

· 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 (FEV₁) 大于A、B组, 呼气峰流速占预计值的百分比 (PEFpred%)、FEV₁/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)

【Abstract】 Objective To investigate the application effect and safety of tiotropium bromide combined with indacaterol maleate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 120 patients with stable COPD treated in the 962th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from July 2018 to December 2019 were prospectively selected as the research objects. They were divided into groups A, B and C according to the random number table method, with 40 cases in each group. Three patients in group A withdrew halfway, two patients in group B withdrew halfway, one patient in group C withdrew halfway. On the basis of routine treatment, the patients in the group A was treated with tiotropium bromide powder for inhalation, group B was treated with indacaterol maleate powder for inhalation, and group C was treated with tiotropium bromide powder for inhalation combined with indacaterol maleate powder for inhalation; the three groups were all treated for 24 weeks. The levels of serum inflammatory factors, T-lymphocyte subsets and pulmonary function indexes were compared between the two groups before treatment and at the end of 24 weeks of treatment, and the adverse reactions of the three groups during treatment were observed. **Results** At the end of 24 weeks of treatment, the serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) in the group C were lower than those in the groups A and B ($P < 0.05$). At the end of 24 weeks of treatment, the percentage of CD_3^+ T lymphocytes, CD_4^+ T lymphocytes and CD_4^+/CD_8^+ T lymphocytes ratio in the group C were higher than those in the groups A and B, and the CD_8^+ T lymphocytes percentage was lower than that in the groups A and B ($P < 0.05$). At the end of 24 weeks of treatment, the forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV₁) in the group C were greater than those in the groups A and B, and the percentage of peak expiratory velocity to the expected value (PEFpred%) and FEV₁/FVC were higher than those in the groups A and B ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tiotropium bromide combined with indacaterol maleate can effectively inhibit the inflammatory response of stable COPD patients, regulate cellular immune function, and then promote the recovery of pulmonary function, without increasing drug-related adverse reactions.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Tiotropium bromide; Indacaterol maleate; Inflammatory factors; T-lymphocyte subsets; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重威胁人们健康的慢性病^[1-2]。吸入性糖皮质激素与支气管扩张剂是慢性阻塞性肺疾病全球倡议推荐的一线治疗方案^[3], 但其有诱发肺部感染的风险, 且停用糖皮质激素会增加COPD急性加重次数。支气管扩张剂在COPD稳定期患者的维持治疗中发挥着不可替代的作用^[4]。噻托溴铵属于胆碱能受体抑制剂, 其在扩张支气管和抑制乙酰胆碱生成方面具有明显效果。马来酸茛达特罗为新型长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂, 也是目前COPD稳定期患者维持治疗的常用药物。既往研究证实, 长效支气管扩张剂和长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂的作用机制能形成互补, 进而发挥双重支气管舒张效果^[5-6]。目前, 噻托溴铵联合马来酸茛达特罗治疗稳定期COPD患者临床疗效的研究报道较少。鉴于此, 本研究以炎症因子、细胞免疫功能为切入点, 探讨了噻托溴铵联合马来酸茛达特罗在稳定期COPD患者中的应用效果及安全性, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 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。纳入标准: (1) 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[7]中COPD的诊断标准; (2) 病情处于稳定期。排除标准: (1) 伴有其他类型呼吸系统疾病者; (2) 对本研究所用药物过敏者; (3) 中途退出本研究者。按照随机数字表法将所有患者分为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。三组患者性别、年龄、病程及呼吸困难分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第962医院伦理委员会审核批准(2021-001), 所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者给予祛痰、平喘、抗感染等常规治疗, 同时根据患者需要给予硫酸沙丁胺醇(上海信谊金朱药业有限公司生产, 规格2.5 ml : 2.5 mg)雾化吸入, 0.1~0.2 mg/次, 1~2次/d。在此基础上, A组患者给予噻托溴铵粉吸入剂(德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, 规格: 18 μ g)吸入治疗, 18 μ g/吸, 1吸/d, 连续治疗24周。B组患者给予马来酸茛达特罗吸入粉雾剂(瑞士Novartis Pharma Stein AG, 规格: 150 μ g)吸入治疗, 150 μ g/吸, 1吸/d, 连续治疗24周。C组患者给予噻托溴铵粉吸入剂联合马来酸茛达特罗吸入粉雾剂吸入治疗, 治疗方法同A、B组, 连续治疗24周。

