

沙美特罗替卡松粉联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果

李晓苏, 唐学义*

河南省人民医院 呼吸与危重症医学科, 郑州大学人民医院, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探究沙美特罗替卡松粉吸入剂联合噻托溴铵吸入剂在慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期治疗中的应用价值。**方法** 将240例在河南省人民医院呼吸与危重症医学科治疗的COPD急性加重期患者作为研究对象, 随机分成对照组和观察组, 对照组采用以噻托溴铵吸入剂为主的基础治疗, 观察组采用噻托溴铵吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗, 比较两组人员的治疗效果、肺功能指标以及炎症因子水平。**结果** 与治疗前比较, 治疗14 d后, 对照组与观察组的用力肺活量 (FVC)、第1秒用力呼气量 (FEV1)、最大呼气流量 (PEF)、第1秒用力呼气量占预计值的百分比 (FEV1%) 及每分钟最大通气量 (MVV) 均显著升高, 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后对照组、观察组氧分压 (PaO_2)、氧饱和度 (SaO_2) 均显著升高, 而二氧化碳分压 (PaCO_2) 均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗14 d后, 观察组 SaO_2 和 PaO_2 显著高于对照组, 而 PaCO_2 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗14 d后, 对照组与观察组的气管壁厚度 (WT)、器官壁总面积 (WA)、管壁厚度/外径 (T/D) 均显著降低, 官腔面积 (AI) 水平显著升高, 且观察组均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。对照组与观察组的血清降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6)、C反应蛋白 (CRP) 水平均显著降低, 可溶性肿瘤坏死因子受体 (sTNF-R) 水平显著升高, 且观察组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。对照组与观察组的圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分均显著降低, 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松能够明显改善 COPD 急性加重期患者的肺功能、减轻炎症反应、提高生活质量。

关键词: 噻托溴铵; 沙美特罗替卡松; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R969, R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 02-0308-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.025

Effect of tiotropium joint salmeterol fluticasone for Inhalation in treatment of acute exacerbation of COPD

LI Xiaosu, TANG Xueyi

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital; People's Hospital of Henan University; Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To explore the value of tiotropium joint salmeterol fluticasone for Inhalation in the treatment of acute exacerbation of COPD. **Methods** 240 patients with acute exacerbation of COPD treated in Henan People's Hospital were randomly divided into A group and B group. Group A received basic treatment mainly with tiotropium bromide inhalation, while B group was treated with tiotropium joint salmeterol fluticasone for Inhalation. The therapeutic effects, pulmonary function and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After 14 days of treatment, FVC, FEV1, PEF, FEV1% and MVV of the observation and control group were significantly higher than before treatment, and the index of control group were significantly higher than observation group ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, PaO_2 and SaO_2 of the observation and control group were significantly higher than before treatment, PaCO_2 was significantly lower, and the index of control group were significantly higher than observation group ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, the thickness of trachea wall (WT), the total area of organ wall (WA) and the thickness / outer diameter of tube wall (T/D) of the observation and control group were significantly lower than before treatment, and the index of control group were significantly higher than observation group ($P < 0.05$), the level of lumen area (AI) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of procalcitonin (PCT),

收稿日期: 2019-09-03

第一作者: 李晓苏(1980—), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病和肺癌方面。

*通信作者: 唐学义(1965—), 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病和肺癌方面。

interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the control and observation group were lower than those before treatment, and the levels of soluble tumor necrosis factor receptor (st NFR) were higher than those before treatment, the index in observation group was better than control group ($P < 0.05$). The SGRQ score of the control and observation group was lower than those before treatment, SGRQ score of observation group was lower than that of control group, the difference was significant ($P < 0.05$).

Conclusion Tiotropium bromide combined with salmeterol/fluticasone can obviously improve the lung function, relieve the inflammatory response and the quality of life in the patients with acute exacerbation of COPD, and it has a good effect.

