

· 论著 ·

比较不同剂量沙美特罗替卡松粉在治疗中重度稳定型慢性阻塞性肺疾病疗效*

薛 晴* 杨美玲 刘岩明

商丘市第一人民医院(河南 商丘 476100)

【摘要】目的 对比沙美特罗替卡松粉不同剂量在治疗中重度稳定型慢性阻塞性肺疾病中的效果。**方法** 收集我院2020年8月至2022年11月中重度稳定型慢性阻塞性肺病患者共90例, 随机将患者分为A、B、C三组, 每组30例。其中A组给予噻托溴铵联合小剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; B组给予噻托溴铵联合中剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; C组给予噻托溴铵联合大剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; 观察各组临床疗效和不良反应; 对各组的肺功能指标进行观察, 包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)及FEV1/FVC。检测各组的血清炎症因子水平, 包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP); 观察各组痰液炎症细胞(中性粒细胞, 嗜酸粒细胞)变化; 观察各组治疗后的生活质量。**结果** 治疗后B组患者的FVC, FEV1, FEV1/FVC, IL-6, TNF- α 和CRP改善情况优于A组, 但是C组患者各指标优于B组($P < 0.05$); 此外, B组患者疗效好于A组, C组疗效好于B组($P < 0.05$); B组患者的生活质量评分高于A组, C组生活质量评分高于B组($P < 0.05$), 各组的不良反应没有差异($P > 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合大剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂可有效改善中重度稳定型慢性阻塞性肺病患者肺功能。

【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

【中国分类号】 R714.253

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190341)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.014

To Compare the Efficacy of Different Doses of Salmeterol Fluticasone Powder in the Treatment of Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

XUE Qing*, YANG Mei-ling, LIU Yan-ming.

Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476100, Henan Province, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of different doses of salmeterol and fluticasone powder in the treatment of moderate and severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 90 patients with moderate and severe stable chronic obstructive pulmonary disease in our hospital from August 2020 to November 2022 were randomly divided into three groups: group A ($n = 30$), group B ($n = 30$) and group C ($n = 30$). Group A was treated with tiotropium bromide combined with low-dose salmeterol fluticasone powder inhalation; group B was treated with tiotropium bromide combined with medium-dose salmeterol fluticasone powder inhalation; group C was treated with tiotropium bromide combined with high-dose salmeterol fluticasone powder inhalation; the clinical efficacy and adverse reactions of each group were observed. The pulmonary function indexes include forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), and the FEV1/FVC ratio were observed to observe the levels of serum inflammatory factors including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), the changes of inflammatory cells (neutrophils and eosinophils) in sputum and the quality of life of each group after treatment. **Results** After treatment, the improvement of FVC, FEV1, FEV1/FVC, IL-6, TNF- α and CRP in group B was better than that in group A, but all indexes in group C were better than those in group B. Additionally, the therapeutic effect in group B was superior to that in group A, and group C outperformed group B. The quality of life scores in group B were higher than those in group A, and group C had higher scores than group B ($P < 0.05$). There was no difference in adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tiotropium bromide combined with high-dose salmeterol fluticasone powder inhalation can effectively improve pulmonary function in patients with moderate and severe stable chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: Tiotropium Bromide; Salmeterol Fluticasone; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Lung Function; Inflammatory Factors

慢性阻塞性肺病(COPD)是呼吸系统中频繁出现且可被预防和治疗的疾病^[1]。目前, 慢性病已成为全球健康面临的主要挑战, 全球约三分之二的死亡病例因非传染性疾病引起, 而COPD的死亡率位居全球第三^[2]。由于环境污染的加剧, 呼吸系统疾病的发病率每年都在上升。尽管COPD主要损害肺部, 但现在它也被视为一种以慢性全身性炎症为特征的复杂疾病, 常常与其他疾病共存, 因此被称为共病^[3]。COPD通常呈进展性, 严重甚至极重的疾病通常对身体有重大不良影响, 甚至威胁生命。因此, 对重度COPD患者应进行积极治疗, 以阻止其发展, 并对预后产生积极影响^[4]。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)可以根据病情表现分为急性发作期和稳定期, 其中大多数患者处于稳定期。治疗的主要目标是减少

