

噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效及改善患者肺功能和炎症因子的研究

程涛, 杨贺*

(徐州民政医院内科, 江苏 徐州 221003)

【摘要】目的 探讨噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的疗效, 以及对患者肺功能及血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、降钙素原(PCT)水平的影响。**方法** 将2019年1月至2022年3月于徐州民政医院就诊的92例COPD稳定期患者参照随机数字表法分为两组, 各46例。参照组(控制性吸氧、营养支持及电解质紊乱等基础治疗+茶碱缓释片治疗)和联合组(基础治疗+茶碱缓释片+噻托溴铵粉雾剂治疗)。均持续服药4个月。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后BODE指数、COPD评估测试(CAT)评分、6 min步行距离(6MWT)、肺功能、炎症介质水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后联合组患者临床总有效率显著高于参照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者BODE指数、CAT评分及血清IL-6、hs-CRP、MMP-9、PCT水平均显著降低, 联合组显著低于参照组; 6MWT显著增长, 联合组显著长于参照组; 用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV₁/FVC)、呼气峰值流量(PEF)水平均显著升高, 联合组显著高于参照组(均 $P<0.05$); 用药期间两组间不良反应总发生率对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 噻托溴铵可有效降低COPD稳定期患者炎症介质水平, 控制病情发展, 改善肺功能和运动能力, 进一步提升临床疗效, 且不增加不良反应, 安全性良好。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 噻托溴铵; 肺功能; 炎症介质

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.07.0058.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.019

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是与有害气体或有害颗粒所引起的异常炎症反应有关的一种慢性疾病, 其临床典型特征为持续性呼吸道症状和气流受限。COPD根据疾病进程可分为急性加重期与稳定期, 稳定期指患者临床症状较为稳定或轻微, 但患者仍需要长期规范治疗, 以控制病情发展。目前, COPD稳定期主要通过药物治疗以缓解症状, 降低急性加重风险为主, 茶碱缓释片是COPD的临床常用药物, 具有扩张支气管、解除支气管痉挛等作用, 但长期使用会对消化系统、神经系统产生不同程度的危害, 影响依从性^[1]。噻托溴铵是一种抗胆碱能支气管扩张药, 其能够竞争性、可逆性抑制M₃受体, 进而松弛平滑肌痉挛, 恢复气管通畅, 在临床上主要用于COPD的维持治疗^[2]。本研究旨在探讨噻托溴铵治疗COPD稳定期的疗效, 并观察患者治疗前后肺功能指标与炎症因子水平的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将徐州民政医院2019年1月至2022年3月收治的92例COPD稳定期患者依据随机数字表法分为参照组和联合组, 各46例。参照组中男、女性患者分别

为31、15例; 病程3~15年, 平均(10.07±2.26)年; 年龄43~74岁, 平均(62.14±5.37)岁。联合组中男、女性患者分别为33、13例; 病程4~14年, 平均(9.86±2.47)年; 年龄45~76岁, 平均(62.35±5.52)岁。组间性别、病程、年龄等资料对比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。诊断标准: 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[3]中COPD的相关诊断标准者。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 经症状与体征、诱因、胸部X线检查、肺功能检查等综合判断确诊为稳定期者; 症状(咳嗽、咳痰、气促及喘息气急等)较稳定或轻微者等。排除标准: 具有气道变态反应、结构性肺病等其他呼吸系统疾病者; 肺癌、肺栓塞、间质性肺病等其他疾病导致气流阻塞者; 具有噻托溴铵、茶碱缓释片过敏史者等。本研究已经徐州民政医院医学伦理委员会批准, 且所有患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有入组患者入院后给予基础治疗(控制性吸氧、营养支持及调节电解质紊乱等)。参照组患者同时服用茶碱缓释片(上海北杰集团关东药业有限公司, 国药准字H22022149, 规格: 0.1 g/片), 0.1 g/次, 2次/d。联合组患者同时给予茶碱缓释片+噻托溴铵粉雾剂(正

作者简介: 程涛, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科。

通信作者: 杨贺, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内科。E-mail: yanghe6016@163.com

大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20060454, 规格: 18 μg) 治疗, 茶碱缓释片治疗方法同参照组, 噻托溴铵粉雾剂治疗剂量为 18 μg /次, 雾化吸入治疗, 1 次/d, 睡前使用。均持续服药 4 个月。

