

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.038

布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂治疗慢阻肺疗效及对 CRP、SaO₂、PH 水平影响 *

许柳柳¹ 朱洁晨¹ 卞宏¹ 于海容² 朱述阳^{1Δ}

(1 徐州医科大学附属医院呼吸科 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院淮海医院呼吸科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探究布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂对慢阻肺治疗效果及对患者 C-反应蛋白(C reaction protein, CRP)、血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)以及肺动脉高压(pulmonary Hypertension, PH)的影响。**方法:**选择 2016 年至 2019 年于我院接受治疗的 82 例慢性阻塞性肺病患者,按照随机数字表法将其均分为两组(各 41 例),对照组单纯接受布地奈德福莫特罗治疗,研究组在对照组基础上加用噻托溴铵吸入剂施治,对比两组治疗有效率,治疗前后的第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(Percentage of FEV₁ in the predicted value, FEV₁%)、二氧化碳分压(carbon dioxide partial pressure, PaCO₂)、SaO₂、PH 值、CRP。**结果:**(1)研究组治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$);(2)治疗前两组 FEV₁、FVC、FEV₁% 对比无差异($P>0.05$),治疗后研究组上述指标均高于对照组($P<0.05$);(3)治疗前两组 SaO₂、PaCO₂、PH 值对比无差异($P>0.05$),治疗后研究组 SaO₂、PH 值均高于对照组, PaCO₂ 低于对照组($P<0.05$);(4)治疗前两组 CRP 水平无差异($P>0.05$),治疗后研究组上述因子水平均低于对照组($P<0.05$)。**结论:**布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂对慢阻肺具有较好的治疗效果,能够显著改善患者肺功能及血气指标,同时还能够缓解患者炎症状态。

关键词:布地奈德福莫特罗;噻托溴铵吸入剂;慢性阻塞性肺病

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4369-04

Effect of Budesonide Formoterol Combined with Tiotropium Bromide Inhalation on COPD and Its Effect on CRP, SaO₂, and PH Levels*

XU Liu-liu¹, ZHU Jie-chen¹, BIAN Hong¹, YU Hai-rong², ZHU Shu-yang^{1Δ}

(1 Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Respiratory Diseases, Huaihai Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of budesonide formoterol combined with tiotropium bromide in the treatment of COPD and its effects on CRP, SaO₂, and PH in patients. **Methods:** 82 patients with chronic obstructive pulmonary disease who were treated in our hospital from 2016 to 2019 were selected, and they were divided into study group and control group (41 patients in each group) according to the random number table method. The control group received pure budesonide formoterol treatment, and the study group were treated with tiotropium bromide inhalation on the basis of the control group. Compare the treatment effectiveness of the two groups, FEV₁, FVC, FEV₁%, PaCO₂, SaO₂, PH value, CRP, before and after treatment. **Results:** (1) The treatment efficiency of the study group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). (2) The differences in FEV₁, FVC, and FEV₁% between the two groups before treatment were not statistically significant ($P>0.05$), and the above indicators in the study group were higher than those in the control group after treatment ($P<0.05$). (3) The difference in SaO₂, PaCO₂, and PH values between the two groups before treatment was not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the SaO₂ and PH values in the study group were higher than the control group, and PaCO₂ was lower than the control group ($P<0.05$). (4) The differences in CRP levels between the two groups before treatment were not statistically significant ($P>0.05$). The levels of the above factors in the study group were lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Budesonide formoterol combined with tiotropium bromide has a better therapeutic effect on COPD and can significantly improve the lung function of patients And blood gas indicators, while also alleviating the patient's inflammatory state.

