

# 噻托溴铵粉吸入剂治疗稳定期中重度 COPD 患者的临床疗效观察

陈 利<sup>1</sup> 陶玉坚<sup>2</sup> 林 郁<sup>1</sup> 蒋 倩<sup>1</sup> 姜成晨<sup>1</sup>

(扬州市第一人民医院 1 药剂科 2 呼吸科 江苏 扬州 225000)

**摘要** 目的 研究噻托溴铵粉吸入剂治疗稳定期中重度 COPD 患者的临床疗效。方法 选择稳定期中重度 COPD 患者 60 例,在患者知情同意的情况下随机均分为对照组(30 例)与观察组(30 例),对照组患者施行常规药物治疗措施,观察组患者在常规药物治疗措施基础上加用噻托溴铵粉吸入剂治疗,比较两组患者治疗 10 周后肺功能指标、血气分析指标、呼吸困难评分、生活质量评分及不良反应例数。结果 治疗 10 周后,两组患者肺功能指标、血气分析指标、呼吸困难评分和生活质量评分比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组优于对照组;发生不良反应例数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 在稳定期中重度 COPD 患者临床治疗过程中,应加用噻托溴铵粉吸入剂治疗,可显著提高临床疗效,且不增加不良反应。

**关键词** 噻托溴铵粉吸入剂 稳定期 中重度 COPD 肺功能指标 血气分析指标

中图分类号: R974 文献标识码: B 文章编号: 1673-6273(2012)27-5319-03

## The Clinical Effect Observation of Tiotropium Powder Inhalation in Treating the Patients with Stable Moderate to Severe COPD

CHEN Li<sup>1</sup>, TAO Yu-jian<sup>2</sup>, LIN Yu<sup>1</sup>, JIANG Qian<sup>1</sup>, JIANG Cheng-chen<sup>1</sup>

(1.Department of Pharmacy; 2.Department of Respiratory, the People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou, Jiangsu, 225000, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To investigate the clinical effect of tiotropium powder inhalation on treating the patients with stable moderate to severe COPD. **Methods:** 60 patients with stable moderate to severe COPD, in the case of informed consent. They were divided into the control group (30 cases) and the observation group (30 cases), compared with that the pulmonary function index, blood gas analysis index, dyspnea scores, quality of life scores and adverse reaction cases after ten weeks' treatment. **Results:** There was significant statistical difference ( $P < 0.05$ ) in the pulmonary function index, blood gas analysis index, dyspnea scores and quality of life scores after ten weeks' treatment. The observation group's clinical effects were better than that in the control group. There was no significant statistical difference ( $P > 0.05$ ) in the adverse reaction cases after ten weeks' treatment. **Conclusion:** It should add the tiotropium powder inhalation during treating the patients with stable moderate to severe COPD. It could improve the clinical effect and did not increase the adverse reaction cases.

**Key words:** Tiotropium powder inhalation; Stable; Moderate to severe COPD; Pulmonary function index; Blood gas analysis index

**Chinese Library Classification:** R974 **Document code:** B

**Article ID:** 1673-6273(2012)27-5319-03

### 前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统的常见病与多发病,其临床特征是慢性气流受限且不完全可逆,病变呈进行性进展,患者的肺功能逐渐下降,具有病程时间长、患者致残率与致死率高的临床特点,对患者的日常工作与生活造成了严重的影响,对社会造成了巨大的损失<sup>[1]</sup>。在全球范围内,COPD 仅次于心、脑血管疾病和肺部感染性疾病,居全球致死病因中的第 4 位;据 WHO 预计至 2020 年时,全球主要疾病经济负担中,COPD 将居第 5 位。目前我国 40 岁以上人群中约有 8.2%伴有 COPD<sup>[2]</sup>。COPD 是可以预防与治疗的呼吸系统疾病,对于稳定期 COPD 患者的治疗目标是:控制患者临床症状,延缓患者病情的进展,提高患者生活质量,降低患者死亡率<sup>[3]</sup>。作者观察了噻托溴铵粉吸入剂治疗稳定期中重度 COPD 患者的临床疗效,旨在探讨能有效控制