1.3 观察指标 ①评估患者临床疗效, 分为显效[治疗后患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1) 增加 25%~35%, 呼吸急促、喘息等临床症状基本消失]、有效(15%≤治疗后患者 FEV_1 增加<25%, 呼吸急促、喘息等临床症状有所缓解)及无效(治疗后患者 FEV_1 增加<15%或者降低, 呼吸急促、喘息等临床症状无变化或加重)^[3]。总有效率=显效率+有效率。②分别使用 BODE 指数^[4]、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT)^[5] 评分及 6 min 步行距离 (6 MWT) 对患者病情程度进行评估, 其中 BODE 指数总分 10 分, 分值越高患者病情越重; CAT 评分总分 40 分, 分值与病情程度呈正相关; 让患者在空旷地方以最快速度进行直线走路, 计时 6 min 后, 测试其行走的距离。③以肺功能检测仪 (四川思科达科技有限公司, 型号: S-980A III) 检测患者用力肺活量 (FVC)、 FEV_1 、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量比值 (FEV_1/FVC)、呼气峰值流量 (PEF) 水平。④采集患者 5 mL 空腹静脉血, 将血样放入离心机 (10 min、3 000 r/min) 留取上清液, 血清白细胞介素-6 (IL-6)、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平用酶联免疫吸附法测定, 降钙素原 (PCT) 水平用电化学发光法测定。⑤用药期间, 记录并对比两组患者不良反应发生情况, 包括声音嘶哑、皮疹、头痛、肌肉震颤等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料经

K-S 法检验证实均符合正态分布且方差齐, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 联合组患者治疗总有效率 [显效、有效、无效例数分别为 29、14、3 例, 总有效率为 93.48% (43/46)] 相比于参照组 [显效、有效、无效例数分别为 24、11、11 例, 总有效率为 76.09% (35/46)] 更高, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.392, P<0.05$)。

2.2 两组患者病情程度及 6 MWT 比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 BODE 指数、CAT 评分均显著降低, 组间对比联合组显著低于参照组; 6 MWT 水平显著增长, 组间对比联合组显著长于参照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

2.3 两组患者肺功能指标水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者各项肺功能指标水平均显著升高, 组间比较联合组显著高于参照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.4 两组患者炎症介质水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者各项炎症介质水平均显著降低, 组间比较联合组显著低于参照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.5 两组患者不良反应发生情况 用药期间参照组 (声音嘶哑、皮疹、头痛、肌肉震颤分别为 2、1、3、2 例)、联合组 (声音嘶哑、皮疹、头痛、肌肉震颤分别为 2、1、5、1 例) 患者不良反应总发生率分别为 17.39% (8/46)、19.57% (9/46), 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.072, P>0.05$)。

表 1 两组患者病情程度情况及 6 MWT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BODE 指数 (分)		CAT 评分 (分)		6 MWT(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	46	4.20 \pm 1.52	3.37 \pm 0.97*	30.69 \pm 4.90	25.81 \pm 3.40*	198.82 \pm 13.75	263.32 \pm 22.87*
联合组	46	4.35 \pm 1.33	2.93 \pm 0.70*	31.09 \pm 4.94	11.73 \pm 3.18*	203.51 \pm 15.95	308.13 \pm 24.71*
t 值		0.504	2.495	0.390	5.944	1.511	9.027
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。CAT: 慢性阻塞性肺疾病评估测试; 6 MWT: 6 min 步行距离。

表 2 两组患者肺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$\text{FEV}_1(\text{L})$		FVC(L)		$\text{FEV}_1/\text{FVC}(\%)$		PEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	46	1.18 \pm 0.27	1.82 \pm 0.21*	1.98 \pm 0.33	2.48 \pm 0.30*	61.83 \pm 10.91	73.78 \pm 13.23*	2.09 \pm 0.18	3.21 \pm 0.17*
联合组	46	1.20 \pm 0.25	2.27 \pm 0.23*	2.03 \pm 0.35	2.73 \pm 0.27*	60.89 \pm 10.14	82.04 \pm 11.72*	2.11 \pm 0.20	4.30 \pm 0.19*
t 值		0.369	6.097	0.705	4.201	0.428	3.170	0.504	28.997
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。 FEV_1 : 第 1 秒用力呼气容积; FVC: 用力肺活量; FEV_1/FVC : 第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量; PEF: 呼气峰值流量。

表3 两组患者炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)		MMP-9(pg/mL)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	46	20.43±3.98	15.54±1.80*	5.03±0.41	3.55±0.35*	211.06±33.55	173.16±30.61*	1.47±0.46	0.83±0.17*
联合组	46	21.96±3.64	6.58±1.47*	5.05±0.39	2.11±0.33*	213.05±31.53	145.34±29.55*	1.45±0.43	0.44±0.19*
t 值		0.531	26.149	0.240	6.204	0.293	4.435	0.215	10.375
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比, * $P<0.05$ 。IL-6: 白细胞介素 -6; hs-CRP: 超敏 -C 反应蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶 -9; PCT: 降钙素原。

