

# 噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者的疗效

北京市海淀医院 张丽萍\* 姜祥宁 毕小瑞,北京 100080

**摘要** 目的:探讨噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的疗效及对炎症因子的影响。方法:选择稳定期 COPD 患者 86 例,随机分为对照组与观察组,各 43 例。对照组在常规治疗基础上给予噻托溴铵吸入剂治疗;观察组在对照组基础上联合小剂量阿奇霉素治疗。疗程均为 6 个月。比较 2 组疗效,治疗前后肺功能、6 min 步行距离(6MWD)和圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分及血白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  水平。结果:观察组总有效率高于对照组(90.70% vs 69.77%, $P < 0.05$ )。治疗后,2 组 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>% 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均升高(均  $P < 0.05$ );且观察组高于对照组(均  $P < 0.05$ )。治疗后,2 组 6MWD 均增大,SGRQ 评分均降低(均  $P < 0.05$ );且观察组 6MWD 高于对照组,SGRQ 评分低于对照组(均  $P < 0.05$ )。治疗后,2 组血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平降低(均  $P < 0.05$ );且观察组低于对照组(均  $P < 0.05$ )。结论:噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗对稳定期 COPD 患者疗效良好,可降低患者血 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平。

**关键词** 噻托溴铵;小剂量阿奇霉素;稳定期慢性阻塞性肺疾病;疗效;炎症因子

**中图分类号** R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210110

**Efficacy of tiotropium bromide inhalation combined with low-dose azithromycin in the treatment of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease** ZHANG Li-ping\*, JIANG Xiang-ning, BI Xiao-rui. Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China

**Abstract** Objective: To investigate the efficacy of tiotropium bromide inhalation combined with low-dose azithromycin in the treatment of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its influence on inflammatory factors. Methods: Eighty-six patients with stable COPD were selected and randomly divided into control group and observation group, with 43 cases in each group. The control group was treated with tiotropium bromide inhalation on the basis of conventional treatment; the observation group was treated with low-dose azithromycin on the basis of the control group. The course of treatment was 6 months. The efficacy of the two groups was compared before and after treatment, and lung function, 6-min walking distance (6MWD), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores, and blood interleukin (IL)-6, IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels before and after treatment were analyzed. Results: The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (90.70% vs 69.77%,  $P < 0.05$ ). After treatment, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% and FEV<sub>1</sub>/FVC increased in the two groups (all  $P < 0.05$ ); FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% and FEV<sub>1</sub>/FVC in the observation group after treatment were significantly higher than in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 6MWD in the two groups increased, and the SGRQ score decreased ( $P < 0.05$ ); and 6MWD was significantly higher, and the SGRQ score was significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  decreased in the two groups ( $P < 0.05$ ); and those in the observation were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Tiotropium bromide inhalation combined with low-dose azithromycin therapy has a satisfactory efficacy in the treatment of patients with stable COPD, and can reduce the blood levels of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ .

**Key words** Tiotropium bromide; Low dose azithromycin; Stable chronic obstructive pulmonary disease; Efficacy; Inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见的具有气流受限特征的一种肺部疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展<sup>[1-3]</sup>。稳定期 COPD 患者主要采用吸入短效或长

效  $\beta_2$  受体激动剂、抗胆碱能药,吸入糖皮质激素以达到扩张气道、降低气道阻力及改善肺功能的目的。本文探讨噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素治疗稳定期 COPD 患者的疗效及对炎症因子的影响。

\* 通信作者:张丽萍, E-mail: ping8760@sina.com

## 资料与方法

**一般资料** 选择2017年1月~2018年10月北京市海淀区医院门诊诊治的稳定期COPD患者86例,均参照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)<sup>[4]</sup>进行诊断。随机分为对照组与观察组。对照组43例(男27,女16);年龄43~73岁,平均(59.83±6.57)岁;病程2~15年,平均(8.31±1.97)年;平均吸烟(19.23±16.12)包/年。观察组43例(男26,女17);年龄42~75岁,平均(60.12±6.45)岁;病程3~18年,平均(8.57±1.54)年;平均吸烟(18.94±17.02)包/年。2组一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

**纳入标准与排除标准** 纳入标准:①符合中华医学会呼吸分会所规定的COPD的诊断标准<sup>[5]</sup>,且属稳定期;②入组前1个月内无急性加重史。排除标准:①肺肿瘤、支气管哮喘、肺纤维化、支气管扩张及肺结核者;②合并结缔组织病患者;③合并严重肾、肝、心功能不全者;④精神疾病者;⑤过敏体质者。

