

临床与基础  
桥接研究Clinical and Basic  
Bridging Research噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗在老年  
慢阻肺中的临床研究Clinical trial of combined application of tiotropium bromide and budesonide  
formoterol in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

李钰霞, 王芳, 伍亚

(芜湖市第一人民医院 呼吸内科, 安徽 芜湖  
241000)LI Yu-xia, WANG Fang,  
WU Ya(Department of Respiratory Medicine, The  
First People's Hospital Of Wuhu, Wuhu  
241000, Anhui Province, China)基金项目: 芜湖市第一人民医院关于下达 2022  
年院级科研项目库入库及立项基金  
资助项目(2022WYY0201)作者简介: 李钰霞(1987-), 女, 本科, 主治医  
师, 主要从事呼吸病学等方向研究

通信作者: 李钰霞, 主治医师

MP: 15855538713

E-mail: uew686880@163.com

**摘要:**目的 探究噻托溴铵剂型与布地奈德福莫特罗剂型对老年慢阻肺(COPD)患者联合应用的临床疗效和安全性。方法 用随机数表法将本院 2020 年 1 月至 2023 年 11 月收治的 COPD 患者分为 2 组: 接受常规治疗并使用布地奈德福莫特罗, 作为对照组; 另一组在对照组的治疗方案上额外使用噻托溴铵, 作为试验组。比较 2 组血气分析指标、炎症相关指标、生活质量、临床疗效, 并进行安全性评价。结果 筛选脱落入组情况试验组治疗后动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分升高, 二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)下降, 均较对照组更显著( $P < 0.05$ ); 试验组总有效率(98.33%)高于对照组(80.00%)( $P < 0.05$ ); 试验组不良反应(15.00%)与对照组(10.00%)比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 应用噻托溴铵剂型联合布地奈德福莫特罗剂型可有效调节机体血气分析和炎症水平, 提高生活质量, 增强临床疗效。

**关键词:** 布地奈德福莫特罗剂型; 噻托溴铵剂型; 慢阻肺; 血气分析; 血清降钙素原

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.002

中图分类号: R473.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2706-05

**Abstract: Objective** To explore the effect of tiotropium bromide combined with budesonide formoterol on elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Using the random number table method, the patients with COPD admitted to our hospital from January 2020 to November 2023 were divided into two groups: the control group received conventional treatment and used budesonide formoterol; the other group received the same treatment as the control group plus tiotropium bromide, serving as the experimental group. The blood gas analysis indicators, inflammation-related indicators, quality of life, clinical efficacy, and safety were compared between the two groups. **Results** After treatment, arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), generic quality of life inventory 74 (GQOLI-74) scores in the experimental group increased, while partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) decreased, which were more significant than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The experimental group's overall efficacy rate was 98.33%, significantly better than the control group's 80.00% ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference

in adverse reactions between the experimental group (15.00%) and the control group (10.00%) ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Tiotropium bromide in combination with budesonide formoterol can effectively regulate blood gas analysis and the level of inflammation, improve quality of life and enhance clinical efficacy.

**Key words:** budesonide formoterol; tiotropium bromide; chronic obstructive pulmonary disease; blood gas analysis; serum procalcitonin

慢阻肺 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是指气流通道狭窄或闭塞, 导致气流通过不畅的持续性气流受限肺部疾病, 主要表现为慢性咳嗽、咳痰、胸闷<sup>[1-2]</sup>。急性加重期患者多由肺部细菌、病毒感染或空气污染诱导, 出现黏液脓性痰、哮喘音或伴有发热, 如无及时有效诊治, 随着病情的恶化, 患者的气流受限情况将逐步加重, 严重者可导致肺源性心脏病和呼吸衰竭等问题, 进而影响健康和生活质量<sup>[3-4]</sup>。相关调查显示, COPD 致残、致死率均高, 已成为我国第 3 大致死原因, 且呈逐年递增趋势<sup>[5-6]</sup>。同时, 由于老年群体身体机能减退, 呼吸系统功能下降, COPD 患病率更高, 据调查显示, 约有 31% 的 COPD 患者为老年人<sup>[7-8]</sup>。在老年人群中, COPD 的发病率较高, 威胁患者生命。临床常用支气管扩张剂、糖皮质激素类药物, 其中布地奈德福莫特罗作为糖皮质激素类药物, 具有抗炎和免疫调节作用, 在 COPD 患者治疗中多有应用, 但单一用药疗效有限, 因此临床常采用联合给药的方式以增加疗效<sup>[9-10]</sup>。噻托溴铵为支气管扩张药物, 可有效缓解气流受限、呼吸困难症状, 提高肺通气能力, 广泛用于呼吸系统疾病的治疗<sup>[11]</sup>。本研究通过 2 种药物的联合应用方案, 探究其在老年 COPD 患者治疗中的临床疗效和安全性。