1.3 观察指标及方法 (1) 炎症因子: 治疗前及治疗24周末, 采集患者空腹静脉血4 ml, 3 000 r/min (离心半径10 cm)离心10 min, 留取血清, 采用日立7600全自动生化分析仪检测血清白介素6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平, 其中IL-6、TNF- α 采用酶联免疫吸附试验检测, CRP采用免疫比浊法检测, 试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司。(2) 细胞免疫功能指标: 治疗前及治疗24周末, 采集患者空腹静脉血4 ml, 抗凝后采用流式细胞仪分析 CD_3^+ T淋巴细胞分数、 CD_4^+ T淋巴细胞分数、 CD_8^+ T淋巴细胞分数, 并计算 CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞比值。(3) 肺

功能指标: 治疗前及治疗24周末, 采用日本美能AS-507肺功能仪检测患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV₁) 及呼气峰流速 (peak expiratory velocity, PEF), 并计算PEF占预计值的百分比 (percentage of PEF to the expected value, PEFpred%) 及FEV₁/FVC。(4) 不良反应: 统计三组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括头痛、口干、咽炎、心悸等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD-*t*检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子水平 治疗前, 三组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

治疗24周末, 三组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中C组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP水平低于A、B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.2 T淋巴细胞亚群 治疗前, 三组患者CD₃⁺T淋巴细胞分数、CD₄⁺T淋巴细胞分数、CD₈⁺T淋巴细胞分数及CD₄⁺/CD₈⁺T淋巴细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗24周末, 三组患者CD₃⁺T淋巴细胞分数、CD₄⁺T淋巴细胞分数、CD₈⁺T淋巴细胞分数及CD₄⁺/CD₈⁺T淋巴细胞比值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中C组患者CD₃⁺T淋巴细胞分数、CD₄⁺T淋巴细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺T淋巴细胞比值高于A、B组, CD₈⁺T淋巴细胞分数低于A、B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.3 肺功能指标 治疗前, 三组患者FVC、FEV₁、PEFpred%及FEV₁/FVC比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗24周末, 三组患者FVC、FEV₁、PEFpred%及FEV₁/FVC比较, 差异

表1 三组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data among the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	呼吸困难分级 [n (%)]				
					0级	I级	II级	III级	IV级
A组	37	23/14	58.4 \pm 7.1	9.0 \pm 1.2	4 (10.8)	12 (32.4)	16 (43.2)	4 (10.8)	1 (2.7)
B组	38	20/18	59.1 \pm 6.4	9.0 \pm 1.2	5 (13.2)	14 (36.8)	14 (36.8)	5 (13.2)	0
C组	39	21/18	60.7 \pm 6.4	9.2 \pm 1.2	3 (7.7)	13 (33.3)	16 (41.0)	5 (12.8)	2 (5.1)
$\chi^2 (F)$ 值		0.818	1.201 ^a	0.525 ^a			0.286		
<i>P</i> 值		0.664	0.305	0.593			0.867		

注: ^a表示 F 值; A组患者给予噻托溴铵吸入治疗, B组患者给予马来酸茛达特罗吸入治疗, C组患者给予噻托溴铵联合马来酸茛达特罗吸入治疗

表2 三组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum inflammatory factor levels among the three groups before and after treatment