Key words: tiotropium bromide; salmeterol fluticasone; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是我国最为常见的疾病之一^[1],患者多在急性加重期来院治疗。COPD患者长期的呼吸道上皮细胞损伤、纤毛运动减少、黏液分泌增多等病理变化,最终造成呼吸道黏膜的解剖结构的变化,患者在一定诱因下可出现急性加重。急性加重期的COPD患者很多合并气道感染^[2],严重者出现呼吸衰竭、甚至出现全身炎症反应^[3]。COPD的常规治疗包括吸氧、抗感染、止咳、祛痰等。噻托溴铵等支气管扩张剂是临床上最常用于控制和减轻恶化的基础用药。而糖皮质激素对重度COPD具有良好的治疗效果。联合使用这两种药物可以明显改善COPD稳定期患者的肺功能^[4],本次研究采用沙美特罗替卡松粉吸入剂联合噻托溴铵吸入剂治疗

COPD急性加重期患者,取得了一定的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2016年12月在河南省人民医院接受治疗的COPD急性加重期患者240例纳入研究对象。纳入标准:(1)符合我国COPD防治指南中急性加重期的诊断;(2)1s用力呼气容积(FEV₁)<预计值的50%;(3)近3个月内未发生急性呼吸系统感染;(4)所有患者均知情同意。排除标准:(1)合并支气管哮喘者;(2)严重心脑血管疾病者;(3)有肺结核、肺癌等其他严重呼吸系统疾病史者;(4)合并青光眼、严重前列腺增生者。本次研究经医学伦理委员会通过。两组患者的一般资料的对比无明显差异,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/年	严重程度/例	
		男	女			严重	非常严重
对照	120	74	46	57.57±12.73	7.82±4.49	113	7
观察	120	76	44	55.92±11.82	7.69±5.20	116	4

1.2 方法

对照组采用常规COPD治疗,包括低流量吸氧、镇咳祛痰、抗感染等,使用噻托溴铵吸入剂(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号H20060454,规格18 μg,批号20150413),1粒/次,1次/d。观察组在对照组的基础上给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国葛兰素史克公司,批准文号H20150324,规格为沙美特罗50 μg/丙酸氟替卡松500 μg,批号20150825),500 μg/次,2次/d。两组患者的治疗疗程均为14 d。

1.3 观察指标和评定标准

1.3.1 肺功能和血气分析 治疗14 d后,比较两组人员的肺功能和血气分析结果:治疗前后,利用MIR Spiro lab III肺功能仪(上海圣寿医疗器械有限公司)对用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气

量(FEV₁)、最大呼气流量(PEF)、第1秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV₁%)及每分钟最大通气量(MVV)等肺功能指标进行检测;采用雅培i-STAT300血气分析仪(上海涵飞医疗器械有限公司)对氧分压(PaO₂)、氧饱和度(SaO₂)及二氧化碳分压(PaCO₂)等血气指标进行检测。

1.3.2 小气道壁参数 根据CT影像计算右肺上叶尖段支气管壁的小气道壁参数,包括:气管壁厚度(WT)、器官壁总面积(WA)、管壁厚度/外径(T/D)和官腔面积(AI)。

1.3.3 炎症因子水平 抽取患者清晨空腹状态下肘静脉血3 mL检测炎症因子水平,包括:降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性肿瘤坏死因子受体(sT-NFR)、C反应蛋白(CRP)的血清浓度。

1.3.4 生活质量进行评分 采用圣乔治呼吸问

卷(St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)对患者的生活质量进行评分,满分100分,分值越高表明疾病对患者的生活影响越大^[5]。

1.4 统计学处理

本临床统计所获得的数据结果采用SPSS 18.0的统计软件进行统计处理,计数资料采用 χ^2 检验,各计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组肺功能比较

与治疗前比较,治疗后对照组与观察组FVC、

FEV1、PEF%、FEV1%和MVV%均显著升高($P < 0.05$);治疗14 d后,观察组的FVC、FEV1、PEF%、FEV1%和MVV%均高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组血气指标比较

与治疗前比较,治疗后对照组与观察组PaO₂、SaO₂均显著升高,而PaCO₂均显著下降($P < 0.05$);治疗14 d后,观察组PaO₂和SaO₂均明显高于对照组,而PaCO₂明显低于对照组,差异显著($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lung function between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时段	FVC/L	FEV1/L	PEF/%	FEV1/%	MVV/%
对照	120	治疗前	2.12±0.33	0.89±0.28	31.16±9.85	36.52±8.54	35.15±9.34
		治疗后	2.31±0.49*	1.06±0.36*	37.97±11.10*	43.83±9.89*	43.38±11.47*
观察	120	治疗前	2.14±0.35	0.91±0.29	32.05±9.92	37.63±8.85	36.03±9.81
		治疗后	2.47±0.62**	1.31±0.46**	44.18±10.48**	50.74±12.22**	49.83±10.36**

