

· COPD 专题研究 ·

慢性阻塞性肺疾病稳定期药物治疗的研究进展

赵思维¹, 曹晓红²扫描二维码
查看全文

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种引起气流受限进行性不完全可逆的慢性呼吸道疾病,患者肺功能逐渐恶化,引起进行性呼吸困难,导致一系列器官功能障碍。随着疾病进展及急性加重次数增多,患者肺功能逐渐恶化,致使后期治疗难度增大、治疗效果欠佳、并发症增多、生活质量下降、社会经济负担增加。因此如何预防或减少慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者急性加重以及改善患者临床症状是主要治疗目标。本文简述了SCOPD治疗药物的种类,包括吸入性药物、非吸入性药物、靶向药物及其相关机制,以期为临床医师提供个体化规范化药物治疗思路及寻找新的药物治疗靶点提供借鉴。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;慢性阻塞性肺疾病稳定期;药物疗法;吸入性药物;非吸入性药物;靶向制剂;综述

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.152

赵思维,曹晓红.慢性阻塞性肺疾病稳定期药物治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(6):13-19. [www.syxnf.net]

ZHAO S W, CAO X H. Research progress in drug therapy for stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(6): 13-19.

Research Progress in Drug Therapy for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease ZHAO Siwei¹, CAO Xiaohong²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Department of Geriatrics, Shanxi Fenyang Hospital/Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China

Corresponding author: CAO Xiaohong, E-mail: caoxhong@sina.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease that causes airflow limitation progressive incomplete reversible. The lung function gradually deteriorates, resulting in progressive dyspnea and a series of organ dysfunction. As the disease progresses and the number of acute exacerbations increases, the pulmonary function of patients gradually deteriorates, resulting in increased difficulty of late treatment, poor effect, increased complications, decreased quality of life, and increased social and economic burden. Therefore, how to prevent or reduce acute exacerbation and improve clinical symptoms in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD) is an main therapeutic target. This paper briefly describes the types of drug therapy for patients with SCOPD, including inhalation drugs, non-inhalation drugs, targeted drugs and their related mechanisms, so as to provide reference for clinicians to provide individualized and standardized drug treatment ideas and find new drug treatment targets.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Stable chronic obstructive pulmonary disease; Drug therapy; Inhalation drugs; Non-inhalation drugs; Targeting preparation; Review

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性呼吸系统症状和气流受限为特征的疾病,常引起呼吸道和肺泡异常^[1]。WHO统计数据显示,2016年全球COPD患者高达2.51亿,每年死亡约300万人,占总死亡人数的5.3%,预计到2060年将达到6.7%^[2]。COPD导致全球发病率和病死率增加,是重大公共卫生问题。COPD

急性加重是促使患者肺功能快速下降的重要因素,明显增加了患者的住院率和病死率^[3]。因此对慢性阻塞性肺疾病稳定期(stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD)患者进行个体化评估,选择合适的药物进行长期规范、个体化治疗是预防其急性加重的关键措施。

COPD的特征是气管、肺泡和微血管炎症呈进行性发展,在其发生及发展机制中,炎症及氧化应激、气管损伤、感染形成恶性循环,而COPD急性加重极大促进了上述恶性循环的加剧,因此,打破上述恶性循环可有效预防SCOPD患者急性加重的风险。更好地了解COPD的临床表型和生物内型对于制定精准治疗策略至关重要,预防SCOPD患者急性加重的

1.030000山西省太原市,山西医科大学

2.032200山西省汾阳市,山西省汾阳医院 山西医科大学附属汾阳医院老年医学科

通信作者:曹晓红, E-mail: caoxhong@sina.com

治疗以吸入性药物为主,其中包括不同类型及组合的药物,但部分患者使用吸入性药物后仍然出现急性加重或症状缓解不明显,因而慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)建议,对于这类患者采用口服药物辅助治疗^[4]。本文简述了SCOPD药物治疗的种类,包括吸入性药物、非吸入性药物及靶向药物,并对如何规范化进行个体化药物治疗以及药物治疗相关机制做一综述。

