.63 ± 50.47 [#]	364.29 ± 48.64 [#]
对照组	302.51 ± 48.76	338.37 ± 56.82 [*]	331.93 ± 52.57 [*]	334.83 ± 49.43 [*]

与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢阻肺是一种高发病率,严重影响生活质量的疾病,患者最终导致肺源性心脏病,是严重危害人类健康的慢性疾病。肺功能下降是慢阻肺的主要标志,积极研发、评估药物对慢阻肺的治疗

具有重要意义。尽管目前治疗慢阻肺的药物并不能改善患者肺功能的持续恶化,但支气管扩张药可缓解症状、减少并发症,甚至延缓肺功能下降速率,是控制慢阻肺症状的主要治疗措施。

目前,治疗慢阻肺常用的药物信必可可是福莫特罗与吸入型糖皮质激素布地奈德的复合制剂。福莫特罗是长效、速效 β_2 受体激动剂,迅速作

用于气道平滑肌, 可选择性激动 β_2 - 肾上腺素受体以扩张支气管. 布地奈德可从多个环节抑制气道炎症, 通过抑制多种炎症细胞的活化和炎症因子的生成, 减轻气道炎症. 而且它还是高效的吸入型糖皮质激素, 对糖皮质激素受体有高度亲和力, 具有肺组织浓度高, 局部抗炎活性强, 改善肺功能疗效好等优势. 两者的作用机制不同, 有良好的互补作用和协同作用.

噻托溴铵是新一代抗胆碱药. 具有强大的胆碱能受体阻滞作用, 具有对 M1 和 M3 受体较 M2 受体更强的动力学选择性. 因此, 噻托溴铵为选择性抗胆碱药物, 与 M1 及 M3 受体解离极慢, 噻托溴铵从 M1、M3 胆碱受体复合物上解离的速度要比从 M2 胆碱受体复合物上解离的速度分别慢 3.5 和 8 倍, 特别是从 M3 受体解离的时间长达 $34.7 \text{ h}^{[6-8]}$, 能长时间阻滞胆碱能神经介导的支气管平滑肌收缩, 产生支气管扩张作用, 作用时间可达 24 h 以上. 是一种高效而长效的抗胆碱能药. 研究证实, 噻托溴铵可以持续改善慢阻肺患者症状, 且能够有效缓解病情进展.

本组研究结果表明, 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗 C、D 组慢阻肺患者 6 周、12 周及 24 周 MMRC 指数较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), FEV1、FEV1% 预计值、6MWD 升高明显 ($P < 0.05$), 说明噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂较单独使用布地奈德福莫特罗明显提高患者生活质量, 治疗组和对照组 12 周后 FEV1% 与治疗前比较都有不同程度下降, 说明不论是噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗还是单独使用噻托溴铵治疗 C、D 组慢阻肺患者只是降低肺功能下降速率.

总之, 通过研究, 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗 C、D 组慢阻肺患者具有良好的协同作用, 疗效满意, 能显著改善患者临床症状、生活质量, 减少急性发作次数, 优于单独使用布地奈

德福莫特罗吸入剂, 且维持时间更长. 且本研究发现使用联合治疗较单药治疗和常规治疗未有更多的不良反应, 其安全性较好, 值得临床推广应用.

[参考文献]

- [1] GOLD EXECUTIVE COMMITTEE. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Revised 2011). www. goldcopd. com.
- [2] RALLA G S, YORK T P, EDMISTON J S, et al. Proteomic biomarkers in plasma that differentiate rapid and slow decline in lung function in adult cigarette smokers with chronic obstructive pulmonary disease (copd)[J]. Anal Bioanal Chem, 2010, 397(5):1 809 - 1 819.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞性肺病组诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):1 - 10.
- [4] CELLI B R, COTE C G, MATIN J M, et al. The boay-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(10):1 005 - 1 012.
- [5] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1):111-117.
- [6] KOUMIS T, SAMUEL S. Tiotropium bromide: a new long-acting bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Ther, 2005, 27 (4):377 - 392.
- [7] 何东阳. 噻托溴铵粉雾剂在慢性阻塞性肺病中的应用效果观察[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(11):1 585 - 1 587.
- [8] 李鸿宇. 噻托溴铵和舒利迭联用对中重度COPD患者肺功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(3): 332 - 334

(2014 - 10 - 03 收稿)