COPD 病情进展的临床药物,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选择 2011 年 8 月至 2012 年 4 月期间,在我院呼吸科门诊及住院治疗的 60 例中重度 COPD 患者,上述患者的临床诊断均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 版)中关于 COPD 的标准,且就诊前 4w 内无 COPD 急性发作病史,就诊前 6w 内无糖皮质激素和抗胆碱能药物使用病史<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)伴有呼吸系统其他器质性病变;(2)抗胆碱能药物过敏或使用禁忌;(3)伴有其他严重基础性病变或心肝肾等功能不全;(4)伴有肺结核或肺部及其他部位恶性肿瘤病史;(5)治疗依从性差与不能完成各项检查者。在患者知情同意的情况下随机均分为对照组与观察组,对照组 30 例患者施行常规药物治疗措施,其中男性患者 18 例,女性患者 12 例,年龄 45~64 岁,平均年龄  $55.1 \pm 7.3$  岁,平均病程  $9.8 \pm 3.6$  年,中度 COPD 患者 14 例,重度 COPD 患者 16 例;观察组 30 例患者在常规药物治疗措施基础上加用噻托溴铵粉吸入剂治疗,其中男性患者 17 例,女性患者 13 例,

作者简介 陈利(1969-),女,主管药师,Tel:13815822112,

E-mail:825277394@qq.com

(收稿日期 2012-06-14 接受日期 2012-07-10)

年龄 46~66 岁,平均年龄 56.5± 7.7 岁,平均病程 10.3± 3.9 年,中度 COPD 患者 15 例,重度 COPD 患者 15 例。所入选的两组患者性别及年龄组成、平均病程、病变严重程度、就诊时各项平均检查指标等方面进行比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ,入选的两组 COPD 患者具有临床可比性。

1.2 临床治疗方法

两组患者治疗期间均给予同样抗生素抗炎及吸氧治疗,维持机体内环境稳定;嘱咐患者进食高维生素高蛋白半流质饮食,戒烟戒酒,同时规律作息。对照组患者吸入舒利迭(50 $\mu$ g 沙美特罗 +250 $\mu$ g 丙酸氟替卡松) 早晚各 1 次,口服盐酸氨溴索 30mg/ 次,3 次 /d,观察组患者在以上药物治疗的基础上,使用 HandiHaler 吸入装置,吸入噻托溴铵粉吸入剂(18 $\mu$ g/ 粒),1 粒 / 吸,1 吸 /d,两组患者均连续治疗 10 周。

1.3 临床观察内容及评判标准

治疗 10 周后检查两组患者肺功能指标,包括:用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/FVC 和深吸气量(IC) ;检查两组患者血气分析指标,包括:动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)和动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>) ;记录两组患者呼吸困难评分<sup>[5]</sup> :0 分:患者无气促或呼吸困难 ;1 分:经一

般体力劳动后,患者可感到轻度的气促或呼吸困难 ;2 分:经轻度体力劳动后,患者可感到气促或呼吸困难 ;3 分:患者静息时,即可感到轻度的气促或呼吸困难。采用 GQOL-100 记录两组患者生活质量评分<sup>[6]</sup> ,包括躯体功能、心理功能、物质生活和社会功能几个维度,每项 100 分,评分越高,生活质量越好 ;记录两组患者治疗期间不良反应例数,包括:口干、便秘、头昏、恶心和心悸等症状。

1.4 统计学方法

采用  $\bar{X} \pm S$  表示两组患者肺功能指标、血气分析指标、呼吸困难评分和生活质量评分统计所得的计量数据,使用 SPSS16.5 统计学软件分别行 t 检验与  $\chi^2$  检验,采用百分率表示两组患者不良反应例数,统计分析后以  $P<0.05$  为标准,计为差异具有统计学意义。

2 结果及分析

2.1 两组患者治疗 10 周后肺功能指标比较

两组患者治疗第 10 周后,用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/FVC 和深吸气量(IC)比较,均  $P<0.05$  ,差异均具有统计学意义,观察组显著优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者治疗 10 周后肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of pulmonary function index in two groups after ten weeks' treatment

| Group             | Cases | FVC(L)     | FEV <sub>1</sub> (L) | FEV <sub>1</sub> /FVC(%) | IC(L)      |
|-------------------|-------|------------|----------------------|--------------------------|------------|
| Control group     | 30    | 2.26± 0.47 | 1.56± 0.28           | 71.36± 3.06              | 2.03± 0.45 |
| Observation group | 30    | 2.49± 0.53 | 1.98± 0.36           | 83.42± 3.64              | 2.37± 0.56 |
| t values          |       | 2.033      | 2.105                | 2.257                    | 2.118      |
| P values          |       | $P<0.05$   | $P<0.05$             | $P<0.05$                 | $P<0.05$   |

2.2 两组患者治疗 10 周后血气分析指标比较

两组患者治疗第 10 周后,动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二

氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)和动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)比较,均  $P<0.05$  ,差异均具有统计学意义,观察组显著优于对照组。见表 2。