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 两组血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时段	PaO ₂ /kPa	SaO ₂ /%	PaCO ₂ /kPa
对照	120	治疗前	7.83±2.35	82.38±3.39	6.15±0.73
		治疗后	8.25±2.73*	88.27±4.62*	5.87±0.91*
观察	120	治疗前	7.86±2.24	82.47±3.49	6.73±0.71
		治疗后	8.98±2.65*	93.13±5.73**	5.83±0.83**

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

2.3 两组支气管壁参数比较

与治疗前比较,治疗后,对照组与观察组WT、WA、T/D均显著降低($P < 0.05$),AI水平显著降低($P < 0.05$);治疗14 d后,观察组WT、WA、T/D均

明显低于对照组,AI水平明显高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组炎症水平比较

与治疗前比较,治疗后对照组与观察组PCT、IL-6和CRP的血清浓度显著降低($P < 0.05$),sT-NFR血清水平显著升高($P < 0.05$);治疗14 d后,观察组PCT、IL-6和CRP的血清浓度均低于对照组,观察组的sT-NFR血清水平高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$),见表5。

2.5 两组SGRQ和BORQ评分的比较

与治疗前比较,治疗后对照组与观察组SGRQ评分均显著降低($P < 0.05$);治疗14 d后,观察组的SGRQ评分均低于对照组,差异显著($P < 0.05$),见表6。

表4 两组气道参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on airway parameters between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时段	WT/mm	WA/mm ²	AI/mm	T/D
对照	120	治疗前	1.63±0.25	7.26±0.84	11.47±1.35	0.51±0.17
		治疗后	1.42±0.18*	6.13±0.79*	14.68±1.86*	0.43±0.06*
观察	120	治疗前	1.65±0.27	7.31±0.91	11.52±1.16	0.50±0.13
		治疗后	0.88±0.07**	4.75±0.62**	16.04±1.97**	0.31±0.03**

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5 两组炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on inflammatory factors between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时段	PCT/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	sT-NFR/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	120	治疗前	0.18 $\pm$ 0.08	2.84 $\pm$ 0.46	21.34 $\pm$ 3.18	48.71 $\pm$ 5.82
		治疗后	0.12 $\pm$ 0.02*	3.05 $\pm$ 0.53*	16.79 $\pm$ 2.06*	40.21 $\pm$ 4.56*
观察	120	治疗前	0.17 $\pm$ 0.08	2.87 $\pm$ 0.52	21.15 $\pm$ 2.98	49.19 $\pm$ 5.94
		治疗后	0.07 $\pm$ 0.01**	4.19 $\pm$ 0.32**	11.35 $\pm$ 1.89**	28.42 $\pm$ 3.03**

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6 两组SGRQ评分的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 6 Comparison on SGRQ score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时段	SGRQ 评分
对照	120	治疗前	52.36 $\pm$ 6.15
		治疗后	41.67 $\pm$ 4.50*
观察	120	治疗前	50.87 $\pm$ 5.54
		治疗后	30.74 $\pm$ 3.68**

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

3 讨论

COPD是以阻塞性气流受限为特点的疾病,一般由慢性支气管炎、肺气肿等发展而来^[6]。COPD在急性加重期可能出现呼吸衰竭,甚至影响心功能,致残率和死亡率较高^[7]。COPD的发病人群多为老年人,免疫力差,在受到一定的刺激后可能伴发感染,迅速进入急性加重期^[8]。相关研究显示,联合不同机制的支气管扩张剂可以在不增加不良反应的情况下,产生不同药物效用叠加的效果^[9]。COPD在急性加重期由于感染等因素引起的炎症反应使支气管壁增厚、管腔变窄,而阻塞性呼气困难为COPD的特点,降低支气管壁厚度、增大管腔直径就能够改善患者的肺功能。支气管扩张剂是COPD治疗的基础。噻托溴铵和沙美特罗替卡松分别通过选择性结合胆碱受体和激动气道平滑肌 β_2 受体的机制扩张支气管,此外后者的激素作用使其成为严重COPD治疗的良药。本次研究在治疗14 d后比较两组人员的气道壁参数,观察组患者的WT、WA、T/D均低于对照组,观察组患者的AI水平明显高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$);可以看出联合噻托溴铵吸入剂和沙美特罗替卡松粉吸入剂能够减轻患者支气管阻塞情况。