**方法** 2组患者均给予常规吸氧、呼吸机功能训练、茶碱缓释片、祛痰等治疗。对照组在常规治疗基础上给予噻托溴铵吸入剂(上海勃林格殷格翰药业有限公司,进口药品注册证号H20140933,H20140954)18 μg,1次/d。观察组在对照组基础上,联合小剂量阿奇霉素(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20020729)125 mg,1次/d。疗程均为6个月。

**疗效判定标准** ①显效:患者肺部啰音以及呼吸困难和咳嗽、咳痰症状基本消失;②有效:患者肺部啰音以及呼吸困难和咳嗽咳痰症状改善;③无效:患者肺部啰音以及呼吸困难和咳嗽咳痰无改善甚至加重。

**观察指标** ①观察2组治疗前、治疗6个月末运动耐力和生活质量变化,其中以6 min步行距离(6 minute walking test,6MWT)评价运动耐力;以圣乔治呼吸问卷(St George's respiratory questionnaire,SGRQ)评分评价生活质量,评分越高生活质量越差;②观察2组治疗前、治疗6个月末肺功能变化( $FEV_1$ 、 $FEV_1\%$ 和 $FEV_1/FVC$ );③分别于治疗前、治疗6个月末抽取患者3 mL外周静脉血,离心半径10 cm,3 000转/min,离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定血清IL-6、IL-8和TNF-α水平,试剂盒均购自北京柏奥泰科技有限公

司。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件包,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验,计数资料以百分数(%)表示,行 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

**疗效** 观察组总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

表1 2组疗效比较[例(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效率
观察组	43	28(65.12)	11(25.58)	4(9.30)	39(90.70)*
对照组	43	21(48.84)	9(20.93)	13(30.23)	30(69.77)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**症状积分** 治疗前2组6MWD和SGRQ评分比较,差异无统计学意义( $t=1.166$ 、 $0.474$ ,均 $P>0.05$ );治疗后2组6MWD增加,SGRQ评分降低(观察组: $t=24.235$ 、 $19.574$ ,对照组: $t=12.348$ 、 $15.887$ ,均 $P<0.05$ );且观察组6MWD高于对照组,SGRQ评分低于对照组( $t=9.784$ 、 $10.222$ , $P<0.05$ ),见表2。

表2 2组主要症状积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例	6MWD(m)	SGRQ(分)
观察组	43		
治疗前		269.93±7.38	45.32±3.24
治疗后		331.35±14.89* <sup>△</sup>	32.18±2.98* <sup>△</sup>
对照组	43		
治疗前		272.17±10.21	45.61±2.37
治疗后		302.43±12.41*	37.89±2.13*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

**肺功能** 治疗前2组 $FEV_1$ 、 $FEV_1\%$ 和 $FEV_1/FVC$ 比较,差异无统计学意义( $t=0.206$ 、 $0.556$ 、 $1.452$ ,均 $P>0.05$ );,治疗后2组 $FEV_1$ 、 $FEV_1\%$ 和 $FEV_1/FVC$ 升高(观察组: $t=13.216$ 、 $14.434$ 、 $21.983$ ,对照组: $t=9.489$ 、 $7.110$ 、 $8.242$ ,均 $P<0.05$ );且观察组 $FEV_1$ 、 $FEV_1\%$ 和 $FEV_1/FVC$ 高于对照组( $t=7.824$ 、 $8.631$ 、 $17.035$ ,均 $P<0.05$ ),见表3。

**血IL-6、IL-8和TNF-α** 2组治疗前血清IL-6、IL-8和TNF-α水平比较,差异无统计学意义( $t=0.913$ 、 $0.638$ 、 $0.194$ ,均 $P>0.05$ );治疗后2组血清IL-6、IL-8和TNF-α水平降低(观察组: $t=33.335$ 、 $20.267$ 、 $22.032$ ,对照组: $t=16.105$ 、 $8.238$ 、 $10.614$ ,均 $P<0.05$ );且观察组低于对照组( $t=19.352$ 、 $9.424$ 、 $14.542$ ,均 $P<0.05$ ),见表4。

