

# 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年重度COPD的临床观察

康剑云\*, 曹保森, 张学林, 王小强(河北北方学院附属第二医院呼吸内科, 河北 张家口 075100)

中图分类号 R714.253 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2830-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.27

**摘要** 目的: 观察噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效及安全性。方法: 选取2013年5月—2015年5月我院收治的老年重度COPD患者共90例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各45例。对照组患者给予沙美特罗替卡松气雾剂1揿/次, bid; 观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂18  $\mu\text{g}$ , qd。两组患者均治疗8周。观察两组患者近期疗效及治疗前后呼吸困难评分、肺部通气功能指标[用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1占预计值百分比(FEV1%) ]、血气分析指标{氧分压 $p(\text{O}_2)$ 、二氧化碳分压 $p(\text{CO}_2)$  }、Spitzer生活质量指数表(QLI)评分, 比较两组患者再住院次数及不良反应发生情况。结果: 观察组患者近期治疗总有效率为97.78%, 显著高于对照组的80.00%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组患者呼吸困难评分、肺部通气功能指标、血气分析指标、QLI评分比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者呼吸困难评分、 $p(\text{CO}_2)$ 水平显著降低, 肺部通气功能指标、 $p(\text{O}_2)$ 水平、QLI评分显著升高, 且观察组患者显著优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者再住院次数显著少于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 噻托溴铵辅助沙美特罗替卡松治疗老年重度COPD疗效显著, 可有效缓解患者呼吸困难症状, 改善肺部通气功能, 提高日常生活质量, 降低再次住院风险, 且未增加不良反应发生率。

**关键词** 噻托溴铵; 沙美特罗替卡松; 老年; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效; 安全性

## Clinical Observation of Tiotropium Bromide Combined with Salmeterol Fluticasone Aerosol in the Treatment of Elderly Severe COPD

KANG Jianyun, CAO Baosen, ZHANG Xuelin, WANG Xiaoqiang (Dept. of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of tiotropium bromide combined with Salmeterol fluticasone aerosol in the treatment of severe COPD in elderly patients. METHODS: A total of 90 elderly patients with severe COPD selected from May 2013 to May 2015 in our hospital as research objects were divided into control group and observation group according to random number table, with 45 cases in each group. Control group was given Salmeterol xinafonate and fluticasone propionate aerosol 1 press/time, bid; observation group was additionally given Tiotropium bromide powder for inhalation 18  $\mu\text{g}$ , qd, on the basis of control group. Both groups were treated for 8 weeks. The short-term clinical efficacy, dyspnea score, pulmonary ventilation function indexes [FVC, EFV1, EFV1%], blood gas analysis indexes [ $p(\text{O}_2)$ ,  $p(\text{CO}_2)$ ] and QLI score before and after treatment were observed in 2 groups. The re-hospitalization time and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate of short-term treatment in observation group was 97.78%, which was significantly higher than 80.00% of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in dyspnea scores, pulmonary ventilation function indexes, blood gas analysis indexes or QLI scores between 2 groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, dyspnea scores and  $p(\text{CO}_2)$  of 2 groups were decreased significantly, while pulmonary ventilation function indexes,  $p$

- 观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 974-975.
- [7] 闫丽, 刘金阳. 中西医结合治疗颅脑外伤综合征63例临床观察及对脑血流的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(4): 20-21.
- [8] 封林森, 马建华, 印佳, 等. 早期高压氧联合依达拉奉治疗对重型颅脑损伤患者IL-6及TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(1): 70-71.
- [9] 戴纯刚. 中西医结合治疗急性颅脑外伤患者的临床对照研究[J]. 世界临床医学, 2015, 9(9): 14-16.
- [10] 柴少敏, 章绮红. 早期护理干预联合中医治疗对重度颅脑外伤神经功能恢复的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 18(1): 173-175.
- [11] 张晓峰. 活血散瘀汤联合西药对颅脑外伤患者预后的影响[J]. 陕西中医, 2014, 23(2): 155-156.
- [12] 庞亚平. 复方麝香注射液用于重型颅脑损伤80例的疗效观察及护理[J]. 中国药业, 2014, 23(10): 81-82.
- [13] 邢鸣, 魏民, 张鹏. 依达拉奉联合尼莫地平治疗颅脑外伤的效果观察[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 17(6): 468-470.