1 吸入性药物

1.1 单联疗法 长效支气管扩张剂是治疗SCOPD的最佳药物,长效毒蕈碱受体拮抗剂(long-acting muscarinic antagonists, LAMA)可用于SCOPD的维持治疗。越来越多的证据表明,LAMA不仅可以通过阻断气管平滑肌上表达的毒蕈碱乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptors, mAChRs)来调节气管收缩功能和气管高反应性,还可以通过抗炎机制来调节气管收缩功能和气管高反应性^[5]。一项动物实验表明,LAMA可以减少黏液的产生^[6];噻托溴铵(tiotropium, TIO)可以减少SCOPD患者痰液分泌,降低痰液黏度^[7]。TIO预防COPD急性加重与改善过度充气和气管黏液过度分泌有关。一项随机对照试验的荟萃分析显示,SCOPD患者使用LAMA治疗可明显减少急性加重和严重不良事件发生情况及改善第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV₁),且该研究证实了LAMA在降低SCOPD患者急性加重发生率方面优于长效 β_2 -受体激动剂(long-acting β_2 adrenoceptor agonist, LABA);亚组分析结果显示,采用LABA治疗后患者下呼吸道感染和高血压发生率虽然降低但明显高于采用LAMA治疗的患者^[8]。对于SCOPD患者,LAMA可能是比LABA更好的治疗方法,其在减少急性加重的同时,可改善FEV₁,具有更低的严重不良事件发生风险。

1.2 双联疗法 双联疗法包括双支气管扩张(LABA/LAMA)联合制剂和含有吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)的(ICS/LABA)联合制剂,支气管扩张剂仍是预防SCOPD患者急性加重的基石,目前推荐使用LABA/LAMA联合制剂进行对症治疗^[9]。对于轻至中度SCOPD患者,LABA/LAMA联合制剂(茚达特罗/格隆溴铵、乌美溴铵/维兰特罗或TIO/奥洛他特罗)可明显改善其肺功能和生活质量,其中乌美溴铵/维兰特罗可明显降低患者急性加重发生率^[10]。荟萃分析显示,ICS还可用于2型炎症/嗜酸粒细胞增多以外的COPD表型,且ICS/LABA联合制剂治疗效果优于单联疗法^[11]。LEE等^[12]研究显示,ICS/LABA联合制剂比单联疗法对SCOPD患者肺功能、临床症状、生活质量和急性加重的影响更大。然而,大多数研究受试者为急性加重发生风险较低的SCOPD患者,而针对高风险患者的研究证实,与LABA/LAMA联合制剂相比,ICS/LABA联合制剂能更明显地降低COPD急性加重发生风险,且LABA/LAMA联合制剂比单联疗法更有效^[13]。药物可能的作用机制为:(1)LABA/LAMA联合制剂:LAMA通过阻断毒蕈碱型胆碱受体M3通路起到抗炎作用,LABA激活 β_2 受体的同时会增强抗炎效果,突触前 β_2 受体的激活导致乙酰胆碱的释放减少,起到松弛气管平滑肌的作用^[14]。(2)

ICS/LABA联合制剂:LABA可通过逆转皮质类固醇抵抗而增加ICS的抗炎效果,还可通过抑制PI3-激酶- δ 和激活组蛋白去乙酰化酶2(糖皮质激素受体活性所需的辅助因子)的表达,以及通过增加糖皮质激素受体从细胞核到细胞质的募集使其抗炎作用增强,从而预防SCOPD患者急性加重。然而,有研究证明,与ICS/LABA联合制剂相比,经LABA/LAMA联合制剂治疗后SCOPD患者急性加重发生率^[13],但有一项大型试验结果^[15]与之相矛盾。因此,应该寻找何时启动ICS治疗才可以减少SCOPD患者急性加重的发生。GOLD建议,以SCOPD患者嗜酸粒细胞计数100个/ μl 为切点,或在使用支气管扩张剂基础上出现1次中度急性加重,可考虑启动ICS治疗^[4]。此外,研究表明,在嗜酸粒细胞计数升高的患者中,ICS预防SCOPD患者急性加重的效果更好,但在嗜酸粒细胞计数低于100个/ μl 的患者中治疗效果有限^[16]。WISDOM研究事后分析显示,嗜酸粒细胞计数升高的SCOPD患者撤除ICS治疗后急性加重风险明显增加^[9]。这进一步确定了ICS在预防SCOPD患者急性加重中的重要地位。