## 资料与方法

### 1 研究设计

本研究按随机、对照、双盲、单中心、临床研究方法设计。

### 2 病例选择

采用随机数字表法由研究无关人员将本院 2020 年 1 月至 2023 年 11 月收治的 COPD 患者纳入为研究对象。本研究经伦理委员会审批通过 (伦理批号: 2019KY187)。所有患者均签署知情同意书。

**诊断与纳入标准** ①符合 COPD 诊断标准<sup>[12]</sup>, 并通过影像学确诊; ②患者年龄在 50 ~ 80 岁之间, 有完

备就诊信息; ③患者急性发作至入院时长不超过 7 d; ④患者及家属签订同意书。

**排除标准** ①存在合并肺部其他病变或其他脏器功能不全; ②伴血液、免疫系统疾病或恶性肿瘤; ③COPD 症状处于稳定期; ④存在研究药物使用过敏者或近 4 周内曾接受过相关药物治疗或参与过相关研究; ⑤精神、认知处于异常状态, 难以配合研究。

### 3 药品、试剂与仪器

所有患者均给予相同化痰、抗感染、吸氧等常规对症治疗; 布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂的生产厂家、注册证号、规格分别为 AstraZeneca AB; 国药准字 HJ20140458; 6 吸/支, 每吸含布地奈德 160  $\mu\text{g}$ , 福莫特罗 4.5  $\mu\text{g}$ 。噻托溴铵吸入粉雾剂的生产厂家、注册证号、规格分别为 Boehringer Ingelheim International GmbH; 国药准字 HJ20140954; 每粒含噻托溴铵 18  $\mu\text{g}$ , 递送剂量为 10.2  $\mu\text{g}$ 。

### 4 分组与给药方法

研究为双盲试验, 分别对研究者和患者施盲, 研究者不了解患者分组及用药情况, 对照组患者应用无活性药物粉末的干粉吸入剂安慰剂代替噻托溴铵。所有患者均给予相同化痰、抗感染、吸氧等一系列常规对症治疗。对照组加用布地奈德福莫特罗进行吸入治疗, 每次 1 ~ 2 吸, 每天 2 次。试验组患者采用吸入噻托溴铵进行治疗, 每天 1 次, 每次 1 粒。2 组均进行 2 周治疗。

### 5 观察指标与疗效判定

**血气分析指标** 治疗前、后均收集患者 1 mL 桡动脉血, 经武汉明德生物的 ST2000 型血气分析仪 (鄂械注准 20192222635) 检测血气分析指标。指标包括: 氧分压 (partial pressure of blood oxygen,  $\text{PaO}_2$ ) 和二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide,  $\text{PaCO}_2$ )。

**炎症相关指标** 采集 4 mL 患者治疗前、后空腹静脉血, 离心得血清, 用酶联免疫吸附法检测白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6) 和 C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP); 用胶体金法检测降钙素原 (procalcitonin, PCT), 试剂盒购自上海恒远生物和湖

南海路生物。

**生活质量** 评估治疗前、后患者生活质量,用生活质量综合评定问卷(generic quality of life inventory 74,GQOLI-74)<sup>[13]</sup>,其包含4个维度,总分为100,得分越高,生活质量越好。

**临床疗效评价**<sup>[14]</sup> 显效:血气分析指标回归正常,临床症状消退;有效:血气分析、临床症状均有好转;无效:血气分析、临床症状均未见好转。总有效率计算公式为=除无效以外的人数之和除以总例数,再乘以100%。

**安全性评价** 记录2组治疗期间出现的声嘶、心悸、口干、头痛等药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料经检验均满足正态分布,记为 $\bar{x} \pm s$ ,用 $t$ 检验;计数资料用率(%),用 $\chi^2$ 检验。