组别	例数	IL-6 (ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末
A组	37	6.62 \pm 1.15	4.26 \pm 0.80	20.24 \pm 4.45	13.41 \pm 2.20	7.65 \pm 1.24	4.42 \pm 0.75
B组	38	6.41 \pm 1.20	4.52 \pm 0.85	21.05 \pm 4.36	14.15 \pm 2.15	7.24 \pm 1.35	4.68 \pm 0.80
C组	39	6.78 \pm 1.15	3.62 \pm 0.71 ^{ab}	21.74 \pm 4.52	10.24 \pm 1.52 ^{ab}	8.02 \pm 1.54	3.36 \pm 0.64 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.972	13.324	1.082	42.637	3.054	35.176
<i>P</i> 值		0.381	<0.001	0.342	<0.001	0.051	<0.001

注: IL-6=白介素6, TNF- α =肿瘤坏死因子 α , CRP=C反应蛋白; ^a表示与A组比较, $P < 0.05$; ^b表示与B组比较, $P < 0.05$

表3 三组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets among the three groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ T淋巴细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ T淋巴细胞分数 (%)		CD ₈ ⁺ T淋巴细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ T淋巴细胞比值	
		治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末
A组	37	52.36 \pm 5.20	58.72 \pm 4.54	33.45 \pm 5.12	37.20 \pm 4.65	33.21 \pm 5.23	28.45 \pm 4.12	1.01 \pm 0.34	1.31 \pm 0.23
B组	38	53.12 \pm 4.65	57.24 \pm 5.15	34.12 \pm 5.25	36.41 \pm 5.32	32.73 \pm 5.36	27.15 \pm 4.33	1.04 \pm 0.24	1.34 \pm 0.25
C组	39	52.75 \pm 5.12	65.15 \pm 4.36 ^{ab}	32.30 \pm 5.36	40.15 \pm 5.41 ^{ab}	33.65 \pm 4.62	25.72 \pm 4.25 ^{ab}	0.96 \pm 0.28	1.59 \pm 0.32 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.217	30.947	1.187	5.662	0.316	3.951	0.754	12.430
<i>P</i> 值		0.805	<0.001	0.309	0.005	0.730	0.022	0.473	<0.001

注: ^a表示与A组比较, $P < 0.05$; ^b表示与B组比较, $P < 0.05$

有统计学意义 ($P<0.05$)；其中C组患者FVC、FEV₁大于A、B组，PEFpred%、FEV₁/FVC高于A、B组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表4。

2.4 不良反应 A组患者发生头痛1例，咽炎1例，不良反应发生率为5.4% (2/37)；B组患者发生口干1例，心悸1例，不良反应发生率为5.3% (2/38)；C组患者发生口干1例，心悸1例，不良反应发生率为5.1% (2/39)。三组患者不良反应均轻微，无需治疗。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 ($\chi^2=0.006$, $P=0.957$)。

3 讨论

相关调查显示，我国COPD患病人数高达1亿，其中40岁以上人群患病率为13.7%^[8]。且我国较欧美国家COPD患者症状更为严重，防护意识更薄弱，就诊时绝大多数患者肺功能已减退30%~50%^[9]。支气管舒张剂是治疗COPD的基石，但不同患者对支气管舒张剂的反应存在差异，而不同作用机制及反应时间的支气管舒张剂联合应用能更好地控制COPD患者的临床症状^[10]。研究表明，长期使用长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂容易激活M3受体，产生 β_2 -肾上腺素受体减敏作用，而联合长效胆碱能受体抑制剂能够阻断M受体激活通路，抑制 β_2 -肾上腺素受体脱敏^[11]。此外，长效胆碱能受体抑制剂还可以通过拮抗气道平滑肌M2受体而缓解其对 β_2 -受体激动剂诱导的环磷酸腺苷释放的抑制作用，进而达到“1+1>2”的支气管舒张效应^[12]。