1.3 三联疗法 目前,已经认可SCOPD治疗中药物升级级,因此对于双支气管扩张联合制剂治疗后仍频繁急性加重的COPD患者,应积极尝试三联疗法。三联疗法包括固定剂量三联疗法和多重自由组合三联疗法。对于以重度肺功能损伤为主且有急性加重频繁发作史的SCOPD患者,三联疗法可减少中度和重度急性加重的发作。三联疗法使SCOPD患者中度和重度急性加重的年发生率与LABA/LAMA联合制剂相比降低了15%~52%,与ICS/LABA联合制剂相比降低了15%~35%,与LAMA相比降低了20%,且嗜酸粒细胞计数升高或既往急性加重频繁发作的患者和既往有吸烟史的患者绝对获益更大^[17]。KRONOS研究证实,三联疗法比双联疗法在改善患者肺功能以及降低急性加重发作风险方面更有优势^[18],但该研究以肺功能改善为主要研究终点。同年发表的IMPACT研究,以急性加重发作风险为主要研究终点,证实三联疗法能进一步降低SCOPD患者中度和重度急性加重发生率及改善其肺功能^[13]。一项头对头研究(TRIBUTE)显示,三联疗法可明显降低伴有严重或非常严重的气流受限及尽管接受维持治疗但仍有急性加重病史的SCOPD患者中度和重度急性加重发生率,而不会增加肺炎发生风险^[19]。然而关于三联疗法药物的给药方式对患者的影响,不同研究间有不同的观点,BREMNER等^[20]研究证明,在肺功能、生活质量和安全性方面,氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗固定剂量三联疗法仅优于其自由组合三联疗法。LIPSON等^[13]研究证明,与氟替卡松/维兰特罗或乌美溴铵/维兰特罗二联疗法相比,氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗固定剂量三联疗法可降低SCOPD患者中度和重度急性加重发生率,并降低患者住院率。然而两项随机对照试验比较了固定剂量三联疗法与ICS/LABA二联疗法加LAMA治疗SCOPD患者的疗效的差异,结果显示,两组中度和重度急性加重发生率比较无统计学差异,同时在FEV₁、呼吸困难评分、总死亡率方面亦无统计学差异^[21-22]。目前,对于含ICS的三联疗法有不同的观点,KRONOS研究证明,与双支气管扩张联合制剂相比,含ICS的三联疗法未增加SCOPD患者肺炎

发生风险^[18]。然而有研究发现,含ICS的三联疗法组肺炎发生率明显升高^[16]。同时有研究发现,含ICS的三联疗法对肺炎风险的影响可能与使用的ICS不同有关^[19]。其中氟替卡松可能与肺炎风险较高有关。一项系统评价结果显示,与布地奈德相比,接受氟替卡松治疗的患者发生肺炎和重症肺炎的风险分别增加了13.5%和14.4%^[23]。

1.4 辨证分析ICS 近年来,从GOLD相关指南中关于ICS预防SCOPD特定亚群患者急性加重的精准治疗方案的变革来看,无论是含ICS的双联疗法还是三联疗法,均有充分的证据证实含ICS的疗法对降低SCOPD患者急性加重发生风险有益^[4]。中性粒细胞是COPD发病机制的主要“参与者”,COPD患者气管中中性粒细胞明显增多,且与疾病严重程度密切相关^[24]。尽管COPD患者主要表现为中性粒细胞明显升高,但急性加重期嗜酸粒细胞明显升高,因此,嗜酸粒细胞也是反映COPD病情恶化的潜在指标。嗜酸粒细胞计数升高与COPD急性加重、死亡率增加或肺功能下降相关^[25]。GOLD建议,将含ICS的疗法用于治疗SCOPD和急性加重,尤其是嗜酸粒细胞计数升高患者^[4]。在SCOPD患者中,37.4%的患者嗜酸粒细胞分数 $\geq 2\%$ ^[26],此阈值可以预测患者对含ICS的疗法的敏感性,从而降低SCOPD患者急性加重发生风险^[27]。一项Meta分析表明,含ICS的疗法治疗嗜酸粒细胞分数 $\geq 2\%$ 、嗜酸粒细胞计数 ≥ 150 个/ μl 、嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl 的SCOPD患者后急性加重发生风险分别降低20%、35%、39%^[28]。

然而真实世界研究表明,无论疾病表型和潜在炎症如何,含ICS的疗法在SCOPD患者中存在过度使用的情况^[29]。而且ICS会增加不良反应,尤其是肺炎的发生风险^[30]。有研究显示,ICS与结核病和分支杆菌病发生风险有关,且在既往有结核病史的患者中,ICS与口腔念珠菌病和发音困难的发生有关,但ICS与糖尿病和骨折风险之间的相关性尚不明确,仅在大剂量使用ICS时才有关^[30]。因此,ICS在SCOPD中的最佳使用剂量仍值得深入研究,临床医师开出含ICS的疗法的处方时应综合考虑患者疾病表型、临床获益和不良事件发生风险。所以,对于含ICS的疗法主要推荐用于使用支气管扩张剂进行常规治疗但急性加重仍频繁发生且嗜酸粒细胞计数升高的SCOPD患者。

