

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.11.007

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190428.1041.028.html(2019-04-29)

噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效分析*

梁文晋¹, 关 键²

(1. 石河子大学医学院第一附属医院呼吸科 832003; 2. 苏州高新区人民医院呼吸与危重症医学科 215219)

[摘要] **目的** 分析噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的效果及不良反应。**方法** 将2016年6月至2017年12月石河子大学医学院第一附属医院收治的COPD患者166例,采用随机数字表法分为观察组($n=83$)和对照组($n=83$)。对照组给予常规内科治疗及康复疗法,观察组在此基础上辅以噻托溴铵治疗。分析两组患者治疗前后肺功能指标[肺活量(VC)、呼气流速峰值(PEF)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、50%用力肺活量的呼气流量(V_{50})]、免疫功能指标[免疫球蛋白A/G(IgA/G)、分化簇3/4/8($CD3^+/CD4^+/CD8^+$)]、呼吸困难(MRC)评分、日常生活独立活动量表(ADL)、炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平]以及不良反应变化。**结果** 治疗3个月后,两组的肺功能指标VC、PEF、 FEV_1 、 FEV_1/FEV 、 V_{50} 、ADL评分、免疫功能指标IgA、IgG、 $CD3^+$ 及 $CD4^+$ 均明显上升($P<0.05$),MRC评分与hs-CRP、TNF- α 水平均明显降低,但观察组上述指标改善明显优于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 噻托溴铵辅助治疗COPD患者可以明显改善患者的肺功能,减轻炎症反应,增强免疫功能,改善患者的生活质量。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;噻托溴铵;肺功能;呼吸困难;不良反应**[中图法分类号]** R563**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1827-04

Effect of tiotropium bromide in patients with COPD and its influence on adverse reactions occurrence*

LIANG Wenjin¹, GUAN Jian²

(1. Department of Respiration, First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uyghur Autonomous Region 832003, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suzhou High Tech Zone People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215219, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of tiotropium bromide on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its influence on the occurrence of adverse reactions in the patients. **Methods** One hundred and sixty-eight patients with COPD treated in the hospital from June 2016 to December 2017 were selected and divided into the observation group ($n=83$) and control group ($n=83$) by according the random number table method. The control group was given the routine medical treatment and rehabilitation therapy, and on this basis the observation group was assisted by tiotropium bromide treatment. The pulmonary function indicators (VC, FVC, FEV_1 , V_{50}), immune function indicators (IgA/G, differentiation clusters $CD3^+/CD4^+/CD8^+$), dyspnea (MRC), ADL score, inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α) before and after treatment, and adverse reactions were analyzed in the two groups. **Results** After 3-month treatment, the lung function indexes VC, PEF, FEV_1 , FEV_1/FEV , V_{50} , ADL scores, immune function indicators IgA, IgG, $CD3^+$ and $CD4^+$ in the two groups were significantly increased ($P<0.05$). The MRC scores and hs-CRP and TNF- α levels were significantly decreased, but the improvement of above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tiotropium bromide adjuvant treatment of COPD patients can significantly improve the patient's lung function, reduce the inflammatory action, enhance the immune function, the safety is good, finally improve the quality of life of patients, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; tiotropium bromide; pulmonary function; dyspnea; adverse reactions

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,作为破坏性呼吸系统疾病,是临床上常见的呼吸道疾病,发病率逐渐升高。COPD 病情易反复发作,气流呈完全不可逆受限,导致支气管平滑肌舒张,气道狭窄加剧,支气管收缩,导致患者肺功能下降,影响患者生活能力,降低患者生活质量^[1]。COPD 的临床症状具体表现为:呼吸困难、咳嗽、活动耐力下降,改善患者肺功能,提高患者生活质量是临床医疗工作者的职责^[2]。如何在提高 COPD 患者肺部功能的同时提高患者的生活质量已经成为临床呼吸科医生亟待解决的问题。近年来,随着医学研究者对 COPD 研究的不断深入,发现抗胆碱能药物能够发挥扩张与保护支气管的效果,具有抗炎作用能减轻气道炎症反应^[3-4]。本研究采用长效抗胆碱药物噻托溴铵治疗 COPD 患者,分析其临床治疗效果,改善患者的肺功能、生活质量与不良反应情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 12 月在石河子大学医学院第一附属医院诊治的 COPD 患者 166 例,采用随机数字表法分为观察组($n=83$)和对照组($n=83$)。纳入标准:(1)患者符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5]的诊断标准;(2)患者生命体征稳定,体质量理想且各项营养指标正常;(3)经指导可配合肺功能训练治疗;(4)第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)比值为 30%~80%;(5)所有患者均签署知情同意书,本试验通过石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准。排除标准:(1)胸部手术者;(2)严重肝、肾功能不全患者;(3)严重支气管哮喘及呼吸衰竭者;(4)免疫系统疾病患者;(5)肿瘤、糖尿病、药物过敏者;(6)癫痫或精神疾病患者。观察组男 44 例,女 39 例,年龄 42~68 岁,平均(55.23±4.81)岁;病情程度:Ⅱ级 60 例,Ⅲ级 23 例;平均病程(6.7±2.7)年;对照组男 46 例,女 37 例,年龄 41~69 岁,平均(55.78±4.99)岁;病情程度:Ⅱ级 58 例,Ⅲ级 25 例;平均病程(6.5±2.2)年。两组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 给予常规内科治疗以及康复疗法,具体包括:均给予预防呼吸道感染、低流量吸氧、止咳化痰、解痉平喘祛痰、 β_2 受体激动剂奥克斯都保(富马酸福莫特罗)粉吸入剂[正大天晴药业集团股份有限公司,规格:12 μg (按无水富马酸福莫特罗计),国药准字 H20103179]等常规治疗,予以日常饮食指导与呼吸功能锻炼(缩唇、腹式以及坐式呼吸),快速进行康复训练,改善患者病情。

