

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.003

文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0015-05

慢性阻塞性肺疾病专题·论著

布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 慢性阻塞性肺疾病的疗效比较*

高丽¹, 刘斌¹, 王友梅²

(阜阳市人民医院 1.呼吸与危重症医学科, 2.检验科, 安徽 阜阳 236000)

摘要: 目的 探讨布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效。**方法** 选取2022年1月—2022年12月阜阳市人民医院收治的100例COPD患者, 以随机数表法分为对照组和研究组, 每组50例。对照组给予布地格福吸入气雾剂, 研究组给予茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂, 连续治疗12周评估疗效。对比两组肺功能、临床疗效、气道重塑指标、炎症因子、免疫功能及药物不良反应发生情况。**结果** 两组治疗前后用力肺活量、最大呼气峰流速、第1秒用力呼气容积/用力肺活量的差值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前后气道壁厚度/外径比值、气道面积/总横截面积比值的差值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前后C反应蛋白、淀粉样蛋白、白细胞介素-17的差值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组、研究组治疗前后CD4⁺/CD8⁺的差值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗COPD的疗效相当, 均可明显改善患者肺功能, 抑制炎症反应, 改善免疫功能, 抗气道重塑, 且安全性良好。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 布地格福; 茛达特罗格隆溴铵; 疗效

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Comparison of the efficacy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate and indacaterol/glycopyrrolate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*

Gao Li¹, Liu Bin¹, Wang You-mei²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Department of Laboratory, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of budesonide/ glycopyrrolate/ formoterol fumarate and indacaterol/ glycopyrrolate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 100 patients with COPD admitted to our hospital from January 2022 to December 2022 were selected, and were divided into the control group and the study group by the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate inhalation aerosol, and the study group was given indacaterol/glycopyrrolate inhalation powder. The therapeutic effects were evaluated after continuous treatment for 12 weeks. The lung function, clinical efficacy, airway remodeling indexes, inflammatory factors, immune function and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The differences of forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in one second (FEV₁)/ FVC before and after the treatment were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the overall effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The differences

收稿日期: 2023-03-24

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No:2008085MB32)

of the ratio of airway wall thickness to outer diameter and the wall area percentage before and after treatment were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). The differences of the levels of C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-17 before and after the treatment were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). The difference of the CD4⁺/CD8⁺ ratio before and after the treatment was not different between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The efficacy of budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate is comparable to that of indacaterol/ glycopyrrolate in the treatment of COPD. Both of them could significantly enhance the lung function, inhibit inflammatory responses, improve the immune function, and prevent airway remodeling with a good safety profile.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate; indacaterol / glycopyrrolate; effect

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的一种慢性呼吸系统炎症性疾病, 呈进行性发展, 主要表现为呼吸困难症状, 严重时可引起呼吸衰竭, 甚至死亡^[1-2]。国内外研究证实慢性炎症是 COPD 发生、发展的决定性因素, 目前支气管扩张剂是指南推荐的 COPD 一线治疗药物^[3-4]。布地格福吸入气雾剂是一种复方制剂, 主要活性成分为富马酸福莫特罗、格隆溴铵与布地奈德, 可发挥协同作用, 在 COPD 等呼吸系统疾病中疗效显著^[5]。茛达特罗格隆溴铵 2017 年获批用于治疗 COPD, 该药可通过抑制乙酰胆碱释放, 抑制支气管收缩, 改善患者肺氧合功能^[6]。目前已有关于布地格福、茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 疗效的报道^[7-8], 但关于布地格福、茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 的临床疗效对比尚鲜有报道。笔者选取阜阳市人民医院收治的 COPD 患者作为研究对象, 并对疗效进行对比分析, 为临床治疗 COPD 提供

