

噻托溴铵联合奥达特罗对COPD稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响^Δ

唐 黎*(四川大学华西广安医院呼吸科,四川 广安 638000)

中图分类号 R563;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1973-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.23

摘 要 目的:探讨噻托溴铵联合奥达特罗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响。方法:选择2015年5月—2016年10月到我科就诊的135例COPD稳定期患者作为研究对象,按随机数字表法将其分为3组,每组45例。患者均予以常规对症治疗,并按需给予硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液雾化吸入治疗。在此基础上,A组患者给予噻托溴铵吸入粉雾剂雾化吸入,每晚睡前1次,每次18 μg;B组患者给予奥达特罗吸入喷雾剂吸入,每日1次,每次5 μg;C组患者同时给予噻托溴铵吸入粉雾剂和奥达特罗吸入喷雾剂,用法用量同A、B组。3组患者均连续治疗12个月。比较3组患者治疗前及治疗6、12个月时的血清炎症因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素8(IL-8)、IL-10]水平和肺功能[第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和呼气峰流速(PEF)]的变化状况;随访12个月,采用COPD评估测试(CAT)量表评价3组患者治疗前后的生活质量,并记录3组患者发生不良反应的情况。结果:治疗前,3组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、12个月后,3组患者的TNF-α、IL-8水平均显著低于治疗前,IL-10水平和FEV1、FVC、PEF均显著高于治疗前,且C组患者上述指标均显著优于A、B组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗12个月后,3组患者的CAT评分均显著低于治疗前,且C组患者评分均显著低于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且均未见严重不良反应。结论:噻托溴铵联合奥达特罗治疗COPD稳定期患者效果确切,不仅能够有效降低血清炎症因子水平,减轻气道炎症反应,还可明显改善患者的肺功能,提高其生活质量,且不增加不良反应。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;噻托溴铵;奥达特罗;炎症因子;肺功能

础的联合化疗方案的敏感性及其临床预后无关,该位点多态性不能作为卵巢癌患者化疗敏感性及其临床预后的判断指标。但本研究存在如下局限性:(1)纳入研究的化疗方案及化疗周期存在差异;(2)纳入研究均未考虑患者生活方式及生活水平对预后的影响;(3)纳入研究均未考虑肿瘤分期对卵巢癌患者化疗敏感性及其临床预后的影响,上述局限可能会对合并分析结果造成一定的影响;(4)纳入研究只比较了Arg/Gln型与Arg/Arg型以及Gln/Gln型与Arg/Arg型卵巢癌患者的OS,故本次Meta分析仅能对共显性基因模型进行合并分析,无法对其他4种基因模型进行评价;(5)纳入研究仅有1项考察了XRCC1基因Arg399Gln位点多态性对卵巢癌患者PFS的影响,无法进行合并分析。上述局限均可能会对最终结论造成一定的影响,故本研究结论仍需大样本量、高质量的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2015:489-516.
[2] 张京顺,徐影,郑连文. 卵巢癌耐药机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):474-478.
[3] 刘国艳,糜若然,袁碧波. DNA修复相关基因与卵巢癌耐药研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2008,35(4):

248-251.
[4] 林莉,刘晓晴,宋三泰. DNA损伤修复与铂类耐药研究进展[J]. 中国肿瘤,2006,15(1):29-31.
[5] 孙海燕. DNA修复基因遗传多态性与上皮性卵巢癌患者铂类化疗临床预后关系的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.
[6] 王连云,吕杰强,朱雪琼,等. XRCC1和XPD多态性基因型与上皮性卵巢癌铂类药物敏感性的关系[J]. 温州医学院学报,2013,43(4):223-227.
[7] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.
[8] 成莉,李琳,邢辉. XRCC1基因多态性与卵巢癌对铂类药物化疗敏感性的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(4):312-317.
[9] ZHAI XH, HUANG J, WU FX, et al. Impact of XRCC1, GSTP1, and GSTM1 polymorphisms on the survival of ovarian carcinoma patients treated with chemotherapy[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(7/8): 440-446.
[10] MIAO J, ZHANG X, TANG QL, et al. Prediction value of XRCC1 gene polymorphism on the survival of ovarian cancer treated by adjuvant chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10): 5007-5010.
[11] 徐诚,严丽锋,王心如,等. DNA损伤修复蛋白XRCC1的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2014,33(3):376-380.