临床研究发现认为,联合使用噻托溴铵吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂在改善患者呼吸功

能、运动耐量方面具有不错的效果^[10]。本次研究对两组患者的肺功能和血气分析进行了比较,在治疗14 d后,观察组的FVC、FEV1、PEF%、FEV1%和MVV%均高于对照组,观察组的SaO₂和PaCO₂高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$);可以看出在COPD急性加重期采用联合这两种药物的治疗可以明显改善患者的肺功能和血气情况。COPD患者的发病与气道的通气水平具有直接关系,国内类似的研究结果显示:实验组小气道功能参数25%用力呼气流速(FEF25)、最大中期呼气流速(FEF25-75)、75%用力呼气流速(FEF75)水平均显著高于对照组患者^[11],本次研究与之相符合。

COPD急性加重期呼吸道在刺激下可加速气道重塑。沙美特罗除了支气管扩张作用外,还具有减少中性粒细胞活化及炎症因子释放、抗炎的作用^[12]。丙酸氟替卡松是糖皮质激素类药,在炎症反应的各阶段均有一定的抑制作用,并且局部抗炎作用明显^[13]。PTC、IL-6、CRP在COPD急性加重期的炎症监测中较为常用^[14]。sTNFR具有拮抗TNF- α 的作用,在急性感染时一般呈低水平,当感染减轻时逐渐恢复正常水平。本次研究治疗14 d后,观察组患者的PCT、IL-6和CRP的血清浓度均低于对照组,观察组的sTNFR血清水平高于对照组,差异均呈显著性($P < 0.05$);这提示联合应用这两种药物可以明显降低COPD急性加重期患者的炎症反应。

COPD急性加重期患者由于呼吸功能严重下降,生活质量会大幅度下降^[15]。SGRQ评分是常用于评价呼吸系统疾病患者生活质量的问卷,分值的高低反应了疾病对生活的影响程度。治疗14 d后观察组的SGRQ评分均低于对照组,差异呈显著性($P < 0.05$);这反映出联合两种药物治疗COPD急性加重期能够明显改善患者的生活质量。

综上所述,噻托溴铵联合沙美特罗替卡松在COPD急性加重期的治疗中能够明显改善患者的肺功能、减轻炎症反应,并提高生活质量。

参考文献

- [1] 朱萍, 刘云杰, 倪晓辉, 等. 噻托溴铵联合舒利迭对COPD急性发作期患者血清炎症因子及血气指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(17): 1943-1946.
- [2] 杨兰. 布地奈德和沙丁胺醇联合雾化吸入治疗COPD急性发作期患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 160-161.
- [3] 张金凤. 联合吸入沙美特罗替卡松及噻托溴铵对COPD患者肺功能的改善作用[J]. 河南医学研究, 2016, 25(7): 1311-1312.
- [4] 庄英鸿, 尚东, 巫瑞. 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[J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1626-1630.
- [5] 王丽东, 周军, 鲁菲菲, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的综合评估及其生活质量分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(6): 416-419.
- [6] 佟玉峰, 刘文曲, 周青青. 160例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原菌分布及耐药分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2400-2402.
- [7] 常艳, 王英, 刘洁. COPD合并呼吸衰竭呼吸机治疗的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(4): 331-332, 334.
- [8] 张晓霞, 艾克柏尔·阿布都热合曼. COPD合并症对COPD急性加重期的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(18): 2810-2813, 2816.
- [9] 黄晓梅, 贺云鹏, 许元文. 慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征和COPD患者临床特征的差异性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15): 2491-2494.
- [10] 郁震, 曹娟, 王红梅, 等. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对慢阻肺急性加重期患者免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 795-798.
- [11] 向敏. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松吸入对中重度稳定期COPD患者气道功能和气道炎症的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2814-2817.
- [12] 张宇虹, 任疆. 沙美特罗替卡松吸入对哮喘患者血清炎症介质水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 551-553.
- [13] 张瑞, 陈亚飞, 王志新, 等. 丙酸氟替卡松对稳定期COPD患者肺功能、炎症因子和内皮功能的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 967-970.
- [14] 王新杰. COPD急性加重期和稳定期患者的肺功能评估及其与血清促炎因子、趋化因子的相关性[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2629-2632.
- [15] 宋秀婧, 王慧敏. 影响COPD生活质量相关因素的研究[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(3): 508-509.