1.2.2 观察组 在对照组的内科治疗基础上给予长

效抗胆碱能药噻托溴铵粉吸入剂(南昌弘益药业有限公司,规格 18 μg ,国药准字 H20130110),每次应用药粉吸入器吸入剂量 18 μg ,每日早晨给药 1 次。

1.3 观察指标 记录与评估患者治疗前与治疗(以上两组患者均治疗周期为 6 个月)肺功能指标、免疫功能指标、日常生活独立能力、呼吸困难、炎症因子以及不良反应情况。(1)采用德国耶格公司生产的 MS-Diffusion 型肺功能仪器检测肺功能指标:肺活量(VC)、呼气流速峰值(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、50%用力肺活量的呼气流量(V_{50})等;(2)免疫功能指标:治疗前 1 d,治疗 2 周后早晨空腹血 3 mL,2 500 r/min 离心 10 min 提取血浆,采用全自动生化分析仪测定免疫球蛋白 A/G(immunoglobulin A/G, IgA/G)水平、分化簇 3(cluster of differentiation 3, $CD3^+$)、分化簇 4($CD4^+$)、分化簇 8($CD8^+$)水平;(3)采用日常生活独立活动量表(activities of daily living, ADL)评估患者日常生活独立能力^[6]:4 分表示完成规定动作无困难;3 分表示完成规定动作有困难;2 分表示完成规定动作有很大困难,1 分表示根本不能完成规定动作。总分为 20 分,患者得分越高,表明日常独立生活能力越高。(4)采用呼吸困难量表(medical research council dyspnea scale, MRC)评分评估患者呼吸困难^[7]:1~2 分为除剧烈运动外,患者不会明显感觉到呼吸困难;3~4 分为患者在平地急行或上坡时气短;5~6 分为患者平地行走较慢,慢于同龄人;7~8 分为患者行走 100 m 会有明显的气短症状;9~10 分为患者因行走气短而不能离开房间。其中评分越高,提示呼吸困难症状越严重。(5)采用酶联免疫吸附法(美国雷杜 RT-6000 酶标仪)测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。相关试剂盒购自上海恒远且严格按照说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数数据以百分比形式表示,采用 χ^2 检验,等级资料(有序分类变量)选用 Ridit 分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的肺功能指标比较 治疗前,两组患者的肺功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组的肺功能指标 VC、PEF、 FEV_1 、 FEV_1/FEV 及 V_{50} 均明显上升($P<0.05$),但观察组 VC、PEF、 FEV_1 、 FEV_1/FEV 及 V_{50} 明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者训练前后 MRC、ADL 评分比较 治疗前,两组患者 MRC、ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组的 MRC 评分降低,ADL 评分均升高($P<0.05$),但观察组以上评分明显优于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者的肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	VC(L)	PEF(L)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FEV ₂ (%)	V ₅₀ (L/min)
观察组	83	治疗前	1.54±0.23	4.22±0.83	1.13±0.21	49.56±5.23	48.56±6.78
		治疗后	2.22±0.26*#	4.57±0.57*#	1.64±0.27*#	70.35±6.37*#	59.23±6.88*#
对照组	83	治疗前	1.49±0.21	4.19±0.43	1.11±0.19	48.01±5.17	48.60±7.12
		治疗后	2.01±0.23*	4.33±0.51*	1.37±0.25*	63.83±6.11*	53.45±7.02*

*: P<0.05, 与组内治疗前比较; #: P<0.05, 与对照组比较

2.3 两组患者的免疫功能指标比较 治疗前, 两组患者的免疫功能指标比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 治疗后, 两组的免疫功能指标 IgA、IgG、CD3⁺ 及 CD4⁺ 均明显升高 (P<0.05), 但观察组 IgA、IgG、CD3⁺ 及 CD4⁺ 明显高于对照组 (P<0.05), 见表 3。