Key words: Budesonide formoterol; Tiotropium bromide inhaler; Chronic obstructive pulmonary disease

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4369-04

* 基金项目:江苏省推动科技创新项目(KC19041)

作者简介:许柳柳(1984-),女,本科,主治医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病,电话:15852473896, E-mail: liuyefuping123@163.com

Δ 通讯作者:朱述阳(1963-),男,教授,主任医师,研究方向:间质性肺病,支气管哮喘,肺癌等,

电话:18052268665, E-mail: jiechen3356@sohu.com

(收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-03-22)

前言

随着近些年我国工业化进程的推进及空气污染的加重,呼吸系统疾病的发病率逐年递增,慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流阻塞为特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,如未得到及时干预,患者有可能会进一步发展为肺心病和呼吸衰竭,危及患者生命^[1-3]。数据显示,COPD位居当前全球发病率第12位和死因第4位,有研究预估至2020年,COPD将成为仅次于冠心病和脑血管疾病,成为世界第5位致残和第3位致死疾病,我国的调研也指出,COPD死亡率位居国内居民死亡顺位第4位,已对我国居民正常生活造成严重影响^[4-6]。目前COPD的发病机制尚不清晰,但该病的发生与多种因素有关,吸烟、空气污染、病毒感染、基因多态性、性别、年龄等均与该病的发生存在密切联系^[7,8]。药物治疗是COPD主要治疗方式,布地奈德福莫特罗是临床上哮喘和CDPO治疗的常用药物,能够显著改善患者的哮喘症状和肺功能,噻托溴铵是抗胆碱能支气管扩张药,临床上也常用于COPD、慢性支气管炎和肺气肿的治疗^[9,10]。本文作者通过研究发现,布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂对慢阻肺具有较好的治疗效果,能够显著改善患者肺功能及血气指标,同时还能够缓解患者炎性状态。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年至2019年于我院接受治疗的82例慢性阻塞性肺病患者,按照随机数字表法均分为两组(各41例),对照组中男性22例,女性19例,年龄50-81岁,平均年龄(62.35±3.26)岁,研究组中男性21例,女性20例,年龄49-80岁,平均年龄(61.98±3.88)岁,两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)入组对象均符合COPD诊断标准且出现相应临床症状^[11];(2)病历资料齐全;(3)意识清晰;(4)经本院伦理学会批准;(5)患者家属签署知情同意书。

排除标准:(1)合并精神疾者;(2)合并意识障碍者;(3)合并活动期恶性肿瘤者;(4)合并肝肾功能障碍者;(5)长期居住高原者;(6)合并代谢性碱中毒者;(7)合并限制性疾病如胸外伤、血气胸、腹水等者。

伤、血气胸、腹水等者。

1.2 方法

对照组在抗感染、化痰平喘等常规治疗的基础上,加用布地奈德福莫特罗(AstraZeneca AB,规格4.5 μg/吸,批准文号:H20140457)吸入治疗,应用剂量为2吸/次,2次/d。研究组则在对照组基础上加用噻托溴铵吸入剂(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,规格18 μg/粒,批准文号H20140954)进行治疗,应用剂量为1粒/次,1次/日。两组治疗时间均为3个月。

1.3 观察指标及评测标准

1.3.1 治疗有效率 于治疗3个月对两组治疗效果进行评估。显效是指治疗后患者静息时无呼吸困难或较治疗前有明显好转,紫绀消失,且 $\text{PaO}_2>60\text{ mmHg}$,有效是指治疗后患者呼吸困难症状有好转,紫绀减轻,同时 PaCO_2 位于51-60 mmHg之间,无效是指治疗后患者静息时仍存在呼吸困难,紫绀Ⅱ度以上, $\text{PaCO}_2<50\text{ mmHg}$,治疗有效率=(显效数+有效数)/总例数×100%^[12]。

1.3.2 肺功能指标 于治疗前及治疗3个月分别对两组患者肺功能进行评估,具体指标包括FEV₁、FVC、FEV₁%三个,并分别实施组内、组间对比。

1.3.3 血气指标分析 分别于治疗前及治疗3个月分别对两组患者的 SaO_2 、 PaCO_2 、PH值进行检测,选择仪器为上海聚慕医疗器械有限公司制造的nDD EasyOne肺功能检测仪,并分别实施组内及组间对比。