表3 2组肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> % (%)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)
观察组	43			
治疗前		1.27 ± 0.24	52.35 ± 5.46	58.28 ± 2.56
治疗后		1.83 ± 0.14* <sup>△</sup>	67.38 ± 4.10* <sup>△</sup>	69.38 ± 2.10* <sup>△</sup>
对照组	43			
治疗前		1.26 ± 0.21	51.76 ± 4.32	57.41 ± 2.98
治疗后		1.61 ± 0.12*	58.90 ± 4.97*	61.90 ± 1.97*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表4 2组血清IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	IL-6 (ng/L)	IL-8 ( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
观察组	43			
治疗前		28.49 ± 5.41	36.54 ± 5.47	18.17 ± 3.78
治疗后		9.97 ± 1.52* <sup>△</sup>	23.56 ± 4.53* <sup>△</sup>	9.24 ± 1.39* <sup>△</sup>
对照组	43			
治疗前		29.37 ± 4.53	36.17 ± 4.89	17.80 ± 3.65
治疗后		17.21 ± 2.49* <sup>△</sup>	31.53 ± 3.30*	12.79 ± 1.58*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

药物不良反应 2组患者治疗期间均未出现恶心呕吐、腹痛腹泻、皮疹、肝肾功能异常等不良反应。

## 讨论

在 COPD 稳定期如何减轻患者症状、改善患者生活质量及延缓患者肺功能进行性恶化是控制 COPD 反复急性发作的关键<sup>[6]</sup>。噻托溴铵是新一代长效胆碱能受体拮抗剂,为干粉吸入制剂,具有毒蕈碱受体亚型 MI ~ M5 类似亲和力,能够通过抑制平滑肌 M3 受体,产生支气管扩张作用,且能够维持 24 h 以上<sup>[7,8]</sup>。此外,噻托溴铵还可抑制支气管黏液分泌,能够降低迷走神经张力,从而使气道构型趋于正常,提高肺泡有效通气量,减轻气流受限<sup>[9]</sup>。阿奇霉素除抗菌作用,还有抗炎、免疫调节作用,对哮喘、弥漫性支气管炎等疗效明显<sup>[10]</sup>。范惠明等<sup>[11]</sup>报道,小剂量阿奇霉素可有效减轻气道炎症反应,抑制肺组织中的黏液高分泌,且可改善患者肺功能,预防病情反复。本研究中,观察组总有效率高于对照组,说明噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素疗效良好;观察组治疗后 6MWD 高于对照组,SGRQ 评分低于对照组,说明噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素可提高患者运动耐力及生活质量;观察组治疗

后 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>% 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 高于对照组,说明噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素可改善肺功能。

炎症因子与 COPD 发生、发展密切相关。IL-6 在气道局部招募炎症细胞且放大炎症反应,导致大量淋巴细胞和中性粒细胞在气管表面聚集,促进局部炎症的发展。IL-8 是巨噬细胞、气道上皮细胞等产生的细胞趋化因子中的重要组成成分,可参与免疫调节和炎症反应,促进 T 淋巴细胞和中性粒细胞的聚集和活化<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  是炎症反应过程中最早发生改变的一种炎症因子,可直接介导炎症反应且促进炎症反应的级联反应<sup>[13]</sup>。本研究中,观察组治疗后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,说明噻托溴铵吸入剂联合小剂量阿奇霉素可降低血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平,从而减轻炎症反应。

## 参考文献

- Houben-Wilke S, Järres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(2): 189-197.
- Palen JVD, Klein JJ, Kerkhoff AH, et al. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [J]. Thorax, 2017, 50(11): 1183-1187.
- 李冬艳, 韩保芬, 闫薇. 长期家庭氧疗联合肺康复训练对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(4): 550-551.
- 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)(一)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 36(2): 255-264.
- 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.
- 白金娥, 刘文慧, 贺艳. 阿奇霉素对幽门螺杆菌感染合并慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的预防作用[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 293-297.
- 蔡华丹, 侯均, 吕永宁, 等. 噻托溴铵喷雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与安全性荟萃分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(8): 596-603.
- 党斌温, 顾怡明. 噻托溴铵治疗早期慢性阻塞性肺疾病研究的意义[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(9): 641-643.
- 李华, 方芳. 噻托溴铵干粉吸入剂与异丙托溴铵定量气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病疗效比较[J]. 海南医学, 2017, 28(12): 2017-2019.
- 洪路贤, 王秋婷. 阿奇霉素片联合阿托伐他汀钙片治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 8-10 + 48.