参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月阜阳市人民医院收治的 100 例 COPD 患者, 按照随机数字表法分为对照组和研究组, 每组 50 例。纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》^[9] 中 COPD 诊断标准; ②处于生命体征、病情稳定的稳定期; ③年龄 42 ~ 86 岁。排除标准: ①妊娠、哺乳; ②伴其他肺部疾病; ③重要脏器功能障碍; ④伴传染性疾病; ⑤医患沟通障碍; ⑥过敏体质; ⑦依从性差、失访。两组性别构成、年龄、体质量指数、病程和高血压、糖尿病、高脂血症占比比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审批, 患者及家属均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 ($n=50$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病 例		
					高血压	糖尿病	高脂血症
对照组	41/9	65.94 ± 8.67	22.39 ± 1.85	5.65 ± 0.48	20	18	22
研究组	42/8	66.87 ± 8.35	22.61 ± 1.92	5.49 ± 0.42	23	21	20
χ^2/t 值	0.071	0.546	0.583	1.774	0.367	0.378	0.164
P 值	0.790	0.586	0.561	0.079	0.545	0.539	0.685

1.2 方法

两组均给予健康教育、督促戒烟等常规治疗。对照组另给予布地格福吸入气雾剂 (瑞典 Astra Zeneca AB 公司, 注册证号 H20140458), 2 吸/次, 2 次/d。研究组另给予茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾

剂 (西班牙 Siegfried Barbera, S.L. 公司, 国药准字 HJ20170391), 1 次/d, 每次吸入 1 粒药物。两组连续治疗 12 周评估疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能 患者治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采用

肺功能仪(Master Screen PFT 型,德国耶格 gaeger)检测肺功能,患者吸入支气管舒张剂后,以最快速度、最大力量吹气,获得用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最大呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)/FVC。

1.3.2 临床疗效 显效:治疗后喘憋、气促等症状明显缓解或消失,肺功能改善 $\geq 70\%$;有效:治疗后喘憋、气促等症状改善,肺功能改善 $30\% \sim < 70\%$;无效:治疗后临床症状无变化,肺功能改善 $< 30\%$,或病情恶化^[9]。总有效率=100%-无效率。

1.3.3 气道重塑指标 患者治疗前后分别通过高分辨 CT 扫描仪(256 层 Brilliance iCT, 荷兰飞利浦公司)扫描右叶尖端支气管起始部位,测定气道壁厚度/外径比值(ratio of airway wall thickness to outer diameter, TDR)、气道面积/总横截面积比值(wall area percentage, WA)。

1.3.4 炎症因子 患者治疗前后采集静脉血 3 mL,离心分离后收集血清,用酶联免疫吸附试验检测血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淀粉样蛋白(serum amyloid A, SAA)、白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17),SAA 试剂盒购自杭州中翰盛泰生物科技股份有限公司,CRP、IL-17 试剂盒购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司。

1.3.5 免疫功能 患者治疗前后空腹抽取静脉血,检测全血中 CD4⁺、CD8⁺细胞占比,计算 CD4⁺/CD8⁺,试剂盒购自美国 BD 公司。

1.3.6 药物安全性 统计治疗期间患者恶心呕吐、头晕、心悸、口干等不良反应。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能的变化

两组治疗前后 FVC、PEF、FEV₁/FVC 的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组临床疗效比较

两组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 =$

表 2 两组治疗前后 FVC、PEF、FEV₁/FVC 的差值比较
($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	FVC 差值/L	PEF 差值/(L/s)	FEV ₁ /FVC 差值/%
对照组	0.34 \pm 0.06	0.61 \pm 0.08	3.98 \pm 0.42
研究组	0.36 \pm 0.05	0.64 \pm 0.11	4.15 \pm 0.45
t 值	1.811	1.560	1.953
P 值	0.073	0.122	0.054

0.102, $P=0.749$)。见表 3。

表 3 两组临床疗效比较 ($n=50$, 例(%))

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	25(50.00)	20(40.00)	5(10.00)	45(90.00)
研究组	27(54.00)	17(34.00)	6(12.00)	44(88.00)

