

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.009

噻托溴铵吸入联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺气肿临 50 例*

李杰梅¹, 景裴¹, 宁艳硕¹, 马小莹¹, 房欣²

(1. 河北省衡水市哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000; 2. 河北省新乐市医院, 河北 石家庄 050700)

摘要:目的 观察噻托溴铵粉雾剂联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效。方法 选择医院 2016 年 3 月至 2017 年 5 月收治的慢性阻塞性肺气肿患者 100 例, 随机分为观察组和对照组, 各 50 例。对照组患者给予噻托溴铵粉雾剂治疗, 观察组患者在此基础上加用糖皮质激素治疗, 疗程均为 2 个月。结果 治疗后, 两组患者的肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼吸容积(FEV₁)、FEV₁/FVC 及最大通气量(MVV)]均明显升高($P < 0.05$), 且观察组患者升高更显著($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的血氧分压(PaO₂)明显升高, 血二氧化碳分压(PaCO₂)明显降低, 6 min 步行距离(6MWD)明显增大, 且观察组改善更显著($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 阳性率为 16.00%, 明显低于对照组患者的 62.00% ($P < 0.05$); 观察组总有效率为 94.00%, 明显高于对照组的 74.00% ($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率为 8.00%, 明显低于对照组的 24.00% ($P < 0.05$)。结论 噻托溴铵粉雾剂联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺气肿可明显改善患者的肺功能指标、血气指标, 抑制气道重塑, 减少不良反应, 提高疗效、运动耐量及生活质量。

关键词: 噻托溴铵粉雾剂; 糖皮质激素; 慢性阻塞性肺气肿; 疗效

中图分类号: R969.4; R974

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)10-0029-03

Clinical Effect of Tiotropium Bromide Powder for Inhalation Combined with Glucocorticoid for Treating Chronic Obstructive Emphysema in 50 Cases

Li Jiemei¹, Jing Pei¹, Ning Yanshuo¹, Ma Xiaoying¹, Fang Xin²

(1. Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. Xinle City Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050700)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tiotropium Bromide Powder for Inhalation combined with glucocorticoid in the treatment of chronic obstructive emphysema. **Methods** Totally 100 patients with chronic obstructive emphysema admitted to our hospital from March 2016 to May 2017 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with Tiotropium Bromide Powder for Inhalation, on this basis, the observation group was treated with glucocorticoids. The course of treatment was 2 months. **Results** After treatment, the pulmonary function indexes[FVC, FEV₁, FEV₁/FVC and MVV] in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the increase in the observation group was more significant ($P < 0.05$). After treatment, in the two groups, the PaO₂ was significantly increased, the PaCO₂ was significantly decreased, the 6MWD was significantly increased, and the improvement of the observation group more significant ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of TGF- β_1 in the observation group was 16.00%, which was significantly lower than 62.00% of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 74.00% of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 8.00%, which was significantly lower than 24.00% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiotropium Bromide Powder for Inhalation combined with glucocorticoid in the treatment of chronic obstructive emphysema can significantly improve the pulmonary function indexes, blood gas indexes, inhibit airway remodeling, reduce the adverse reaction, enhance the curative effect, improve the exercise tolerance and the quality of life.

Key words: Tiotropium Bromide Powder for Inhalation; glucocorticoid; chronic obstructive emphysema; curative effect

慢性阻塞性肺气肿是一种以进行性或不完全可逆性为特征的常见呼吸道疾病, 临床表现为咳嗽、咳痰等呼吸道受阻症状^[1]。目前, 临床对该病治疗常用的支气管扩张剂异丙托溴铵疗效不稳定, 症状易反复, 且由于药效短, 需长期多次给药, 患者依从性差。噻托溴铵为新型的长效 M 受体拮抗剂, 可很好地避免上述问题, 同时可改善患者肺功能, 增强疗效, 已被《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)》中《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略》推荐为慢性阻塞性肺气肿的一线治疗药物, 但仍会出现咽炎、鼻窦炎及便秘等不良反应^[2]。糖皮质激

素可有效抑制炎性反应, 提高肺功能, 减轻不良反应, 增强疗效。本研究中观察了噻托溴铵粉雾剂联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准: 临床表现为咳嗽(载液浓性痰甚至痰中带血)、呼吸困难等症状, 符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的诊断标准, 并结合肺功能、CT 及 X 线摄片等检查综合确诊^[3]。

