

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.019

噻托溴铵联合夜间氧疗对 COPD 夜间睡眠低氧的疗效研究

姜 锋¹, 李晓明², 孙艳辉³, 张 庆¹

(1. 河北省承德医学院附属医院呼吸科, 承德 067000; 2. 河北省承德医学院附属医院检验科, 承德 067000;

3. 河北省承德市第六医院急诊科, 承德 067200)

【摘要】目的:探讨噻托溴铵联合夜间氧疗对慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)夜间睡眠低氧的治疗作用,并间接评价噻托溴铵对夜间睡眠低氧的疗效。方法:选择存在夜间睡眠低氧的稳定期中重度 COPD 患者 40 例,随机分为 2 组,观察组(20 例)给予吸入噻托溴铵(18 μ g, 每日午后 1 次)联合夜间氧疗(2 L/min),对照组(20 例)给予单纯夜间氧疗(2 L/min),分别在治疗前和治疗 4 周后检测夜间睡眠血氧饱和度、血气分析、肺功能。结果:2 组治疗后与治疗前比较:观察组夜间平均血氧饱和度(Nocturnal mean SaO_2 , MSaO_2)、夜间最低血氧饱和度(Nocturnal minimum SaO_2 , MmSaO_2)、动脉血氧分压(Arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉血氧饱和度(Arterial oxygen saturation, SaO_2)、第 1 秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV_1)、 FEV_1 占预计值百分比(Percentage of FEV_1 in the predicted value, $\text{FEV}_1\%\text{Pred}$)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、深吸气量(Inspiratory capacity, IC)、呼气峰值流速占预计值百分比(Percentage of peak expiratory flow rate in the predicted value, $\text{PEF}\%\text{Pred}$)显著提高;对照组 MSaO_2 、 MmSaO_2 、 PaO_2 、 SaO_2 明显升高,而 FEV_1 、 $\text{FEV}_1\%\text{Pred}$ 、FVC、IC、 $\text{PEF}\%\text{Pred}$ 则无明显改变;2 组夜间血氧饱和度小于 90% 的时间占总睡眠时间的百分比(T90)显著降低;观察组动脉血二氧化碳分压(Arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)明显降低,而对照组 PaCO_2 则明显升高。2 组治疗后比较:观察组 MSaO_2 、 MmSaO_2 、 PaO_2 、 SaO_2 明显提高, T90 、 PaCO_2 显著降低, FEV_1 、 $\text{FEV}_1\%\text{Pred}$ 、FVC、IC、 $\text{PEF}\%\text{Pred}$ 显著提高。结论:噻托溴铵联合夜间氧疗能显著改善 COPD 夜间睡眠低氧,并优于单纯夜间氧疗;噻托溴铵也能改善 COPD 夜间睡眠低氧。

【关键词】噻托溴铵;夜间氧疗;慢性阻塞性肺疾病;夜间低氧血症;睡眠

【中国图书分类法分类号】R563

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-23

Therapeutic effect of tiotropium bromide in combination
with nocturnal oxygen therapy on nocturnal hypoxemia in patients
with chronic obstructive pulmonary disease

JIANG Feng¹, LI Xiaoming², SUN Yanhui³, ZHANG Qing¹

(1. Department of Respiratory; 2. Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College;

