

双支气管扩张剂治疗及三联治疗对慢性阻塞性肺疾病的疗效分析

麦迪那姆·图尔荪¹, 古丽吉乃提·阿西木², 王海旭¹

¹新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院急诊科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)即慢阻肺顾名思义是一种慢性炎症性肺病,其特征是慢性气流受限和持续的呼吸道症状(如呼吸困难、咳嗽和咳痰)。有关资料表明,40岁以上中老人群的患病率逐渐上升,但COPD具有早期难以发现、诊断困难、诊疗时间长的特征,若患者未及时治疗,其病情迅速恶化,进而引发自发性气胸、心脑血管疾病、代谢综合征等并发症。对于稳定期COPD患者而言,临床上以减轻症状和防止急性加重为治疗目的。COPD稳定期常见的药物治疗包括长效 β_2 受体激动剂(LABA)、长效抗胆碱能药物(LAMA)、茶碱类药物、吸入糖皮质激素(ICS)等,目前对于中重度COPD患者,LAMA、LABA、ICS联治疗逐渐广泛运用于临床,且备受关注,但COPD三联治疗需进一步研究。本文对COPD三联治疗进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病(COPD), β 受体激动剂(SABA/LABA), 抗胆碱能药物(SAMA/LAMA), 吸入性皮质激素(ICS)

Therapeutic Effect of Double Bronchodilator Therapy and Triple Therapy on Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Maidinamu·Tuersun¹, Gulijinaiti·Aximu², Haixu Wang¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Emergency Department, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

文章引用: 麦迪那姆·图尔荪, 古丽吉乃提·阿西木, 王海旭. 双支气管扩张剂治疗及三联治疗对慢性阻塞性肺疾病的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11859-11863. DOI: 10.12677/acm.2023.1371661

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory lung disease characterized by chronic airflow limitation and persistent respiratory symptoms (such as dyspnea, cough and sputum production). Relevant data show that the prevalence of middle-aged and elderly people over the age of 40 is gradually increasing, but COPD is characterized by difficulty in early detection, difficulty in diagnosis, and long time for diagnosis and treatment. Complications such as cardiovascular and cerebrovascular diseases and metabolic syndrome. For patients with stable COPD, the clinical goal is to relieve symptoms and prevent acute exacerbations. Common drug treatments for stable COPD include long-acting β_2 -agonists (LABAs), long-acting anticholinergics (LAMAs), theophyllines, and inhaled glucocorticoids (ICS). LAMA, LABA, ICS combination therapy is gradually widely used in clinical practice, and has attracted much attention, but COPD triple therapy needs further research. This article reviews the triple therapy of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), β Receptor Agonists (SABA/LABA), Anticholinergics (SAMA/LAMA), Inhaled Corticosteroids (ICS)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)即慢阻肺顾名思义是一种慢性炎症性肺病,其特征是慢性气流受限和持续的呼吸道症状(如呼吸困难、咳痰和咳嗽) [1]。在全球范围内,慢性阻塞性肺疾病对患者、护理人员和卫生保健系统造成相当大的负担,其与发病率和死亡率不断上升有关。慢性阻塞性肺病治疗的主要目标是缓解症状,减少恶化的频率和避免急性加重,同时改善健康相关生活质量(HR-QOL)和运动耐量[2]。多种药物可适用于 COPD 治疗,包括 β_2 受体激动剂(SAMA/LAMA)、抗胆碱能药物(SAMA/LAMA)、甲基黄嘌呤、抗炎药[吸入性皮质激素(ICS)]、磷酸二酯酶-4 抑制剂和黏液溶解剂。