2.4 两组患者的 hs-CRP、TNF-α 水平比较 治疗 3 个月后, 两组 hs-CRP、TNF-α 水平均明显下降 (P<0.05), 但观察组 hs-CRP、TNF-α 水平明显低于对照组 (P<0.05), 见表 4。

表 2 两组患者训练前后 MRC、ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	MRC 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	83	10.23±2.12	6.32±1.50*	7.45±1.28	11.12±2.96*
对照组	83	10.28±2.56	7.02±1.89*	7.23±1.62	9.86±2.45*
t		0.137	2.643	0.971	2.988
P		0.891	0.009	0.333	0.003

*: P<0.05, 与组内治疗前比较

表 3 两组患者的免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IgA(g/L)	IgG(g/L)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	83	治疗前	2.13±0.78	10.26±3.21	54.67±11.24	30.12±4.10	36.12±3.56	0.89±0.18
		治疗后	2.82±0.90*#	14.83±3.44*#	69.27±12.35*#	39.78±4.20*#	25.12±4.78	1.97±0.30
对照组	83	治疗前	2.11±0.79	10.31±3.19	55.01±11.39	30.28±4.11	36.17±3.01	0.92±0.22
		治疗后	2.35±0.81*	12.01±3.23*	63.25±11.68*	34.17±4.30*	25.12±4.78*	1.52±0.32*

*: P<0.05, 与组内治疗前比较; #: P<0.05, 与对照组比较

表 4 两组患者的 hs-CRP、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)
观察组	83	治疗前	11.13±3.29	1.31±0.19
		治疗后	4.19±1.04*#	0.61±0.11*#
对照组	83	治疗前	11.42±3.31	1.26±0.21
		治疗后	6.12±1.11*	0.93±0.14*

*: P<0.05, 与组内治疗前比较; #: P<0.05, 与对照组比较

2.5 两组患者的不良反应比较 在治疗期间, 观察组发生口干 3 例、心悸 3 例、头晕 2 例, 不良反应发生率为 9.64%; 对照组发生口干 2 例、头晕 3 例, 不良反应发生率为 6.02%, 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。

3 讨 论

COPD 是一种严重威胁人类健康的呼吸道疾病, 发病机制复杂, 受人口老龄化、吸烟、环境等因素影响, COPD 的发病率呈逐渐攀升趋势。COPD 是临床主要表现为持续气流受限的呼吸疾病, 易诱发 AE-COPD, 主要因呼吸道感染致病菌, 发生气道炎症, 肺功能受损加剧, 并伴发严重的并发症, 表现出较长的病程^[8]。由于 COPD 病情易反复发作, 导致患者肺功能日益下降, 减少身体活动, 导致生活质量和日常活动能力降低。同时, 机体的炎性反应加重也会导致

COPD 患者病情恶化与肺通气功能不良, 老年人患此病后易造成自身的免疫功能降低, 且病情易反复发作^[9]。病症具体表现为: 患者出现不同程度呼吸困难、咳嗽、活动耐力差, 临床尚无治疗 COPD 的特效药物, 主要以改善患者肺功能为主, 促使患者呼吸通畅, 可自由行走^[10]。

研究指出, 控制 COPD 症状的治疗方法是给予支气管扩张剂松弛支气管平滑肌、扩张支气管、缓解气流受限, 而对 COPD 患者进行呼吸功能训练, 可改善患者呼吸困难症状, 提高机体活动耐力, 对改善患者肺功能效果显著, 对促进 COPD 患者病情康复有着重要作用^[11]。本研究基于常规的药物治理及呼吸功能训练, 采用长效吸入性抗胆碱能药物噻托溴铵进一步改善患者的肺功能, 主要利用噻托溴铵能够优先与平滑肌细胞产生的胆碱能受体相结合, 提高神经张力, 有效防止支气管平滑肌收缩, 舒张狭窄的气道, 扩张支气管。每日早晨给药, 减少患者气道关闭的次数, 可以持久地阻断 M3 受体, 同时促使气道 24 h 舒张, 发挥扩张和保护支气管的效果, 并有效减轻了气道塌陷与开放及气道组织间的摩擦, 具有抗炎和抗细胞增殖的作用^[12-14]。长期使用可以稳定改善基线肺功能, 减少肺的残气容量, 增强患者的运动耐力, 改善患者的生活质量。徐婕等^[12]采用噻托溴铵治疗稳定期