结 果

1 一般资料

试验组男/女为38/22例,年龄平均(62.14±8.36)岁;平均体重为(56.12±2.34)kg;平均COPD病程为(6.52±1.28)年;平均急性加重期时长为(1.88±0.40)d;肺功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级分别为18、29、13例。对照组男/女为36/24例,年龄平均(63.06±8.04)岁;平均体重为(55.68±2.55)kg;平均COPD病程为(6.89±1.13)年;平均急性加重期时

长为(1.64±0.48)d;肺功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级分别为16、33、11例。一般资料比较无差异( $P>0.05$ )。

2 2组患者血气分析指标的比较

治疗后,试验组PaO<sub>2</sub>和PaCO<sub>2</sub>分别上升、下降幅度明显超过对照组(均 $P<0.05$ ),见表1。

3 2组患者炎症相关指标的比较

治疗后,IL-6、CRP、PCT在两组均有下降,且试验组的下降尤为突出(均 $P<0.05$ ),见表2。

4 2组患者生活质量的比较

治疗后,2组GQOLI-74评分均有提高,试验组的提高幅度更为突出( $P<0.05$ ),见表3。

5 2组患者的临床疗效评价

试验组总有效率高达98.33%,明显优于对照组的80.00%( $P<0.05$ ),见表4。

6 安全性评价

试验组总药物不良反应(15.00%)与对照组(10.00%)比较,在统计学上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表3 2组患者生活质量的比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of quality of life(scores, $\bar{x} \pm s$ )

| Groups    | n  | GQOLI-74         |                         |
|-----------|----|------------------|-------------------------|
|           |    | Before treatment | After treatment         |
| Treatment | 60 | 44.83±8.16       | 68.48±7.42 <sup>a</sup> |
| Control   | 60 | 45.53±8.07       | 61.15±7.07 <sup>a</sup> |

GQOLI-74: Generic quality of life inventory 74; Compared with before treatment in the same group, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表1 2组患者血气分析指标的比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood gas analysis indicators between two groups(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )

| Groups    | n  | PaO <sub>2</sub> |                          | PaCO <sub>2</sub> |                          |
|-----------|----|------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
|           |    | After treatment  | After treatment          | Before treatment  | After treatment          |
| Treatment | 60 | 63.48±9.66       | 97.46±17.68 <sup>a</sup> | 91.28±18.76       | 39.87±10.68 <sup>a</sup> |
| Control   | 60 | 64.25±9.27       | 81.89±14.12 <sup>a</sup> | 92.05±18.99       | 56.43±15.24 <sup>a</sup> |

注:<sup>a</sup>表示与同组治疗前相比, $P<0.05$ ;PaO<sub>2</sub>:Partial pressure of blood oxygen;PaCO<sub>2</sub>:Partial pressure of carbon dioxide; Compared with before treatment in the same group, <sup>a</sup> $P>0.05$ .

表2 2组患者炎症相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of inflammatory related indicators between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups    | n  | IL-6( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |                         | CRP( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                        | PCT( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |                        |
|-----------|----|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
|           |    | Before treatment                           | After treatment         | Before treatment                       | After treatment        | Before treatment                        | After treatment        |
| Treatment | 60 | 44.87±8.32                                 | 25.12±5.14 <sup>a</sup> | 6.13±1.12                              | 2.44±0.26 <sup>a</sup> | 10.48±2.16                              | 4.96±1.27 <sup>a</sup> |
| Control   | 60 | 44.28±8.55                                 | 32.63±6.47 <sup>a</sup> | 6.09±1.17                              | 3.88±0.50 <sup>a</sup> | 10.55±2.09                              | 7.48±1.61 <sup>a</sup> |

IL-6: Interleukin-6; CRP: C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; Compared with before treatment in the same group, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表 4 2 组患者临床疗效评价 (n, %)

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups (n, %)

| Group     | n  | Excellent  | Valid      | Invalid    | Total effective rate |
|-----------|----|------------|------------|------------|----------------------|
| Treatment | 60 | 44 (73.33) | 15 (25.00) | 1 (1.67)   | 59 (98.33)           |
| Control   | 60 | 34 (56.67) | 14 (23.33) | 12 (20.00) | 48 (80.00)           |

表 5 安全性评价 (n, %)

