

## · 临床经验 ·

噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响

余霓雯, 王玉婷

**[摘要]** 目的 观察联合应用噻托溴铵和布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的疗效及对血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响。方法 选取我院 90 例 COPD 患者,随机分为对照组和研究组,每组 45 例。对照组患者在常规治疗的基础上给予布地奈德福莫特罗吸入治疗,研究组患者在对照组治疗的基础上加用噻托溴铵吸入治疗。连续治疗 4 周后对 2 组患者的临床疗效、肺功能、血清指标、安全性进行评价。结果 对照组治疗总有效率为 77.78%,研究组为 95.56%,2 组之间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 2 组患者的肺功能指标以及血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平均明显改善,与同组治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且研究组各项指标改善情况优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗中对照组不良反应发生率为 6.67%,研究组为 8.89%,2 组之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 联合应用噻托溴铵和布地奈德福莫特罗治疗 COPD,患者肺功能指标以及临床症状和体征均得到了改善,临床疗效明显提高,对血清相关细胞因子也有显著的控制作用,且无明显增加的不良反应发生,值得临床上推广应用。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;噻托溴铵;布地奈德福莫特罗;肺功能;血清指标

**[中图分类号]** R56 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1672-271X(2017)02-0183-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.018

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以进行性气流受限为特征,患者的整体疾病发展程度受急性发作和合并症的影响,机体气道以及肺部对毒性气体、颗粒的炎症反应明显增强,引起气流受限进行性发展,而导致 COPD<sup>[1-2]</sup>。对于 COPD 应防治结合,应用药物治疗时应以消除、改善或缓解症状为主要目标,而血清转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)水平可以间接地反应出机体的肺部功能和炎症情况,对于其水平的监测可以在一定程度上反应治疗效果<sup>[3]</sup>。布地奈德福莫特罗具有对抗炎症、减轻水肿和协同扩张支气管的效果,是临床治疗中较为常用的治疗 COPD 的药物,噻托溴铵属于抗胆碱药物,具有扩张支气管作用、改善患者呼吸症状、改善肺功能的效果<sup>[4]</sup>。文章旨在观察在布地奈德福莫特罗的基础上应用噻托溴铵对 COPD 患者的临床疗效和对患者血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 7 月至 2016 年 9 月在我院治疗的 90 例 COPD 患者,随机分为对照组和研究组,每组 45 例,经统计学比较,2 组患者一般资料之间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组慢性阻塞性肺疾病患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄(岁)	病情(例)			病程 (年)
				轻度	中度	重度	
对照组	45	28/17	61.9 $\pm$ 6.7	9	24	12	9.4 $\pm$ 3.1
观察组	45	26/19	62.4 $\pm$ 7.0	10	25	10	9.8 $\pm$ 3.8

**1.2 病例选取标准** ①入选患者均符合 COPD 诊断标准<sup>[5]</sup>;②不存在可能干扰本次临床症状或体征判断的其他致喘、致咳疾病;③近期末使用作用机制和疗效类似的药物;④能够服从治疗方案、同意配合研究并签署知情同意书。

**1.3 病例排除标准** ①具有明显存在的严重心、肝、肾等重要脏器疾病;②对本次治疗中使用的药物存在禁忌证;③存在精神类或其他疾病不能配合研究;④治疗中自行添加其他药物或要求更换治疗方案。

**1.4 治疗方法** 入院后根据患者个体情况给予吸氧、补液、调节酸碱平衡,并给予化痰止咳平喘治疗。对照组患者在常规治疗的基础上给予 160 $\mu$ g/4.5 $\mu$ g 吸布地

作者单位: 215300 昆山,昆山市第一人民医院呼吸内科

通信作者: 王玉婷, E-mail: wangyt88123@163.com

引用格式: 余霓雯, 王玉婷. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 183-186.

奈德福莫特罗吸入,1 次 1 吸,2 次/d。研究组患者在对照组治疗的基础上加用 18 μg/吸噻托溴铵吸入,1 次 1 吸,1 次/d。连续治疗 4 周后评价疗效。

1.5 评价指标

1.5.1 疗效 ①显效:治疗后患者临床症状和体征基本消失,影像检查结果显著改善;②有效:治疗后患者临床症状、体征和影像检查结果明显好转;③无效:治疗后患者症状无改善,检查结果示无变化,甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5.2 肺功能指标 应用肺功能仪于治疗前后测定和比较 2 组患者的肺功能指标:包括肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、最大呼气中期流速(MMEF)、呼气峰流速(PEF)。

1.5.3 血清指标 于治疗前后清晨取患者空腹静脉血,静置离心处理后采用 ELLSA 法对 2 组患者的 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平进行测定。

1.5.4 不良反应 统计和比较 2 组患者治疗过程中出现的与目标药物相关的不良反应。

1.6 统计学分析 运用 SPSS19.0 数据包进行数据统计与分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 治疗后,对照组患者疗效评价总有效

