

# 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及机制研究

黄迪双<sup>1</sup>, 何健<sup>2\*</sup>, 王坚迪<sup>3</sup>

(1. 慈溪市人民医院医疗健康集团逍林分院药剂科; 2. 慈溪市人民医院医疗健康集团逍林分院内科, 浙江 宁波 315321; 3. 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总院呼吸危重症科, 浙江 宁波 315324)

**摘要:** 目的 探讨噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者肺功能与炎症因子水平的影响。方法 按随机数字表法将慈溪市人民医院医疗健康集团逍林分院 2019 年 3 月至 2022 年 2 月收治的 102 例 AECOPD 患者分为两组, 对照组 [51 例, 在常规治疗 (吸氧、止咳、抗感染、化痰等) 的基础上实施布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂治疗] 和观察组 (51 例, 上述基础上实施噻托溴铵治疗), 均治疗 2 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)、降钙素原 (PCT), 用力肺活量 (FVC)、最大呼气流速 (PEF)、最大中期呼气流量 (MMEF) 水平, 以及生活质量评分。结果 观察组患者总有效率高于对照组; 治疗后两组患者 FVC、PEF、MMEF 均较治疗前上升, 观察组高于对照组; 血清 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、PCT 水平、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分均下降, 观察组低于对照组 (均  $P<0.05$ )。结论 AECOPD 患者应用噻托溴铵治疗, 可改善肺功能, 减轻炎症反应, 提高生活质量。

**关键词:** 噻托溴铵; 布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 肺功能; 炎症因子

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.18.0043.03

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种慢性疾病, 主要以呼吸困难、气促等为症状表现, 该病易反复发作, 对患者生活质量水平造成严重的影响。COPD 在临床上分为稳定期与急性加重期两个阶段, 由于该病影响因素较多, 易反复发作, 若不予以及时有效治疗, 可能导致患者生活质量急剧下降, 甚至发展为呼吸衰竭, 危及生命, 故寻找有效的慢性阻塞性肺疾病治疗方案尤为关键。现阶段, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者主要采取的治疗手段有抗炎、扩张气道、化痰等常规药物, 布地奈德福莫特罗粉吸入剂具有抗炎、平喘的效果, 可有效扩张支气管, 缓解临床症状, 但长期应用该药物的安全性尚不明确, 且易产生耐药性, 整体疗效不佳<sup>[1]</sup>。噻托溴铵属于一类新型抗胆碱药物, 其是毒蕈碱受体的选择性拮抗剂, 能够介导支气管的收缩, 选择性舒张支气管平滑肌, 缓解气道肿胀程度; 且噻托溴铵是长效支气管扩张剂, 作用时间持久<sup>[2-3]</sup>。因此, 本研究旨在探讨噻托溴铵治疗 AECOPD 患者的临床疗效, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按随机数字表法将慈溪市人民医院医疗健康集团逍林分院 2019 年 3 月至 2022 年 2 月收治的 102

例 AECOPD 患者分为对照组 [51 例, 常规治疗 (吸氧、止咳、抗感染、化痰等) 基础上实施布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂治疗] 和观察组 (51 例, 上述基础上实施噻托溴铵治疗)。对照组中男、女患者分别为 27、24 例; 年龄 42~71 岁, 平均  $(56.75 \pm 9.58)$  岁; 病程 4~19 年, 平均  $(12.45 \pm 3.16)$  年。观察组中男、女患者分别为 26、25 例; 年龄 41~72 岁, 平均  $(56.78 \pm 9.12)$  岁; 病程 3~19 年, 平均  $(12.77 \pm 3.05)$  年。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 可比。纳入标准: 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (实践版·2018)》<sup>[4]</sup> 中诊断标准者; 双肺干湿啰音与哮鸣音者; 近期末使用过其他药物治疗者等。排除标准: 自身严重免疫性疾病者; 对本研究药物存在过敏史者; 脏器功能损伤者等。研究经慈溪市人民医院医疗健康集团逍林分院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者在吸氧、止咳、抗感染、化痰等常规治疗基础上给予布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (II) (AstraZeneca AB, 注册证号 H20160447, 规格: 每支 60 吸, 每吸含布地奈德 320  $\mu\text{g}$  和富马酸福莫特罗 9.0  $\mu\text{g}$ ) 吸入治疗, 1 吸/次, 2 次/d。观察组患者在上述基础上加用噻托溴铵吸入粉雾剂 (南昌弘益药业有限公司, 国药准字 H20130110, 规格: 18  $\mu\text{g}$ /剂) 吸入治疗,