Δ 基金项目:四川省医学科研课题(No.20130142)
* 主治医师。研究方向:睡眠呼吸。电话:0826-2600937。E-mail:792784343@qq.com

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-03-18)
(编辑:张媛媛)

Effects of Tiotropium Bromide Combined with Olodaterol on Serum Inflammatory Factors Level and Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Stable Period

TANG Li (Dept. of Respiration, West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Sichuan Guang'an 638000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of tiotropium bromide combined with olodaterol on senum inflammatory factor levels and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of stable period. **METHODS:** From May 2015 to Oct. 2016, 135 patients with COPD stable period in our hospital were selected as the research objects, and divided into 3 groups according to random number table, with 45 cases in each group. All groups were given conventional treatment and aerosol inhalation of salbutamol sulfate atomized inhalation solution. On this basis, group A was given aerosol inhalation of Tiotropium bromide powder for inhalation, once a night before bedtime, 18 μg per time. Group B was given inhalation of Olodaterol spray, qd, 5 μg per time. Group C was given Tiotropium bromide powder for inhalation and Olodaterol spray with same usage and dosage as group A and B. All 3 groups were treatment for 12 months. The changes of serum inflammatory factors (TNF- α , IL-8 and IL-10) and pulmonary function (FEV1, FVC, PEF) were compared among 3 groups before treatment and 6, 12 months after treatment. After 12-month follow-up, the qualities of life in 3 groups were evaluated by CAT scale. The occurrence of ADR was recorded in 3 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes among 3 groups ($P>0.05$). After 6, 12 months of treatment, the levels of TNF- α and IL-8 in 3 groups were significantly lower than before treatment, while IL-10 level, FEV1, FVC and PEF were significantly higher than before treatment; above indexes of group C were significantly better than those of group A and B, with statistical significance ($P<0.05$). After 12 months of treatment, CAT scores of 3 groups were significantly lower than before treatment, and those of group C were significantly lower than group A and B, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 3 groups ($P>0.05$), without severe ADR. **CONCLUSIONS:** Tiotropium bromide combined with olodaterol shows definite efficacy for COPD stable period, not only can effectively reduce the level of inflammatory factors and relieve airway inflammatory response, but also can significantly improve the patient's lung function and quality of life, without increasing ADR.

KEYWORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Tiotropium bromide; Olodaterol; Inflammatory factors; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,以气管不完全可逆性气流受限为特征,患者往往会出现咳嗽、咯痰、气短或呼吸困难等症状,甚至会发展为肺心病、呼吸衰竭等^[1]。目前,临床上主要采用沙美特罗替卡松、噻托溴铵、奥达特罗等药物对COPD稳定期患者进行治疗,其中噻托溴铵属于长效支气管扩张剂,能够快速缓解呼吸困难症状;奥达特罗是一种新型的长效 β_2 受体激动药,具有较强的支气管扩张作用^[1-2]。为探讨噻托溴铵联用奥达特罗对COPD稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响,笔者选择2015年5月—2016年10月到我院呼吸科就诊的135例COPD稳定期患者为研究对象,现报道如下。

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》^[3]中COPD的临床诊断标准,且其病情处于稳定期;(2)第1秒用力呼气容积占预计值比例(FEV1%)在30%~70%之间;(3)对本研究所用药物无禁忌;(4)患者对研究内容了解,自愿参加,并签署了知情同意书。

排除标准:(1)伴有肺结核、支气管哮喘、过敏性鼻炎等疾病;(2)有长期糖皮质激素、支气管扩张药物应用史;(3)伴感染性疾病、肝肾脏器质性疾病或恶性肿瘤;

