

## 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

庄英鸿<sup>1</sup>, 尚东<sup>2\*</sup>, 巫瑞<sup>2</sup>

1. 中航工业西安医院 呼吸内科, 陕西 西安 710077

2. 西安交通大学第一附属医院 呼吸内科, 陕西 西安 710061

**摘要:** 目的 分析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(COPD)的临床疗效。方法 以2014年5月—2016年5月中航工业西安医院收治的稳定期COPD患者80例为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例。对照组给予布地奈德福莫特罗吸入剂,观察组在此基础上加用噻托溴铵粉吸入剂。两组均连续治疗2个月。比较两组治疗前后的肺功能,包括第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1占预计值百分比(FEV1%),并计算FEV1/FVC的值,以及生活质量、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和白介素-6(IL-6)水平,用药期间不良反应及治疗后半年内的急性加重发作次数。结果 治疗后,两组的FEV1、FEV1/FVC、FEV1%均较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组的以上指标均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后的SGRQ评分、血清MMP-9、IL-6水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组的显著低于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组的总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义;观察组发生急性加重1次及以上的人数显著少于对照组,且平均急性加重次数亦显著低于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 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显著,可有效改善患者的肺功能、生活质量,降低急性加重的发生次数,且可显著降低患者血清中MMP-9、IL-6水平。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 布地奈德福莫特罗吸入剂; 噻托溴铵; 基质金属蛋白酶; 白介素

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)11-1626-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.020

## Clinical effect of budesonide/formoterol single inhaler combined with tiotropium bromide in stable chronic obstructive pulmonary disease

ZHUANG Ying-hong<sup>1</sup>, SHANG Dong<sup>2</sup>, WU Duan<sup>2</sup>

1. Department of Respiratory Medicine, China Aviation Industrial Xi'an Hospital, Xi'an 710077, China

2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of budesonide/formoterol single inhaler combined with tiotropium bromide in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 80 cases of patients with stable COPD in China Aviation Industrial Xi'an Hospital from May 2014 to May 2016 were divided into observation group and control group, 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with budesonide/formoterol single inhaler, and in the observation group were treated with budesonide/formoterol single inhaler combined with tiotropium bromide. Compared the pulmonary function, life quality, serum levels of matrix metalloproteinases 9 (MMP-9) and interleukin 6 (IL-6), drug adverse reaction during the treatment and exacerbations episodes within the next six months. **Results** After treatment, the FEV1, FEV1/FVC, FEV1% of two groups were significantly higher than before treatment ( $P < 0.05$ ), and in the observation group were significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). SGRQ scores, serum levels of MMP-9 and IL-6 of two groups were significantly lower than before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the observation group were significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The differences in the adverse reaction rate of two groups has no significant, the number of acute exacerbation in observation group were significantly lower than

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 庄英鸿(1976—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为呼吸内科。Tel: 13379032753 E-mail: zhuangyinghong\_197603@sina.com

\*通信作者 尚东(1974—),男,博士,副教授,研究方向为呼吸内科。Tel: 17791993879 E-mail: shangdong\_197402@sina.com

that of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Budesonide/formoterol single inhaler combined with tiotropium bromide has remarkable clinical effect in stable COPD, and can effectively improve the pulmonary function, life quality, reduce the number of acute exacerbation, and reduce the serum levels of MMP-9, IL-6.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; budesonide/formoterol single inhaler; tiotropium bromide; matrix metalloproteinases; interleukin