**作者简介:** 黄迪双, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 药学。

**通信作者:** 何健, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 全科。E-mail: 120430856@qq.com

18 μg/次,1 次/d。两组患者均治疗 2 周。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。对患者总有效率进行评估,显效:治疗后患者呼吸困难、气促、咳嗽等临床症状基本或完全消除,不影响日常生活,肺部啰音完全消除或明显减少;有效:患者上述临床症状有所改善,对日常生活影响较小,肺部啰音减少;无效:患者上述临床症状、肺部啰音均未改善,严重影响日常生活<sup>[4]</sup>。总有效率=显效率+有效率。②肺功能。检测患者治疗前后用力肺活量(FVC)、最大呼气流速(PEF)、最大中期呼气流量(MMEF)水平,用肺功能检测仪(上海益联医学仪器发展有限公司,型号:HI-1)检测。③炎症因子。治疗前后采集患者空腹静脉血(5 mL),离心(3 000 r/min,10 min),取血清,用酶联免疫吸附实验法检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)水平。④生活质量评分。分别于治疗前后用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)<sup>[5]</sup>评估两组患者生活质量,问卷主要包括呼吸症状、疾病影响、活动能力 3 个部分,分值和总分分值均为 100 分,分值越高,患者健康状况越差。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,临床疗效为计数资料,以[例(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验;肺功能、炎症因子及 SGRQ 评分为计量资料,均经 K-S 法检验符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者 FVC、PEF、MMEF 水平比较** 治疗后两组患者 FVC、PEF、MMEF 均较治疗前升高,观察组高于对

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	51	26(50.98)	10(19.61)	15(29.41)	36(70.59)
观察组	51	28(54.90)	18(35.29)	5(9.80)	46(90.20)
$\chi^2$ 值					6.220
$P$ 值					<0.05

照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者血清 TNF-α、hs-CRP、PCT 水平比较** 治疗后两组患者血清 TNF-α、hs-CRP、PCT 较治疗前下降,观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 两组患者生活质量评分比较** 治疗后两组患者呼吸症状、疾病影响、活动能力及总评分均较治疗前下降,观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 4。

## 3 讨论

AECOPD 的发病机制较复杂,多认为与遗传、气道炎症反应、气道重塑有关,吸烟、环境污染、自身免疫力是导致该病发生的主要因素。目前临床多以抗感染、改善通气功能为主要治疗目的。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂中布地奈德对糖皮质激素有高度亲和性,能够抑制炎症细胞渗出,缓解气道水肿,改善通气质量;福莫特罗是 $\beta_2$ 受体激动剂,并且具有高度选择性,能够穿透脂质膜与 $\beta_2$ 受体结合,抑制平滑肌收缩,扩张支气管,两种成分共同作用虽可改善 AECOPD 患者临床症状,延缓病情,但部分患者可能发生头晕、精神亢进、失眠等神经系统不良反应,导致临床应用受限<sup>[6-7]</sup>。

AECOPD 患者肺功能进一步恶化,主要表现为 FVC、PEF、MMEF 等肺功能指标显著下降<sup>[8]</sup>。噻托溴铵作为一种

表 2 两组患者 FVC、PEF、MMEF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	FVC(L)		PEF(L/s)		MMEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	2.61±0.52	2.96±0.16*	2.85±0.28	4.14±0.68*	0.62±0.27	1.08±0.24*
观察组	51	2.58±0.54	3.27±0.15*	2.81±0.32	4.57±0.95*	0.65±0.26	1.40±0.16*
$t$ 值		0.286	10.094	0.672	2.628	0.572	7.923
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。FVC:用力肺活量;PEF:最大呼气流速;MMEF:最大中期呼气流量。

表 3 两组患者血清 TNF-α、hs-CRP、PCT 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TNF-α(ng/mL)		hs-CRP(mg/L)		PCT(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	2.95±0.86	2.05±0.28*	2.23±0.96	1.41±0.16*	0.41±0.05	0.26±0.02*
观察组	51	2.98±0.75	1.46±0.64*	2.27±0.86	0.95±0.19*	0.42±0.02	0.19±0.01*
$t$ 值		0.188	6.032	0.222	13.225	1.326	22.356
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。TNF-α:肿瘤坏死因子-α;hs-CRP:超敏-C 反应蛋白;PCT:降钙素原。

