

# 噻托溴铵与沙美特罗/氟替卡松联合治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效及院内感染情况分析<sup>①</sup>

谭继玲, 夏庆弟, 刘兰芳

(重庆市璧山县人民医院, 重庆 璧山 402760 E-mail: tanjilingbi@126.com)

**摘要:** **目的** 研究噻托溴铵与沙美特罗/氟替卡松联合治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床疗效。**方法** 将我院收治的64例符合研究标准的COPD患者随机分为单药组和联合组, 每组各32例。单药组仅给予沙美特罗/氟替卡松干粉剂, 联合组同时给予噻托溴铵及沙美特罗/氟替卡松干粉剂。比较两组患者在治疗前和治疗后3个月、6个月、12个月的肺功能变化情况, 并进行两组患者院内感染情况分析。**结果** 两组患者治疗后各时期肺功能指标均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且联合用药组改善效果更明显( $P < 0.05$ ); 单药组发生院内感染5例, 联合组2例, 感染均以革兰阴性杆菌为主。**结论** 采用噻托溴铵与沙美特罗/氟替卡松联合用药治疗COPD的效果较单纯用药效果好, 能显著改善患者的肺功能状况, 减少院内感染情况的发生。

**关键词:** 肺疾病, 慢性阻塞性; 噻托溴铵; 沙美特罗/氟替卡松; 医院内感染

**中图分类号:** R563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)05-0705-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.05.011

## Efficacy of Tiotropium combined with Salmeterol/Fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and analysis of nosocomial infection

Tan Jiling, Xia Qingdi, Liu Lanfang

(The People's Hospital of Bishan County, Bishan 402760 Chongqing, China

E-mail: tanjilingbi@126.com)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Tiotropium combined with Salmeterol/Fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty-four hospitalized COPD patients who met the study inclusive criteria were randomly allocated to a monotherapy group ( $n = 32$ ) and a combination group ( $n = 32$ ). The monotherapy group only received Salmeterol/Fluticasone propionate dry powder, while the combined group was given Tiotropium combined with Salmeterol /Fluticasone propionate dry powder. Lung function changes were compared between the two groups before treatment and 3 months, 6 months, 12 months after treatment, and the nosocomial infection of the two groups were investigated. **Results** Compared to pre-treatment, the pulmonary function parameters were significantly improved in each post-treatment period in the two groups ( $P < 0.05$ ), and the combined group got better responders ( $P < 0.05$ ); five cases of nosocomial infections occurred in the monotherapy group and two occurred in the combination group, and Gram-negative bacilli was the main bacilli. **Conclusion** In treatment of COPD, the combination of Tiotropium and Salmeterol /Fluticasone is more effective than salmeterol /fluticasone alone, which can improve lung function and reduce the incidence of nosocomial infection.

**Key words:** pulmonary disease, chronic obstructive; tiotropium; salmeterol /fluticasone; nosocomial infection

璧山县是渝西地区以农村人口为主的县, 由于吸烟、工业发展、大气污染、工作和生活环境较差、人口老龄化及其他因素, 璧山县人民医院近3年统计, 呼吸系统疾病年门诊量达17000余人次, 而慢性阻塞性肺疾病(COPD)占30%左右, 呼吸系统疾病年住院人次达1800余人次, COPD约占23.3%, 位居呼吸系统疾病之首, 璧山县人民医院是国家推广《COPD规范化治疗技术》重点示范基地。目前, 对于COPD的规范化治疗,

支气管扩张药仍起主要作用, 因此本研究通过对肺功能的分析来探讨联合用药对COPD患者的临床疗效, 并同时分析其院内感染情况。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我院2011年4月~2012年10月就诊的64例COPD患者为研究对象。入选标准为符合相对稳定中重度COPD诊断标准; 沙丁胺醇支气管扩张试验阴性; 年龄 $\geq 50$

① 基金项目: 重庆市卫生局科研基金资助项目(2011-2-579)

岁;吸烟指数 $\geq 10$ 包/年;患者知情同意,依从性好,能正确吸入研究用药且能配合完成相关试验操作。排出标准:患有支气管哮喘者;有肺切除术病史者;对吸入药物(如抗胆碱能药物等)成分过敏者;患者在筛选前1个月内参加其他临床研究(或仍在上一个研究药物的6个半衰期内)者。

表1 两组患者一般资料比较

项目	联合组( $n=32$ )	单药组( $n=32$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	65.14 $\pm$ 2.49	64.89 $\pm$ 3.05	0.36	0.72
性别(男/女,例)	22/10	20/12	0.28 <sup>a</sup>	0.60
病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	10.33 $\pm$ 2.67	9.87 $\pm$ 2.34	0.73	0.47
体重( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	59.34 $\pm$ 11.47	60.13 $\pm$ 11.05	0.28	0.78
吸烟( $\bar{x}\pm s$ ,支/年)	382.31 $\pm$ 50.82	373.91 $\pm$ 51.02	0.66	0.51
COPD分级(Ⅱ/Ⅲ,例)	20/12	19/13	0.07 <sup>a</sup>	0.80
COPD病史( $\bar{x}\pm s$ ,年)	10.81 $\pm$ 2.85	10.57 $\pm$ 3.14	0.32	0.75