\* 副主任医师, 硕士。研究方向: 呼吸内科学。电话: 0313-3042280。E-mail: kkejiamym@sina.com

(收稿日期: 2016-09-12 修回日期: 2016-11-07)  
(编辑: 晏妮)

(O<sub>2</sub>) and QLI scores were increased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The re-hospitalization time of observation group was significantly less than that of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Tiotropium bromide assisted with Salmeterol fluticasone aerosol show significant therapeutic efficacy for elderly severe COPD, and effectively relieve dyspnea symptom, improve pulmonary ventilation function and quality of daily life, reduce the re-hospitalization risk and do not increase the incidence of ADR.

**KEYWORDS** Tiotropium bromide; Salmeterol fluticasone; Elderly; COPD; Therapeutic efficacy; Safety

我国因慢性阻塞性肺疾病(COPD)死亡患者仅次于癌症及心血管系统疾病,居于第3位<sup>[1]</sup>。老年重度COPD患者因机体免疫功能下降,更易受病原菌侵袭感染,急性发作风险显著上升,可在短时间内出现呼吸衰竭,临床致死、致残率极高<sup>[2]</sup>。目前临床对于COPD患者推荐采用糖皮质激素联合 $\beta$ 受体激动药方案,但有研究显示,该方案对于老年重度COPD患者治疗效果欠佳,难以控制病情进展<sup>[3]</sup>。近年来,以噻托溴铵为代表的选择性胆碱能受体拮抗药开始被广泛应用于COPD临床治疗,但有关其与糖皮质激素+ $\beta$ 受体激动药联合应用的相关报道较少。故本研究观察了噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年重度COPD的临床疗效及安全性,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)》COPD诊断标准<sup>[4]</sup>者;②第1秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)为30%~50%,FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)<70%,且支气管舒张试验为阴性;③年龄≥60岁。

排除标准:①合并支气管哮喘、支气管扩张、睡眠呼吸暂停综合征、肺结核及肺癌者;②变应性鼻炎者;③入组前4周内严重感染及应用糖皮质激素者;④严重内分泌系统疾病未有效控制者;⑤青光眼、前列腺增生及膀胱梗阻者;⑥合并呼吸衰竭需给予机械通气者;⑦对本研究药物过敏者。

### 1.2 研究对象

选取我院2013年5月—2015年5月收治的老年重度COPD患者90例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。其中,对照组患者男性26例,女性19例;年龄61~78岁,平均年龄(69.32±5.64)岁;病程4~38年,平均病程(12.64±2.97)年;病情严重程度分级:C级28例,D级17例。观察组患者男性29例,女性16例;年龄61~80岁,平均年龄(69.41±5.67)岁;病程5~36年,平均病程(12.72±3.02)年;病情严重程度:C级30例,D级15例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,且患者及家属知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

所有患者入院后均给予静卧、祛痰、止咳、平喘、抗

感染及吸氧及等对症治疗。对照组患者采用沙美特罗替卡松气雾剂(GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd,注册证号:H20140403,规格:25 μg/50 μg/揆)1揆/次,bid;观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂(德国Boehringer Ingelheim International GmbH,注册证号:H20140933,规格:18 μg)18 μg,qd。两组患者均治疗8周。

### 1.4 观察指标

①观察两组患者近期临床疗效。临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>——显效:治疗后呼吸道症状体征显著减轻或消失,FEV<sub>1</sub>%≥80%;有效:治疗后呼吸道症状体征有所减轻,FEV<sub>1</sub>%为50%~79%;无效:治疗后呼吸道症状体征未见减轻或加重,FEV<sub>1</sub>%≤50%。治疗总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。②两组患者治疗前后采用中华医学会呼吸病学分会呼吸困难量表<sup>[6]</sup>进行呼吸困难症状评分。评分越低,效果越好。③观察两组患者治疗前后肺通气功能指标,包括用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>及FEV<sub>1</sub>%。④观察两组患者治疗前后血气分析指标,包括氧分压[p(O<sub>2</sub>)],二氧化碳分压[p(CO<sub>2</sub>)]。⑤观察两组患者治疗前后Spitzer生活质量指数量表(QLI)评分。⑥随访12个月,记录患者因COPD急性发作再次住院例数。⑦观察两组患者不良反应发生情况,包括皮肤瘙痒、面部潮红、便秘及口干等。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者近期总有效率为97.78%,显著高于对照组的80.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较