(下转第 53 页)

通路,诱导炎症反应<sup>[17]</sup>。NF-κB 家族有多个亚型,其常常以二聚体的形式存在,其中 NF-κBp65 是 NF-κB 信号发挥生物学功能不可缺少的组成部分<sup>[18]</sup>。炎症条件下,肺组织血管内皮释放大量的 ICAM-1、VCAM-1 等粘附分子,ICAM-1、VCAM-1 具有积聚炎性细胞、诱导炎性浸润的作用,二者在肺炎患者中高表达<sup>[19]</sup>。本实验显示,白花蛇舌草处理后的肺炎小鼠肺组织中的 TLR4、NF-κB p65、ICAM-1、VCAM-1 含量降低,说明白花蛇舌草可能通过 TLR4/NF-κB 信号轴和抑制粘附分子的表达发挥抗炎作用。

参考文献

- 1 Abdelrazek MA, Leone M, Venna N. Hemorrhagic encephalitis associated with H3N2 influenza A viral pneumonia[J]. *Neurology*, 2018, 90(7):336-337.
- 2 He J, Li J, Lu P, et al. Radiological description about the globally first case of human infected avian influenza virus (H10N8) induced pneumonia[J]. *Radiol Infect Dis*, 2016, 3(1):44-47.
- 3 Tomasi CD, Vuolo F, Generoso J, et al. Biomarkers of Delirium in a Low-Risk Community-Acquired Pneumonia-Induced Sepsis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1):722-726.
- 4 李波. 白花蛇舌草的化学成分和药理作用研究进展[J]. *天津药学*, 2016, 28(5):75-78.
- 5 杜江洋, 徐元, 王楠, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15):123-131.
- 6 Fukao K, Noshi T, Yamamoto A, et al. Combination treatment with the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 74(3):654-662.
- 7 Ma C, Lin W, Liu Z, et al. NDR1 protein kinase promotes IL-17- and TNF-α-mediated inflammation by competitively binding TRAF3[J]. *Embo Rep*, 2017, 18(4):586-602.
- 8 Ding H, Wei J, Zhao Y, et al. Progranulin derived engineered protein

- Atsttrin suppresses TNF-α-mediated inflammation in intervertebral disc degenerative disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65):109692-109702.
- 9 Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadehbardei L, et al. The Effect of Curcumin on TNF-α, IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State[J]. *J Reprod Infertil*, 2017, 18(4):352-360.
- 10 Hao L, Zhang W, Tao Z, et al. Mechanism of microRNA-21 regulating IL-6 inflammatory response and cell autophagy in intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2):1441-1444.
- 11 Lin YL, Chen SH, Wang JY. Critical role of IL-6 in dendritic cell-induced allergic inflammation of asthma[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(1):51-59.
- 12 崔健, 施松善, 王顺春, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J]. *天津药学*, 2014, 8(19):235-240.
- 13 芦柏震, 周俐斐, 侯桂兰, 等. 白花蛇舌草抗肿瘤作用研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(3):344-346.
- 14 逯双, 杨培民, 曹广尚. 白花蛇舌草活性成分多糖与黄酮研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(3):122-125.
- 15 朴红梅, 宋秋红, 金延燕, 等. 白花蛇舌草对哮喘模型小鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(17):1381-1385.
- 16 杨珍. 益肾清利颗粒干预慢性肾炎 NF-κB 信号通路的临床及实验研究[D]. 南京中医药大学, 2014.
- 17 Wang L, Li Z, Zhang X, et al. Protective effect of shikonin in experimental ischemic stroke: attenuated TLR4, p-p38MAPK, NF-κB, TNF-α and MMP-9 expression, up-regulated claudin-5 expression, ameliorated BBB permeability[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1):97-106.
- 18 Zhao L T, Wang H, Zhang W M, et al. Serum NF-κBp65, TLR4 as Biomarker for Diagnosis of Preeclampsia[J]. *Open Med*, 2017, 12(1):399-402.
- 19 Thakkar V, Patterson K A, Stevens W, et al. Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(6):1563-1571.

(2018-11-20 收稿 2020-11-14 修回)

(上接第 35 页)

- 11 范惠明, 罗伟. 小剂量阿奇霉素对慢阻肺患者 TNF-α、IL-8 和 CRP 影响及对黏液高分泌抑制作用[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(1):155-158.
- 12 宋淑范, 辛平. 炎症细胞因子 IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8 对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J]. *临床与病理杂*

志, 2017, 37(11):2323-2331.

- 13 任静. 血清中 IL-6、TNF-α 与慢性阻塞性肺疾病患者病情分级、呼吸功能的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(13):1781-1783.

(2019-06-08 收稿 2020-06-14 修回)