2.3 两组治疗前后气道重塑情况的变化

两组治疗前后 TDR、WA 的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后气道重塑情况的差值比较
($n=50, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	TDR 差值	WA 差值
对照组	10.36 \pm 1.25	8.69 \pm 1.03
研究组	10.87 \pm 1.43	9.11 \pm 1.14
t 值	1.899	1.933
P 值	0.061	0.056

2.4 两组治疗前后炎症因子的变化

两组治疗前后 CRP、SAA、IL-17 的差值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后炎症因子的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP 差值/ ($\mu\text{g/L}$)	SAA 差值/ (mg/L)	IL-17 差值/ (ng/L)
对照组	22.14 \pm 3.52	80.03 \pm 5.98	14.95 \pm 2.18
研究组	23.35 \pm 3.29	82.41 \pm 6.24	15.72 \pm 2.06
t 值	1.776	1.947	1.815
P 值	0.079	0.054	0.073

2.5 两组治疗前后免疫功能的变化

对照组、研究组治疗前后 CD4⁺/CD8⁺的差值分别为(0.41 \pm 0.06)、(0.43 \pm 0.08),经 t 检验,差异无统计学意义($t=1.414, P=0.160$)。

2.6 两组药物不良反应比较

两组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P=0.766$)。见表 6。

表 6 两组药物不良反应发生率比较 [n=50, 例(%)]

组别	恶心 呕吐	头晕	心悸	口干	合计
对照组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	6(12.00)
研究组	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	7(14.00)

3 讨论

COPD 多发于吸烟人群,可造成肺血管收缩、内膜增生及重塑,导致慢性肺源性心脏病,严重危及患者生命安全^[10]。近年来,随着空气污染的加重,COPD 患者气短、咳痰、咳嗽等症状逐渐加重,患者活动耐力、免疫力下降,且反复住院风险增加,治疗难度明显加大,给患者及家属带来严重的经济压力与生活压力^[11]。处于疾病稳定期的 COPD 患者多呈现肺功能进行性下降,目前临床虽然无彻底根治 COPD 的手段,但药物治疗可显著改善 COPD 患者临床症状,控制病情,改善生活质量^[12-13]。

本研究结果显示,两组治疗前后的 FVC、PEF、FEV₁/FVC 差值及总有效率比较无差异,提示布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 的疗效相当,均可明显改善患者肺功能。COPD 患者经气道吸入布地奈德后可发挥剂量依赖性抗炎作用,进而减轻患者体内炎症反应,改善肺功能;格隆溴铵作为长效乙酰胆碱受体拮抗剂之一,对人体乙酰胆碱能 M1 ~ M5 亚型受体具有相似的亲和力,可抑制气管处分布的 M3 型乙酰胆碱受体,促使支气管扩张,通畅呼吸;福莫特罗可舒张 COPD 患者支气管平滑肌,缓解支气管痉挛,进而改善肺功能。茛达特罗格隆溴铵是一种新型支气管扩张复方制剂,起效快,疗效持久,不仅具有抗成纤维细胞浸润、抗炎功效,还可阻止支气管黏液分泌、减轻气流受限,增加肺泡通气量,进而改善 COPD 患者肺氧合功能。

DICKER 等^[14]研究指出肺部、气道炎症反应或全身炎症反应在 COPD 进展中起决定作用,通过监测炎症因子有助于评估 COPD 患者病情及预后。CRP 是一种急性期反应蛋白,主要由肝脏合成,可用于评估 COPD 患者的病情严重程度^[15]。有研究指出,