噻托溴铵是长效胆碱能受体抑制剂的代表药物，其可以选择性地结合M3受体，抑制M3受体所致的气道平滑肌松弛。马来酸茛达特罗是长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂的代表药物，具有扩张血管、松弛气道平滑肌、促进纤毛运动等多重作用，与其他同类药物相比，其在气道黏膜清除方面作用更为突出，且可缓解呼吸肌的疲劳程度，是目前最常用的COPD缓解期维持治疗药物。既往研究表明，噻托溴铵吸入剂的绝对生物利用度为19.5%，而马来酸茛达特罗则高达42%~45%，且可呈剂量依赖性地持续 (24 h) 扩张血管^[13-14]。噻托溴铵、马来酸茛达特罗的作用路径、活化机制不同，可形成互补，发挥协同效应，能够在较低剂量的基础上达成最大化扩张支气管的效果^[15-17]。MALTAIS等^[18]进行的一项纳入2 425例COPD患者的随机对照研究结果显示，噻托溴铵+马来酸茛达特罗吸入剂在改善COPD患者肺功能方面明显优于噻托溴铵。DONOHUE

等^[19]研究报道，与马来酸茛达特罗相比，噻托溴铵+马来酸茛达特罗可有效提高患者的FEV₁及生活质量。本研究结果显示，治疗24周末，C组患者FVC、FEV₁大于A、B组，PEFpred%、FEV₁/FVC高于A、B组，且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，提示噻托溴铵联合马来酸茛达特罗吸入剂能有效改善稳定期COPD患者的肺功能，且未增加药物相关不良反应。

COPD是一种慢性炎症浸润性疾病，各种中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等均能促进气道炎症进展^[20]。 β_2 -肾上腺素受体激动剂具有促进黏液细胞分泌、抑制炎症递质释放等多重生物学效应^[21]。胆碱能受体抑制剂可通过调节迷走神经活性、抑制乙酰胆碱活性等多条途径发挥抗炎效果^[22]。噻托溴铵联合马来酸茛达特罗为一种胆碱能受体抑制剂、 β_2 -肾上腺素受体激动剂组合的“双长效气管扩张剂”，可分别作用于大、小气道，且药物颗粒可迅速送达并富集于肺部，从而达到“双箭并举”的效果^[23]。相关研究表明，噻托溴铵联合马来酸茛达特罗能有效拮抗COPD患者的炎症反应，改善患者肺功能^[24]。本研究结果显示，治疗24周末，C组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP水平及CD8⁺ T淋巴细胞分数低于A、B组，CD3⁺ T淋巴细胞分数、CD4⁺ T淋巴细胞分数、CD4⁺/CD8⁺ T淋巴细胞比值高于A、B组，提示噻托溴铵联合马来酸茛达特罗可有效抑制稳定期COPD患者的炎症反应、调节细胞免疫功能。

综上所述，噻托溴铵联合马来酸茛达特罗能有效抑制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。但本研究仅分析了噻托溴铵联合马来酸茛达特罗影响炎症因子、细胞免疫功能的表象，其内在机制尚不明确，仍需后续扩大样本量、开展多中心随机对照研究进一步证实。

作者贡献：赵守焱进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析，撰写、修订论文，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；尚建欣、褚春红进行数据收集、整理、分析，结果分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 刘瑶瑶, 王颖. 慢性阻塞性肺疾病严重程度的评估[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (12): 2262-2266. DOI: 10.3969/

表4 三组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pulmonary function indexes among the three groups before and after treatment