3. Department of Emergency, the Sixth Hospital of Chengde)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect of tiotropium bromide in combination with nocturnal oxygen therapy on nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to evaluate indirectly the efficacy of tiotropium bromide for nocturnal hypoxemia. Methods: Totally 40 patients with stable moderate to severe COPD and nocturnal hypoxemia were recruited and randomly divided into the observation group ($n=20$) and the control group ($n=20$). The patients in the observation group were given inhalative tiotropium bromide (18 μ g, once every afternoon) in combination with nocturnal oxygen therapy (2 L/min) while those in the control group were treated with nocturnal oxygen therapy (2 L/min) only. Nocturnal oxygen saturation (SaO_2), arterial blood gases and pulmonary function were examined before and four weeks after the treatment. Results: After the treatment, nocturnal mean SaO_2 (MSaO_2), nocturnal minimum SaO_2 (MmSaO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial SaO_2 , first second forced expiratory volume (FEV_1), percentage of FEV_1 in the predicted value ($\text{FEV}_1\%\text{Pred}$), forced vital capacity (FVC), forced inspiratory capacity (IC) and percentage of peak expiratory flow rate in the predicted value ($\text{PEF}\%\text{Pred}$) were significantly increased in the observation group. In the control group, MSaO_2 , MmSaO_2 , PaO_2 and SaO_2 were significantly increased, but no change in FEV_1 , $\text{FEV}_1\%\text{Pred}$, FVC, IC and $\text{PEF}\%\text{Pred}$ was observed. Both groups showed significant decreases in the percentage of the time with nocturnal $\text{SaO}_2 < 90\%$ in the total sleep time (T90). Arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) was significantly decreased in the observation group; however it was remarkably increased in the control group. After the treatment in the observation group,

作者介绍:姜 锋(1976-),男,主治医师,硕士,

研究方向:呼吸系统疾病的治疗与研究。

MSaO₂, MmSaO₂, PaO₂ and SaO₂ were significantly increased; T90 and PaCO₂ were significantly decreased; FEV₁, FEV₁%Pred, FVC, IC and PEF%Pred were notably increased compared with those in the control group. **Conclusion:** Tiotropium bromide in combination with nocturnal oxygen therapy could significantly improve the symptoms of nocturnal hypoxemia in patients with stable COPD, which is superior to nocturnal oxygen therapy alone. Meanwhile, tiotropium bromide could also improve the symptoms of nocturnal hypoxemia in patients with stable COPD.

【Key words】tiotropium bromide; nocturnal oxygen therapy; chronic obstructive pulmonary disease; nocturnal hypoxemia; sleep

随着对睡眠呼吸疾病研究的深入,人们发现慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期患者常常存在夜间睡眠低氧^[1,2],长期持续的夜间睡眠低氧不仅会发展成肺动脉高压、肺心病和呼吸衰竭,还会引起心律失常、睡眠质量下降、神经精神损害、红细胞增多等诸多并发症,甚至会导致猝死。故早期、及时、有效地控制夜间睡眠低氧对 COPD 治疗十分重要^[3]。夜间氧疗可有效改善夜间睡眠低氧,噻托溴铵是一强力、长效的新型抗胆碱能支气管舒张剂,被认为是药物治疗 COPD 夜间睡眠低氧的较为理想选择^[4]。然而迄今为止,有关二者联合对 COPD 夜间睡眠低氧的疗效研究国内外较少,本研究旨在探讨噻托溴铵联合夜间氧疗对 COPD 夜间睡眠低氧的治疗作用,并间接评价噻托溴铵对夜间睡眠低氧的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2009 年 12 月–2011 年 5 月在我院呼吸科出院的稳定期中重度 COPD 患者 40 例。入选标准:依据 COPD 诊治指南(2007 年修订版)^[5]确诊为稳定期中重度 COPD 患者;经睡眠初筛诊断仪监测后符合夜间睡眠低氧诊断标准夜间睡眠血氧饱和度小于 90%的时间占总睡眠时间的百分比(T90) >30%^[6,7];年龄在 40~75 岁之间;近 4 周未用过任何抗胆碱能药;须签署知情同意书。排除标准:合并有睡眠呼吸暂停低通气综合征;有 COPD 以外引起气流阻塞的其他呼吸系统疾病,如支气管哮喘、过敏性鼻炎、支气管扩张症等;有青光眼、症状明显的前列腺增生、膀胱颈狭窄及尿潴留;有严重心、肝、肾、造血系统、神经系统等疾病;常规氧疗或夜间氧疗者;对抗胆碱药和乳糖过敏;孕妇、哺乳期妇女。退出标准:使用其他药物可能干扰试验药物者;未能按时或按方案用药者;未完成相关检查项目者;出现严重并发症或不良事件需中止试验者;失访或退出者。

