

· 药物与临床 ·

## 噻托溴铵对中重度慢性阻塞性肺病的治疗效果

陈 翊, 濮剑英(上海市公惠医院呼吸科, 上海 200041)

**[摘要]** 目的 探讨吸入噻托溴铵治疗中重度慢性阻塞性肺病的疗效和安全性。方法 观察2010年6月~2011年11月门诊或住院使用噻托溴铵干粉剂(思力华, 18  $\mu\text{g}$ , 1次/d)的慢性阻塞性肺病患者35例。比较患者治疗前及治疗3个月后肺功能、平均每日使用 $\beta$ 受体激动剂次数及心肺功能不全患者外周血浆脑钠肽水平(BNP), 记录患者治疗前3个月及治疗后3个月因病情加重入院治疗的次数, 同时观察不良反应。结果 吸入噻托溴铵后肺功能明显好转, 每日使用 $\beta$ 受体激动剂次数减少, BNP水平有明显下降, 急性加重发作的次数减少, 无严重不良反应发生。结论 噻托溴铵对于中重度慢性阻塞性肺病患者疗效显著且安全可靠。

**[关键词]** 噻托溴铵; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效

**[中图分类号]** R974+.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0213-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.015

## Therapeutic effect of Tiotropium bromide on moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Yi, PU Jian-ying( Department of Respiratory , Shanghai Gonghui Hospital, Shanghai 200041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effectiveness and safety of the inhalation of tiotropium bromide in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** 35 cases with chronic obstructive pulmonary disease during 2010 June to 2011 November in our department were observed which was used by tiotropium bromide dry powder (Spiriva, 18  $\mu\text{g}$ , once daily). The pulmonary function, average daily use of beta agonists times and cardiopulmonary insufficiency in patients with Plasma brain natriuretic peptide levels(BNP) were compared before treatment and three months after the treatment. The number of admissions three months before treatment and three months after treatment was recorded, and the adverse reaction observed. **Results** Tiotropium pulmonary function was improved significantly, the number of daily use of beta agonists reduced, peripheral blood BNP decreased obviously, the number of acute exacerbation of seizures became less, no serious adverse reaction occurred. **Conclusion** Tiotropium bromide was effectiveness and safety in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease.

**[Key words]** tiotropium bromide; moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; effectiveness

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种发病率和死亡率较高的疾病,目前在我国的发病率不断上升。据2003~2004年一项关于中国40岁以上人群COPD患病率的调查结果显示,40岁以上中国人群中男性COPD患病率为12.4%,女性为5.1%,总患病率为8.2%。COPD患者反复发作,肺功能进行性下降,致残率高,导致患者生活质量下降,增加了医疗费用。噻托溴铵作为一种长效、高选择性的M3受体阻滞剂,有很强的支气管扩张功能,越来越广泛地用于COPD治疗。本文对噻托溴铵干粉吸入剂(思力华)治疗中重度COPD患者的肺功能、血浆脑钠肽(BNP)水平及安全性进行观察,报道如下。

**[作者简介]** 陈翊(1970-),女,大学本科,主治医师。Tel: 13611937723, E-mail: chenysish@yahoo.cn.

### 1 对象及方法

**1.1 研究对象** 观察2010年6月~2011年11月上海市公惠医院呼吸科门诊或住院患者使用思力华的COPD患者35例,入选的COPD患者均符合中华医学会呼吸病学分会2007年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断和分期标准,确诊为中重度COPD患者,即 $30\% \leq$ 第1秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比( $\%$ ) $< 80\%$ 、第1秒用力呼气容积与用力肺活量之比(FEV1/FVC) $\leq 70\%$ ;患者能正确使用干粉吸入器;患有严重心、肺、肾、造血系统、神经系统疾病、精神病、青光眼患者禁用。

**1.2 方法** 所有患者均使用思力华(18  $\mu\text{g}$ , 1次/d),用药期为3个月,用药期间可根据患者病情需要同时使用抗生素、沙丁胺醇气雾剂、茶碱类药物。

**1.2.1 肺功能检查** 仪器使用PONY-FXJ肺功能

仪,治疗前后测试用力肺活量(FVC),1秒钟用力肺活量(FEV1),并计算两者FEV1/FVC百分比。

**1.2.2 治疗前后平均每日使用沙丁胺醇次数** 将治疗前后1周平均每日吸入沙丁胺醇次数进行记录并分析。

**1.2.3 治疗前后 COPD 心肺功能不全患者的 BNP 比较** 治疗前测定患者的BNP水平,患者BNP数值升高的噻托溴铵治疗3个月后复查,将治疗前后的BNP值进行比较。

**1.2.4 治疗前后病情急性加重入院治疗的次数** 记录患者治疗前及治疗后3个月因病情加重入院治疗的次数并分析。

**1.3 统计学分析** 用“均数±标准差”方法进行统计,使用SPSS13.0软件的*t*检验对治疗前后指标的变化情况进行分析,以 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

**1.4 安全性指标** 用药前后行肝肾功能、胸部X线、心电图检查,同时记录患者用药后出现的不适症状。

## 2 结果

**2.1 对象** 2010年6月~2011年11月选择在门诊或住院就诊的中重度COPD患者35例,男性25例,女性10例,年龄60~80岁(平均年龄71.6岁)。患COPD病史为 $(19.2 \pm 7.6)$ 年,吸烟史为 $(17.4 \pm 5.8)$ 年。合并高血压患者16例,合并心脑血管病患者21例,伴有前列腺增生病患者15例。

