

## 布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

胡春晓, 孙蓉媛\*, 张利华, 崔慧静, 陈丹

天津市第五中心医院(北京大学滨海医院) 急诊科, 天津 300450

**摘要:**目的 探讨布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的临床效果。方法 选取2020年1月—2021年3月天津市第五中心医院收治的96例COPD稳定期患者,随机分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组口服茶碱缓释片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上经口吸入布地格福吸入气雾剂,2揿/次,2次/d。两组患者连续治疗12周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者6min步行距离(6MWD)、自我评估测试(CAT)问卷、St George's呼吸问卷(SGRQ)评分、肺功能参数第1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1与用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值百分数、FEV1占预计值百分数和残气容积(RV)与肺总量(TLC)比值(RV/TLC)及呼出气一氧化氮(FeNO)浓度、外周血辅助性T细胞(Th)1与Th2比值(Th1/Th2)、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和白细胞介素-18(IL-18)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为95.8%,显著高于对照组的83.3%( $P<0.05$ )。治疗后,两组6MWD均较治疗前显著增加( $P<0.05$ ),CAT问卷和SGRQ评分显著降低( $P<0.05$ ),且治疗组的6MWD和CAT问卷、SGRQ评分比对照组改善更显著( $P<0.05$ )。治疗后,两组FEV1、FEV1/FVC、DLCO占预计值百分数及FEV1占预计值百分数均较治疗前显著升高( $P<0.05$ ),RV/TLC显著降低( $P<0.05$ ),且治疗组肺功能明显好于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组FeNO、外周血Th1/Th2及血清MMP-9、IL-18水平均显著下降( $P<0.05$ ),且治疗组降低更明显( $P<0.05$ )。**结论** 布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗COPD稳定期整体效果显著,能安全有效地改善患者症状、生活质量及肺功能,具有一定临床推广应用价值。

**关键词:** 布地格福吸入气雾剂;茶碱缓释片;慢性阻塞性肺疾病稳定期;6min步行距离;St George's呼吸问卷;第1秒用力呼气容积;一氧化碳弥散量;基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2386-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.033

## Clinical study on Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol combined with theophylline in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase

HU Chun-xiao, SUN Rong-yuan, ZHANG Li-hua, CUI Hui-jing, CHEN Dan

Department of Emergency, Tianjin Fifth Central Hospital (Peking University BinHai Hospital), Tianjin 300450, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol combined with theophylline in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase. **Methods** Patients (96 cases) with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase in Tianjin Fifth Central Hospital from January 2020 to March 2021 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Theophylline Sustained-release Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were oral inhalation administered with Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol, 2 press/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the 6MWD and CAT questionnaires and SGRQ scores, pulmonary function parameters of FEV1, FEV1/FVC, percentage of DLCO in estimated value, percentage of FEV1 in estimated value and RV/TLC, and FeNO concentration, peripheral blood Th1/Th2 and serum MMP-9 and IL-18 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 95.8%, which was significantly higher than that of the control group (83.3%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, 6MWD in two groups were significantly

收稿日期: 2021-05-25

作者简介: 胡春晓, 本科, 主要从事急诊医学及危重病学工作。E-mail: tangjiarong3110@126.com

\*通信作者: 孙蓉媛, 女, 硕士, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病。E-mail: ggxx0666@126.com

increased, CAT questionnaire and SGRQ scores were significantly decreased, and 6MWD, CAT questionnaire and SGRQ scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the FEV1, FEV1/FVC, percentage of DLCO in estimated value, percentage of FEV1 in estimated value of two groups were significantly higher than those before treatment, while RV/TLC were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the pulmonary function of the treatment group was significantly better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the concentration of FeNO, the level of Th1/Th2 in peripheral blood and the level of MMP-9 and IL-18 in serum were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), especially in the treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The overall effect of Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol combined with theophylline in treatment of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase is remarkable, and it can safely and effectively improve patients' symptoms, quality of life and pulmonary function, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; Theophylline Sustained-release Tablets; chronic obstructive pulmonary disease in stable stage; 6MWD; SGRQ; FEV1; DLCO; MMP-9