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种可预防和治疗的慢性进行性气流受限的呼吸系统疾病, 近年来其发病率在我国乃至全世界范围内逐年上升, 在我国部分地区其发病率高达 18%<sup>[1]</sup>。据调查显示, 目前 COPD 在全世界致死性病因中位居第四, 而至 2020 年将跃居第三<sup>[2]</sup>。目前临床对于稳定期 COPD 的治疗以药物局部吸入为主, 具有使用方便、刺激小、毒副作用小、患者用药依从性好的优点<sup>[3]</sup>。布地奈德福莫特罗吸入剂和噻托溴铵吸入是目前临床治疗 COPD 的常用药物, 众多研究已表明两者联合应用可显著提高 COPD 的临床疗效, 改善患者的肺功能<sup>[4]</sup>。因此本研究在此基础上进一步观察两者联合应用对 COPD 患者生活质量及相关血清标志物水平的影响, 进而为临床 COPD 治疗方案的选择以及两者联合用药治疗 COPD 的疗效评级提供更丰富的参考资料。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以 2014 年 5 月—2016 年 5 月 2 年中航工业西安医院收治的稳定期 COPD 患者 80 例为研究对象, 所有患者均符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的 COPD 诊治指南中相关诊断标准, 并依据该指南进行严重程度分级。所有患者的气短、咳嗽、咳痰等症状稳定或轻微, 且病情稳定 1 个月以上。排除入组前 2 周内存在创伤及感染史、合并窄角型青光眼、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、结缔组织疾病及其他肺部感染疾病者, 排除合并其他可引起气流受阻因素的患者; 排除存在严重肝肾功能不全及心脑血管疾病者, 排除严重精神障碍、不能配合治疗、影响临床疗效评价的患者; 排除对研究药物过敏者及妊娠和哺乳期妇女。本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。将 80 例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 40 例。观察组中男 26 例, 女 14 例, 年龄 48~76 岁, 平均年龄 (60.5±10.1) 岁, 病程 5~25 年, 平均病程 (11.9±4.2) 年; 中度 31 例, 重度 9 例; 对照组中男 23 例, 女 17 例, 年龄 50~78

岁, 平均年龄 (59.2±9.9) 岁, 病程 4~26 年, 平均病程 (11.3±4.6) 年; 中度 30 例, 重度 10 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

### 1.2 方法

两组患者均首先给予常规治疗, 包括祛痰、平喘、控制性吸氧、抗菌、营养支持、纠正电解质紊乱等。对照组给予布地奈德福莫特罗吸入剂 (瑞典 AstraZeneca AB 生产, 规格 160 μg/4.5 μg, 60 吸/支), 用法用量: 1 吸/次, 2 次/d。观察组在此基础上加用噻托溴铵粉吸入剂 (德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 生产, 规格 18 μg), 用法用量: 1 吸/次, 1 次/d。两组均连续治疗 2 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 肺功能: 采用四川思科达科技有限公司 S-980AIII 肺功能仪检测患者治疗前后的肺功能, 包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量 (FVC)、FEV<sub>1</sub> 占预计值百分比 (FEV<sub>1</sub>%), 并计算 FEV<sub>1</sub>/FVC 的值。(2) 生活质量: 圣·乔治医院呼吸问题调查问卷 (SGRQ) 评价患者治疗前后的生活质量改善情况。该量表共包括呼吸症状、疾病影响、活动能力 3 个部分 50 个项目, 分值 0~100 分, 分值越高表示生活质量越差。(3) 血清相关指标: 分别于治疗前和治疗后采集患者空腹外周静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附法检测患者的血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和白介素-6 (IL-6) 水平。(4) 不良反应: 统计两组治疗期间出现的皮疹、声音嘶哑、头痛、肌肉震颤等不良反应发生情况。(5) 急性加重次数: 治疗结束后两组均定期进行电话随访, 统计治疗后半年内的急性加重次数。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验, 计数资料以百分率表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后肺功能变化

治疗前, 两组的肺功能指标 (FEV<sub>1</sub>、

FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%) 比较, 差异均无统计学意义; 治疗后, 两组的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 均较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的以上指标均显著高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组治疗前后生活质量比较

治疗前, 观察组和对照组的 SGRQ 评分分别为 (49.62±9.86) 分和 (49.11±9.93) 分, 治疗后, 观察组和对照组的 SGRQ 评分分别为 (31.03±7.62) 分和 (40.08±8.32) 分, 两组治疗后的 SGRQ 评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的以上指标显著低

于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 2.3 两组治疗前后血清 MMP-9、IL-6 水平比较

治疗前, 两组的血清 MMP-9、IL-6 水平比较, 差异均无统计学意义; 治疗后, 两组的血清 MMP-9、IL-6 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.4 两组不良反应及急性加重次数比较