Table 5 Comparison of adverse reactions (n, %)

| Groups    | Number of cases | Hoarseness | Palpitation | Thirst   | Headache | Occurrence rate |
|-----------|-----------------|------------|-------------|----------|----------|-----------------|
| Treatment | 60              | 3 (5.00)   | 2 (3.33)    | 3 (5.00) | 1 (1.67) | 9 (15.00)       |
| Control   | 60              | 3 (5.00)   | 2 (3.33)    | 0 (0.00) | 1 (1.67) | 6 (10.00)       |

讨 论

COPD 发病机制复杂,目前多认为与空气污染、感染、气道重塑、遗传等因素有关<sup>[15]</sup>。当 COPD 患者初期小气道重塑时可因改变气流方向出现一定程度的气流受限情况,随着病情进展,气体阻塞于肺内形成肺气肿,促使肺泡破裂,加重换气功能障碍表现。同时,由于机体存在反复的气道重塑现象,易诱发机体炎症反应,进而加重患者的肺部症状<sup>[16]</sup>。相关研究显示,约有 65% 的医院就诊 COPD 患者发生过急性加重,急性加重期患者若得不到及时诊治,严重者可危及生命<sup>[17]</sup>。老年人因为身体免疫力较弱,同时伴随的基础疾病数量较多,COPD 的发病率和急性发作期时的致残、致死率均较其他年龄段患者更高<sup>[18]</sup>。因此,采取高效手段对老年 COPD 患者进行及时治疗对改善患者症状,提高肺部功能,加快预后恢复具有重要作用。

布地奈德福莫特罗中布地奈德能够增强内皮/平滑肌细胞、溶酶体膜稳定性,抑制免疫、炎症反应,促进平滑肌舒张;福莫特罗能够激活巨噬细胞,减轻机体炎症反应<sup>[19]</sup>。2 种药物构成复方制剂可增强抗炎平喘的功效,降低大剂量糖皮质激素应用时出现的药物不良反应。噻托溴铵是一种季铵衍生物药物,能够对乙酰胆碱分泌起到积极抑制作用,降低气道炎性表达,起到缓解支气管炎性反应,抑制气管收缩的作用,在 COPD 患者中也多有应用<sup>[20]</sup>。噻托溴铵与福莫特罗通过不同靶点对患者气道平滑肌舒张信号通路进行调控,形成协同扩张效应。经典药理学研究证实<sup>[12]</sup>,M<sub>3</sub>受体与 β<sub>2</sub>受体在气道平滑肌细胞表面存在“交叉调节作用”:噻托溴铵可通过抑制 M<sub>3</sub>受体介导

的“β<sub>2</sub>受体脱敏”,增强福莫特罗对 β<sub>2</sub>受体的激活效率;反之,福莫特罗可通过升高 Gs 蛋白-腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷水平,降低迷走神经末梢乙酰胆碱释放,增强噻托溴铵的抗胆碱能效应——这种“双向调节”使联合用药的气道扩张效应较单一药物明显提高。IL-6 为促炎因子,可促使其他炎症因子释放,在 COPD 的发生、发展、气道重塑、炎症反应中多有参与,当其表达升高时,常表示机体内炎症反应加重;CRP 为炎性因子,可对患者的炎症状态和预后效果进行反映,其表达水平越高,机体炎症反应越重;PCT 为前肽糖蛋白,在遭遇炎症或感染时,其水平会有所上升。研究结果显示,接受特定治疗的试验组治疗后的 PaO<sub>2</sub> 提升及 PaCO<sub>2</sub> 的降低方面,其变化幅度均显著高于未接受该治疗的对照组,IL-6、CRP、PCT 的下降幅度较对照组更明显,GQOLI-74 评分较对照组更高,临床总有效率 (98.33%) 高于对照组 (80.00%)。提示 2 药联用可有效改善老年 COPD 患者的血气分析水平,有助于减轻患者的气道炎症,提高生活质量及临床疗效。分析原因,①噻托溴铵具有缓解支气管平滑肌紧张的功效,促使纤毛摆动能力提升,降低呼吸道分泌黏液速度,有效促进黏液排出或溶解;②噻托溴铵具有较强亲和力,且作用时间较长,能够有效发挥支气管扩张作用,提高患者的肺功能。结合不良反应发生率可知,两组不良反应比较差异无统计学意义。提示噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗不增加老年 COPD 患者不良反应发生情况,具有良好应用安全性,这正与冯二香等<sup>[21]</sup>和郑莉莉等<sup>[22]</sup>的研究结果具有相似之处。