SAA 与 COPD 患者病情严重程度密切相关,参与 COPD 患者炎症反应过程,其水平升高会加重 COPD 患者肺部及气道炎症反应^[16]。本研究结果显示,两组治疗前后的 CRP、SAA、IL-17 差值比较无差异,说明布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 均可抑制患者体内炎症反应,笔者认为与布地格福、茛达特罗格隆溴铵的抗炎作用有关。CD4⁺、CD8⁺细胞在 T 淋巴细胞介导的免疫调控中具有重要作用,COPD 患者因肺部、气道炎症等原因打破免疫细胞炎症因子动态平衡,CD4⁺/CD8⁺动态失衡会导致炎症级联反应。本研究结果显示,两组治疗前后的 CD4⁺/CD8⁺差值比较无差异,说明布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 均可改善患者免疫功能,与两组患者治疗后炎症因子水平降低相互印证。

COPD 患者发生气道重塑的重要原因为组织型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制物与基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制物失衡,破坏了血管的内皮功能及细胞外基质,造成纤维蛋白、胶原出现失衡现象,从而引起气道重塑^[17-18]。本研究结果显示,两组治疗前后的 TDR、WA 差值比较无差异,提示布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 均可明显改善患者气道重塑指标,可能原因为炎症反应在气道重塑发生中扮演着重要角色,而布地格福、茛达特罗格隆溴铵可通过抑制 CRP、SAA、IL-17 等炎症因子,从而达到抗气道重塑的疗效。

综上所述,布地格福与茛达特罗格隆溴铵治疗 COPD 的疗效相当,均可明显改善患者肺功能,抑制炎症反应,改善免疫功能,抗气道重塑,且安全性良好。

参 考 文 献 :

- [1] YANG I A, JENKINS C R, SALVI S S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 497-511.
- [2] BAQDUNES M W, LEAP J, YOUNG M, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2021, 44(1): 74-90.
- [3] SCARAMUZZO G, OTTAVIANI I, VOLTA C A, et al. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 460-470.
- [4] 章邱东,梅晓冬.布地格福吸入气雾剂治疗中、重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(3): 203-206.

- [5] MARTINEZ F J, RABE K F, FERGUSON G T, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(5): 553-564.
- [6] 华彩红, 陈洁. 茚达特罗格隆溴铵联合羧甲司坦治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12): 2606-2610.
- [7] NIGRO S C, SOBIERAJ D M. Budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate co-suspension metered dose inhaler: a triple therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(5): 582-591.
- [8] 吴伟, 张倩, 李勤. 茚达特罗格隆溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1623-1626.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [10] AGUSTÍ A, VOGELMEIER C, FANER R. COPD 2020: changes and challenges[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(5): L879-L883.
- [11] 廖春燕, 徐丹, 王娜娜. Th17/Treg 细胞比例、诱导型一氧化氮合酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患者脏腑虚损的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(7): 65-70.
- [12] OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, CHUDEK J, URCUS A, et al. Factors affecting the choice of budesonide in the therapy of croup, asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022, 39(5): 893-901.
- [13] 马俊彦, 魏永梅, 王登本, 等. 茚达特罗/格隆溴铵和长效 β_2 受体激动剂/长效M受体阻滞剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期有效性及不良反应发生 Meta 分析[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(10): 1309-1313.
- [14] DICKER A J, HUANG J T J, LONERGAN M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 158-167.
- [15] ZHANG S L, LI X G, MA H L, et al. Relationship between antithrombin III activity and mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *COPD*, 2022, 19(1): 353-364.
- [16] WEI Y T, WANG S X, WANG D P, et al. Expression and clinical significance of serum amyloid A and interleukin-6 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2089-2094.
- [17] LU Z, VAN EECKHOUTTE H P, LIU G, et al. Necroptosis signaling promotes inflammation, airway remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(6): 667-681.
- [18] 叶璐, 沈旦, 张征宇, 等. CT 定量联合肺功能鉴别肺气肿型和支气管炎型慢性阻塞性肺疾病的价值研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(17): 73-80.

(李科 编辑)

本文引用格式: 高丽, 刘斌, 王友梅. 布地格福与茚达特罗格隆溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效比较[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 15-19.

Cite this article as: GAO L, LIU B, WANG Y M. Comparison of the efficacy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate and indacaterol/glycopyrrolate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 15-19.