1.2 方法

1.2.1 分组 40 例 COPD 患者随机分为 2 组:观察组 20 例、对照组 20 例。2 组在性别($\chi^2=1.14, P=0.736$)、年龄($t=1.135, P=0.264$)、病程($t=0.44, P=0.66$)和吸烟数($t=0.79, P=0.44$)方面差异无统计学意义,具有可比性(详见表 1)。

1.2.2 给药 对照组给予夜间氧疗(氧流量为 2 L/min)。此外,对于试验前已经规律使用的非抗胆碱类支气管舒张剂(如茶碱)者允许其继续使用;观察组在对照组基础上每日下午吸入噻托溴铵干粉胶囊 1 粒(正大天晴药业股份有限公司

生产,规格:18 μ g/粒,批号:091001)。治疗期间患者可按需使用沙丁胺醇气雾剂来缓解症状,对使用的次数和剂量均做详细记录,此外,不再进行任何干预。

表 1 2 组治疗前一般特征的比较

Tab.1 Comparison of general characteristics between the two groups before the treatment

项目	观察组 (n=20)	对照组 (n=20)
性别(男/女)	14/6	13/7
年龄(岁)	64.8 $\pm$ 7.0	62.2 $\pm$ 7.5
病程(年)	17.8 $\pm$ 8.9	16.6 $\pm$ 8.1
吸烟数(包/年)	34.4 $\pm$ 4.5	31.7 $\pm$ 9.5

1.2.3 随访 在治疗前(初次筛选时)和治疗期 4 周末共随访 2 次,对各种疗效指标和安全性指标进行检测。

1.3 观察指标

1.3.1 夜间睡眠血氧饱和度 夜间睡眠期(当日药物已用)应用动态血氧饱和度测定仪测定夜间平均血氧饱和度(Nocturnal mean SaO₂, MSaO₂)、夜间最低血氧饱和度(Nocturnal minimum SaO₂, MmSaO₂)、夜间血氧饱和度小于 90%的时间占总睡眠时间的百分比(T90)。

1.3.2 血气分析 晨起清醒、安静、吸空气状态下测定动脉血氧分压(Arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(Arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧饱和度(Arterial oxygen saturation, SaO₂)。

1.3.3 肺功能 上午检测第 1 秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)、FEV₁ 占预计值百分比(Percantage of FEV₁ in the predicted value, FEV₁%Pred)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、深吸气量(Inspiratory capacity, IC)和呼气峰值流速占预计值百分比(Percantage of peak expiratory flow rate in the predicted value, PEF%Pred), 2 次肺功能检查应在不同日的相同时间段(2 h)内进行。肺功能检测由经验丰富的技师进行操作,每次检测需重复 2 次,2 次的差值需小于 5%,取最佳值。

1.3.4 安全性指标 2 次随访日对所有患者进行常规体格检查,并检查心电图、血常规、尿常规、血生化及肝肾功能;详细记录研究期间发生的各种不良事件。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗前后夜间睡眠血氧饱和度的比较

在治疗前,2 组夜间睡眠血氧饱和度指标差异均无统计学意义,治疗前 2 组的 $MSaO_2$ ($t=1.644, P=0.11$)、 $MmSaO_2$ ($t=0.29, P=0.77$) 和 $T90$ ($t=0.44, P=0.66$) 均衡可比。治疗 4 周后,治疗前后进行配对 t 检验,观察组 $T90$ 降低有统计学意义 ($t=6.36, P=0.00$),而观察组 $MSaO_2$ 升高 ($t=8.07, P=0.00$), $MmSaO_2$ 也升高 ($t=8.73, P=0.00$)。同样对照组 $T90$ 治疗后有降低 ($t=18.48, P=0.00$), $MSaO_2$ ($t=6.77, P=0.00$)、 $MmSaO_2$ 明显升高 ($t=5.61, P=0.00$)。治疗后,观察组与对照组比较,观察组 $MSaO_2$ ($t=7.20, P=0.00$) 和 $MmSaO_2$ ($t=2.88, P=0.01$) 高于对照组, $T90$ 降低有统计意义 ($t=8.49, P=0.00$) (详见表 2)。