发作频率, 预防并发症, 提高生活质量和身体状况, 重点在于恢复肺功能并逐步改善生活状态^[5]。目前, 治疗COPD的主要药物包括糖皮质激素、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、抗氧化剂和免疫调节剂等。噻托溴铵作为一种新型抗胆碱能药物, 通过阻断胆碱能受体实现长效支气管扩张, 从而改善肺部通气功能, 因此被视为COPD的一线治疗药物^[6]。沙美特罗替卡松吸入剂是沙美特罗和氟替卡松的复合剂, 是一种长效的 β_2 受体激动剂, 具有抗炎和平喘的协同作用, 也可以通过激动 β_2 肾上腺素受体来扩张支气管^[7]。然而不同剂量沙美特罗替卡松粉在治疗中重度稳定型COPD中的疗效仍不明确。

这项研究的目的是比较噻托溴铵联合不同剂量的沙美特罗替卡松吸入剂治疗中重度稳定型COPD的效果以及对肺功能的影

【第一作者】 薛 晴, 女, 主治医师, 主要研究方向: 呼吸方面。E-mail: xq6326963@126.com

【通讯作者】 薛 晴

响, 现在将其报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院2020年8月至2022年11月中重度稳定型慢性阻塞性肺疾病患者共90例, 随机将患者分为A、B、C三组, 每组30例。其中A组给予噻托溴铵联合小剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; B组给予噻托溴铵联合中剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; C组给予噻托溴铵联合大剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗; 比较三组患者年龄, 性别, 病程和疾病程度无差异, 具有可比性($P>0.05$), 详见表1。本次研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入排除标准

纳入标准: 符合《2017年慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治中国专家共识》的诊断标准^[8], 中到重度定义为 $30\% \leq FEV1\%pred < 80\%$, 且患者的临床资料完整。排除标准: 对研究药物过敏的患者, 患有其他呼吸系统或心脑血管疾病的患者, 合并恶性肿瘤、肝肾功能不全, 或存在凝血功能障碍、溶血性贫血或白血病的患者。

1.3 治疗方案 所有患者均接受噻托溴铵与沙美特罗替卡松粉吸入剂的联合治疗。具体方案为: 噻托溴铵粉雾剂 $18\mu g$ (正大天晴药业, 国药准字H20060454, $18\mu g/24$ 粒), 每日一次吸入; 同时, 小剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国Glaxo Wellcome Production, 注册证号H20150323)根据不同组别进行治疗。A组为 $50\mu g/100\mu g$, B组为 $50\mu g/250\mu g$, C组为 $50\mu g/500\mu g$, 每次1吸, 每日2次。所有患者均接受了为期3个月的治疗。

1.4 观察指标 评估各组的疗效。根据患者的临床症状、体征改善程度及肺部啰音和肺功能的变化, 将治疗效果分为显效、有效和无效。总有效率计算为(显效+有效)/100%。观察各组的肺功能指标, 包括治疗前后6分钟步行距离(6MWD)和COPD评估测试(CAT)中的肺功能指标, 如用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气容积(FEV1), 并计算FEV1/FVC。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组患者血清中IL-6、CRP和TNF- α 的表达水平。观察各组治疗后的生活质量, 使用St George's呼吸疾病问卷(SGRQ)评估患者治疗前后的生活质量, 包含症状部分、活动能力及疾病影响, 总分为100分, 分数越高表示生活质量越低。记录各组治疗过程中出现的不良反应, 包括心动过速、轻微心悸、头痛、恶心呕吐及口咽干燥。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0进行统计分析。计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用卡方检验, 多组率的比较使用卡方分割检验。计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 组内干预前后比较使用配对t检验。多组间的比较采用单因素方差分析(ANOVA), 事后检验使用LSD-t检验。 $P<0.05$ 被视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评估 通过比较发现C组患者临床疗效显著高于B组与A组患者, 并且B组患者临床有效率高高于A组患者, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

2.2 患者生活质量评估 对3组患者治疗后生活质量进行比较发现, C组患者生活质量高于B组与A组患者, 并且B组患者生活质量高于A组患者, 存在统计学差异($P<0.05$)。详见表3。

2.3 患者肺功能情况 对3组患者治疗后肺功能与6 MWD进行比较发现, C组患者肺功能与6 MWD高于B组与A组患者, 并且B组患者肺功能与6 MWD高于A组患者, 存在统计学差异($P<0.05$), 详见表4。

2.4 血清炎症因子水平 对3组患者治疗后血清炎症因子进行比较发现, C组患者血清炎症因子低于B组与A组患者, 并且B组患者血清炎症因子低于A组患者, 存在统计学差异($P<0.05$), 详见表5。