表 2 两组患者治疗 10 周后血气分析指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of blood gas analysis index in two groups after ten weeks' treatment

| Group             | Cases | PaO <sub>2</sub> (mmHg) | PaCO <sub>2</sub> (mmHg) | SaO <sub>2</sub> (%) |
|-------------------|-------|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| Control group     | 30    | 74.18± 3.87             | 40.23± 4.15              | 87.42± 2.85          |
| Observation group | 30    | 63.59± 3.11             | 48.76± 4.55              | 93.23± 3.12          |
| t values          |       | 2.241                   | 2.084                    | 2.306                |
| P values          |       | $P<0.05$                | $P<0.05$                 | $P<0.05$             |

2.3 两组患者治疗 10 周后评分及不良反应例数比较

两组患者治疗第 10 周后,呼吸困难评分与生活质量评分比较,均  $P<0.05$  ,差异均具有统计学意义,观察组显著优于对照组 ;发生不良反应例数比较,  $P>0.05$  ,差异无统计学意义,且两组患者发生的不良反应均为一过性,随着治疗的进展,症状明显缓解或者消失。见表 3。

3 讨论

COPD 是以气道内气流受限为临床特征的呼吸系统疾病,受限的气流具有不完全可逆且呈进行性进展的特点,COPD 患

者表现为气促气短、咳嗽、咳痰等临床症状。中重度 COPD(稳定期)患者易出现低氧血症或高碳酸血症,随着病变的进展最终诱发慢性肺源性心脏病、心力衰竭和呼吸衰竭,具有较高的致残率和致死率,严重影响了患者的身心健康及生活质量<sup>[7-8]</sup>。COPD 的组织病理学改变一方面是由于随着患者中央气道粘膜上的变性及坏死,损伤的局部粘膜逐渐性曾溃疡,伴随着中央气道粘膜的纤毛粘连、倒伏,甚至脱落,造成气道内的分泌物不能及时的顺利排出,导致了中央气道内气流受限 ;另一方面在中央气道内由于迷走神经的兴奋,导致支气管平滑肌张力的增加及中央气道粘膜内腺体呈高分泌状态,造成支气管的痉挛

表 3 两组患者治疗 10 周后评分及不良反应例数比较[( $\bar{x} \pm s$ ) (n %)]  
Table 3 Comparison of score and adverse reaction cases in two groups after ten weeks' treatment

| Group                       | Cases | Dyspnea scores (points) | Quality of life scores (points) | Adverse reaction cases(case) |
|-----------------------------|-------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Control group               | 30    | 2.14± 0.61              | 238.59± 18.47                   | 4(13.3%)                     |
| Observation group           | 30    | 1.63± 0.52              | 266.37± 23.57                   | 5(16.7%)                     |
| t values or $\chi^2$ values |       | 2.007                   | 2.313                           | 0.131                        |
| P values                    |       | P<0.05                  | P<0.05                          | P>0.05                       |

与气道内气流受限<sup>[9-10]</sup>。目前临床中治疗 COPD 患者,是以缓解肺部局部炎症和患者的临床症状、扩张气道并延缓疾病的进展为目标,对于未定期 COPD 患者,以扩张气道、解除气流受限、缓解临床症状的主要治疗手段<sup>[11]</sup>。

人体呼吸道内具有 3 种亚型的 M 受体:(1)位于副交感神经节细胞中的 M1 受体,具有促进促进胆碱能神经递质 Ach 的释放及其通过神经节细胞的作用;(2)位于节后神经细胞中的 M2 受体,具有通过负反馈调节机制抑制胆碱能神经递质 Ach 的释放;(3)位于气道粘膜内腺体与气道平滑肌内的 M3 受体,具有通过与胆碱能神经递质 Ach 结合后,引起粘膜内腺体分泌与气道平滑肌收缩。治疗 COPD 的理想抗胆碱能药物应具有与 M1 受体和 M3 受体高度选择性,与 M2 受体无选择性或弱选择性的特点,达到接触气道痉挛扩张气道、抑制粘膜内腺体分泌的目的。噻托溴铵吸入剂正是能够达到上述要求的新型抗胆碱能支气管舒张剂<sup>[12-14]</sup>。噻托溴铵是一种新型长效抗胆碱药,通过与道平滑肌内的毒蕈碱受体结合,选择性阻断 M1 受体和 M3 受体,抑制副交感神经细胞释放胆碱能神经递质 Ach,产生持久而强大的抑制气道粘膜腺体分泌与松弛气道平滑肌的作用,噻托溴铵与 M1 受体和 M3 受体的结合力分别强于 M2 受体结合力的 3.5 倍和 8.0 倍,特别是与 M3 受体的结合力强,解离时间可长达 34.7h。因而患者每日吸入 1 次后,即可达到对肺功能持续改善的效果<sup>[15-16]</sup>。临床药理学研究认为,噻托溴铵的临床疗效优于同类的异丙托溴胺等抗胆碱药物,可有效改善 COPD 患者的临床症状。特别是在夜间,其缓解支气管收缩的作用更为明显<sup>[17]</sup>。同时对噻托溴铵临床观察发现,对 COPD 患者连续使用 1 年以上,患者的肺功能仍保持良好反应,提示噻托溴铵对 COPD 患者不会产生快速耐药<sup>[18]</sup>。美国胸科学会与欧洲呼吸学会(ATS/ERS)指南中推荐噻托溴铵作为中度及以上稳定期 COPD 治疗的主要用药,同时联合使用  $\beta_2$ -受体激动剂(如沙美特罗)可起到叠加效应,临床疗效优于各自单一用药的临床疗效<sup>[19]</sup>。