两组的总不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义; 治疗结束后半年内, 观察组发生急性加重 1 次及以上的人数显著少于对照组, 且平均急性加重次数亦显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组治疗前后肺功能变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Changes on lung function before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	FEV <sub>1</sub> /L		FEV <sub>1</sub> /FVC/%		FEV <sub>1</sub> %/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	1.18±0.25	1.25±0.21*	50.08±6.59	55.90±6.02*	53.62±6.27	57.93±6.35*
观察	40	1.19±0.28	1.49±0.26*#	50.19±6.82	61.03±7.64*#	53.35±6.11	63.46±6.87*#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后血清 MMP-9、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on serum MMP-9 and IL-6 levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MMP-9/(pg·mL <sup>-1</sup> )		IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	206.18±47.11	170.30±39.65*	48.59±12.57	26.67±8.91*
观察	40	205.61±48.32	149.56±36.55*#	48.33±12.38	18.16±8.55*#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组不良反应及急性加重次数比较

Table 3 Comparison on adverse reactions and exacerbation times between two groups

组别	不良反应/例				不良反应发生率/%	急性加重	
	皮疹	声音嘶哑	头痛	肌肉震颤		发生 1 次及以上/%	平均次数 (次/例)
对照	1	2	1	2	15.0	52.50	1.12±0.26
观察	1	3	1	2	17.5	30.00*	0.72±0.23*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

COPD 的发病机制复杂, 目前临床尚无统一定论, 但多认为与气道炎症反应、气道重塑、氧化和抗氧化失衡、蛋白酶和抗蛋白酶的失衡、自主神经系统紊乱、遗传等关系密切<sup>[5]</sup>。COPD 的病理和生理学改变主要为: 气道和肺实质慢性炎症, 致使黏

液过度分泌, 纤毛运动和排痰功能失调、气流受限、肺气体交换异常、肺动脉高压等, 其中气流受限为标志性改变<sup>[6]</sup>。COPD 虽为慢性疾病, 但极易发生急性加重, 进而显著影响患者疾病的进展和预后。COPD 的最新相关指南中指出, 对于 COPD 的治疗应从两个方向进行, 其一为短期内缓解患者的咳嗽、

咳嗽、胸闷、气短等临床症状，改善患者的运动耐量和生活质量，其二为长期防止患者的疾病的进展，并预防急性加重发生，降低病死率<sup>[7]</sup>，因此联合用药成为达到此治疗目标的首选和必选治疗方案。

布地奈德福莫特罗吸入剂为糖皮质激素布地奈德和长效、速效  $\beta_2$  肾上腺素受体完全激动剂富马酸福莫特罗组成的复方制剂<sup>[8]</sup>。其治疗 COPD 的作用机制为，药物通过雾化吸入后可快速高浓度的到达靶器官，其中布地奈德发挥局部抗炎作用，抑制支气管的上皮细胞增生和基底膜的增厚，抑制免疫反应、降低抗体合成，增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性，抑制过敏介质的释放，进而改善气道的炎症<sup>[9]</sup>；而福莫特罗作用于气管和支气管平滑肌  $\beta_2$  受体，激活腺苷酸环化酶，降低细胞内钙离子浓度，进而直接扩张支气管，改善患者的气流受限状态<sup>[10]</sup>。气道内副交感神经张力增加，诱导气道内受体介导的支气管平滑肌收缩，管腔黏液腺兴奋，纤毛活动减弱<sup>[7]</sup>。噻托溴铵为一种新型的 M 胆碱受体阻断剂，可选择性的长效阻断支气管黏膜和肺组织中的 M1 和 M3 受体，抑制副交感神经的作用，进而扩张支气管，抑制黏液分泌，改善肺通气功能<sup>[11]</sup>。张永庆等<sup>[12]</sup>研究结果显示，布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵可显著改善中重度稳定期 COPD 患者的肺功能，且不增加不良反应，本研究结果同样显示，治疗后两组的 FEV1、FEV1/FVC、FEV1% 均较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ )，且观察组的均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )；两组的总不良反应发生率比较，差异均无统计学意义。同时，本研究再此基础之上还观察了患者生活质量和急性加重次数的发生情况，结果显示，两组治疗后的 SGRQ 评分、急性加重次数均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ )，且观察组的显著低于对照组的 ( $P < 0.05$ )。进一步证明了联合用药治疗稳定期 COPD 的效果要显著优于单用布地奈德福莫特罗粉吸入剂，可有效改善患者的生活质量，降低急性加重发生次数。出现以上结果的原因可能为，布地奈德福莫特罗粉吸入剂中的布地奈德、福莫特罗，以及噻托溴铵的作用靶点均不同，联合用药可发挥协同作用。