(4)治疗依从性较差。

1.2 研究对象

选择2015年5月—2016年10月到我院就诊的135例COPD稳定期患者作为研究对象,按随机数字表法将其分为3组,各45例。A组患者男性26例,女性19例,年龄45~83岁,平均 (65.96 ± 7.13) 岁,病程2~18年,平均 (9.08 ± 3.57) 年;B组患者男性25例,女性20例,年龄47~84岁,平均 (66.02 ± 7.17) 岁,病程2~17年,平均 (9.10 ± 3.61) 年;C组患者男性28例,女性17例,年龄45~86岁,平均 (65.88 ± 7.09) 岁,病程2~19年,平均 (9.12 ± 3.52) 年。3组患者的基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案获得了医院医学伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

3组患者均予以祛痰、平喘、抗感染等常规对症治疗,并按需给予硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液(上海信谊金朱药业有限公司,批准文号:国药准字H19990233,规格:2.5 mL:2.5 mg)雾化吸入治疗,每次0.1~0.2 mg,每6 h用药1次;若患者在治疗15 d后症状及相关肺部体征仍未改善,则适当调整沙丁胺醇的药量,每次0.1 mg,每4 h用药1次。在此基础上,A组患者给予噻托溴铵吸入粉雾剂(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20090279,规格:18 μg)雾化吸入治疗,每晚睡前1

次,每次 18 μg;B组患者给予奥达特罗吸入喷雾剂[勃林格殷格翰国际贸易(上海)有限公司,注册证号:H20160227,进口药品标准编码:JX20110005,规格:2.5 μg/揅]吸入治疗,每日1次,每次5 μg;C组患者同时给予噻托溴铵吸入粉雾剂和奥达特罗吸入喷雾剂进行治疗,用法用量同A、B组。3组患者均连续治疗12个月。

1.4 观察指标

(1)分别于治疗前及治疗6、12个月后检测3组患者的血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素8(IL-8)、IL-10水平。检测方法:在清晨空腹状态下抽取5 mL静脉血送检,离心处理样本10 min,分离血清并应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司。(2)比较3组患者治疗前及治疗6、12个月后的肺功能变化状况。选用英国迈科肺功能仪测量第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和呼气峰流速(PEF)。(3)随访12个月,比较3组患者治疗前后的生活质量。选用COPD评估测试(CAT)量表进行评价,主要包括痰量、咳嗽、睡眠质量、心理状况、胸闷、精力等6项主观指标,以及日常活动、运动耐力2项耐受力指标。由责任护士指导患者根据自身实际情况作出相应的评分,每项评分范围0~5分,总分40分,其分值与患者的生活质量呈负相关^[4]。(4)用药期间记录3组患者发生不良反应的情况。

表1 3组患者治疗前后血清炎症因子水平比较(̄x±s)

Tab 1 Comparison of serum inflammatory factor levels among 3 groups before and after treatment(̄x±s)										
组别	n	TNF-α, ng/mL			IL-8, pg/mL			IL-10, pg/mL		
		治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
A组	45	81.46±5.64	70.55±6.40*	62.92±5.36*	22.04±1.30	17.90±1.38*	15.71±1.47*	13.10±3.72	16.84±2.15*	21.36±1.65*
B组	45	81.77±5.53	70.41±6.25**	64.00±5.72*	21.95±1.22	18.21±1.32*	15.38±1.27*	13.59±2.90	17.17±2.24*	20.59±2.13*
C组	45	81.39±5.08	56.51±6.22**Δ	49.26±5.13**Δ	21.78±1.16	14.53±1.31**Δ	11.34±0.69**Δ	12.87±4.01	21.53±2.67**Δ	25.30±2.84**Δ
F		0.062	75.102	105.353	0.527	119.059	192.585	0.474	55.908	56.717
P		0.940	<0.001	<0.001	0.592	<0.001	<0.001	0.623	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05;与A组比较,*P<0.05;与B组比较,ΔP<0.05
Note: vs. before treatment,*P<0.05; vs. group A,*P<0.05; vs. group B,ΔP<0.05