35 例,总有效率为 77.78% (35/45),研究组患者疗效评价总有效 43 例,总有效率为 95.56% (43/45),2 组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 治疗后 2 组患者临床疗效评价比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	45	21(46.67)	14(31.11)	10(22.22)	35(77.78)
研究组	45	24(53.33)	19(42.22)	2(4.44)	43(95.56)*

与对照组比较,\* $P < 0.05$

2.2 肺功能指标 治疗前,对 2 组患者的肺功能进行评价,相关指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF、PEF 之间相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者的肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF、PEF 水平均明显高于同组治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且研究组各项指标改善情况优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.3 血清指标 治疗前,2 组患者血清 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者的血清 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平均明显降低,与同组治疗前相比,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且研究组患者血清 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 3 2 组慢性阻塞性肺疾病患者治疗前后患者肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FVC (mL)	FEV <sub>1</sub> (mL)	MMEF (mL/s)	PEF (mL/s)
对照组( <i>n</i> =45)				
治疗前	2.53±0.40	1.77±0.21	1.19±0.22	3.46±0.43
治疗后	2.81±0.56*	2.50±0.29*	1.97±0.37*	5.56±0.40*
研究组( <i>n</i> =45)				
治疗前	2.55±0.44	1.78±0.19	1.20±0.19	3.48±0.41
治疗后	2.99±0.62*#	2.69±0.37*#	3.01±0.48*#	6.55±0.52*#

与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

表 4 2 组慢性阻塞性肺疾病患者治疗前后血清 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TGF-β (ng/L)	MMP-9 (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	MMP-9/TIMP-1
对照组( <i>n</i> =45)				
治疗前	98.63±12.47	261.74±80.15	164.11±52.33	1.62±0.51
治疗后	90.28±11.45*	172.35±40.67*	138.52±37.15*	1.24±0.26*
研究组( <i>n</i> =45)				
治疗前	99.14±9.88	267.17±81.44	162.01±60.19	164.91±0.58
治疗后	81.37±9.46*#	126.95±37.58*#	123.70±34.82*#	1.02±0.22*#

与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

**2.4 不良反应** 治疗过程,对照组患者发生不良反应 3 例(皮疹 1 例、肌颤 1 例、头痛 1 例),发生率为 6.67%(3/45),研究组患者发生不良反应 4 例(皮疹 2 例、肌颤 1 例、头痛 1 例),发生率为 8.89%(4/45),2 组之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

COPD 的疾病特点是气流不完全可逆且进行性发展,而气道重塑是进行性发展的关键,在此过程中,可累及气道、肺实质和血管等,这些功能器官在长期炎症的环境下造成结构破坏,气道阻力增加后气流受限发展,最终造成不可逆的气流受限。COPD 致病因素复杂,研究认为个体与环境因素的交互作用与 COPD 的发展有着密切关系,随着社会老龄化人群的不断加重,其发病率也逐步上升。有研究表明,细胞外基质(ECM)在 COPD 患者气道重塑中发挥着重要作用,其大量沉积后,会造成气道平滑肌异常增生,甚至促进其纤维化,引起气流的不可逆受限,造成气道重塑<sup>[6-8]</sup>。

TGF- $\beta$  是一种生物调节因子,多种炎症细胞均可分泌,在 COPD 患者机体中,其具有促进炎症细胞生长和分化的作用,并可浸润肺部组织,造成其损伤,从而导致患者肺部功能显著下降。研究表明,COPD 患者血清 TGF- $\beta$  水平明显增高,高水平的 TGF- $\beta$  对 ECM 的沉积起到了促进作用,促进纤维细胞的形成,而且还会打破 MMP-9 和 TIMP-1 水平之间的稳定,阻碍 ECM 降解,加快气道重塑,从而加快 COPD 进程<sup>[9-10]</sup>。MMP 和 TIMP 是调节 ECM 降解合成的重要酶家族,MMP-9 属于 MMP 中的明胶酶类,可以对肺泡基质成分进行破坏,增大肺泡腔,减弱肺泡弹性,造成气体滞留。另外,MMP-9 还可以介导炎症细胞聚集、破坏内皮(上皮)结构,在炎症反应和气道组织重建中也有参与。TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制因子,ECM 的活性以及循环由 TIMP-1 和 MMP-9 的稳定平衡性决定,失衡的 MMP-9 和 TIMP-1 均会破坏 ECM 循环,从而导致肺组织失去弹力,肺泡腔扩大,造成 COPD<sup>[11-13]</sup>。

噻托溴铵属于抗胆碱药物且具有特异选择性,具有抑制平滑肌 M3 受体,扩张支气管的作用,药效时间内不仅可以保持扩张支气管的作用,而且不会产生耐受反应,可以显著改善患者呼吸困难等症状。研究表明,对于 COPD 患者每天应用噻托溴铵,首次用药 30 min 内即可以明显改善患者的用力呼气容积、用力肺活量以及早晚峰值呼气流速,因