注:a表示 $\chi^2$ 值

1.2.2 治疗方法 患者入院后均给予常规止咳、化痰、平喘、抗感染以及吸氧等对症治疗。单药组给予沙美特罗替卡松干粉剂(沙美特罗/氟替卡松,葛兰素史克公司,50/250  $\mu\text{g}$ , bid,早、晚各1次吸入)治疗。联合组同时给予噻托溴铵(江苏正大天晴药业有限公司,18  $\mu\text{g}$ , qd,睡前吸入)及沙美特罗替卡松干粉剂(剂量及方法同上)治疗。出院后患者仍继续使用上述药物,共随访观察1年。

1.3 观察检测指标 肺功能测定:采用比利时麦迪公司的肺功能仪,分别于治疗前、治疗后3、6、12个月测定患者的第1 s用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)以及深吸气量(IC)。

院内感染菌群测定:清晨生理盐水漱口3次后深咳痰,取第二口痰标本立即送细菌室进行处理,病原菌鉴定方法用API系统鉴定。标准:①连续2 d以上晨痰细菌培养均为同一优势菌;②一次咳痰标本中细菌浓度 $\geq 10^7$  cfu/ml。所分离出的细菌采用K-B药敏纸片法,按2000年美国临床实验室标准化委员会标准判断结果,最低抑菌浓度采用琼脂二倍稀释法。同一患者连续2次以上痰培养结果一致,计1份结果,若结果不一致按不同份计,住院期间再次感染者按2份计。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组计量资料的比较采用 $t$ 检验,治疗前后的比较采用配对 $t$ 检验,不同时间点计量资料的比较采用重复测量的方差分析,计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肺功能比较 治疗前两组患者肺功能比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者各时期肺功能指标均较治疗前有明显升高( $P < 0.05$ );治疗后联合用药组FEV<sub>1</sub>、FVC、IC均显著高于同时期单药治疗组( $P < 0.05$ );而每组药物治疗后3个月、6个月、12个月的差异却无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

2.2 院内感染情况分析 住院期间,发生院内感染7例,其中单药组5例,联合组2例,共分离出21株病原菌。分别为铜绿假单胞菌6株,葡萄球菌3株,G<sup>+</sup>杆菌2株;木糖氧化产检杆菌2株;鲍曼不动杆菌1株;白色念珠菌1株;大肠埃希氏菌1株;洋葱假单胞菌1株,聚团肠杆菌1株;嗜麦芽芽单胞菌1株;粘质沙雷氏菌1株,以及G<sup>-</sup>球菌1株。

2.3 安全性分析 联合组出现窦性心动过速1例;单药组出现血碱性磷酸酶升高1例,窦性心动过速1例。两组患者均无因不良反应而提前终止研究者。

## 1.2 研究方法

1.2.1 分组 采用完全随机方法将64例患者分为单药组和联合组,每组各32例。两组患者年龄、性别、病程、体重、吸烟量、COPD分级比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表2 两组治疗前后FEV<sub>1</sub>、FVC、IC的变化( $\bar{x}\pm s$ ,L)

指标	治疗前	3个月	6个月	12个月
FEV <sub>1</sub>				
单药组	0.98 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	1.14 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.12 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>
联合组	1.00 $\pm$ 0.11	1.32 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.33 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.31 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
$t$	0.70	6.77	8.93	6.88
$P$	0.49	<0.001	<0.001	<0.001
FVC				
单药组	2.12 $\pm$ 0.08	2.39 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	2.36 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	2.33 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
联合组	2.14 $\pm$ 0.10	2.59 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	2.61 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	2.59 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>
$t$	0.88	9.92	14.99	13.84
$P$	0.38	<0.001	<0.001	<0.001
IC				
单药组	1.38 $\pm$ 0.06	1.60 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	1.61 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.59 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
联合组	1.40 $\pm$ 0.05	1.89 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	1.91 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.92 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
$t$	1.45	14.02	13.25	16.50
$P$	0.15	<0.001	<0.001	<0.001

注:a表示与治疗前比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

COPD是一种不完全可逆气流受限的呼吸系统常见疾病,目前对于COPD的治疗仅限于缓解症状、减少相应并发症以及提高患者的生活质量。支气管舒张剂是控制COPD症状的主要治疗措施。国内外均推荐根据COPD不同的分期及分组采用不同的治疗方案<sup>[1-3]</sup>。