2 非吸入性药物

2.1 磷酸二酯酶抑制剂 磷酸二酯酶抑制剂包含非选择性磷酸二酯酶抑制剂(茶碱类药物)和选择性磷酸二酯酶抑制剂[磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂]。GOLD建议,将磷酸二酯酶抑制剂作为长效支气管扩张剂辅助治疗药物^[4]。研究表明,在含ICS的疗法中添加茶碱类药物可降低患者急性加重发生率、改善肺功能和增强抗炎效果,茶碱类药物与ICS存在协同作用,其中茶碱类药物通过增强组蛋白去乙酰化酶2活性来增强和恢复ICS的抗炎作用^[31]。荟萃分析显示,低剂量茶碱类药物作为含ICS的疗法的辅助治疗并没有降低SCOPD患者急性加重发生率,但住院率和死亡率随着茶碱类药物剂量的增加而增加^[32]。此矛盾结果可能与低剂量茶碱类药物缺乏体内生物学活性、茶碱水平太低无

法达到效果、抗炎作用不能长期维持有关,茶碱类药物治疗范围窄,不良反应发生率高,即使血浆药物浓度在参考范围内也可能发生不良反应。所以应尽可能使用选择性较高的药物,其中PDE4抑制剂具有高度选择性,可用于改善SCOPD患者的临床症状。环磷酸腺苷是调节细胞功能的第二信使,特别是炎性细胞、免疫细胞及平滑肌细胞,环磷酸腺苷在细胞内主要由磷酸二酯酶调节,而PDE4是磷酸二酯酶的主要同工酶,因而抑制PDE4可导致炎性细胞和免疫细胞中环磷酸腺苷升高,从而抑制炎性细胞功能、松弛气管平滑肌^[33]。PDE4抑制剂代表药物有罗氟司特和西洛司特,临床试验显示,罗氟司特可缓解SCOPD患者呼吸困难症状并降低急性加重发生率,其具有扩张支气管和抗炎作用,但有恶心、呕吐和头痛等不良反应^[34]。Meta分析结果显示,PDE4抑制剂可明显改善SCOPD患者肺功能,值得注意的是,罗氟司特可能与患者体重减轻有关^[35],所以对于肥胖的SCOPD患者,PDE4抑制剂可能更有益。SCOPD患者是否辅以PDE4抑制剂进行治疗需综合考虑,由于其可增强抗炎效果,对于糖皮质激素抵抗的患者也可以尝试采用PDE4抑制剂进行治疗,但其长期疗效需要进一步评估。

2.2 黏液溶解剂 据报道,COPD患者即使处于稳定期也表现出多种临床症状,如胸闷、气促、咳嗽、咳痰、呼吸困难等。当咳痰困难时,窒息发生风险增加,严重影响患者的生活质量^[36]。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)常用于SCOPD的治疗,其可以阻断黏蛋白二硫键,分解黏蛋白,稀释痰液,增强黏液纤毛系统的生理转运功能^[37]。NAC可激活抗蛋白酶,阻止多形核白细胞产生弹性蛋白酶和肺泡弹性蛋白酶,从而改善肺通气功能,保护肺泡弹性,防止 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶被过氧化氢灭活,减少肿瘤坏死因子 $\beta 1$ 的表达,在抑制气管重塑和恢复肺功能中起重要作用^[38]。有研究表明,增加NAC的剂量(1 200 mg/d或以上)可以降低SCOPD患者急性加重发生率,并延长首次急性加重的出现时间^[39]。NAC还可阻止肿瘤坏死因子 α 、活化B细胞核因子 κ 轻链增强子等炎性细胞因子的激活,进而阻断巨噬细胞和上皮细胞分泌炎性因子,防止肺内过多的中性粒细胞聚集。关于NAC在SCOPD患者中的数据有限,研究表明,NAC通过缺氧诱导因子1 α 途径调节Th17/Treg平衡来减轻SCOPD患者的炎症反应^[40]。NAC通过提高SCOPD患者血浆和肺泡灌洗液中谷胱甘肽水平来影响机体的氧化还原平衡,NAC可以清除活性氧,与谷胱甘肽过氧化物酶结合分解过氧化氢,减轻脂质过氧化,进一步减轻氧化应激^[41]。所以,NAC可以通过减轻氧化应激,降低SCOPD患者急性加重发生风险。