**2.2 治疗前后肺功能对比** 见表1。

表1 治疗前后肺功能指标

时间	FEV1 占预计值百分比 (%)	FEV1/FVC (%)	FVC (ml)
治疗前	$59.4 \pm 8.6$	$55.6 \pm 12.5$	$2176 \pm 576$
治疗3个月后	$67.5 \pm 7.2$	$65.2 \pm 13.1$	$2389 \pm 437$

$P$ 值 $<0.05$ ,治疗前后比较

**2.3 治疗前后平均每日使用沙丁胺醇次数** 治疗前一周患者每日吸入沙丁胺醇次数为 $3.45 \pm 1.32$ ,治疗后为 $1.89 \pm 0.78$ ,经配对*t*检验,两者之间的差异有统计学意义( $P < 0.01$ )

**2.4 治疗前后BNP测定对比** 治疗前BNP检查有11例患者BNP值高于正常,为 $208.8 \pm 118.84$ 。治疗后复查BNP为 $85.36 \pm 75.14$ 。经配对*t*检验,两者之间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 治疗前后病情急性加重入院治疗的次数** 患者治疗前3个月因病情急性加重而入院治疗的次数为 $0.8 \pm 0.2$ 。噻托溴铵治疗后3个月本组患者无人因病情加重入院。提示经治疗,患者因病情急性加重而入院治疗的次数明显减少。

**2.6 治疗中不良反应** 治疗前后血肝肾功能、胸部X线、心电图检查无明显变化,2例患者出现轻度口干,未给予处理;1例患者出现排尿困难,予以 $\alpha$ 受体阻滞剂后症状缓解。1例患者出现心悸,未予以治疗,症状改善。

## 3 讨论

在COPD早期,一般反映大气道功能的检查如第1秒用力呼气容积、最大通气量、最大呼气中期流速多为正常。但有些患者小气道功能(直径 $<2$  mm的气道)已发生异常。随着病情加重,气道狭窄,阻力增加,常规通气功能检查可有不同程度异常。COPD中晚期功能残气量增加,肺过度充气,气道阻力增加,气流受限成为不可逆,并进行性发展。噻托溴铵干粉吸入剂作为一种长效抗胆碱能药物,能选择性与M1和M3胆碱能受体结合,抑制胆碱能神经释放乙酰胆碱,具有强大的、持久的支气管扩张作用,能显著改善中、重度COPD患者的肺功能,抑制病情恶化;同时它能抑制支气管黏液分泌,减少气流受限,增加深吸气量(IC),减轻肺气肿,提高肺泡有效通气量,功能残气量减少,深吸气量相应增加使呼吸困难得以改善。本研究结果显示,COPD患者每日仅需吸入1次噻托溴铵干粉剂,3个月后患者的肺功能显著改善,每日使用短效沙丁胺醇的次数明显减少,同时减少急性加重发作的次数。由于观察时间较短及机器原因,本次研究未作IC检测。以往的胆碱能受体拮抗剂如异丙托溴胺,其疗效维持时间较短,需频繁使用,会导致支气管扩张程度的波动。国外相关研究显示,噻托溴铵的疗效明显优于异丙托溴胺<sup>[1]</sup>。与 $\beta_2$ 受体激动剂相比,它的支气管舒张作用不发生快速减敏现象,长期应用可预防和减轻症状,增加运动耐力,从而提高患者的生活质量。COPD患者体内交感神经异常亢奋可导致和加重患者心功能不全<sup>[2]</sup>。BNP可反映心室容积的扩大和心室压力的过度负荷,在识别心力衰竭和预测死亡风险方面较为敏感<sup>[3]</sup>。本研究发现,经噻托溴铵吸入治疗后患者的BNP水平明显下降,提示吸入噻托溴铵对改善中、重度COPD患者心功能有效。

因为COPD多发生于老年患者,而老年病人大多合并其他疾病,且老年男性病人可有不同程度的前列腺增生,所以本次研究也在噻托溴铵的治疗过程中观察其不良反应。经观察,患者治疗后肝肾功能、心电图等均正常,只有2例出现轻度口干,1例出现心悸,1例出现排尿困难,出现排尿困难的患者经对症治疗后症状缓解。所有患者均未中途撤药。此结果提示吸入噻托溴铵治疗是比较安全的。

噻托溴铵作为长效抗胆碱能药物,对于中、重度 COPD 有比较好的治疗效果,且副作用少,具有良好的安全性和耐受性。但其长期的治疗效果及安全性尚有待于大样本,长时间的研究。

#### 【参考文献】

[1] 闫莉,吕妍琨. 国产噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的影响[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(2): 127.