沙美特罗替卡松是糖皮质激素与长效 $\beta_2$ 受体激动剂的干粉混合吸入剂,沙美特罗能明显扩张支气管,同时也能抵制中性粒细胞聚集和活化进而发挥抗炎作用;糖皮质激素具有强大的抗炎活性,两者的协同效应决定了两者在治疗方面的互补作用。本文结果显示,单用沙美特罗替卡松治疗后,患者肺功能明显改善,且能维持在相对稳定水平。噻托溴铵是一种长效抗胆碱药物,通过与支气管平滑肌上的M受体结合发挥竞争性拮抗作用,研究证实噻托溴铵能有效扩张支气管,同时也能抗炎细胞、成纤维细胞浸润,减轻气道黏液分泌,减慢肺功能恶化和减轻患者的症状,并延缓和减少急性发作,降低COPD病死率,提高患者生活质量<sup>[4-6]</sup>。本文联合应用了上述两种药物治疗COPD患者,结果显示联合组肺功能改善情况优于对照组,且改善作用在治疗12个月后仍然保持。有研究<sup>[7]</sup>也证实联合用药同样优于单用噻托溴铵组。因此,联合应用噻托溴铵与沙美特罗替卡松是治疗COPD患者的一种理想选择。

COPD 患者大多数为老年人,常合并有其他基础疾病,因此免疫力相对低下,较易发生院内感染。本文细菌培养结果显示院内感染以革兰阴性杆菌为主,其中以铜绿假单胞菌最多见,与相关文献<sup>[8-9]</sup>报道是符合的。

综上所述,采用噻托溴铵与沙美特罗替卡松联合用药治疗 COPD 的效果较单纯用药效果好,能显著改善患者的肺功能状况,减少院内感染的发生并提高患者的生活质量。

#### 参考文献:

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [2] 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[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-166.
- [3] 洪艳杰. 慢性阻塞性肺部疾病的治疗新进展[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(10): 55-56.

- [4] 张松, 刘凤. 噻托溴铵干粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床分析[J]. *吉林医学*, 2013, 34(15): 2952.
- [5] 高炎超. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(11): 875-877.
- [6] Saito Y, Azuma A, Morimoto T, et al. Tiotropium ameliorates symptoms in patients with chronic airway mucus hypersecretion which is resistant to macrolide therapy[J]. *Intern Med*, 2008, 47(7): 585-591.
- [7] Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol /fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2011, 16(1): 95-101.
- [8] 宁美珍. COPD 并发性肺炎常见致病菌及耐药性分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2008, 30(3): 375-377.
- [9] 黄隽敏, 徐爱晖, 李永怀, 等. COPD 急性加重期病原菌感染及耐药性分析[J]. *山东医药*, 2007, 47(31): 43-44.

收稿日期: 2014-08-27

(上接第 704 页)

变炎症细胞的聚集及功能性状况。本研究中预后不良的患者中有 31.82% 的患者出现气道酸化,一定程度反映了 COPD 患者的气道内氧化应激及炎症状态,间接地反映预后状况。

GCS 评分又称为昏迷评分,分值为 3~8 分为重度昏迷,9~12 分为中度昏迷,13~14 分为轻度昏迷,GCS 评分越高代表意识状态越好。COPD 患者由于病情加重而引发肺性脑病,引发昏迷,本研究中采用 GCS 评分评价 COPD 患者入院时的意识状况后发现,预后不良的患者中 GCS 分值普遍偏低,即意识障碍越明显,预后往往更差。

综上所述,COPD 患者住院接受治疗预后情况与多种因素有关,其中长 COPD 病程、高吸烟指数、高 CRP 水平是影响 COPD 患者预后的危险性因素,而高的体重指数、气道 pH $\geq$ 7.26 及高的入院 GCS 评分为保护性因素,临床医师在对 COPD 住院患者进行治疗时,应密切关注上述指标,结合患者的实际情况,采取合理的干预措施,以获得更好的预后效果。

#### 参考文献:

- [1] 苏有华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的急诊急救新观点[J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(2): 211-213.
- [2] 中华医学全呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞

性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17.

- [3] 杨慧, 张二明, 郭伟安, 等. 老年重度慢性阻塞性肺疾病的预后研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(3): 213-217.
- [4] 李艳. 低体重指数对慢性阻塞性肺疾病预后的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(3): 541-542.
- [5] 孙丽蓉, 李水霞, 李冬梅, 等. 慢性阻塞性肺疾病体重指数与肺功能的关系研究[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(2): 252-253.
- [6] 苏菊香, 李爱群, 简巨英, 等. 护理干预对慢性阻塞性肺疾病康复期患者肺功能的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(23): 3629-3631.
- [7] 骆树新, 许西琳, 关键. 吸烟与慢性阻塞性肺疾病肺功能相关性研究[J]. *中国实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(6): 621-622.
- [8] 王庆玲, 梁潇, 王晶, 等. C-反应蛋白和前白蛋白在老年慢性阻塞性肺疾病预后预测中的应用价值[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(7): 1310-1312.

收稿日期: 2014-07-17; 修回日期: 2014-10-08