支气管扩张剂是治疗慢阻肺的主要治疗方法之一,国内外许多临床随机对照实验(RCT)证实,支气管扩张剂显著减少慢阻肺急性加重,改善肺功能,提高动脉血氧分压,且长效制剂疗效优于短效制剂[3] [4] [5]。支气管扩张剂(单独或联合使用)是有症状的慢阻肺患者治疗的基石,无论是作为最初的一线治疗,还是在单药治疗中症状持续出现或恶化的患者的二线治疗药物。慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2022 报告建议,对于大多数患者,初始药物治疗应采用长效抗胆碱能药物(LAMA)或长效 β_2 激动剂(LABA)作为单药治疗,对于症状较严重的患者,无论如何都应采用双重支气管扩张剂治疗(LABA/LAMA) [6]。已有研究表明,一种联合吸入皮质类固醇(ICS)、长效胆碱能抗剂(LAMA)和长效 β_2 受体激动剂(LABA)的强化治疗方法可能为双重治疗(ICS/LABA 或 LAMA/LABA)无法充分控制病情的 COPD 患者提供临床益处[1]。结合 ICS、LABA 和 LAMA 的强化治疗方法可改善有症状且有频繁或严重急性发作史的中度至极重度 COPD

患者的肺功能，加重风险及预后[7]。

2. 支气管扩张剂

2.1. β_2 受体激动剂

众所周知， β_2 受体分布于支气管平滑肌和肺组织内，尤其在气道平滑肌、肥大细胞、纤毛上皮细胞和肺上皮细胞表面为主[8]。然而，SABA/LABA 主要在支气管平滑肌上起药理作用，从而激活受体，且对于组胺和过敏递质的释放有显著的抑制作用，也可抑制呼吸道黏膜纤毛消除所致水肿症状，使得扩张支气管，进而提高纤毛清除功能，降低血管通透性；对支气管痉挛、气促和呼吸困难等症状有着明显的缓解作用[9]。 β_2 受体激动剂分为短效和长效制剂(SABA、LABA)，临床上常用的 SABA 有沙丁胺醇和特布他林。SABA 快速起效，持续 4~6 h，主要用于缓解症状，一般为急救药物。LABA 有沙美特罗和福莫特罗，起效较 SABA 慢，但持续时间长，用于稳定期 COPD 维持治疗[8]。LABA 不建议单独使用，常与吸入皮质激素(ICS)联合使用。此外，长期使用 SABA/LABA，会引起 β_2 受体的减敏现象[10]。

2.2. 抗胆碱能药物

抗胆碱药物通过与内源性胆碱竞争靶细胞上的毒蕈碱(M)受体而发挥作用。M 受体分为 M1、M2、M3，其中大气道上分布较多的是 M3 受体。阻断 M1 受体使致较弱的气道松弛作用；阻断 M2 受体可使胆碱能神经节纤维释放乙酰胆碱增加，气道收缩加剧；阻断 M3 受体能抑制胆碱能神经节纤维释放乙酰胆碱，使平滑肌松弛。LAMA 选择性作用于 M3 受体，主要松弛大气道[10] [11]。临床上常分为短效和长效抗胆碱能药物(SAMA/LAMA)，如短效抗胆碱能药物(SAMA)异丙托溴铵和长效抗胆碱能药物(LAMA)噻托溴铵。

2.3. 甲基黄嘌呤类药物

甲基黄嘌呤类药物通过多个环节的作用而产生舒张支气管的作用，主要通过抑制磷酸二酯酶(PDE)，减慢 cAMP 水解速度，提高细胞内的 cAMP 浓度，使支气管平滑肌松弛，同时抑制细胞内的 Ca^{2+} 释放和 Ca^{2+} 在平滑肌细胞内的重新分布，从而使支气管平滑肌舒张[8]。