3 讨论

COPD 主要是由肺部有害气体或颗粒物引发肺部炎症所致, 患者在日常活动中会表现出典型的气短或呼吸困难症状, 休息后患者慢性咳嗽、咳痰及呼吸困难等症状可得到一定程度的缓解, 经药物治疗后能够在一定程度上控制临床症状, 延缓病情发展, 即进入疾病稳定期, 但此时患者仍旧需要坚持治疗, 以防止疾病急性发作, 出现呼吸衰竭, 危及生命。茶碱缓释片是一种能对平滑肌细胞磷酸二酯酶起到显著抑制作用的支气管抑制剂, 从而阻断腺苷受体, 影响平滑肌细胞内钙离子的正常移动, 使支气管平滑肌得以舒张, 但茶碱缓释片治疗效果有限, 由于个体差异, 使用剂量需注意, 且单一治疗效果不佳^[6]。

噻托溴铵作为一种新型抗胆碱药物, 可以选择性地阻断呼吸道内 M 胆碱受体中的 M_1 和 M_3 受体, 降低呼吸道平滑肌的张力, 且噻托溴铵按药效的作用时间长达 24 h, 可发挥长效舒张支气管的作用, 是一种长效支气管扩张剂, 能有效缓解患者支气管收缩, 增强肺通气能力; 其还可以抑制神经性黏液产生, 缓解气管堵塞卡痰症状, 继而改善患者肺部通气功能, 减少肺内残留气体量, 恢复患者肺功能; 同时噻托溴铵通过吸入治疗, 可以扩大治疗范围, 且药物可直达患处, 提高病变部位药物浓度, 利于药物吸收更好地发挥药效, 从而提升疗效^[7]。本研究中, 较参照组, 联合组患者 BODE 指数、CAT 评分显著降低, 临床症状明显缓解, 且临床总有效率与肺功能指标显著好转, 6 MWT 显著延长, 表明噻托溴铵可有效控制 COPD 稳定期患者病情发展, 改善肺功能和运动耐力。

IL-6、hs-CRP、PCT 作为常见的炎症介质, 诱导机体释放过量的氧自由基, 对肺泡表面活性物质产生破坏, 使肺组织细胞受到损伤, 从而降低肺功能, 延缓气道重建; MMP-9 能降解呼吸道和肺的细胞外基质和基底膜, 参与肺气肿的形成, 与 COPD 的发生、发展密切相关^[8]。本研究中, 用药期间两组患者不良反应发生情况无明显差异; 但与对照组比, 联合组患者各项炎症介质水平均显著降低, 提示噻托溴铵能有效降低 COPD 稳定期患者炎症介质水平, 且不增加不良反应, 安全性良好。噻托溴铵通过缓解患者平滑肌痉挛, 促进痰液的排出, 从而抑制炎症反应,

控制病情发展; 同时可阻断 M 胆碱受体, 抑制炎症细胞释放的炎症介质, 阻碍中性粒细胞活化和聚集, 减轻炎症反应^[9]。噻托溴铵起效较快, 药效稳定, 用药后可快速达到药动学稳态, 即使长期使用亦不会进一步增加药物累积, 且仍旧能有效保持支气管扩张作用, 药物耐受性较低, 不增加不良反应的发生^[10]。

综上, 噻托溴铵可有效降低 COPD 稳定期患者炎症介质水平, 控制病情发展, 改善肺功能和运动能力, 从而使其疗效得以提升, 且安全性良好, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 夏珊. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(16): 148-151.
- [2] 余桂东. 氨茶碱片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂、噻托溴铵治疗稳定期 COPD 患者的疗效评价[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(8): 125-126.
- [3] 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(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [4] 马明铭, 李芳, 杨慧, 等. 噻托溴铵粉雾剂联合非药物康复方案对慢性阻塞性肺疾病患者 BODE 指数的影响[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(4): 515-517.
- [5] 杨仕钰. 6 MWT、CAT 评分在 COPD 病情评价中的应用意义[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(5): 728-732.
- [6] 闫成全. 茶碱缓释片联合噻托溴铵粉吸入剂在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(16): 3007-3008.
- [7] 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.
- [8] 曹进明. 噻托溴铵与异丙托溴铵治疗慢阻肺的效果及对患者血清炎症因子的影响[J]. 医学信息, 2022, 35(21): 131-133.
- [9] 潘虹池. 噻托溴铵粉 + 多索茶碱结合用于慢阻肺治疗对患者肺功能的影响研究[J]. 医药前沿, 2016, 6(12): 16-17.
- [10] 徐非洲. 多索茶碱联合噻托溴铵治疗 COPD 对患者血气指标及肺功能的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(36): 59-61.