表2 3组患者治疗前后肺功能指标比较(̄x±s)

Tab 2 Comparison of pulmonary function indexes among 3 groups before and after treatment(̄x±s)										
组别	n	FEV1,L			FVC,L			PEF,L/s		
		治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
A组	45	1.01±0.10	1.14±0.07*	1.21±0.12*	2.20±0.04	2.40±0.02*	2.49±0.02*	1.81±0.44	1.88±0.41*	1.93±0.45*
B组	45	1.04±0.09	1.15±0.07*	1.21±0.11*	2.20±0.06	2.39±0.03*	2.47±0.03*	1.81±0.41	1.93±0.37*	1.94±0.24*
C组	45	1.03±0.09	1.38±0.12**Δ	1.50±0.10**Δ	2.21±0.06	2.59±0.06**Δ	2.70±0.05**Δ	1.85±0.44	2.50±0.35**Δ	2.66±0.32**Δ
F		1.384	104.302	105.395	0.232	361.758	637.225	0.117	37.856	66.406
P		0.254	<0.001	<0.001	0.793	<0.001	<0.001	0.889	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05;与A组比较,*P<0.05;与B组比较,ΔP<0.05
Note: vs. before treatment,*P<0.05; vs. group A,*P<0.05; vs. group B,ΔP<0.05

2.3 3组患者治疗前后CAT评分比较

治疗前,3组患者的CAT评分比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗12个月后,3组患者的CAT评分均显著低于治疗前,且C组患者的CAT评分均显著低于A、B组,差异均有统计学意义(P<0.05);而A、B组间CAT评分比较,差异无统计学意义(P>0.05),详见表3。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以̄x±s表示,本研究数据经检验均符合正态分布,组内比较采用配对样本t检验,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,3组患者的TNF-α、IL-8、IL-10水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗6、12个月后,3组患者的TNF-α、IL-8水平均显著低于治疗前,IL-10水平均显著高于治疗前,且C组患者的TNF-α、IL-8水平均显著低于A、B组同期,IL-10水平均显著高于A、B组同期,差异均有统计学意义(P<0.05);而A、B组间TNF-α、IL-8、IL-10水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05),详见表1。

2.2 3组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前,3组患者的FEV1、FVC、PEF比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗6、12个月后,3组患者的FEV1、FVC、PEF均显著高于治疗前,且C组患者的FEV1、FVC、PEF均显著高于A、B组同期,差异均有统计学意义(P<0.05);而A、B组间FEV1、FVC、PEF比较,差异均无统计学意义(P>0.05),详见表2。

2.4 不良反应

用药期间3组患者均未出现严重的不良反应,仅A组出现1例(2.22%)轻度口干,C组出现3例(6.67%)轻度口干。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P=0.306)。

3 讨论

表3 3组患者治疗前后CAT评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 3 Comparison of CAT score among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	治疗前	治疗12个月后
A组	45	22.32±2.23	18.24±2.42 [*]
B组	45	22.60±2.30	17.91±2.60 [*]
C组	45	22.88±2.49	13.85±2.91 ^{*#Δ}
F		0.657	38.728
P		0.520	<0.001

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05;与A组比较,[#]*P*<0.05;与B组比较,^Δ*P*<0.05

Note: vs. before treatment, ^{*}*P*<0.05; vs. group A, [#]*P*<0.05; vs. group B, ^Δ*P*<0.05