2.4. 双支扩治疗

全球慢性阻塞性肺疾病倡议(GOLD) 2022 报告建议，对大多数症状较严重的患者进行双重支气管扩张剂治疗(LABA, LAMA) [12] [13] [14]。不同作用机制的支气管扩张剂联合使用，如长效 β_2 激动剂(LABA)和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)，与单独使用支气管扩张剂相比，可增加支气管扩张度并减轻症状[2]。支气管扩张剂在 COPD 的药理学治疗中占据中心地位，因为大多数患者对 β_2 激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂都有不同程度的支气管扩张反应[15]。此外，所有比较支气管扩张剂与安慰剂的研究都显示，呼吸困难的改善可能与支气管扩张和/或静息肺容量的减少以及在呼吸机需求增加的情况下(如运动)动态恶性膨胀的延迟有关[16]。一项比较双支气管扩张治疗与单药治疗的荟萃分析显示，与单药治疗相比，LAMA、LABA 联合治疗的 FEV1 值增加更大，心血管风险没有增加[17]。

3. 吸入性糖皮质激素

糖皮质激素(ICS)是内源性肾上腺激素，可以调节细胞和组织功能，抑制在由于外源性刺激而激活的免疫和炎症系统。研究指出，ICS 在 COPD 及哮喘患者中主要起抗炎作用[18]，即通过基因组机制发挥抗炎作用，药物进入体内后与细胞浆内的糖皮质激素受体结合形成激素-受体复合物，并转运进入细胞核后影响核酸的转录，进而发挥作用[9]；另外，ICS 的亲脂性与细胞膜糖皮质激素受体结合，可产生气道血

管收缩,减轻黏膜渗出和水肿等作用。

4. 双支气管扩张剂(LABA/LAMA)联合吸入性糖皮质激素治疗

COPD 治疗中的三联治疗是指 LABA、LAMA、ICS 三者共同使用,其分为闭合性三联药和开放性三联药物,本综述主要探讨闭合性三联治疗。美国胸科学会(ATS) 1986 年 COPD 和哮喘患者诊断和护理标准建议,在哮喘患者中,全身性和吸入性皮质类固醇均应添加到支气管扩张剂中,仅用于治疗 and 预防急性发作[19];对于 COPD 患者,仅对病情恶化时建议使用全身性类固醇[20]。到 21 世纪初,第一版 GOLD 战略文件和欧洲呼吸学会建议,对于慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者,尽管有双重维持治疗(LABA、LAMA 或 ICS、LABA),但仍有症状且有加重风险的或具有慢性阻塞性肺病和哮喘混合特征的患者,推荐使用吸入皮质类固醇(ICS)、长效 B₂ 激动剂(LABA)和长效毒蕈拮抗剂(LAMA)进行三联治疗[21][22]。众多的研究表明,对于中重度 COPD 三联治疗疗效比单一支气管扩张剂或双支扩治疗效果更好,改善肺功能,减轻呼吸困难症状,减少急性加重次数更显著。最新版 GOLD 提出,ICS、LABA、LAMA 三者联合治疗是唯一可以降低死亡率的药物干预措施。几项随机对照试验分析指出,ICS、LABA、LAMA 对急性加重的影响与血液嗜酸性粒细胞计数有关,一致地预测 ICS 联合 LABA 或 ICS 联合 LABA 和 LAMA 对较高的血液嗜酸性粒细胞计数影响更大。比较三联疗法与 LAMA 或 LAMA 联合 LABA 的随机对照试验也证实,三联疗法对嗜酸性粒细胞水平较高($\geq 150\sim 200$ cells/ μ L)的患者效果更大[23]。