2.5 不良反应统计 对3组患者不良反应进行统计发现, 3组患者不良反应总发生率不存在统计学差异($P>0.05$), 详见表6。

表1 患者临床资料表

	A组(n=30)	B组(n=30)	C组(n=30)	$\chi^2/t/F$	P
性别[例(%)]				1.744	0.418
男	15	20	18		
女	15	10	12		
年龄(岁)	60.4±5.1	62.1±5.8	61.7±5.5	0.709	0.456
病程(年)	8.4±1.5	7.9±1.8	8.1±1.9	0.626	0.536
患病程度[例(%)]				0.627	0.730
中度	18	15	16		
重度	12	15	14		

表2 患者临床疗效评估

	临床疗效[例(%)]			总有效率
	显效	有效	无效	
A组(n=30)	6	12	12	18(60.00%)
B组(n=35)	12	10	8b	22(73.33%)
C组(n=40)	20	7	3a, b	27(90.00%)
χ^2 值				7.125
P值				0.028

注: a表示与A组相比 $P<0.05$, b表示与B组相比 $P<0.05$ 。

表3 患者生活质量评估

组别	例数	症状部分	活动能力	疾病影响
A组	30	24.5±3.2	22.1±2.9	10.4±1.8
B组	30	20.1±4.1a	18.6±2.7a	8.8±1.9a
C组	30	16.2±3.5a, b	16.5±1.9a, b	6.5±1.5a, b
F	39.490		37.302	38.011
P	<0.001		<0.001	<0.001

注: a表示与A组相比 $P<0.05$, b表示与B组相比 $P<0.05$ 。

表4 肺功能与6MWD比较

组别	例数	6MWD(m)	FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)
A组	30	275.5±20.4	2.0±0.2	1.0±0.2	52.4±3.8
B组	30	307.6±18.6b	2.2±0.3b	1.3±0.2b	56.5±2.9b
C组	30	358.4±24.2a, b	2.5±0.3a, b	1.5±0.3a, b	60.4±3.2a, b
F	116.68		25.914	33.529	43.527
P	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

注: a表示与A组相比 $P<0.05$, b表示与B组相比 $P<0.05$ 。

表5

组别	例数	IL-6(ng/mL)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)
A组	30	28.4±3.3	15.5±2.9	127.8±11.5
B组	30	25.7±2.8a	12.4±3.2a	112.5±10.8a
C组	30	23.2±3.4a, b	8.8±2.7a, b	96.4±15.1a, b
F	20.096		39.009	46.527
P	<0.001		<0.001	<0.001

注: a表示与A组相比 $P<0.05$, b表示与B组相比 $P<0.05$ 。

表6 不良反应统计

	心动过速	轻微心悸	头痛	恶心呕吐	口咽干燥	总发生率
A组 (n=30)	2(6.67%)	2(6.67%)	3(10.00%)	1(3.33%)	2(6.67%)	10(33.33%)
B组 (n=35)	1(3.33%)	1(3.33%)	2(6.67%)	3(10.00%)	2(6.67%)	9(30.00%)
C组 (n=40)	1(3.33%)	1(3.33%)	2(6.67%)	2(6.67%)	1(3.33%)	7(23.33%)
χ^2 值						3.948
P值						0.139

3 讨论

COPD是一种在临床中广泛见到的呼吸道疾病，主要影响中老年人群，具有较高的临床死亡率和致残率^[9]。每年，COPD患者大约会经历0.53.5次的急性加重，期间的主要症状包括咳嗽恶化、患者出现呼吸困难和痰增多且难以排出^[10]。如果不及时处理，容易诱发包括心血管疾病、骨质疏松、呼吸衰竭等在内的全身性并发症，这也是导致COPD患者身体状况恶化的重要原因。因此，找到有效的治疗方法是改善患者健康状况的核心。

噻托溴铵是一种新型的第二代抗胆碱能药物，作为选择性的支气管扩张剂，能够特异性地拮抗支气管平滑肌上的M1-M5型胆碱受体。它与胆碱能受体的结合能力是传统异丙托溴铵的10倍，因此能够迅速松弛支气管平滑肌，有效缓解呼吸困难症状^[11]。此外，噻托溴铵具有强效且持久的支气管扩张作用，半衰期长，能在夜间改善支气管收缩症状并保持呼吸道全天开放，有效防止呼吸道反复塌陷和开放以及呼吸道组织的摩擦^[12]。沙美特罗替卡松吸入剂是一种复合制剂，包含长效 β_2 受体激动剂沙美特罗和糖皮质激素丙酸氟替卡松。两者能降低气道炎症介质的释放，并通过诱导中性粒细胞起到抗炎的作用，实现相互促进，从而发挥更强的药效^[13]。研究表明，吸入型糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂在COPD治疗中取得了显著的疗效进展^[14]。本次研究中我们发现高剂量组患者治疗后临床总有效率显著高于中低组患者($P<0.05$)。这表明，噻托溴铵联合高剂量沙美特罗替卡松能够有效改善中重度稳定型COPD的临床疗效，并显著改善患者病情。