纳入标准: 符合上述诊断标准; 年龄 40~75 岁; 可

*基金项目: 河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划项目[20171051]。

第一作者: 李杰梅(1984-), 女, 大学本科, 主要从事呼吸内科疾病临床诊疗工作, (电子信箱)1014984659@qq.com。

正确掌握粉雾剂使用方法;支气管舒张试验结果为阴性;2个月内无急性发作,未使用抗胆碱类及糖皮质激素药物;未合并支气管哮喘;患者及其家属同意参加本研究并积极配合,签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾功能障碍;精神及神经系统障碍;肺结核、充血性心力衰竭及支气管扩张症;严重的呼吸道细菌、真菌感染;对噻托溴铵或糖皮质激素过敏;合并糖尿病、高血压等疾病;肺切除史;不配合治疗。

病例选择与分组:选择我院2016年3月至2017年5月收治的慢性阻塞性肺气肿患者100例,随机分为对照组和观察组,各50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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(月)		稳定期等级(例)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	I级	II级
对照组	36/14	42~75	57.4±6.8	3~16	9.3±2.7	17	33
观察组	38/12	43~75	57.9±7.2	2~16	9.5±3.2	15	35
χ^2/t 值	0.208		0.357		0.338		0.184
P 值	0.648		0.361		0.368		0.668

1.2 方法

患者入院后均给予吸氧、抗感染、解痉平喘等常规治疗。对照组患者于每天清晨通过专用的粉雾剂吸入装置(Tiotropium)吸入噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20060454,规格为每粒18 μg),每次18 μg,每日1次;观察组患者在对照组治

疗基础上每天静脉滴注地塞米松5~10 mg(溶于500 mL 5%葡萄糖注射液中),每日1次,另口服可的松,每次15 mg,每日2次,疗程为7 d,隔周再次给药。两组均治疗2个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼吸容积(FEV₁)、FEV₁/FVC以及最大通气量(MVV)等肺功能指标;血氧分压(PaO₂)、血二氧化碳分压(PaCO₂)等血气指标;6 min步行距离(6MWD);转化生长因子β₁(TGF-β₁)阳性率,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,出现褐色或黄色颗粒时即可判定为阳性^[4];治疗过程中不良反应发生情况。

疗效判定:依据卫生部《新药临床研究指导原则》,通过肺部罗音、胸闷、呼吸困难、咳嗽咳痰、喘息等指标(由轻到重分0~3级),综合评定疗效^[5]。临床症状改善指数=治疗前总评分值-治疗后总评分值/治疗前总评分值×100%。该指数小于30%为无效,介于30%~60%为有效,介于60%~90%为显效;大于90%为痊愈。以后三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=50$)

组别	FVC(L)				FEV ₁ (L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	1.96±0.51	2.12±0.50	1.584	0.048	1.15±0.38	1.36±0.39	2.727	0.004
观察组	1.99±0.49	2.48±0.52	4.849	<0.01	1.14±0.41	1.97±0.58	8.263	<0.01
t 值	0.300	5.000			0.126	8.195		
P 值	0.382	<0.01			0.450	<0.01		

组别	FEV ₁ /FVC				MVV(L/min)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	0.40±0.06	0.51±0.08	7.778	<0.01	61.14±9.15	69.21±11.48	3.887	<0.01
观察组	0.41±0.07	0.54±0.07	9.286	<0.01	60.34±8.79	86.16±13.58	11.286	<0.01
t 值	0.767	1.996			0.446	6.740		
P 值	0.222	0.024			0.328	<0.01		

表3 两组患者血气指标及6MWD比较($\bar{X} \pm s, n=50$)

组别	PaO ₂ (mmHg)				PaCO ₂ (mmHg)				6MWD(m)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	51.36±4.68	69.27±7.62	14.662	<0.01	62.18±6.81	43.56±4.15	16.510	<0.01	271.2±22.3	316.4±23.2	9.932	<0.01
观察组	51.63±4.82	85.64±9.16	23.234	<0.01	63.12±6.58	31.14±3.69	29.975	<0.01	272.4±21.7	365.9±24.5	20.201	<0.01
t 值	1.661	9.715			0.702	15.815			0.273	10.374		
P 值	0.388	<0.01			0.242	<0.01			0.393	<0.01		

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), n=50]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	23(46.00)	9(18.00)	6(12.00)	12(24.00)	38(76.00)
观察组	39(78.00)	5(10.00)	3(6.00)	3(6.00)	47(94.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.353$, * $P=0.012<0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=50]

组别	面部潮红	皮肤瘙痒	心悸	口干	合计
对照组	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	5(10.00)	12(24.00)
观察组	0(0)	0(0)	1(2.00)	3(6.00)	4(8.00)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.762$, * $P=0.029<0.05$ 。