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是全球发病率和死亡率较高的疾病, 2018 年流行病学调查<sup>[1]</sup>显示, 我国 20、40 及 60 岁以上成人 COPD 患病率分别达到 8.6%、13.7%、27.0%, 全国总患病人数接近 1 亿人, 男性患者数是女性的 2.2 倍, 且年龄越大, 患病率越高。目前 COPD 已上升为世界第 3 大致死疾病, 预计至 2060 年每年将有 540 万人以上死于本病及其相关疾病<sup>[2]</sup>。COPD 稳定期是指患者病情基本恢复到急性加重前状态, 气短、咳嗽、咳痰等症状稳定或轻微阶段, 由于该时期症状相对稳定, 易出现不规则服药或放弃治疗而致反复发作和肺功能恶化, 引起诸多并发症, 严重影响患者生命质量。因此, 加强 COPD 稳定期的管理与治疗是该呼吸疾病防治的重点, 积极研发、评估药物对此阶段治疗具有深远意义<sup>[3]</sup>。药物治疗为主要手段, 临床上常采用支气管扩张剂, 如长效  $\beta_2$  受体激动剂 (LABA)、长效胆碱能受体拮抗剂 (LAMA)、甲基黄嘌呤类药物和吸入糖皮质激素 (ICS) 等。茶碱缓释片为甲基黄嘌呤类衍生物, 可解除气道平滑肌痉挛, 在我国 COPD 患者稳定期治疗中使用较为广泛<sup>[4]</sup>。布地格福吸入气雾剂是 2019 年 12 月在中国批准上市的三联吸入创新药物, 适用于 COPD 患者的维持治疗<sup>[5]</sup>。因此, 本研究对 COPD 稳定期采取布地格福吸入气雾剂联合茶碱缓释片进行治疗, 取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 3 月天津市第五中心医院收治的 96 例 COPD 稳定期患者为研究对象, 其中男 58 例, 女 38 例; 年龄 40~78 岁, 平均年龄 (61.3±6.8) 岁; COPD 病程 3~27 年, 平均病程 (12.2±3.4) 年。

纳入标准: (1) 符合 COPD 诊断标准<sup>[6]</sup>; (2) 知

晓本研究, 签订同意书; (3) 年龄 40~80 岁; (4) 病程处于稳定期; (5) 非过敏体质, 对本研究药物无过敏史; (6) 无 6 min 步行试验 (6MWT) 禁忌症; (7) 意识清楚, 无认知障碍。

排除标准: (1) 合并其他肺部原发疾病 (如肺肿瘤、肺结核、支气管扩张等); (2) 近 1 个月内发生过呼吸道感染; (3) 合并严重肝肾、心脏、内分泌系统、神经系统等功能障碍; (4) COPD 急性发作者; (5) 既往有呼吸道手术史; (6) 伴有精神疾病史或语言功能障碍; (7) 合并肺功能检查禁忌症。

### 1.2 药物

茶碱缓释片由广州迈特兴华制药厂有限公司生产, 规格 0.1 g/片 (按  $C_7H_8N_4O_2$  计), 产品批号 191211、201205; 布地格福吸入气雾剂由 AstraZeneca Dunkerque Production 生产, 规格每瓶 120 揲, 每揲含布地奈德 160  $\mu$ g、格隆铵 7.2  $\mu$ g 和富马酸福莫特罗 4.8  $\mu$ g, 产品批号 20191207。

### 1.3 分组及治疗方法

将 96 例患者随机分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例), 其中对照组男 27 例, 女 21 例; 年龄 43~78 岁, 平均年龄 (61.7±6.4) 岁; 病程 3~27 年, 平均病程 (12.1±3.7) 年。治疗组男 31 例, 女 17 例; 年龄 40~74 岁, 平均年龄 (60.6±6.9) 岁; COPD 病程 5~26 年, 平均病程 (12.8±3.0) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有受试者均给予相同的常规维持治疗, 包括必要时家庭氧疗、减少危险因素暴露、肺康复训练和自我管理宣教。在此基础上, 对照组患者口服茶碱缓释片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上经口吸入布地格福吸入气雾剂, 2 揲/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 12 周。

#### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

临床控制：肺部哮鸣音及症状（咳、痰、喘）不足轻度，或症状好转 $\geq 90\%$ ；显效：肺部哮鸣音及症状明显好转（肺部哮鸣音、痰由多转少，咳、喘由重度转为轻度），或症状好转 $\geq 60\%$ ；好转：肺部哮鸣音及症状好转（肺部哮鸣音、痰由多转中或中转少，咳、喘由重度转中度或中度转轻度），或症状好转 $\geq 30\%$ ；无效：肺部哮鸣音及症状未改变甚至加重，或症状好转 $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 好转) / 总例数

#### 1.5 观察指标

**1.5.1 6 min 步行距离 (6MWD)** 所有患者治疗前后进行 6MWT，并记录 6MWD，操作参考文献<sup>[8]</sup>。

**1.5.2 COPD 患者自我评估测试 (CAT) 问卷<sup>[9]</sup>** 共包含 8 个问题，涉及症状、活动能力、心理、睡眠等多个方面，该问卷总分范围为 0~40 分（每个问题均采用 0~5 分的 6 级评分法），得分越高提示综合症状越多，说明患者健康状况越差。

**1.5.3 St George's 呼吸问卷 (SGRQ)<sup>[10]</sup>** 共涵盖呼吸症状（咳、痰、喘等）、活动受限（家务、娱乐、爬坡等）、疾病影响（痛苦、失望、不安全感等 3 个方面），每项问题都有特定预先给出的预计分，SGRQ 总分 = 所有阳性选项得分总和 / 总预计分，其分值范围为 0~100 分，评分越高说明被调查者生活质量越差。

**1.5.4 肺功能** 治疗前后使用肺功能仪（日本 Chest 公司，型号 HI-101）对所有受试者行常规肺功能检查，主要观察第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub> 与用力肺活量 (FVC) 比值 (FEV<sub>1</sub>/FVC)、残气容积 (RV) 与肺总量 (TLC) 比值 (RV/TLC)、一氧化碳弥散量 (DLCO) 占预计值百分数及 FEV<sub>1</sub> 占预计值百分数变化。

**1.5.5 呼出气一氧化氮 (FeNO) 浓度、外周血辅助性 T 细胞 (Th) 1 与 Th2 比值 (Th1/Th2) 及血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和白细胞介素-18 (IL-18) 水平** 采用 FeNO 检测仪（瑞典 NIOX 公司，型号 NIOX MINO）检测治疗前后所有患者 FeNO 浓度，

检测时受检者以平稳气流 (5 mL/s) 呼气 10 s。治疗前后对每位患者各采集 1 次空腹肘静脉血 6 mL，其中 3 mL 以流式细胞仪（美国 Beckman Coulter 公司，型号 CytoFLEX）检测 Th1/Th2；另外 3 mL 常规分离血清，以酶联免疫法（试剂盒均购自深圳博卡生物）及酶标仪（深圳雷杜公司，型号 RT-2100C）测定血清 MMP-9 和 IL-18 水平。以上操作均严格遵照各自说明书执行。

#### 1.6 不良反应

汇总治疗期间所有患者出现的药物副作用。

#### 1.7 统计学分析

SPSS 24.0 处理数据，计数资料以百分数表示，行  $\chi^2$  检验，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，行 *t* 检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床有效率为 95.8%，较对照组的 83.3% 显著升高 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

#### 2.2 两组 6MWD 和 CAT 问卷、SGRQ 评分比较

治疗后，两组 6MWD 均比治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ )，而 CAT 问卷和 SGRQ 评分显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组 6MWD 的升高和 CAT 问卷、SGRQ 评分的降低比对照组更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