1.3.4 炎性指标分析 分别于治疗前及治疗3个月分别采集两组空腹静脉血5 mL,使用离心机离心后,选择酶联免疫吸附法(ELISA)法检测两组患者CRP水平,并实施组间和组内对比。

1.4 统计学方法

使用SPSS 19.0,计数资料以率(%)表示,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,分别行卡方检验和t检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗有效率对比

研究组治疗有效率为95.12%(39/41),明显高于对照组80.49%(33/41),两组对比差异有统计学意义($\chi^2=4.1$, $P=0.043$, $P<0.05$),见表1。

表1 治疗有效率对比[例(%)]

Table 1 Comparison of treatment effectiveness [n (%)]

Groups	n	Excellence	Effective	Invalid	Efficient percentage
Study group	41	30(73.17)	9(21.95)	2(4.88)	39(95.12)*
Control group	41	26(63.41)	7(17.07)	8(19.51)	33(80.49)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 肺功能指标变化

治疗前两组FEV₁、FVC、FEV₁%对比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的FEV₁、FVC、FEV₁%均较治疗前明显上升,且研究组上述指标均高于对照组,对比均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血气指标对比

治疗前两组 SaO_2 、 PaCO_2 、PH值对比差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 SaO_2 和PH值均较治疗前明显升高, PaCO_2 较治疗前明显下降($P<0.05$),且研究组上述指标变化优于对照组,对比有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 炎性指标变化

治疗前两组CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗

后两组 CRP 水平均较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 同时研究组 均低于对照组, 对比具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 2 肺功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of lung function indicators ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FEV ₁ (L)		FVC (L)		FEV ₁ % (%)	
		Before	After	Before	After	Before	After
		intervention	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention
Study group	41	1.71± 0.31	2.72± 0.26* [#]	1.53± 0.22	2.16± 0.33* [#]	31.06± 3.62	53.06± 6.32* [#]
Control group	41	1.72± 0.26	2.06± 0.86*	1.51± 0.19	1.89± 0.29*	32.11± 2.98	40.26± 5.16*

Note: Compared with the before the same group intervention, * $P<0.05$; Compared with the control group after intervention, # $P<0.05$, same as below.

表 3 血气指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of blood gas indicators ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SaO ₂ (%)		PaCO ₂ (mmHg)		PH	
		Before	After	Before	After	Before	After
		intervention	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention
Study group	41	73.26± 2.65	93.56± 2.15* [#]	72.05± 5.12	50.63± 5.16* [#]	7.26± 0.15	7.41± 0.06* [#]
Control group	41	73.61± 2.99	89.61± 3.06*	71.95± 5.33	60.23± 4.16*	7.23± 0.21	7.31± 0.05*

表 4 炎症指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory indexes ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP (mg/L)	
		Before intervention	After intervention
Study group	41	16.32± 2.01	7.26± 1.36* [#]
Control group	41	16.19± 2.22	9.62± 1.14*

3 讨论

COPD 的发病多与肺部对有害颗粒和气体的异常炎症反应相关^[13,14]。COPD 具有慢性、长期的特征,患者的主要临床表现包括慢性咳嗽、喘息、胸闷、呼吸困难、气短等,多数患者还会伴发食欲减退、体重下降、精神抑郁等全身症状^[15,16]。临床实践指出,COPD 的发病与吸烟有直接关系,空气污染也会增加该病的发病率,随着我国社会老龄化趋势的逐渐显现,可以预测 COPD 会成为影响我国经济与社会发展的重要因素^[17-19]。