Tab 1 Comparison of short-term efficacies between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	45	13	23	9	80.00
观察组	45	20	24	1	97.78*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后呼吸困难评分比较

治疗前,两组患者呼吸困难评分比较,差异无统计

学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者呼吸困难评分均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后呼吸困难评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)  
Tab 2 Comparison of dyspnea scores between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	45	3.14±0.51	1.83±0.35*
观察组	45	3.20±0.54	1.06±0.21**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后肺通气功能指标比较

治疗前,两组患者肺通气功能指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者FVC、FEV1、FEV1%水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后肺通气功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab 3 Comparison of pulmonary ventilation function indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	FVC,L		FEV1,L		FEV1%,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	2.63±0.64	3.14±0.81*	1.32±0.31	1.96±0.59*	44.19±10.26	65.15±12.08*
观察组	45	2.58±0.61	3.55±0.98**	1.37±0.34	2.42±0.77**	44.30±10.34	72.96±15.51**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后血气分析指标比较

治疗前,两组患者血气分析指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 $p(O_2)$ 显著升高, $p(CO_2)$ 显著降低,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4(1 mmHg=0.133 kPa)。

表4 两组患者治疗前后血气分析指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)

Tab 4 Comparison of blood gas analysis indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)

组别	n	$p(O_2)$		$p(CO_2)$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	5.41±1.06	7.02±1.54*	6.84±1.71	4.97±1.28*
观察组	45	5.35±1.03	7.75±1.86**	6.89±1.74	4.21±1.05**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.5 两组患者治疗前后QLI评分比较

治疗前,两组患者QLI评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者QLI评分显著升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表5。

### 2.6 两组患者随访再住院次数比较

对照组患者平均再住院次数为(1.95±0.48)次,显著高于观察组的(1.17±0.31)次,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表5 两组患者治疗前后QLI评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 5 Comparison of QLI scores between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	45	5.61±1.09	7.13±1.33*
观察组	45	5.70±1.14	8.46±1.70**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.7 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups

组别	n	皮肤瘙痒,例	面部潮红,例	便秘,例	口干,例	不良反应发生率,%
对照组	45	1	1	1	2	11.11
观察组	45	0	1	2	4	15.56

## 3 讨论

COPD属于呼吸系统慢性炎症性疾病之一,主要由多种炎症细胞广泛浸润呼吸道、肺实质及血管导致,而炎症细胞释放大量的炎性介质被认为是诱发气道壁及肺组织损伤的关键机制;流行病学研究显示,全球范围内COPD患者总数已接近6.2亿人,其中60岁以上人群的患病率约为15%~18%,每年我国因该病死亡人数可达130万<sup>[9]</sup>;如何有效缓解COPD患者临床症状体征,改善肺部功能及提高生活质量已越来越受到人们的关注。

目前,糖皮质激素+长效 $\beta_2$ 受体激动药联合吸入方案被临床研究证实在控制COPD症状体征,改善患者生活质量方面效果确切<sup>[6]</sup>。本研究采用的沙美特罗替卡松气雾剂属于糖皮质激素与选择性 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药复合制剂,其中糖皮质激素吸入可直接作用于气道肺组织,通过抑制呼吸道、肺实质及血管炎症细胞浸润损伤,发挥高效抗炎作用,从而避免急性发作出现;同时,糖皮质激素可以上调肺细胞膜、呼吸道黏膜 $\beta_2$ 受体表达水平及活性,提高 $\beta_2$ 受体激动药的药物敏感性<sup>[7]</sup>。此外,相较于传统口服及静脉全身用药,糖皮质激素吸入还能够显著降低相关毒副作用发生率<sup>[8]</sup>。 $\beta_2$ 受体激动药则能够与气道平滑肌、肥大细胞表面 $\beta_2$ 受体紧密结合,在抑制炎症细胞脱颗粒现象及炎性介质释放的同时,有效舒张气道平滑肌,加快气道纤毛摆动,对于进一步缓解呼吸道症状,提高生活质量具有重要意义<sup>[9-10]</sup>。但近年来有报道<sup>[11]</sup>显示,糖皮质激素联合 $\beta_2$ 受体激动药用于重度COPD治疗总体有效率不足70%,难以有效控制病情急性发作。