#### 2.3 两组肺功能参数比较

治疗后，两组 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、DLCO 占预计值百分数及 FEV<sub>1</sub> 占预计值百分数较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ )，而 RV/TLC 均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ )；且治疗组比对照组改善更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

#### 2.4 两组 FeNO 浓度、外周血 Th1/Th2 及血清 MMP-9、IL-18 水平比较

与治疗前相比，治疗后两组 FeNO 浓度、外周血 Th1/Th2 及血清 MMP-9、IL-18 水平均显著下降 ( $P < 0.05$ )；且治疗后，治疗组对 FeNO 浓度、外周血 Th1/Th2 及血清 MMP-9、IL-18 水平的降低程度均较同期对照组更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	10	20	10	8	83.3
治疗	48	14	19	13	2	95.8*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 6MWD 和 CAT 问卷、SGRQ 分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on 6MWD and CAT questionnaires and SGRQ scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	6MWD/m	CAT 问卷评分	SGRQ 评分
对照	48	治疗前	335.69 ± 48.88	20.06 ± 4.15	41.37 ± 9.59
		治疗后	382.95 ± 56.09*	11.44 ± 3.82*	31.08 ± 8.10*
治疗	48	治疗前	340.27 ± 53.14	19.23 ± 4.64	43.08 ± 10.36
		治疗后	417.32 ± 52.52* <sup>▲</sup>	8.15 ± 2.98* <sup>▲</sup>	20.81 ± 6.97* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组肺功能参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on pulmonary function parameters between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FEV1/FVC	RV/TLC	DLCO 占预计值百分数	FEV1 占预计值百分数
对照	48	治疗前	1.92 ± 0.45	49.95 ± 6.66	65.37 ± 7.4	52.11 ± 9.25	44.56 ± 5.98
		治疗后	2.40 ± 0.44*	61.34 ± 6.10*	56.25 ± 5.67*	64.42 ± 9.38*	62.33 ± 6.39*
治疗	48	治疗前	1.89 ± 0.51	50.87 ± 6.82	62.98 ± 6.8	49.67 ± 10.69	46.37 ± 6.21
		治疗后	2.78 ± 0.56* <sup>▲</sup>	68.91 ± 5.94* <sup>▲</sup>	48.72 ± 4.77* <sup>▲</sup>	71.60 ± 8.94* <sup>▲</sup>	71.12 ± 5.85* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 FeNO 浓度、外周血 Th1/Th2 及血清 MMP-9 和 IL-18 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on FeNO concentration, peripheral blood Th1/Th2, and serum MMP-9 and IL-18 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	FeNO/ppb	Th1/Th2	MMP-9/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-18/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	48	治疗前	33.62 ± 8.14	5.13 ± 1.56	228.65 ± 38.64	99.37 ± 20.16
		治疗后	21.67 ± 6.20*	3.68 ± 1.10*	173.16 ± 31.08*	78.88 ± 18.30*
治疗	48	治疗前	32.55 ± 9.03	4.95 ± 1.51	232.47 ± 40.07	103.76 ± 21.21
		治疗后	17.86 ± 5.81* <sup>▲</sup>	2.36 ± 0.75* <sup>▲</sup>	129.77 ± 32.41* <sup>▲</sup>	59.25 ± 14.36* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

对照组出现恶心、失眠各 1 例, 治疗组则发生咽喉部不适、头痛、口干各 1 例。治疗组和对照组不良反应发生率分别为 6.25%、4.17%, 两组比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

COPD 是以不完全可逆的气流受限为主要病理特点的一种严重危害人类健康的常见病和多发病, 其发病首要危险因素为吸烟, 其他还包括空气污染、固体燃料、肺发育异常等, 吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可通过多种途径(气道炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等)参与 COPD 发病过程, 此外, 自身免疫调控、遗传等相关因素也可能在该病发生发展过程中起重要作用<sup>[11]</sup>。COPD 不仅影响患者生命质量, 还给患者与家庭及社会带来沉