表6 两组患者 TGF- β_1 阳性情况比较[例(%), n=50]

组别	治疗前	治疗后
对照组	37(74.00)	31(62.00)
观察组	39(78.00)	8(16.00)
χ^2 值	0.219	22.236
P	>0.05	<0.01

3 讨论

慢性阻塞性肺气肿严重影响患者的生活质量,且由于气道炎症,痰量多且黏稠,易堵塞气道造成窒息而危及生命,故治疗时应注意抗感染治疗,并采取祛痰措施缓解通气困难^[6]。《GOLD》推荐使用胆碱能受体拮抗剂与糖皮质激素联用治疗本病,两药协同可更好地改善患者的肺功能,增强疗效。

噻托溴铵可与 M_1 和 M_3 受体选择性结合,竞争性抑制乙酰胆碱,从而起到减少腺体分泌及扩张支气管的作用^[7]。另外,其结构中含有季铵基,呼吸黏膜吸收相对受限,生物利用度低,胆碱能作用较弱,同时噻托溴铵又难以通过血脑屏障,可避免中枢神经系统不良反应的发生^[8]。糖皮质激素可作用于支气管以解除其痉挛及气道炎症,与噻托溴铵有协同作用;可从根本上增强 M_1 和 M_2 受体基因的转录翻译,增加 M_1 和 M_2 受体含量,增强其敏感性;同时也可促使糖皮质激素向细胞核转移,进一步促进基因转录翻译,增强抗炎活性^[9]。另外,抗胆碱药与糖皮质激素合用对小、中、大气道均有一定的松弛作用,协同作用可改善肺功能,提高临床疗效。

本研究结果显示,治疗后,两组患者的肺功能指标、血气指标及 6MWD 均明显改善,且观察组患者改善更显著($P<0.05$),提示噻托溴铵粉雾剂可显著增加深吸气流,改善肺通气功能,降低呼气末肺容积,提高运动耐量。可能是由于噻托溴铵与 M_1 和 M_2 受体结合后可抑制副交感神经传递,改善气道收缩,缓解平滑肌痉挛。观察组联用糖皮质激素可更好地控制炎症反应,减少肺部过度充气,缓解呼吸困难,增强噻托溴铵的疗效^[10]。TGF- β_1 有

调节细胞间质表达和细胞增殖分化的作用,也是引起患者肺部纤维化的关键细胞因子,是评价患者气管重塑的重要指标^[11]。观察组患者 TGF- β_1 阳性率明显低于对照组,说明糖皮质激素联合噻托溴铵粉雾剂可更好地避免患者受损气道重塑,增强疗效,减少不良反应发生。

综上所述,噻托溴铵粉雾剂联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺气肿可明显改善患者肺功能指标、血气指标,避免气道重塑,提高疗效、运动耐量及生活质量,且不良反应少,值得推广。

参考文献:

- [1] 魏安银. 噻托溴铵治疗尘肺并慢性阻塞性肺疾病的效果[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(3): 221-222.
- [2] 王中原, 张敏珍. 噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺病的有效性 & 安全性[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(4): 445-447.
- [3] 宋亚岚, 曹成明, 李贵芳, 等. 噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效和安全性[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(12): 1919-1922.
- [4] 邓 帅. 抗生素联合糖皮质激素治疗老年慢性阻塞性肺气肿的临床效果分析[J]. 检验医学, 2016, 31(b11): 301-302.
- [5] 孙海丽. 抗生素联合糖皮质激素治疗中老年慢性阻塞性肺气肿的临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(A01): 69.
- [6] Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, et al. "Cor pulmonale parvus" in chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA) COPD Study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(19): 2000.
- [7] 李继琼. 噻托溴铵对不同表型慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察[J]. 华西医学, 2013, 28(2): 172-174.
- [8] Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, et al. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in Italy[J]. European Journal of Health Economics, 2012, 13(1): 71-80.
- [9] Ngkelo A, Hoffmann RF, Durham AL, et al. Glycogen synthase kinase-3 β modulation of glucocorticoid responsiveness in COPD[J]. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, 2015, 309(10): L1112-L1123.
- [10] 王万征, 安 军. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效及相关血清标志物水平的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(5): 358-360.
- [11] Fabregat I, Fernando J, Mainez J, et al. TGF-beta signaling in cancer treatment[J]. Current Pharmaceutical Design, 2014, 20(17): 2934-2937.

(收稿日期: 2017-11-28; 修回日期: 2018-01-26)