表 2 2 组治疗前后夜间睡眠血氧饱和度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of nocturnal sleep oxygen saturation between the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=20$)		对照组 ($n=20$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$MSaO_2$ (%)	86.5 ± 4.8	96.8 ± 3.1	82.8 ± 4.4	91.0 ± 3.6
$MmSaO_2$ (%)	71.6 ± 6.4	86.9 ± 4.4	72.2 ± 6.9	82.6 ± 5.1
$T90$ (%)	35.5 ± 3.6	5.6 ± 1.1	35.7 ± 4.7	10.9 ± 2.5

2.2 2 组治疗前后晨起血气分析的比较

晨起血气分析项目有 PaO_2 、 $PaCO_2$ 和 SaO_2 , 治疗前,3 个项目在治疗组对照组间均衡可比 (分别是 $t=0.88, P=0.39$; $t=0.20, P=0.84$; $t=0.25, P=0.82$)。治疗 4 周后,观察组 PaO_2 ($t=3.74, P=0.00$)、 SaO_2 ($t=9.48, P=0.00$) 显著升高,而 $PaCO_2$ 低于治疗前 ($t=2.64, P=0.02$);对照组 PaO_2 、 SaO_2 和 $PaCO_2$ 均升高 (分别是 $t=2.12, P=0.04$; $t=2.64, P=0.02$; $t=10.69, P=0.00$);观察组治疗后的 PaO_2 ($t=4.63, P=0.00$)、 SaO_2 ($t=2.62, P=0.02$) 值的高于对照组,而 $PaCO_2$ 则低于对照组 ($t=4.63, P=0.00$; $t=2.14, P=0.39$) (详见表 3)。

表 3 2 组治疗前后晨起血气分析的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of morning arterial blood gas analysis between the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=20$)		对照组 ($n=20$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PaO_2 (kPa)	7.72 ± 1.17	8.95 ± 1.22	7.70 ± 1.16	8.22 ± 1.19
$PaCO_2$ (kPa)	6.84 ± 1.12	6.31 ± 1.08	6.86 ± 1.13	7.47 ± 1.15
SaO_2 (%)	85.20 ± 3.50	94.90 ± 2.80	85.40 ± 3.40	89.60 ± 3.60

表 4 2 组治疗前后晨起肺功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of morning pulmonary function between the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=20$)		对照组 ($n=20$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FEV_1 (L)	1.04 ± 0.32	1.27 ± 0.39	1.02 ± 0.30	1.03 ± 0.33
$FEV_1\%Pred$ (%)	40.88 ± 9.81	50.42 ± 11.14	40.82 ± 10.01	40.91 ± 9.98
FVC (L)	2.16 ± 0.65	2.48 ± 0.68	2.15 ± 0.65	2.15 ± 0.69
IC (L)	1.57 ± 0.29	1.96 ± 0.40	1.53 ± 0.31	1.54 ± 0.31
$PEF\%Pred$ (%)	35.11 ± 11.09	42.92 ± 13.05	34.92 ± 10.72	35.02 ± 11.14

2.3 2 组治疗前后晨起肺功能的比较

晨起肺功能的比较中,2 组的 FEV_1 、 $FEV_1\%Pred$ 、FVC、IC 和 $PEF\%Pred$ 在治疗前差别无统计学意义 (分别是 $t=0.39, P=0.70$; $t=1.57, P=0.13$; $t=1.50, P=0.14$; $t=1.79, P=0.09$; $t=1.79, P=0.09$)。治疗 4 周后,治疗组上述 5 项指标与治疗前相比均有增加 (分别是 $t=2.62, P=0.02$; $t=3.42, P=0.03$; $t=2.26, P=0.04$; $t=4.60, P=0.00$; $t=3.99, P=0.00$);而对照组上述 5 项指标与治疗前比较则无明显改善 (详见表 4)。