[2] 杜昆钰,戴路明. 噻托溴铵在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展[J]. 中外医疗, 2009, 15(11): 179.  
[3] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure; comparison between systolic and diastolic heart failure [J]. *Jam Coll Cardiol*, 2006, 47(4): 742.

[收稿日期] 2012-03-28

[修回日期] 2012-04-18

(上接第 212 页)

#### 4 讨论

本方选用淫羊藿、生地、山茱萸、杜仲、楮实子、川芎、延胡索、牛膝、制香附、路路通 10 味中药组方,其中主用淫羊藿、生地以补肾益精,加山茱萸、杜仲、楮实子更能加强补肾,填骨髓,再加入川芎、延胡索具有活血化瘀、辅以牛膝、制香附引药下行,行气解郁,路路通则通行十二经穴,共同达到补益肝肾,活血化瘀止痛、强筋骨之功效。现代药理学研究表明,含有淫羊藿和生地的补肾壮骨中药能显著提高去势大鼠骨小梁体密度和面密度,增加成骨细胞体密度和数密度,抑制破骨细胞体密度和数密度,提示淫羊藿和生地作为补肾壮骨中药的主要药材可能通过抑制骨吸收,促进骨组织形成的作用预防和治疗骨关节退行性病变<sup>[2]</sup>。

传统治疗骨关节病使用非甾体类抗炎药,此类药物对骨关节病患者的炎性症状,如关节疼痛、肿胀及活动受限等有较好的治疗作用,但是非甾体类抗炎药对软骨基质的合成有抑制作用,长期应用虽可改善关节疼痛,但骨关节病的基本病理变化会加重,导致关节过度使用而加重软骨损伤。硫酸氨基葡萄糖可减轻关节疼痛的症状,减缓和改变骨关节的病理进程。其作用机制是硫酸氨基葡萄糖形成的蛋白聚糖胶体复合物附着在基质胶原网架上,与胶原网架结构构成一个弹性体,起承载压力、传导和缓冲应力、保护软骨结构和软骨下骨的作用<sup>[3~5]</sup>,是目前治疗骨关节退行性病的常规治疗药物,所以本实验选择硫酸氨基葡萄糖胶囊作为阳性对照药。

氧自由基对生物体有较大的破坏作用,它对氨基酸、多肽和蛋白质进行化学修饰,改变其结构和功能,并增加对蛋白水解酶的敏感性,促进其降解,使细胞膜发生脂质过氧化,因而成为许多疾病的基础。实验研究发现氧自由基可抑制软骨细胞 DNA、基质蛋白多糖及胶原的合成,促进后两者的降解,同时引起细胞膜性结构的严重损伤<sup>[6]</sup>。本实验结果提示,健步关节胶囊能提高血清 SOD 的活性,提示其可能通过提

高 SOD 的活性,增强清除体内过多氧自由基的能力,从而抑制氧自由基对软骨细胞、基质蛋白多糖及胶原的损害作用,保护软骨和基质,延缓关节软骨的退变,防止膝骨关节炎的进一步发展。NO 可抑制软骨细胞增殖,促进软骨细胞凋亡,抑制软骨细胞胶原的合成,促使其分解,这些变化可能导致关节软骨修复能力下降,增加软骨破坏,加速软骨退变<sup>[7]</sup>。但也有人持不同意见。Clements 等<sup>[8]</sup>在骨关节病动物模型中去除 iNOS 基因,发现关节软骨退变加速,认为 NO 可能对维持软骨基质内环境稳定具有重要意义。表明 NO 在软骨基质中可能存在复杂的双重作用机制。本实验结果显示,健步关节胶囊能够提高兔膝关节血清 NO 的含量,提示,健步关节胶囊可能是通过稳定和维持软骨机制的内环境而发挥作用。

#### 【参考文献】

[1] 梁平,李胜利,方苏亭,等. 骨炎痛定方对实验性兔膝关节病血清中 NO 和 SOD 含量的影响[J]. 中国中医骨科杂志, 2006, 14(6): 50.  
[2] 沈有亮,邓伟民,韦嵩,等. 补肾壮骨中药对去势雌性大鼠胫骨上端细胞立体计量学的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 27(1): 42.  
[3] 茹靖涛,曹靖,任秀花,等. 硫酸氨基葡萄糖对佐剂关节炎大鼠镇痛作用及 IL-6 表达影响[J]. 中国医疗前沿, 2010, (5): 20.  
[4] Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(5): 731.  
[5] Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: costeffectiveness comparison with paracetamol [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(6): 756.  
[6] Wei XQ, Wright GC, Sokoloff L. The effect of sodium selenite on chondrocytes in monolayer culture [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 29(11): 660.  
[7] 茅文斌,邵增务. 一氧化氮与骨性关节炎研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2006, 27(4): 232.  
[8] Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, et al. Effect of cyclic mechanical strain and tumor necrosis factor alpha on the response of cells of the meniscus [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(12): 974.

[收稿日期] 2012-03-09

[修回日期] 2012-04-11