作者通过临床疗效观察证实,在常规药物治疗措施基础上加用噻托溴铵吸入剂治疗可显著提高临床疗效,在治疗 10 周后两者用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC 和深吸气量(IC)指标比较,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );动脉血氧分压( $PaO_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $PaCO_2$ )和动脉血氧饱和度( $SaO_2$ )指标比较,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );呼吸困难评分与生活质量评分比较,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );同时发生不良反应例数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明加用噻托溴铵吸入剂治疗是安全可靠

的。因此,在稳定期中重度 COPD 患者临床治疗过程中,应加用噻托溴铵吸入剂治疗,可显著提高临床疗效,且不增加不良反应。

参考文献(References)

[1] 张平,罗红.噻托溴铵吸入剂联合双水平气道正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J].吉林医学,2012,33(3):522-523  
Zhang Ping, Luo Hong. The clinical effect observation of tiotropium powder inhalation combined with Bi-level Positive Airway Pressure in treating the patients with Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Jilin Medical Journal,2012,33(3):522-523

[2] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China:a large,population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176(8):753-760

[3] 刘红光,王芳,宋冰.单用舒利迭与联合噻托溴铵粉雾治疗稳定期 COPD 临床观察[J].长春中医药大学学报,2011,27(5):829-830  
Liu Hong-guang, Wang Fang, Song Bing. The clinical effect observation of tiotropium powder inhalation combined with seretide in treating the patients with stable COPD [J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine,2011,27(5):829-830

[4] 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  
Chinese Medical Association Respiratory Diseases Chronic obstructive pulmonary disease study group.Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines (2007 Revision)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases,2007,30(1):8-17

[5] 黄玉民,陶玉坚,丁寿来,等.沙美特罗替卡松联合噻托溴铵吸入治疗中重度 COPD40 例疗效观察 [J]. 临床肺科杂志,2011,16(7):1009-1010  
Huang Yu-min, Tao Yu-jian, Ding Shou-lai, et al. Combination Therapy with Salmeterol/Fluticasone and Tiotropium in 40 stable midrange or severe COPD Patients [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine,2011,16(7):1009-1010

[6] 张明园.精神科评定量表手册(第 2 版)[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998:216  
Zhang Ming-yuan. Psychiatric rating scale manual (2nd edition)[M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press,1998:216

[7] 张慎峰.噻托溴铵与舒利迭联合与单用舒利迭对慢性阻塞性肺疾病肺功能的影响[J].黑龙江医学,2010,34(12):937-939  
Zhang Shen-feng. Affection Pulmonary Function of COPD Compared with Single Shulidie and Combination of Tiotropium Bromide and Shulidie[J].Heilongjiang Medical Journal,2010,34(12):937-939

(下转第 5264 页)