2.4 2 组治疗后不良事件的发生情况

观察组有 2 例 (10%) 出现口干,对照组则无;每组各有 2 例出现鼻部不适感。口干和鼻部不适感均较轻,继续治疗后在 2~3 d 内即消失,此外,未再见其他不良事件。

3 讨 论

夜间氧疗是目前治疗 COPD 患者夜间睡眠低氧的重要方法^[8],其对夜间睡眠低氧的改善主要是通过提高吸入气体的 O_2 含量来实现的。据文献报道^[9],充分的夜间氧疗可以使血氧饱和度平均增加到 90% 左右。本研究结果也显示,治疗 4 周后对照组 $MSaO_2$ 、 $MmSaO_2$ 、 PaO_2 、 SaO_2 均明显升高, $T90$ 明显降低,同样证实了单纯夜间氧疗能明显改善 COPD 夜间睡眠低氧。尽管如此,夜间氧疗也有不利的一面:吸氧可减弱 COPD 患者低氧性呼吸中枢驱动,尤其在睡眠期更明显,从而使肺通气量下降,进而导致 CO_2 在组织中潴留,本研究结束时对照组 $PaCO_2$ 的明显升高可能就是由单纯氧疗所致。此外,有研究显示^[10,11],单纯夜间氧疗并不能改善 COPD 夜间低氧患者的存活率,可见,单纯夜间氧疗对夜间睡眠低氧并不十分合理。

抗胆碱能药物是药物治疗 COPD 患者夜间睡眠低氧的重要方法^[8]。本研究发现,治疗 4 周后观察组 $MSaO_2$ 、 $MmSaO_2$ 、 PaO_2 和 SaO_2 较对照组明显升高, $T90$ 显著降低,说明噻托溴铵能明显改善 COPD 夜间睡眠低氧,这与国外 1 项研究结果相似^[12]。噻托溴铵改善夜间睡眠低氧的机制考虑为:(1)改善肺通气。胆碱能神经张力增高介导的支气管痉挛是气流阻塞的主要不利因素^[13],也是主要的可逆性机制之一^[14],而噻托溴铵是一种对 M_3 、 M_1 胆碱受体有高亲和力和高动力学选择性的新型抗胆碱能药,因而对 COPD 具有强大、持久的支气管扩张作用。本研究显示,用药 4 周后观察组各项肺功能指标较治疗前和对照组治疗后均显著提高, $PaCO_2$ 显著降低,说明噻托溴铵能显著改善肺通气功能,这与国内外众多研究结

果一致。由于低通气是 COPD 夜间睡眠低氧的最主要原因^[7],因此本品能改善夜间睡眠低氧。(2)改善通气/血流比例失调。噻托溴铵能降低 COPD 静态肺容积^[15,16]。本研究也发现,治疗 4 周后观察组 IC 较治疗前和对照组治疗后均显著增加,表明本品能使肺泡通气量增加而改善肺泡过度充气状态,结果通气/血流比例失调也随之改善。由于通气/血流比例失调也是 COPD 夜间睡眠低氧的重要原因^[7],因而该药可缓解夜间睡眠低氧。

COPD 具有复杂性和难治性特点,单一疗法通常效果不好,而不同方法联合应用往往会取得良好疗效。有研究表明^[17],噻托溴铵联合氧疗较单纯氧疗更能明显改善稳定期 COPD 患者的肺功能、运动耐力和生活质量。本研究发现,治疗 4 周后观察组夜间睡眠血氧饱和度、血气分析及肺功能较治疗前和对照组治疗后均显著改善,说明噻托溴铵联合夜间氧疗能显著改善 COPD 夜间睡眠低氧,并明显优于单纯夜间氧疗,同时能显著改善单纯氧疗下的 CO₂ 潴留。噻托溴铵与夜间氧疗联合不仅能通过各自不同的机制来改善夜间睡眠低氧,而且还能通过噻托溴铵对肺通气功能的改善来增加氧疗时 O₂ 的吸入和 CO₂ 的排出,因而二者联合具有互补增效的作用。