2.3 抗生素类药物 SCOPD患者呼吸道细菌负荷量增大,且随着疾病严重程度的加重,细菌载量也随之增加。与健康者相比,SCOPD患者肺部可能定植了更多的病原菌^[42]。研究表明,SCOPD患者下呼吸道存在“COPD肺微生物组”,其中变形菌(主要是嗜血杆菌和莫拉菌)占优势^[43]。WANG等^[44]研究发现,以血中性粒细胞计数升高为主的SCOPD患者气管微生物群主要有两种,根据气管微生物群给予不同抗生素类药物,可以减少细菌负荷量、减轻炎症,从而提高临床疗

效。阿奇霉素在老年、非吸烟及未使用口服或吸入糖皮质激素的患者中降低急性加重发生风险的效果最优^[45]。英国胸科协会 (British Thoracic Society, BTS) 指南建议, 在评估抗生素类药物对SCOPD患者急性加重发生风险的影响之前, 可以考虑使用大环内酯类药物6~12个月^[46], 因此, 对于目前不吸烟且有急性加重频发风险、需要糖皮质激素治疗的SCOPD患者, 可以考虑联合阿奇霉素治疗。

大环内酯类药物是多种放线菌的次级代谢产物, 不仅具有抗菌作用, 还具有抗炎、抑制黏液分泌和免疫调节作用, 其可能通过调节PI3K/Akt-Nrf2信号通路和控制NF- κ B转录因子抑制炎症细胞因子的产生来减轻SCOPD的炎症^[47]。大环内酯类药物对生物被膜具有负向调节作用, 这种作用有助于预防存在下呼吸道细菌定植的重度SCOPD患者发生感染相关的急性加重^[48]。从传统药理学角度看, 长期使用某一种甚至某一类药物会产生耐药性。连续循环使用阿奇霉素可降低SCOPD患者急性加重发生率, 这种效应持续1年以上直至第3年^[49]。

2.4 中药 中药是一种相对安全的治疗方法, 在常规治疗的基础上, 中药对肺功能的改善作用不明显, 但可改善SCOPD患者的临床症状^[50]。Meta分析结果表明, 除西药治疗外, 使用中药可以缓解SCOPD临床症状、提高生活质量和临床疗效并减少急性加重发生率, 如健脾益肺颗粒、补中益气颗粒、天然肺康颗粒等^[51]。

3 靶向药物

COPD是一种异质性疾病, 具有不同的潜在病理生物学机制, 包括肺部、肺外症状和炎症表型。30%~40%的SCOPD患者接受三联疗法后仍出现中度或重度急性加重^[22]。因此, 有必要为更好地预防SCOPD患者急性加重探索新的治疗方案。几种单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 抑制剂已经过测试或目前正在临床评估阶段, 包括特定促炎和促中性粒细胞因子和趋化因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-17A) 抑制剂, 以及作用于T2介导的炎症过程的抑制剂 (分别通过阻断IL-5和/或其受体信号通路、阻断IL-4和IL-13信号通路、阻断IL-33信号通路和阻断胸腺基质淋巴细胞生成素起作用)。对于上述靶向药物只有IL-5和/或其受体抑制剂可以降低特定SCOPD患者 (急性加重频繁发作或伴有嗜酸粒细胞计数为参考范围高限或嗜酸粒细胞计数升高) 中度或重度急性加重发生率^[52]。可能是由于COPD是由多种细胞因子或趋化因子共同作用, 单个mAb抑制剂不能对所有途径有效。然而, 多靶点药物联合的不良反应及可能受益人群尚未明确, 需要继续寻找新的靶向药物。研究显示, COPD模型小鼠抑制粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 表达可以明显降低炎症反应, 并减轻肺实质和小气管的纤维化, 减少全身炎症及合并症; COPD患者肺部G-CSF表达升高, 提示G-CSF可能成为COPD的潜在治疗靶点^[53]。有研究发现, COPD患者血清神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 水平明显升高, 且COPD病情严重程度与NGF水平相关, NGF持续参与COPD进行性炎症过程, 其可能是COPD的潜在治疗靶点^[54]。近期研究发现, COPD模型小鼠