Progress in chemistry,2008,20(12):1998-2011

- [5] Ori A, Free PC. Identification of Heparin-binding Sites in Proteins by Selective Labeling[J]. Mol. Cell Proteomics,2009,8(10):2256-2265
- [6] Xiao SJ, Hu PP. Spectra characterization of the conformational changes of humancellular prion protein induced by heparin [J]. Acta chimica sinica,2010,68(10):1032-1036
- [7] Nandinia R, Vishalakshib B. A spectroscopic study of interaction of cationic dyes with heparin[J]. Orbital,2009,1(4):255-272
- [8] Sun W, Ding YQ, Jiao K. Electrochemical studies on the interaction of heparin with crystal violet and its analytical application[J]. J Analytical Chemistry,2006,61(4):359-364
- [9] Hui N, Sun W, Ding YQ, et al. Electrochemical Studies on the Interaction of Heparin with Phenosafranin and Its Analytical Application [J]. Journal of the Chinese Chemical Society,2009,56:271-278
- [10] Su Y, Shao G, Gai L, et al. RBC electrophoresis with discontinuous power supply-a newly established hemoglobin release test [J]. Electrophoresis,2009,30:3041-3043
- [11] Su Y, Gao LJ, Ma Q, et al. Interactions of hemoglobin in lived red blood cells measured by the electrophoresis release test [J]. Electrophoresis,2010,31:2913-2920
- [12] 高宁国,程秀兰,杨敬等.肝素结构与功能的研究进展[J].生物工程进展, 1999,19(5):4-13  
Gao Ning-guo, Cheng Xiu-lan, Yang Jing, et al. Heparin structure and function of research progress[J]. Progress of bioengineering,1999,19(5):4-13
- [13] Mulloy B, Forste MJ. Conformation and dynamics of heparin and heparan sulfate[J]. Glycobiology,2000,10(11):1147-1156
- [14] 孙自才,魏峥,魏可镁. 硫酸类肝素的结构、功能、修饰与合成[J].化学进展,2008,20(7):1136-1142  
Sun Zi-cai, Wei Zheng, Wei Ke-mei. Heparan sulfate structure, function, modification and synthesis [J]. Progress in Chemistry,2008,20(7):1136-1142
- [15] Seki Y, Mizukura M, Ichimiya T, et al. O-sulfate groups of heparin are critical for inhibition of ecotropic murine leukemia virus infection by heparin[J]. Virology,2012,424(1):56-66
- [16] Hung SC, Lu XA, Lee JC, et al. Synthesis of heparin oligosaccharides and their interaction with eosinophil-derived neurotoxin [J]. Org Biomol Chem,2012,10(4):760-772
- [17] Krauel K, Hackbarth C, Füll B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies[J]. Blood,2012,119(5):1248-1255
- [18] Bhaskar U, Sterner E, Hickey AM, et al. Engineering of routes to heparin and related polysaccharides [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2012,93(1):1-16
- [19] Rajabi M, Struble E, Zhou Z, et al. Potentiation of C1-esterase inhibitor by heparin and interactions with C1s protease as assessed by surface plasmon resonance [J]. Biochim Biophys Acta,2012,1820(1):56-63
- [20] Sankhala RS, Damai RS, Anbazhagan V, et al. Biophysical investigations on the interaction of the major bovine seminal plasma protein, PDC-109, with heparin [J]. J Phys Chem B,2011,115(44):12954-12962

(上接第 5321 页)

- [8] 朱蕾,钮善福.机械通气(第2版)[M].上海:上海科技技术出版社, 2007:30-31  
Zhu Lei, Niu Shan-fu. Mechanical ventilation (2nd edition) [M]. Shanghai:Shanghai Science and Technology Press, 2007:30-31
- [9] Bruge P, Jabre P, Dru M, et al. An observational study of noninvasive positive pressure ventilation in an out-of-hospital setting [J]. Am J Emerg Med,2008,26(2):165-167
- [10] Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis[J].Respir Med,2006,100:1623-1632
- [11] Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once-daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD[J].Thorax,2003,58(5):399-404
- [12] Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD [J]. Eur Respir J,2004,23(1):28-33
- [13] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of oncedaily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J,2002,19(2):217-224
- [14] 何慧洁,张冬,王慧敏,等.噻托溴铵联合大剂量沙美特罗 / 替卡松治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(3):73-74  
He Hui-jie, Zhang Dong, Wang Hui-min, et al. The therapy observation of combination Tiotropium inhalation capsules and Salmeterol/Fluticasone in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease at stable stage[J].China Modern Medicine,2012,19(3):73-74
- [15] 俞森洋.现代呼吸治疗学[M].北京:科学技术文献出版社,2003:1111-1130  
Yu Sen-yang. Modern respiratory therapy science[M].Beijing:Science and Technology Literature Press,2003:1111-1130
- [16] Koumist SS. Tiotropium bromide:a new long-acting bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Ther,2005,27:377-392
- [17] Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and air 2 way diseases[J].Pharmacol Ther,2003, 98(1):5926
- [18] Oostenbrink JB, Molken R, Noord JA, et al. One year cost effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease[J].Eur Respir J,2004,23(2):241-249
- [19] Sang WU, Chul GY,Young WK. The combination of tiotropium and budesonide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Korean Med Sci,2007,22(5):839-845