重的经济负担, 该病位居 2020 年世界疾病经济负担的第 5 位, 已成为世界范围内的重大公共卫生难题<sup>[12]</sup>。COPD 属慢性疾病, 虽难以彻底根治, 但可预防和控制, 其稳定期的管理目标一是减轻当前症状(改善呼吸症状、运动耐量和健康状况), 二是降低未来风险(防治急性加重、防止疾病进展、降低死亡率)。茶碱类药物在我国 COPD 稳定期治疗中具有一定效果, 缓释型茶碱口服 1~2 次/d 可达到稳定的血药浓度。茶碱缓释片为甲基黄嘌呤衍生物, 通过对抗腺嘌呤对呼吸道的收缩作用、抑制磷酸二酯酶、促进内源性肾上腺素与去甲肾上腺素释放等多途径发挥松弛气道平滑肌、扩张支气管的作用, 同时能增强膈肌收缩力, 有利于改善呼吸功能<sup>[13]</sup>。

对于 COPD 的维持治疗, COPD 全球倡议(GOLD) 2020<sup>[2]</sup>重点强调在使用 1 种或 2 种长效支

气管舒张剂的基础上联合应用 ICS。其中吸入支气管扩张剂是症状管理的核心,可预防或减轻症状;ICS 能控制局部气道炎症,达到治疗效果。有研究表明<sup>[14]</sup>,在 ICS 联合 LABA 基础上增加 LAMA 的三联疗法可进一步提高在症状、健康状况、肺功能改善及降低急性加重风险方面的获益。布地格福吸入气雾剂是由吸入用 ICS、LAMA 和 LABA 组成的固定剂量三方制剂,中国为全球第 2 个批准该药上市的国家,给稳定期 COPD 患者提供了重要的治疗选择。布地格福吸入气雾剂可分别通过抗炎作用、阻断支气管平滑肌上分布的 M3 型乙酰胆碱受体及兴奋支气管平滑肌上分布的  $\beta_2$  受体的 3 种不同作用机制,来发挥扩张气道及舒张支气管平滑肌、缓解痉挛的效果;且由于在肺中央和外周气道中 M3 型乙酰胆碱受体、 $\beta_2$  受体密度不同,还能起到松弛中央气道平滑肌及外周气道平滑肌的联合效应,有助于进一步改善肺功能。该药物采用创新的共悬浮给药技术,使药物到达肺脏大小气道,实现较高的肺部沉积率,且每一喷的给药剂量均稳定,起效快,服药方式更便捷<sup>[15]</sup>。KRONOS III 期研究结果显示,布地格福吸入气雾剂较双联支气管扩张剂能降低 52% 的中重度急性加重率,且能延长下一次中重度急性加重发生的间隔时间,同时可持续显著地改善患者肺功能,具有良好的安全性<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗组总有效率(95.8%)较对照组(83.3%)显著提高,且治疗后 6MWD 及 CAT 问卷、SGRQ 评分和肺功能相关参数的改善效果均较同期对照组更为显著,此外两组不良反应均少而轻微。提示采取布地格福吸入气雾剂联合茶碱缓释片治疗 COPD 稳定期是安全有效的。

慢性气道炎症是 COPD 发病机制的关键环节。FeNO 作为反映气道嗜酸性粒细胞炎症状态的标志物,FeNO 测定已被推荐为理想的气道炎症无创评估方法,FeNO 由一氧化氮合酶(NOS)催化产生,肺部炎性病变时诱导型 NOS 持续被激活,气道组织中诱导型 NOS 和 NO 大量积聚,炎症前细胞因子等炎症信号的反应性提高,FeNO 水平升高,且 FeNO 浓度与特异性变态反应、气道高反应性及支气管舒张可逆性有着密切联系<sup>[17]</sup>。研究证实,免疫机制失衡是 COPD 病情进展的重要原因,稳定期气道炎症与 Th1/Th2 的免疫平衡紊乱有关,主要表现为 Th1/Th2 平衡向 Th1 漂移<sup>[18]</sup>。Th1 细胞主要分泌炎性细胞因子,促进气道内中性粒细胞、嗜酸性粒