miRNA-21表达水平升高, 且使用miRNA-21抑制剂可以降低炎症反应并提高肺活量、改善肺功能^[55]。

4 展望

COPD是一种复杂的异质性疾病, 包含多种肺内和肺外机制。SCOPD的治疗目标是改善临床症状和减少急性加重发作。SCOPD的治疗应注意急性加重的预防, 坚持个体化规范治疗, 对于急性加重高风险及临床症状严重的患者, 建议采用降级治疗, 为患者获取更大的利益。由于SCOPD患者的预期寿命延长, 患者数十年可能需要药物治疗, 临床需明确SCOPD药物治疗的机制, 为进一步精准治疗SCOPD提供依据。靶向药物可能是SCOPD患者个体化治疗的未来方向。因此, 如何稳定SCOPD患者病情进展及预防其急性加重、改善患者临床症状及生活质量, 需要综合评价 (患者的健康状况、有无并发症及合并症、导致急性加重的危险因素及经济承受能力), 前路任重而道远。

作者贡献: 赵思维进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 文献收集、整理, 论文撰写; 曹晓红进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LÓPEZ-CAMPOS J L, SOLER-CATALUÑA J J, MIRAVITLLES M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: future challenges [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56 (2): 65-67. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.06.001.
- [2] WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2021-06-22) [2022-03-01]. [https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [3] DONALDSON G C, SEEMUNGAL T A, BHOWMIK A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2002, 57 (10): 847-852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) 2021 [EB/OL]. (2021-11-15) [2022-03-01]. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>.
- [5] CALZETTA L, COPPOLA A, RITONDO B L, et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 257-279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
- [6] ARAI N, KONDO M, IZUMO T, et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell Metaplasia by tiotropium in mice [J]. Eur Respir J, 2010, 35 (5): 1164-1171. DOI: 10.1183/09031936.00040709.
- [7] YU S Y, ZHANG C L, YAN Z J, et al. Tiotropium bromide attenuates mucus hypersecretion in patients with stable chronic

- obstructive pulmonary disease [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 1341644. DOI: 10.1155/2021/1341644.
- [8] KOARAI A, SUGIURA H, YAMADA M, et al. Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20 (1): 111. DOI: 10.1186/s12890-020-1152-8.
- [9] CALVERLEY P M A, MAGNUSSEN H, MIRAVITLLES M, et al. Triple therapy in COPD: what we know and what we don't [J]. *COPD*, 2017, 14 (6): 648-662. DOI: 10.1080/15412555.2017.1389875.
- [10] MAQSOOD U, HO T N, PALMER K, et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3: CD012930. DOI: 10.1002/14651858.CD012930.pub2.
- [11] TASHKIN D P, STRANGE C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2587-2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
- [12] LEE H W, PARK J, JO J, et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (11): e1002958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002958.
- [13] LIPSON D A, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (18): 1671-1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- [14] ALBANO G D, BONANNO A, MOSCATO M, et al. Crosstalk between mAChRM3 and β 2AR, via acetylcholine PI3/PKC/PBEP1/Raf-1 MEK1/2/ERK1/2 pathway activation, in human bronchial epithelial cells after long-term cigarette smoke exposure [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 99-109. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.034.
- [15] WEDZICHA J A, BANERJI D, CHAPMAN K R, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (23): 2222-2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
- [16] SINGH D, BAFADHEL M, BRIGHTLING C E, et al. Blood eosinophil counts in clinical trials for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202 (5): 660-671. DOI: 10.1164/rccm.201912-2384PP.
- [17] LANGHAM S, LEWIS J, POOLEY N, et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-019-1213-9.
- [18] FERGUSON G T, RABE K F, MARTINEZ F J, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (10): 747-758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
- [19] PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1076-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- [20] BREMNER P R, BIRK R, BREALEY N, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1): 19. DOI: 10.1186/s12931-018-0724-0.
- [21] PAVORD I D, LETTIS S, ANZUETO A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (9): 731-741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
- [22] VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10082): 1919-1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
- [23] LODISE T P, LI J Y, GANDHI H N, et al. Intraclass difference in pneumonia risk with fluticasone and budesonide in COPD: a systematic review of evidence from direct-comparison studies [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2889-2900. DOI: 10.2147/COPD.S269637.
- [24] JASPER A E, MCIVER W J, SAPEY E, et al. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease [J]. *F1000Res*, 2019, 26 (8): 557. DOI: 10.12688/f1000research.18411.1.
- [25] BAFADHEL M, PAVORD I D, RUSSELL R E K. Eosinophils in COPD: just another biomarker? [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (9): 747-759. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30217-5.
- [26] SINGH D, KOLSUM U, BRIGHTLING C E, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44 (6): 1697-1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
- [27] CHENG S L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2775-2784. DOI: 10.2147/COPD.S175017.
- [28] HARRIES T H, ROWLAND V, CORRIGAN C J, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational

- studies: systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 3. DOI: 10.1186/s12931-019-1268-7.
- [29] SAVRAN O, GODTFREDSSEN N, SØRENSEN T, et al. COPD patients prescribed inhaled corticosteroid in general practice: based on disease characteristics according to guidelines? [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 1479973119867949. DOI: 10.1177/1479973119867949.
- [30] MIRAVITLLES M, AULADELL-RISPAU A, MONTEAGUDO M, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30 (160): 210075. DOI: 10.1183/16000617.0075-2021.
- [31] SUBRAMANIAN, RAGULAN, JINDAL A, et al. The study of efficacy, tolerability and safety of theophylline given along with formoterol plus budesonide in COPD [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9 (2): OC10-13. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10803.5527.
- [32] SHUAI T K, ZHANG C C, ZHANG M, et al. Low-dose theophylline in addition to ICS therapy in COPD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (5): e0251348. DOI: 10.1371/journal.pone.0251348.
- [33] BOSWELL-SMITH V, SPINA D, PAGE C P. Phosphodiesterase inhibitors [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147 (Suppl 1): S252-257. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706495.
- [34] NASEEM S, HASSAN M, AKHTAR S N, et al. Effectiveness of roflumilast in treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cureus*, 2022, 14 (3): e22843. DOI: 10.7759/cureus.22843.
- [35] JANJUA S, FORTESCUE R, POOLE P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub6.
- [36] TRINKMANN F, SAUR J, BORGGREFE M, et al. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — current considerations for clinical practice [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (1): E69. DOI: 10.3390/jcm8010069.
- [37] YANG B, CHOI H, LIM J H, et al. The disease burden of bronchiectasis in comparison with chronic obstructive pulmonary disease: a national database study in Korea [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (23): 770. DOI: 10.21037/atm.2019.11.55.
- [38] ZHOU Q, ZHANG L, SUN Y Y, et al. Clinical value of N-acetylcysteine combined with terbutaline sulfate in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and its effect on apoptosis/anti-apoptosis mechanism [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (5): 3393-3401. DOI: 10.21037/apm-20-1605.
- [39] MOITRA S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: benefits often lost in trials [J]. *QJM*, 2019, 112 (5): 387-388. DOI: 10.1093/qjmed/hey166.
- [40] LIU X P, HU Z X, ZHOU H Y. N-acetylcysteine improves inflammatory response in COPD patients by regulating Th17/treg balance through hypoxia inducible factor-1 α pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6372128. DOI: 10.1155/2021/6372128.
- [41] CALZETTA L, MATERA M G, ROGLIANI P, et al. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12 (8): 693-708. DOI: 10.1080/17476348.2018.1495562.
- [42] MATHIOUDAKIS A G, JANSSENS W, SIVAPALAN P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits [J]. *Thorax*, 2020, 75 (6): 520-527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214484.
- [43] KEIR H R, CONTOLI M, CHALMERS J D. Inhaled corticosteroids and the lung microbiome in COPD [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (10): 1312. DOI: 10.3390/biomedicines9101312.
- [44] WANG Z, LOCANTORE N, HALDAR K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (12): 1488-1502. DOI: 10.1164/ajrccm.202009-3448OC.
- [45] JANJUA S, MATHIOUDAKIS A G, FORTESCUE R, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1: CD013198. DOI: 10.1002/14651858.CD013198.pub2.
- [46] SMITH D, DU RAND I A, ADDY C, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7 (1): e000489. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000489.
- [47] SUN X J, CHEN L, HE Z Y. PI3K/Akt-Nrf2 and anti-inflammation effect of macrolides in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20 (4): 301-304. DOI: 10.2174/1389200220666190227224748.
- [48] RUKAVINA Z, ŠEGVIĆ KLARIĆ M, FILIPOVIĆ-GRČIĆ J, et al. Azithromycin-loaded liposomes for enhanced topical treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections [J]. *Int J Pharm*, 2018, 553 (1/2): 109-119. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.024.
- [49] HUCKLE A W, FAIRCLOUGH L C, TODD I. Prophylactic antibiotic use in COPD and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics [J]. *Respir Care*, 2018, 63 (5): 609-619. DOI: 10.4187/respcare.05943.
- [50] CHAN K H, TSOI Y Y S, MCCALL M. The effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM) as an adjunct treatment on stable COPD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5550332. DOI: 10.1155/2021/5550332.
- [51] XIONG C, LI Y, ZHUANG G T, et al. Clinical efficacy and