TNF- α 和IL-6是淋巴细胞在受到微生物侵袭时产生的炎症因子，这些因子参与了全身炎症反应，其水平与炎症程度成正比^[15]。CRP是一种在身体感染或组织受损时会在血浆中急速升高的蛋白质，COPD患者的CRP水平通常较高，对CRP指标的监测和记录对于临床药物方案的设定与调整具有关键性意义^[16]。本研究发现，噻托溴铵结合大剂量沙美特罗替卡松吸入剂在炎症因子控制和肺功能改善方面优于小剂量和中剂量组($P<0.05$)。这一结果证实了噻托溴铵能有效地抑制炎症因子的释放，减少呼吸道分泌物，保持呼吸道通畅，进而提升患者的肺功能。同时，结合大剂量的沙美特罗替卡松吸入剂能推动呼吸道平滑肌的松弛，舒张支气管，减轻呼吸道水肿，而且具有出色的黏液清除能力，显示出显著的平喘效果。此外，噻托溴铵能够持续改善COPD的病理生理状况，与大剂量沙美特罗替卡松吸入剂联合使用，可显著改善动态过度充气和呼吸困难，显著降低并预防COPD的急性发作，从而有效提升患者的生活质量。本研究最后发现，不同剂量的沙美特罗替卡松对患者的不良反应无影响，表明不同剂量的沙美特罗替卡松在治疗中重度稳定型COPD中具有一定的安全性。

综上所述，噻托溴铵联合大剂量沙美特罗替卡松吸入剂可

以有效改善中重度稳定型COPD患者的肺功能，对缓解临床症状具有明确的疗效，同时可以显著提高患者的生活质量，具有重要的应用价值。

参考文献

- [1] 杜以明. 慢性阻塞性肺病治疗药物进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2023, 45(1): 35-37.
- [2] 颜佩, 叶连宝, 陈伟强. 慢性阻塞性肺病药物治疗靶点及其药物研发进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(2): 144-155.
- [3] 黎红芳, 王玲. 稳定期慢性阻塞性肺病中医治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2019, 37(6): 112-114.
- [4] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性阻塞性肺病临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(8): 901-914.
- [5]. 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 134.
- [6] 李亚力, 阴娜, 张笑弟, 等. 吸入噻托溴铵粉剂对慢性阻塞性肺病患者的临床疗效及对患者炎症因子的影响研究[J]. 中国医药指南, 2023, 21(15): 9-12.
- [7] 屈建峰, 田园, 赵智儒, 等. 清气化痰丸联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺病急性加重期的临床研究[J/OL]. 现代药物与临床: 1-6 [2023-07-12].
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2017)更新要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 50.
- [9] 周红, 高亚洲. 探究慢性阻塞性肺病患者HRCT容积成像征象及与肺功能相关性[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 40-42.
- [10] 姜伟强, 高会艳. 定量CT测量与COPD患者肺功能的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(9): 73-75, 85.
- [11] 王程, 成利伟. 布地奈德及特布他林与噻托溴铵联合治疗老年慢阻肺的效果及对呼吸功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(2): 43-45.
- [12] 张静. 孟鲁司特联合噻托溴铵治疗老年支气管哮喘患者效果观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(11): 30-31.
- [13] 方月娟, 陈俊. 肺力咳合剂联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺病稳定期伴急性加重风险临床研究[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 98-101.
- [14] 尚勇. 羧甲司坦联合沙美特罗替卡松吸入剂治疗慢阻肺稳定期患者的疗效[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(2): 129-130.
- [15] 陈灿, 郑林鑫, 麦玉梅, 等. 慢性阻塞性肺病并骨质疏松患者血清IL-6、TNF- α 水平的变化及其对OPG、RANKL表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(1): 35-38.
- [16] 鲁瑞涛, 刘再玲. COPD合并呼吸衰竭患者主要肺功能指标与血清IL-38、CRP、PCT水平的相关性分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(S1): 141-142.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 江丽华)