糖皮质激素是临床上治疗 COPD 的常用药物,研究显示,COPD 的发生发展与 T 淋巴细胞、中性粒细胞及巨噬细胞等均有密切联系,上述细胞被激活后会释放多种炎症因子,从而加重肺结构的损害,而糖皮质激素能够通过缓解炎症反应起到改善 COPD 患者临床症状的效果^[20,21]。有研究指出,对急性加重期 COPD 患者应用糖皮质激素,能够显著缓解症状,使患者血气指标、肺功能指标得到改善,治疗效果明显^[22,23]。还有研究发现,COPD 患者应用糖皮质激素后,其血清 TNF- α 、IL-8 水平会明显下降,提示糖皮质激素在缓解 COPD 患者炎症状态方面效果显著。但也有研究指出,大量长期应用糖皮质激素存在诱发感染的风险,同时由于 COPD 患者多为老年患者,长期应用激素会增加骨质疏松、皮肤变薄、高血压、肌营养不良等事件的发生率,且全身应用激素后的副作用一般会长期存在难以缓解,会严重影响老年患者的正常生活,因而临床上更倾向于寻找一种

较为安全的联合治疗方案^[24-26]。

本文作者通过设立不同分组的方式,就布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂在治疗 COPD 方面的疗效进行了探究,结果显示,相比于单纯应用布地奈德治疗的对照组患者,联合应用噻托溴铵的研究组患者治疗有效率更高,达 95.12%,同时研究组治疗后的肺功能指标和血气功能指标均优于对照组,本研究与蔡定格^[27]的研究结果一致,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患者,治疗效果显著高于布地奈德福莫特罗单纯治疗组,能显著改善其肺部的通气功能。与本研究不同之处在于布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗慢阻肺患者除了改善通气功能,还能提高患者的运动耐力。本研究结果说明联合应用布地奈德和噻托溴铵可以显著改善 COPD 患者的 FEV₁、FVC、FEV₁%等指标,同时提高患者的 PaO₂、SaO₂ 和 PH, 分析其原因与噻托溴铵属于新型的抗胆碱类支气管舒张剂,其抗胆碱时间能够维持长达 24 h,应用后可以显著缓解患者支气管痉挛的状态,改善气道堵塞症状,恢复患者通气功能^[28]。另有一项针对噻托溴铵与布地奈德联合应用治疗 COPD 的 Meta 分析文献显示,相比于单独应用噻托溴铵,联合治疗的方式对 COPD 患者 FEV₁、CAT、6MWT 等指标的改善效果更为明显,且联合治疗的不良反应发生率与单药治疗差异不明显,提示联合治疗安全性较高^[29]。此外,本研究的结果还提示,联合应用布地奈德和噻托溴铵可以更为明显的降低 COPD 患者血清 CRP 水平,上文提到,高炎症状态与 COPD 的发生发展密切

相关,通过改善患者的炎性状态,能够一定程度上阻止 COPD 的病情恶化。目前,国内外对于炎症反应与 COPD 的相关性研究较多,已经发现了血清 CRP、IP-10、TNF- α 、IL-8、IL-6、MMP-2、MMP-9 等水平均与 COPD 相关,与 COPD 的严重程度有关^[30,31],本研究仅仅研究了 CRP 的水平,后续需要进一步的研究布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂对慢阻肺治疗后对炎症因子水平的影响,寻找对 COPD 的治疗情况和进展情况具有指示作用的炎症因子,为疾病的诊断和探究药物的作用机制提供思路。

总而言之,布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵吸入剂对慢阻肺具有较好的治疗效果,能够显著改善患者肺功能及血气指标,同时还能够缓解患者炎性状态,值得临床推广应用。本研究也存在一定的不足,样本量少,没有对疾病的严重程度进行分期研究,也没有观察患者治疗后的不良反应,后续需要加大样本量进一步的深入探究。

参考文献(References)