细胞增加,进一步引起气道高反应及气道和肺组织炎症损伤;Th2 细胞参与机体体液免疫,可抑制 Th1 细胞介导的免疫应答,当二者平衡被打破,则出现免疫应答异常。IL-18 作为具有多种前炎症功能的细胞因子,是先天性和获得性免疫应答的重要调节因子,能刺激 Th1 细胞产生 Th1 类细胞因子,促进 Th1 细胞增殖;诱导产生  $\gamma$  干扰素(IFN),刺激产生 IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 等致炎介质,从而参与气道及全身炎症反应<sup>[19]</sup>。蛋白酶和抗蛋白酶失衡是 COPD 的另一重要发病机制,其维持平衡是保护肺组织正常结构免受损伤的主要因素。MMP-9 是调节细胞外基质降解与合成的主要酶类,在肺部炎症等病理状态下,MMP-9 表达明显增加且活性异常,可通过破坏肺基质导致肺泡腔扩大及肺组织弹力丧失,进而形成肺气肿,同时还能引起炎症细胞趋化反应,介导破坏上皮/内皮结构,加重气道局部炎症反应,致使气道狭窄<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗组治疗后 FeNO 浓度、外周血 Th1/Th2 及血清 MMP-9、IL-18 水平均显著低于同期对照组,表明布地格福吸入气雾剂联合茶碱缓释片治疗 COPD 稳定期对患者气道及全身炎症反应的改善效果更为突出,且能更好的调节机体免疫失衡状态,减轻气道损伤。

综上所述,COPD 稳定期应用布地格福吸入气雾剂联合茶碱缓释片治疗的整体效果显著,能安全有效地改善患者症状、生活质量及肺功能,并可进一步减轻气道及全身炎症反应、纠正体内 Th1/Th2 失衡,值得临床推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] GOLD Science Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2020) [EB/OL]. (2019-11-06) [2021-05-20]. <https://goldcopd.org/gold-reports>.
- [3] 毛红燕. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的治疗进展 [J]. 华北理工大学学报: 医学版, 2013, 15(3): 349-350.
- [4] 李媛, 林青. 茶碱类药物的研究进展及应用 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 421-422.
- [5] Rabe K F, Martinez F J, Ferguson G T, *et al.* A Phase III

- study of triple therapy with budesonide/ glycopyrrolate/ formoterol fumaratemetered dose inhaler 320/18/9.6  $\mu\text{g}$  and 160/18/9.6  $\mu\text{g}$  using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: the ETHOS study protocol [J]. *Resp Med*, 2019, 158: 59-66.
- [6] 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(2013年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [7] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 142-145.
- [8] American Thoracic Society. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- [9] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 256-258.
- [10] 陆慰萱, 张一杰, 胡波, 等. 应用 StGeorge's 呼吸问卷评价我国慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(4): 195-198.
- [11] 郑焱, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 304-311.
- [12] World Health Organization. Global Burden of Disease Website [EB/OL]. (2016-08-12) [2021-05-20]. [https://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease](https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease).
- [13] 王玉娇. 茶碱类药物的研究进展及应用 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(21): 26-27.
- [14] Lipson D A, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(4): 438-446.
- [15] 布地格福吸入气雾剂说明书 [Z]. 2019年版. 法国 AstraZeneca Dunkerque Production.
- [16] Ferguson G T, Rabe K F, Martinez F J, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(10): 747-758.
- [17] 黎艳聪, 李付艺. 呼出气一氧化氮测定在评估慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(25): 7-9.
- [18] 杨晶, 邝相如. CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群失衡在慢性阻塞性肺疾病中的临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(1): 46-49.
- [19] 黄少祥, 邢晓莉. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-18、单核细胞趋化蛋白-1的变化及临床意义 [J]. 中国综合临床, 2012, 28(4): 392-394.
- [20] 王瑒, 陈丽萍, 李景姝, 等. 血清 MMP-9 在慢性阻塞性肺疾病发生发展中的意义 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(21): 5764-5765.

[责任编辑 金玉洁]