COPD是一种气道慢性非特异性炎症疾病,其病理变化基础主要是气道被中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡巨噬细胞等炎症细胞浸润,所释放的IL-8、TNF-α等炎症因子均可促进气道炎症发展^[5]。IL-8来源于机体多种细胞,在正常状态下可调节免疫应答,但当机体处于病理状态时,其血清水平可急速上升,导致炎症反应或免疫性病理损伤。有研究指出,IL-8参与了COPD病程的始终^[6]。TNF-α为一种具有多种生物学活性的炎症因子,在机体各种因素的作用下,其可刺激IL-8的合成与释放,并促进前列腺素和白三烯分泌,诱发起气道高反应性。此外,TNF-α能够诱导细胞外基质合成与纤维母细胞增生,进而使气道炎症进程加剧,肺功能下降。而IL-10是诸多细胞因子中较少见的一种具有免疫抑制作用的细胞因子,能够阻止活化T细胞释放炎症因子,降低体内IL-8、TNF-α的活性。近年来越来越多的研究证实,COPD患者的血清炎症因子水平可以有效评估其病情严重程度,同时还可作为COPD疗效监测及预后判断的指标^[7]。

噻托溴铵作为一种长效的抗M胆碱受体药物,能够选择性抑制气道内M₁、M₃受体对支气管平滑肌的收缩作用,进而促进支气管扩张,改善患者肺部通气功能,缓解呼吸道的痉挛症状^[8]。奥达特罗是一种新型的长效β₂受体激动药,其作用机制与福莫特罗相似,同样可以抑制中性粒细胞聚集与活化,减少炎症因子释放,且对支气管平滑肌有明显的扩张作用,利于控制气道高反应性。但奥达特罗较福莫特罗起效更迅速,且半衰期更长,作用可维持24 h,故每天只需用药1次,大大提高了患者的治疗依从性^[9]。本研究结果显示,治疗6、12个月后,3组患者的TNF-α、IL-8水平均显著低于治疗前,IL-10水平和FEV₁、FVC、PEF均显著高于治疗前,且C组患者上述指标均显著优于A、B组同期,差异均有统计学意义,与赵文丽^[10]的研究结果类似。这提示噻托溴铵与奥达特罗联合治疗COPD稳定期患者,可产生一定的协同效果,能更好地减少气道炎症因子释放,抑制气道

高反应性,改善肺功能。此外,本研究结果还发现,治疗12个月后,3组患者的CAT评分均显著低于治疗前,且C组患者的CAT评分均显著低于A、B组,差异均有统计学意义;同时,用药期间3组患者均未出现严重不良反应,不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明与单一用药相比,噻托溴铵与奥达特罗联用能够更好地控制患者病情,改善其生活质量,且安全性较高。

综上所述,噻托溴铵联合奥达特罗治疗COPD稳定期患者效果确切,不仅能够有效降低血清炎症因子水平,减轻气道炎症反应,还可明显改善患者的肺功能,提高其生活质量,且不增加不良反应。然而,本研究仍具有一定的局限性,例如本研究对象的基本特征如年龄、性别、病程虽具有可比性,但并未对患者的病情严重程度分级、吸烟史等因素进行对比分析;同时,本研究样本量也较小,所得结论仍有待后续研究进一步证实。

参考文献

[1] ZERVAS E, SAMITAS K, GAGA M, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(2):192-224.

[2] 梁立媛,王红阳. 规律联合吸入长效支气管扩张剂对重度、极重度COPD稳定期患者的临床价值[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(1):81-83.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):255-264.

[4] 林颖. mMRC评估和CAT评分评估慢性阻塞性肺疾病患者病情严重程度的临床效果[J]. *临床医学*, 2016, 36(10):19-20.

[5] 周复,罗治海. 慢性阻塞性肺疾病炎症机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(18):2787-2790.

[6] 潘兆宝,范玉梅,韩守华,等. 血清IL-6、IL-8、纤维蛋白原水平在COPD患者中的变化及其与预后的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9):1261-1263.

[7] HUANG AX, LU LW, LIU WJ, et al. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF-α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22(9):2800-2808.

[8] 丁宏. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 12(12):31-32.

[9] 沈继敏,郝济敏,时国朝. 长效支气管扩张剂盐酸奥达特罗[J]. *上海医药*, 2013, 34(15):19-21.

[10] 赵文丽. 噻托溴铵和奥洛特罗复方获FDA批准用于维持治疗慢性阻塞性肺病[J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(4):472.

(收稿日期:2017-12-04 修回日期:2018-05-30)

(编辑:孙 冰)