氧疗由于技术相当成熟,加之稳定期 COPD 患者采用低流量吸氧,因此副反应罕见;噻托溴铵由于含有季铵基团,因此呼吸道和咽喉黏膜吸收率低,全身抗胆碱能作用小,除常见轻度口干外很少有明显的其他不良反应^[18],口干经继续治疗后很快消失,不必中断治疗。本研究也同样证实了上述结论,可见噻托溴铵及其联合夜间氧疗均有较高的安全性。

总之,本研究证明,噻托溴铵联合夜间氧疗能显著改善 COPD 夜间睡眠低氧,并优于单纯夜间氧疗,二者联合能起到互补增效的作用,同时安全性也高,值得临床推广;此外,还间接证明了噻托溴铵也能改善 COPD 夜间睡眠低氧。由于观察时间有限,至于二者联合对夜间睡眠低氧的长期疗效及对患者生存率等情况的影响尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Lewczuk J, Piszko P. Incidence, pathogenesis and importance of nocturnal hypoxaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Przegl Lek*, 2006, 63(5): 268–270.
- [2] Krachman S, Minai O A, Scharf S M. Sleep abnormalities and treatment in emphysema[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(4): 536–542.
- [3] 陈攀峰, 陈宝元. 慢性阻塞性肺疾病稳定期夜间低氧的治疗进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(9): 563–566.
- Chen P F, Chen B Y. Advances on treatment of nocturnal hypoxemia in stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *International Journal of Respiration*, 2008, 28(9): 563–566.
- [4] 赵丽红, 陈宝元. 慢性阻塞性肺疾病稳定期夜间低氧的药物治疗进展[J]. *国外医学呼吸系统分册*, 2004, 24(6): 424–426.
- Zhao L H, Chen B Y. Drug advances on treatment of nocturnal hypoxemia in stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Foreign Medical Sciences Section of Respiratory System*, 2004, 24(6): 424–426.

- [5] 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(2007 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8–17.
- Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group. Diagnosis and treatment guide of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2007, 30(1): 8–17.
- [6] Casey K R, Cantillo K O, Brown L K. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes[J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1936–1948.
- [7] Ramar K. Sleep problems in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Tur Toraks Der*, 2008, 9(3): 117–123.
- [8] McNicholas W T. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir Mon*, 2006, 38(5): 325–336.
- [9] 陈宝元. 慢性阻塞性肺疾病夜间低氧研究的进展[J]. *国外医学呼吸系统分册*, 2003, 23(1): 22–25.
- Chen B Y. Advances on treatment of nocturnal hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Foreign Medical Sciences Section of Respiratory System*, 2003, 23(1): 22–25.
- [10] Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Eur Respir J*, 1999, 14(5): 1002–1008.
- [11] Fletcher E C, Donner C F, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation[J]. *Chest*, 1992, 101(3): 649–655.
- [12] McNicholas W T, Calverley P M, Lee A, et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 825–831.
- [13] 任振义, 白春学. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病的进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(9): 673–676.
- Ren Z Y, Bai C X. Effect of tiotropium bromide for adults with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2006, 15(9): 673–676.
- [14] Casaburi R, Kukafka D, Cooper C B, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD[J]. *Chest*, 2005, 127(3): 809–817.
- [15] Celli B, Zu W R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes[J]. *Chest*, 2003, 124(5): 1743–1748.
- [16] O'Donnell D E, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 832–840.
- [17] 杨永红, 张献全. 噻托溴铵联合低流量吸氧治疗 COPD 稳定期合并 II 型呼吸衰竭患者疗效分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2010, 3(2): 106–108.
- Yang Y H, Zhang X Q. Evaluation the therapeutic effects of tiotropium inhalation capsules combined low flow rate oxygen therapy to patients in the stable phase of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure[J]. *Chinese Journal of Lung Diseases (Electronic Edition)*, 2010, 3(2): 106–108.
- [18] Casaburi R, Mahler D A, Jones P W, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(2): 217–224.

(责任编辑: 冉明会)