噻托溴铵是一种新型选择性胆碱能受体拮抗药,具有选择性高、作用时间长(>24 h)及夜间支气管收缩症状改善效果佳等优势。已有研究显示,噻托溴铵用于COPD临床治疗主要机制包括<sup>[12-13]</sup>:(1)通过选择性结合气道M<sub>1</sub>和M<sub>3</sub>胆碱能受体,一方面有效舒张痉挛支气管

平滑肌,另一方面则对胆碱能神经支配相关腺体及细胞黏液分泌功能进行抑制,进而协同发挥肺部通气功能改善作用;(2)下调上皮细胞释放的5-羟-24-烯酸水平,抑制气道炎性介质释放;(3)胆碱能受体拮抗药长期应用后无受体敏感性降低现象出现,与 $\beta$ 受体激动药联合应用可在全面舒张大小气道的同时,有效延长 $\beta$ 受体敏感时间,在缓解症状体征,改善生活质量方面具有明显协同作用<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者近期治疗总有效率显著高于对照组,观察组患者治疗后呼吸困难评分、肺部通气功能指标和血气分析指标均显著优于对照组,提示选择性胆碱能受体拮抗药辅助治疗老年重度 COPD 在缓解临床症状体征、降低呼吸困难程度,改善肺部功能及机体缺氧状态方面优势明显;观察组患者治疗后 QLI 评分显著高于对照组,再住院次数显著低于对照组,证实噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年重度 COPD 有助于降低患者远期再住院率,提高日常生活质量。

综上所述,噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年重度 COPD 近期疗效显著,可有效缓解患者呼吸困难症状,改善肺部通气功能,提高日常生活质量,降低再次住院风险,且未增加不良反应发生率。但由于入选样本量少,随访时间短及单中心等因素的制约,所得结论还有待更大规模的随机对照研究加以证实。

#### 参考文献

[1] 吴海洪,高芳蝶,詹洁坚,等. 噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(6):412-414.

[2] 卢艳萍,张天翼. 异丙托溴铵联合沙丁胺醇雾化吸入治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的疗效及安全性[J]. 中国基层医药,2012,19(18):2765-2767.

[3] Romme EA, Smeenk FW, Rutten EP, *et al.* Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(4): 397-410.

[4] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007年修订版[J]. 中华结核与呼吸杂志,2007,30(1):199-233.

[5] 卫生部. 慢性阻塞性肺病诊疗规范:2011年版[J]. 全科医学临床与教育,2012,10(5):364-366.

[6] Matera MG, Calzetta L, Cazzola M.  $\beta$ -Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives[J]. *Drugs*, 2013, 73(15): 1653-1663.

[7] Magnussen H, Watz H, Kirsten A, *et al.* Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale[J]. *Respir Med*, 2014, 108(4): 593-599.

[8] 翟见喜. 吸入噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及生活质量的影响[J]. 社区医学杂志,2014,13(4):17-18.

[9] 王淑玲,刘向群,张杰,等. 噻托溴铵和沙美特罗/氟替卡松及二者联合吸入治疗慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 国际呼吸杂志,2013,33(1):1-5.

[10] 李光才,何媛. 噻托溴铵联合沙美特罗丙酸氟替卡松治疗稳定期 COPD 的临床效果[J]. 临床肺科杂志,2015,20(1):80-83.

[11] 周新锋,夏晓东. 沙美特罗替卡松气雾剂联合噻托溴铵对稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 中国现代医生,2015,53(23):28-30.

[12] Jones PW, Singh D, Bateman ED, *et al.* Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 830-836.

[13] Singh D, Magnussen H, Kirsten A, *et al.* A randomized, placebo and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(3): 248-253.

[14] Lasseter K, Dilzer S, Jansat JM, *et al.* Safety and pharmacokinetics of multiple doses of aclidinium bromide administered twice daily in healthy volunteers[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(2): 193-199.

(收稿日期:2016-07-25 修回日期:2017-03-18)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