参考文献

- [1] Heo, Y.-A. (2021) Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. *Drugs*, **81**, 1411-1422. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01562-6>
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2021) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.goldcopd.org/>
- [3] 王秀丽. LABA/LAMA 对慢阻肺急性加重的影响[J]. 系统医学, 2019, 4(10): 44-45+48.
- [4] 王钦坤. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(19): 138-139.
- [5] 刘志强, 张敏, 陈光喜, 等. 噻托溴铵辅助布地奈德和福莫特罗复方制剂对老年慢性阻塞性肺疾病患者呼吸困难评分及肺部通气功能及血气分析指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2389-2391.
- [6] Miravittles, M., Kawayama, T. and Dreher, M. (2022) LABA/LAMA as First-Line Therapy for COPD: A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 6623. <https://doi.org/10.3390/jcm11226623>
- [7] Zhang, S., King, D., Rosen, V.M. and Ismaila, A.S. (2020) Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 417-438. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234823>
- [8] 唐静, 徐光亮. 浅谈 COPD 稳定期支气管扩张剂的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2015(31): 94-95. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.31.062>
- [9] 赵瑜, 王惠丽, 王来成, 等. 糖皮质激素联合支气管扩张剂治疗哮喘合并小气道损伤患儿的临床效果[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(8): 92-95.
- [10] 李倩, 毛山. 双长效支气管扩张剂在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(2): 149-154. <https://doi.org/10.13683/j.wph.2020.02.014>
- [11] Alagha, K., Palot, A., Sofalvi, T., et al. (2014) Long-Acting Muscarinic Receptor Antagonists for the Treatment of Chronic Airway Diseases. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **5**, 85-98. <https://doi.org/10.1177/2040622313518227>
- [12] Hanania, N.A. and O'Donnell, D.E. (2019) Activity-Related Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Physical and Psychological Consequences, Unmet Needs, and Future Directions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1127-1138. <https://doi.org/10.2147/COPD.S188141>
- [13] Dekhuijzen, P.N.R., Hass, N., Liu, J. and Dreher, M. (2020) Daily Impact of COPD in Younger and Older Adults:

- Global Online Survey Results from over 1300 Patients. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 419-428. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1788526>
- [14] Schneider, L.P., Furlanetto, K.C., Rodrigues, A., Lopes, J.R., Hernandez, N.A. and Pitta, F. (2018) Sedentary Behaviour and Physical Inactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Two Sides of the Same Coin? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 432-438. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1548587>
- [15] (1995) Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **152**, S77-S121.
- [16] Hohlfeld, J.M., Vogel-Claussen, J., Biller, H., *et al.* (2018) Effect of Lung Deflation with Indacaterol plus Glycopyrronium on Ventricular Filling in Patients with Hyperinflation and COPD (CLAIM): A Double-Blind, Randomised, Crossover, Placebo-Controlled, Single-Centre Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 368-378. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7)
- [17] Suissa, S., Dell'Aniello, S. and Ernst, P. (2017) Concurrent Use of Long-Acting Bronchodilators in COPD and the Risk of Adverse Cardiovascular Events. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1602245. <https://doi.org/10.1183/13993003.02245-2016>
- [18] Powll, C.E., Watson, C.S. and Gametchu, B. (1999) Immunoaffinity Isolation of Native Membrane Glucocorticoid Receptor from S-49⁺ Lymphoma Cells: Biochemical Characterization and Interaction with Hsp 70 and Hsp 90. *Endocrine*, **10**, 271-280. <https://doi.org/10.1007/BF02738626>
- [19] (1987) Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma. This Official Statement of the American Thoracic Society Was Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *American Review of Respiratory Disease*, **136**, 225-244.
- [20] Brown, H.M., Storey, G. and George, W.H.S. (1972) Beclomethasone Dipropionate: A New Steroid Aerosol for the Treatment of Allergic Asthma. *BMJ: British Medical Journal*, **1**, 585-590. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5800.585>
- [21] Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M.A., Jenkins, C.R. and Hurd, S.S. (2001) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 1256-1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
- [22] Celli, B.R., MacNee, W., *et al.* (2004) Standards for the Diagnosis and Treatment of Patients with COPD: A Summary of the ATS/ERS Position Paper. *European Respiratory Journal*, **23**, 932-946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- [23] Vanfleteren, L., Fabbri, L.M., Papi, A., Petruzzelli, S. and Celli, B. (2018) Triple Therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a Reappraisal. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3971-3981. <https://doi.org/10.2147/COPD.S185975>