· COPD 专题研究 ·

噻托溴铵联合马来酸茛达特罗在稳定期慢性阻塞性肺疾病患者中的应用效果及安全性



扫描二维码
查看原文

赵守焱, 尚建欣, 褚春红

【摘要】 目的 探讨噻托溴铵联合马来酸茛达特罗在稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者中的应用效果及安全性。**方法** 前瞻性选取2018年7月至2019年12月中国人民解放军联勤保障部队第962医院收治的稳定期COPD患者120例为研究对象, 按照随机数字表法将其分为A、B、C组, 每组40例。其中A组中途退出3例, B组中途退出2例, C组中途退出1例。在常规治疗基础上, A组给予噻托溴铵粉吸入剂吸入治疗, B组给予马来酸茛达特罗粉吸入剂吸入治疗, C组给予噻托溴铵联合马来酸茛达特罗吸入粉雾剂吸入治疗; 三组患者均连续治疗24周。比较两组患者治疗前及治疗24周末血清炎症因子水平、T淋巴细胞亚群、肺功能指标, 并观察三组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗24周末, C组患者血清白介素6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白 (CRP) 水平低于A、B组 ($P < 0.05$)。治疗24周末, C组患者 CD_3^+ T淋巴细胞分数、 CD_4^+ T淋巴细胞分数、 CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞比值高于A、B组, CD_8^+ T淋巴细胞分数低于A、B组 ($P < 0.05$)。治疗24周末, C组患者用力肺活量 (FVC)、第1秒用力呼气容积 (FEV_1) 大于A、B组, 呼气峰流速占预计值的百分比 (PEFpred%)、 FEV_1/FVC 高于A、B组 ($P < 0.05$)。三组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合马来酸茛达特罗能有效抑制稳定期COPD患者炎症反应, 调节细胞免疫功能, 进而促进患者肺功能恢复, 且未增加药物相关不良反应。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 噻托溴铵; 马来酸茛达特罗; 炎症因子; T淋巴细胞亚群; 肺功能

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.139

赵守焱, 尚建欣, 褚春红. 噻托溴铵联合马来酸茛达特罗在稳定期慢性阻塞性肺疾病患者中的应用效果及安全性 [J]. 实用心脑血管肺病杂志, 2022, 30 (6): 19-23. [www.syxnf.net]

ZHAO S Y, SHANG J X, CHU C H. Application effect and safety of tiotropium bromide combined with indacaterol maleate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (6): 19-23.

Application Effect and Safety of Tiotropium Bromide Combined with Indacaterol Maleate in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHAO Shouyan, SHANG Jianxin, CHU Chunhong

Department of Respiratory Medicine, the 962th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Harbin 150086, China

Corresponding author: ZHAO Shouyan, E-mail: yxzd001@163.com

150086黑龙江省哈尔滨市, 中国人民解放军联勤保障部队第962医院呼吸内科

通信作者: 赵守焱, E-mail: yxzd001@163.com

safety of Chinese herbal medicine versus placebo for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Complement Ther Med, 2021, 59: 102691. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102691.

[52] CAZZOLA M, ORA J, CAVALLI F, et al. An overview of the safety and efficacy of monoclonal antibodies for the chronic obstructive pulmonary disease [J]. Biologics, 2021, 15: 363-374. DOI: 10.2147/BTT.S295409.

[53] TSANTIKOS E, LAU M, CASTELINO C M, et al. Granulocyte-CSF links destructive inflammation and comorbidities in obstructive lung disease [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (6): 2406-2418.

DOI: 10.1172/JCI98224.

[54] YAMASAKI K, EEDEN S. Lung macrophage phenotypes and functional responses: role in the pathogenesis of COPD [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2): 582. DOI: 10.3390/ijms19020582.

[55] KIM R Y, SUNKARA K P, BRACKE K R, et al. A microRNA-21-mediated SATB1/S100A9/NF- κ B axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis [J]. Sci Transl Med, 2021, 13 (621): eaav7223. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav7223.

(收稿日期: 2022-03-19; 修回日期: 2022-05-11)

(本文编辑: 陈素芳)