COPD 患者,发现患者的临床症状积分、COPD 评估测试评分及肺功能指标明显改善,安全性良好。周蓉^[13]也采用同样的疗法治疗发现 COPD 患者除了肺功能改善外,血清 hs-CRP、TNF- α 、白细胞介素-6/12 (IL-6/12)水平明显降低,达到抑制慢性炎症反应,延缓肺功能的减退的作用。同年,许迎辉等^[14]采用噻托溴铵联合沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗稳定期 COPD 患者,发现患者的临床症状评分提高,肺功能改善,尤其是临床治疗总有效率达到 100%。高税等^[15]采用噻托溴铵联合氨茶碱有效改善了 COPD 患者的肺功能,降低了炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平。孟庆华、宋丽萍等^[16-17]联合用药均明显改善了患者的肺功能,相关的炎症因子水平降低。赵瑞芬等^[18]采用联合用药进一步分析了患者的血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群水平变化,认为稳定期 COPD 患者的临床肺功能改善与血管内皮功能指标降低、T 淋巴细胞亚群水平上升有关。本研究在以上研究基础上,基于 β_2 受体激动剂富马酸福莫特罗的常规治疗辅以噻托溴铵,结果显示治疗 3 个月后,噻托溴铵辅助治疗 COPD 患者的肺功能指标、ADL 评分、免疫功能指标均明显提高,MRC 评分降低,hs-CRP、TNF- α 水平降低,明显优于常规疗法,且不良反应发生率低,安全性良好。这也是由于联合应用抗胆碱能药物(噻托溴铵)和 β_2 受体激动剂(福莫特罗)疗效会明显增强,可以发挥双管齐下的疗效^[19-20]。此外,本研究所有患者在治疗同时进行日常饮食指导以及呼吸功能锻炼(缩唇、腹式以及坐式呼吸),减少患者呼吸耗氧量,有效缓解呼吸困难症状,且可提高患者整体生活活动水平,增加患者活动量,提高患者独立生活能力,预防疾病发作,提高患者生活质量。

综上所述,噻托溴铵辅助治疗 COPD 患者可以明显改善患者的肺功能,减轻炎症反应,增强免疫功能,安全性良好,最终改善患者的生活质量,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] ZHOU Y,ZHONG N,LI X C,et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*,2017,377(10):923-935.
- [2] O' DONNELL D E,CASABURI R,FRITH P,et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD[J]. *Eur Respir J*,2017,49(4):1601348-1601357.
- [3] 江训盛,张艳霞,董必文,等. 茛达特罗与噻托溴铵比较治疗慢性阻塞性肺疾病的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*,2017,26(7):783-791.
- [4] 颜小艳,周贤刚,周弋特,等. 国产噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效和成本分析[J]. *四川医学*,2016,37(4):426-429.
- [5] 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[J]. *中华内科杂志*,2007,30(8):7-16.
- [6] 冯江萍. 日常生活活动力量表在呼吸内科患者中的应用价值[J]. *河北医药*,2013,35(21):3346-3347.
- [7] 刘欣欣,王浩彦,张曼林,等. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究[J]. *临床内科杂志*,2016,33(6):404-406.
- [8] LANCET T. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*,2017,390(198):914.
- [9] 车向前,马菲菲,张云,等. 噻托溴铵治疗尘肺伴慢性阻塞性肺疾病对肺功能和血气指标的影响[J]. *疑难病杂志*,2016,15(6):579-583.
- [10] HOGG J C,PAR P D,HACKETT T L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Physiol Rev*,2017,97(2):529-552.
- [11] GUO J B,CHEN B L,LU Y M,et al. Tai Chi for improving cardiopulmonary function and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rehabil*,2016,30(8):750-764.
- [12] 徐婕,周中华,龚建祖. 噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者稳定期治疗效果[J]. *中国临床研究*,2017,30(11):1504-1506.
- [13] 周蓉. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子水平及肺功能的影响[J]. *临床肺科杂志*,2016,21(8):1413-1416.
- [14] 许迎辉,李响,韩玉英. 噻托溴铵联合沙美特罗/丙酸氟替卡松吸入治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. *中国医药导报*,2016,13(3):146-149.
- [15] 高税,陈思宇. 观察噻托溴铵联合氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能和炎症因子的干预作用[J]. *海南医学院学报*,2016,22(15):1643-1645.
- [16] 孟庆华,李承红,王小江,等. 噻托溴铵联合孟鲁司特对慢性阻塞性肺疾病患者血液流变学、肺功能及血清细胞因子水平的影响[J]. *海南医学院学报*,2016,22(22):2703-2706.
- [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] 赵瑞芬,李霞,杨亚萍,等. 噻托溴铵联合布地奈德/福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病患者血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *心脑血管病杂志*,2018,37(2):98-102.
- [19] 杨莹. 噻托溴铵与沙美特罗替卡松联合吸入治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床效果分析[J]. *国际呼吸杂志*,2016,36(9):662-665.
- [20] 曾林森,俞晓莲,张清华,等. 噻托溴铵联合布地奈德/福莫特罗与单用噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病患者的 Meta 分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*,2016,29(2):119-126.