组别	例数	FVC (L)		FEV ₁ (L)		PEFpred% (%)		FEV ₁ /FVC (%)	
		治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末	治疗前	治疗24周末
A组	37	2.21 ± 0.47	2.97 ± 0.67	1.23 ± 0.10	1.94 ± 0.38	60.12 ± 7.55	65.99 ± 9.04	49.50 ± 5.08	53.18 ± 5.99
B组	38	2.27 ± 0.60	3.07 ± 0.69	1.27 ± 0.17	2.18 ± 0.34	62.90 ± 8.43	67.65 ± 9.75	49.41 ± 5.64	53.69 ± 6.16
C组	39	2.26 ± 0.61	3.63 ± 0.83 ^{ab}	1.23 ± 0.10	2.62 ± 0.40 ^{ab}	60.56 ± 8.37	72.44 ± 7.16 ^{ab}	49.61 ± 5.36	56.94 ± 8.57 ^{ab}
F值		0.132	7.848	1.667	33.010	1.278	5.668	0.092	3.223
P值		0.876	0.001	0.193	<0.001	0.284	0.005	0.912	0.044

注：FVC=用力肺活量，FEV₁=第1秒用力呼气容积，PEFpred%=呼气峰流速占预计值的百分比；^a表示与A组比较， $P<0.05$ ；^b表示与B组比较， $P<0.05$

- j.issn.1009-6663.2019.12.030.
- [2] 黄鑫, 王卫阳. 阿莫西林克拉维酸钾联合补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及预后影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 785-786. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.07.25.
 - [3] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 [J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
 - [4] 董健, 刘珊珊. 慢性阻塞性肺疾病患者吸入长效支气管扩张剂发生心血管事件的风险[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 308-311. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.02.019.
 - [5] MATERA M G, ROGLIANI P, RINALDI B, et al. Umeclidinium bromide+vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(1): 35-41. DOI: 10.1586/17512433.2015.977256.
 - [6] FELDMAN G J, SOUSA A R, LIPSON D A, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study [J]. Adv Ther, 2017, 34(11): 2518-2533. DOI: 10.1007/s12325-017-0626-4.
 - [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
 - [8] WANG C, XU J Y, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
 - [9] 林展增. 中国慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2020, 36(8): 49-51, 56. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1492.2020.08.018.
 - [10] 高占成. 从肺功能改善看慢性阻塞性肺疾病的治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(4): 314-317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.04.019.
 - [11] 赵科, 杨宏昕, 高源源. 肾上腺素 β_2 受体激动药与抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(3): 172-178. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.03.03.
 - [12] COHEN J S, MILES M C, DONOHUE J F, et al. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA+LABA [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 785-797. DOI: 10.2147/COPD.S54513.
 - [13] 张秀磊, 钱江辉, 任筱青, 等. 噻托溴铵粉吸入剂中有关物质及其特性评价与比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 26(1): 31-35. DOI: 10.19577/j.cnki.issn10074406.2017.01.008.
 - [14] 陈炜, 杨健. 茚达特罗合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(5): 490-498. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.05.003.
 - [15] LIPSON D A, CRIM C, CRINER G J, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(12): 1508-1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
 - [16] 刘锦娟, 汪劲松, 张倩倩. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对老年慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.022.
 - [17] 王莉, 汪诚, 叶盛, 等. 特布他林联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者HIF1、 γ -GCS水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 1009-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.009.
 - [18] MALTAIS F, BJERMER L, KERWIN E M, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 238. DOI: 10.1186/s12931-019-1193-9.
 - [19] DONOHUE J F, MALEKI-YAZDI M R, KILBRIDE S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD [J]. Respir Med, 2013, 107(10): 1538-1546. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
 - [20] 陈节, 孙红梅. 肺康复对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 464-467. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.03.021.
 - [21] 王莉, 汪诚, 叶盛, 等. 特布他林联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者HIF1、 γ -GCS水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 1009-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.009.
 - [22] 吴娟, 金曼, 黎笔熙. 胆碱能抗炎通路在炎症疾病中的应用研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1343-1348. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.07.019.
 - [23] 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.
 - [24] 姜爱英, 赵丽丽, 罗海龙, 等. 茚达特罗对老年慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张患者血浆P-SLT、IL-6、IL-8的调控及临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4542-4545. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.21.020.

(收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-04-29)

(本文编辑: 谢武英)