表4 两组患者SGRQ评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	呼吸症状		疾病影响		活动能力		总评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	72.85±8.24	64.32±8.47*	61.24±5.64	45.17±4.25*	68.46±5.37	51.42±2.89*	69.89±2.46	50.14±2.68*
观察组	51	71.87±7.31	49.56±7.28*	62.17±5.66	38.18±3.23*	69.03±5.68	38.58±3.16*	69.74±2.36	42.46±2.24*
t值		0.635	9.438	0.831	9.351	0.521	21.413	0.314	15.702
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,\* $P<0.05$ 。SGRQ:圣乔治呼吸问卷。

支气管舒张药物,能够快速结合支气管平滑肌上的受体,促使平滑肌细胞对 $\beta_2$ 受体的敏感性加强,松弛平滑肌,改善气道环境<sup>[9]</sup>。同时,噻托溴铵具有强力抗胆碱作用,能够抑制胆碱生成,缓解支气管平滑肌紧张的状态,恢复气道的通畅性,从而缓解患者呼吸不畅的情况,联合布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂可辅助改善肺功能;此外,噻托溴铵起效快、作用时间长,能够减少患者用药剂量,提高患者治疗依从性与临床疗效<sup>[10-11]</sup>。上述试验结果中,与对照组比,治疗后观察组患者总有效率及FVC、PEF、MMEF水平均升高,表明噻托溴铵可缓解AECOPD患者临床症状,改善肺功能。

AECOPD患者的血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、PCT等炎症因子均处在较高水平,气道炎症反应加重造成气道水肿并大量分泌黏液堵塞气道,影响呼吸,从而进一步加重患者病情进展<sup>[12-13]</sup>。噻托溴铵作用于支气管上皮细胞,通过抑制炎症因子的活化释放,降低血管通透性,减少黏液分泌,抑制平滑肌的痉挛增生,抑制炎症反应,避免加重气道损伤<sup>[14]</sup>。同时噻托溴铵能够长时间维持气道通畅,避免患者夜间呼吸道塌陷而导致病情反复,且有利于患者恢复日常活动,改善生活质量<sup>[15-16]</sup>。上述试验结果中,与对照组比,治疗后观察组患者血清炎症因子(TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、PCT)水平、SGRQ中各项生活质量评分均降低,表明噻托溴铵能够有效减轻AECOPD患者的炎症反应,改善气道环境,提高生活质量。

综上,应用噻托溴铵治疗AECOPD,可有效缓解患者临床症状,改善肺功能,减轻炎症反应,提高生活质量,值得推广。

参考文献

[1] 凌勇.布地奈德-福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效评价[J].中国实用内科杂志,2016,36(2):78-80.  
[2] 曾林森,俞晓莲,张清华,等.布地奈德/福莫特罗联合噻托溴铵治疗中国慢性阻塞性肺疾病患者有效性和安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2016,16(3):325-333.  
[3] 金玉女.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效分析[J].中国慢性病预防与控制,

2015,23(4):299-300.

[4] 王辰,迟春花,陈荣昌,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):871-877.  
[5] 陈浩,王莹.圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值[J].安徽医学,2014,35(8):1052-1054.  
[6] 张颖超,单淑香,唐淑金,等.肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(11):2293-2298.  
[7] 陈珂,钱会,张孝飞,等.布地奈德福莫特罗联合异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对FeNO、cTnI的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(4):781-785.  
[8] 张艳,李玲.信必可都保联合噻托溴铵对AECOPD患者PCT、TIMP-1、MMP-9、IFN- $\gamma$ 、动脉血气及肺功能水平的影响[J].海南医学院学报,2017,23(20):2761-2764.  
[9] 吴丽燕.布地奈德福莫特罗吸入剂和噻托溴铵吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J].中国药物与临床,2019,19(18):3146-3148.  
[10] 张凡.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉维持治疗COPD的临床效果观察[J].中国临床研究,2015,28(8):1030-1032.  
[11] 顾红艳,马珺,葛娟,等.复方异丙托溴铵雾化吸入联合噻托溴铵干粉吸入序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果[J].实用临床医药杂志,2017,21(17):183-184.  
[12] 杜雪霞,吴明清,陈小龙,等.布地奈德联合福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对炎性递质的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(2):38-41.  
[13] 余霓雯,王玉婷.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1水平的影响[J].东南国防医药,2017,19(2):183-186.  
[14] 夏文娟,王学中.布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效[J].安徽医学,2017,38(12):1572-1574.  
[15] 任艳平,石蕊,张睿,等.噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的Meta分析[J].中国药房,2015,26(21):2947-2949.  
[16] 康晶,杨华,任晓燕.噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].中国药物与临床,2013,13(11):1475-1476.