- [1] Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940
- [2] Ohbayashi H. Comparison of the rapid effects of single inhalations of formoterol and tiotropium bromide on respiratory function and COPD symptoms in a randomized crossover study [J]. *Respir Investig*, 2017, 55(6): 348-356
- [3] 王晓红. 慢性阻塞性肺疾病的治疗进展 [J]. *当代医学*, 2016, 22(3): 29-32
- [4] Nirmal Kumar Jain. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis[J]. *Lung India*, 2017, 34(5): 468-469
- [5] Bethany Dunn. Updated guidelines for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 2019, 32(1): 49-51
- [6] Milanowska J, Mackiewicz B, Węgorowski P, et al. The quality of life of farmers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24(2): 283-287
- [7] 李芝璇, 于萍. 综合康复护理措施对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. *心理医生*, 2017, 23(3): 185-186
- [8] 陈琴, 姜小鹰, 房晓华. 慢性阻塞性肺疾病患者自我照顾认知与自我效能的相关性研究[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(2): 234-238
- [9] Lin YH, Liao XN, Fan LL, et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183300
- [10] Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2017, 9(5 Suppl): CD002309
- [11] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017GOLD 报告)解读[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(1): 6-17
- [12] Seijo LM, Zulueta JJ. Understanding the Links Between Lung Cancer, COPD, and Emphysema: A Key to More Effective Treatment and Screening[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2017, 31(2): 93-102
- [13] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 53(3): 557-582
- [14] Hsu AC, Dua K, Starkey MR, et al. MicroRNA-125a and -b inhibit A20 and MAVS to promote inflammation and impair antiviral response in COPD[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90443
- [15] 郭薇, 刘启贵, 张娜. 慢性阻塞性肺疾病患者生活质量及其影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(06): 1664-1667
- [16] Johannes Krönig, Olaf Hildebrandt, Andreas Weissflog, et al. Long-term Recording of Night-Time Respiratory Symptoms in Patients with Stable COPD II-IV[J]. *COPD*, 2017, 14(5): 498-503
- [17] Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(10): 923-935
- [18] Figueira Gonçalves JM, Dorta Sánchez R, Pérez Méndez LI, et al. Incidence of cancer in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Rev Clin Esp*, 2017, 217(7): 387-393
- [19] Khaniabadi YO, Daryanoosh M, Sicard P, et al. Chronic obstructive pulmonary diseases related to outdoor PM10, O₃, SO₂ and NO₂ in a heavily-polluted megacity of Iran[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(18): 17726-17734
- [20] Miravittles M, SolerCataluña JJ, Calle M, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesE-POC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase[J]. *Archivos De Bronconeumologia*, 2017, 53(6): 324-335
- [21] 孙雪皎, 何志义, 钟小宁, 等. 慢性阻塞性肺疾病的糖皮质激素抵抗与对策[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(1): 58-61
- [22] 李燕芬, 高如珍, 秦金金. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期采用糖皮质激素联合特布他林治疗的临床效果分析[J]. *吉林医学*, 2015, 36(5): 866-866
- [23] Jing Zhang, Jinping Zheng, Kewu Huang, et al. Use of glucocorticoids in patients with COPD exacerbations in China: a retrospective observational study [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12(9): e175346661876951
- [24] 余桂东. 糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病患者 TNF- α 及 IL-8 的作用[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(2): 330-331
- [25] Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China [J]. *Thorax*, 2017, 72(9): 788-790
- [26] Chetty U, Mclean G, Morrison D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: A large cross-sectional study in primary care [J]. *British Journal of General Practice*, 2017, 67(658): e321-e328
- [27] 蔡定格. 用布地奈德福莫特罗与噻托溴铵对中重度慢阻肺稳定期患者进行治疗的效果[J]. *当代医药论丛*, 2017, (24): 146-147
- [28] 李婷, 戚良燕, 丛中凤. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗与单用布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(13): 85-87
- [29] 曾林森, 俞晓莲, 张清华, 等. 噻托溴铵联合布地奈德 / 福莫特罗与单用噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病患者的 Meta 分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(2): 21-28
- [30] 赵春柳, 黄靛雯, 张利, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者呼吸道感染与炎症细胞因子的相关性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(12): 942-948
- [31] Mosrane Y, Bougrida M, Alloui AS, et al. Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD[J]. *Revue De Pneumologie Clinique*, 2017, 73(4): 188-198