此,噻托溴铵具有明显改善患者肺功能的效果<sup>[14-15]</sup>。布地奈德福莫特罗含有吸入激素布地奈德和长效  $\beta$  受体激动剂福莫特罗两种成份。布地奈德是糖皮质激素,具有减轻患者症状、阻缓病情进展的作用,吸入应用时其不良反应较少,而福莫特罗是一个选择性  $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂,具有舒张支气管平滑肌,缓解支气管痉挛的作用。因此,应用布地奈德福莫特罗可以抑制炎症因子的产生和炎症细胞的聚集、活化而产生抑制和对抗炎症、减轻水肿的作用,还可以通过增强气道  $\beta$  受体的敏感性而产生协同扩张支气管的效果。另有研究表明,激素的吸入可以调节患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 平衡,抑制气道慢性炎症反应、重塑和纤维化<sup>[16-17]</sup>。因此,在吸入布地奈德福莫特罗治疗的基础上应用噻托溴铵,在发挥对抗炎症、减轻水肿等症状的同时,可以协同发挥扩张支气管、改善肺功能的作用,而且还可以明显下调 MMP-9/TIMP-1 比值,降低 TGF- $\beta$  水平,也间接地说明了其抑制炎症、保护肺结构、改善肺功能和临床症状的作用。

在本次研究中,联合用药组患者疗效评价总效率为 95.56%(43/45),显著高于单一用药组 77.78%(35/45),且治疗后肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF、PEF 改善程度更优( $P<0.05$ );另外,治疗后联合用药组患者血清 TGF- $\beta$ 、MMP-9、TIMP-1 水平均明显低于单一用药组,差异有统计学意义;而 2 组患者之间的不良反应发生率之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。说明与单一使用布地奈德福莫特罗相比,联合使用噻托溴铵和布地奈德福莫特罗不仅临床疗效显著升高,而且更有利于患者肺部功能的恢复,对于气道重塑具有更加显著的抑制作用,而且安全可靠。

综上所述,联合应用噻托溴铵和布地奈德福莫特罗治疗 COPD,患者肺功能指标以及临床症状和体征均得到了改善,临床疗效明显提高,对血清相关细胞因子也有显著的控制作用,且无明显增加的不良反应发生,安全性良好,值得临床上推广应用。

### 【参考文献】

- [1] Nirupama Putcha M, Bradley Drummond, Robert A, *et al.* Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(4): 575-591.
- [2] 吴海兰,辛晓峰. 上皮间充质转化与慢性阻塞性肺疾病的气道重塑[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(9): 1004-1008.

- [3] Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, *et al.* An official american thoracic society/european respiratory society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(11):1373-1386.
- [4] 时迎俊,赵玉良,丁 宁. 联合吸入噻托溴铵和布地奈德福莫特罗对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效评价[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(4):853-855.
- [5] 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.
- [6] 高 强,顾加双,徐莉莉,等. 噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松吸入治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 东南国防医药, 2012, 14(6):520-522.
- [7] 王 静,凌 杰. 布地奈德对慢性阻塞性肺病患者基质金属蛋白酶-9 及其抑制物-1 水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(10):895-897.
- [8] Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, *et al.* Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP recommendations [J]. *Lung India*, 2013, 30(3):228-267.
- [9] 亓慧琴,张连莲,邢利平,等. 慢性阻塞性肺病患者应用异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗前后血清中 TGF- $\beta$  和 MMP-9 水平的变化及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(4):777-782.
- [10] Dobolyi A, Vincze C, Pal G, *et al.* The neuroprotective functions of transforming growth factor beta proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7):8219-8258.
- [11] Wang Y, Su NX, Chen ZQ, *et al.* Effects of fengbaisan on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in lung tissue rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(3):224-231.
- [12] 魏晓阳. 噻托溴铵治疗对稳定期 COPD 患者肺功能及血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5):639-644.
- [13] 宿 超,陶 蓉,王云甲,等. 噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺病患者血清基质金属蛋白酶及其抑制剂的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2013, 35(3):182-184.
- [14] Miravittles M, Price D, Rabe KF, *et al.* Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: Comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1):549-564.
- [15] 林茂华,唐雨晴,王智辉,等. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效和安全性[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(6):3-4.
- [16] 王 静,凌 杰. 布地奈德对慢性阻塞性肺病患者基质金属蛋白酶-9 及其抑制物-1 水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(10):895-897.
- [17] 叶 青,张立波,范荣梅,等. 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵对重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效分析[J]. 中华肺部疾病杂志, 2014, 7(3):290-293.

(收稿日期:2016-12-13; 修回日期:2017-02-07)

(本文编辑:叶华珍)