MMP-9 在人体肺组织基质降解和重塑中具有重要作用，其可降解肺血管的细胞外基质和基底膜所有蛋白，是肺泡扩张无效，肺组织失去弹性，引起肺气肿发生，同时还参与炎症反应、黏液的分泌

及纤维素的渗出，进而引起气道狭窄和重塑<sup>[13]</sup>。IL-6 是可促进 B 细胞的增殖和分化，为一种重要的炎症因子，与气道的重塑和阻塞密切相关<sup>[14]</sup>。稳定期 COPD 患者血清中 MMP-9 水平、IL-6 水平均与肺损伤严重程度呈显著正相关，可作为预测 COPD 患者病情的有效指标<sup>[15]</sup>。本研究中，治疗后，两组的血清 MMP-9、IL-6 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ )，且观察组的显著低于对照组的 ( $P < 0.05$ )，进而从分子生物水平表明并证实了联合用药的显著临床疗效。

综上所述，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显著，可有效改善患者的肺功能、生活质量，降低急性加重发生次数，且可显著降低患者血清中 MMP-9、IL-6 水平。

#### 参考文献

- [1] Tu Y H. Utility of the CAT in the therapy assessment of COPD exacerbations in China [J]. BMC Pul Med, 2014, 14(1): 1-8. doi: 10.1186/1471-2466-14-42.
- [2] Abramson M J, Perret J L, Dharmage S C, et al. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach [J]. Int J Copd, 2014, 9(default): 945-962. doi: 10.2147/COPD.S46761. eCollection 2014.
- [3] Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression [J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(3): 336-349. doi: 10.1111/ijcp.12522. Epub 2014 Oct 31.
- [4] 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. doi:10.7507/1672-2531.20160051.
- [5] 刘娅钦, 马丽, 刘琳. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1113-1117. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2016.06.042.
- [6] 孙沛, 丁毅鹏. 慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展 [J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1324-1327. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.09.0475.
- [7] 赵子文, 李晓岩. 慢性阻塞性肺疾病药物治疗新进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 10-13. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.01.005.
- [8] Won K S, Kook R C, Jin K Y, et al. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Resp Res, 2016, 17(1): 63. doi: 10.1186/s12931-016-0380-1.

- [9] Davis J R, Kern D M, Williams S A, et al. Health care utilization and costs after initiating budesonide/formoterol combination or fluticasone/salmeterol combination among COPD patients new to ICS/LABA treatment.[J]. *J Man Care Pharm Jmcp*, 2016, 22(4): 1-12. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.293.
- [10] Martinez F J, Rabe K F, Ferguson G T, et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD [J]. *Chest*, 2017, 151(2): 340-357. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.028.
- [11] 姬峰, 韩智国, 闫金波, 等. 噻托溴铵治疗稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病的效果观察 [J]. *山东医药*, 2014, 54(29): 15-17. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2014.29.006.
- [12] 张永庆, 苗毅, 尚立群, 等. 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗中重度慢阻肺稳定期疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(4): 494-495. doi:10.3969/j.issn.1000-7377.2016.04.054.
- [13] 丛金鹏, 郝文嘉, 于文成. MMP-9 与 TIMP-1 及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2015, 51(2): 241-243. doi:10.13361/j.qdyxy.201502040.
- [14] 唐华林, 刘建红. COPD 患者病情变化与瘦素及 IL-6 水平的相关性研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(14): 2524-2526. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2015.14.011.
- [15] 李红建, 王波, 张安珍, 等. COPD 稳定期患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平与 BODE 指数的相关性研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(16): 1221-1224. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.16.005.