综上所述,老年 COPD 患者联用噻托溴铵、布地奈德福莫特罗可优化机体血气分析指标,有助于减轻患者的炎症反应,同时还能提高生活质量,增强老年 COPD 患者的临床治疗效果。但本研究仅进行了治疗前和治疗 2 周后相关指标的比较,未对远期治疗效果

进行观察,需后续研究中延长观察时间,了解远期疗效,以增强文章严谨性。

## 参考文献:

- [1] 张晔,薛晓明,吴玉枝,等.补肺活血胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响[J].中草药,2023,54(21):7111—7119.
- [2] 罗振,杨圆圆,贾巍,等.中国慢性阻塞性肺疾病患者间接经济负担变化趋势分析[J].卫生经济研究,2025,42(6):73—78.
- [3] 王婷,刘晓艳,王红伍,等.布地奈德/格隆溴铵/福莫特罗三联制剂治疗中重度老年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,2023,39(22):3195—3198.
- [4] 戚燕.不同茶碱类药物联合甲泼尼龙治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效比较[J].临床合理用药,2023,16(5):39—41.
- [5] 宛星霖,陈路路,苏健,等.江苏省中老年人群体质指数与慢性阻塞性肺疾病关联研究[J].现代预防医学,2023,50(21):4027—4032.
- [6] 谭春苗,王小环,王芳,等.多组分运动训练对老年慢性阻塞性肺病患者运动功能和呼吸功能的影响[J].中国康复医学杂志,2023,38(11):1566—1570.
- [7] 范正媛,李亚,李素云,等.慢性阻塞性肺疾病合并慢性肾病大鼠模型建立与评价[J].中国实验动物学报,2023,31(10):1271—1277.
- [8] 张长洪,刘建华,赵建清,等.老年人群慢性阻塞性肺疾病流行病学及其影响因素[J].中国老年学杂志,2023,43(19):4851—4854.
- [9] 陈娟,冯冬婵,谭亚云,等.宽胸理肺汤联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证患者的疗效及对肺功能的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(11):255—258.
- [10] 林慧金,林武强,谢舒喆,等.昂达特罗格隆溴铵与布地奈德福莫特罗在中重度慢性阻塞性肺疾病中的临床疗效比较研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(2):1—3.
- [11] 肖卫兵,张小燕,杨莹莹,等.罗氟司特联合噻托溴铵用于慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J].中国药业,2024,33(4):100—103.
- [12] 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.
- [13] 李霜,金艺华,陆洪楠,等.经鼻高流量吸氧辅助治疗慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭的临床效果及安全性观察[J].黑龙江医药科学,2023,46(5):57—59.
- [14] 赵秀华.在老年慢阻肺患者治疗中应用布地奈德及特布他林联合二羟丙茶碱的临床疗效评价[J].中国现代药物应用,2023,17(9):1—5.
- [15] 刘立冬.多索茶碱联合复方异丙托溴铵对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能及血清ACTA、NF- $\kappa$ B的影响[J].罕少疾病杂志,2023,30(10):27—28.
- [16] 苏玉光,卢精华,郑国利,等.定量CT测量对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能的预测价值分析[J].中国医学装备,2023,20(11):54—58.
- [17] 许京红,闫旭,卢秀花.多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察[J].山东医学高等专科学校学报,2020,42(6):409—411.
- [18] 申沪,吴洪波,曹煜.老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发肺部真菌感染的相关因素[J].中国老年学杂志,2023,43(19):4687—4690.
- [19] 徐淑睿.补中益气汤加味联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病的效果[J].中国药物经济学,2024,19(2):43—46.
- [20] 高立玲.噻托溴铵联合沙美特罗替卡松在COPD患者治疗中的应用效果[J].临床合理用药,2024,17(10):72—74.
- [21] 冯二香,刘剑,赵洪彬.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的效果[J].临床医学,2023,43(7):107—109.
- [22] 郑莉莉.布地奈德联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的效果分析[J].北方药学,2024,21(10):123—125.

(收稿日期 2025-05-20)