

· 论著 ·

异丙托溴铵对慢阻肺患者血清免疫相关指标水平及气道重塑的影响

郭现玲* 杨秀芝

开封市中心医院呼吸与危重症医学科 (河南 开封 475000)

【摘要】目的 探究异丙托溴铵对慢阻肺患者血清免疫相关指标水平及气道重塑的影响。**方法** 选取我院2022年2月-2023年2月收治的慢阻肺急性加重期患者90例作为研究对象。以随机数字表法进行分组, 观察组、对照组各45例。对照组: 给予常规治疗+支气管扩张药物多索茶碱治疗。观察组: 对照组基础上给予异丙托溴铵治疗。比较mMRC评分、6MWT、免疫相关指标及气道重塑相关指标。**结果** 治疗前两组mMRC评分、6MWT比较差异不显著($t=0.380$, $P=0.705$, $t=0.590$, $P=0.557$), 治疗后两组mMRC评分均降低($t=9.077$, $P=0.000$)、($t=6.589$, $P=0.000$), 6MWT增加($t=13.296$, $P=0.000$)、($t=11.561$, $P=0.000$), 且与对照组治疗后相比, 观察组mMRC评分降低($t=2.444$, $P=0.017$), 6MWT增加($t=2.832$, $P=0.006$)。治疗前两组免疫相关指标比较差异不显著($P>0.05$), 治疗后观察组和对照组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均显著增加($t=9.745$, $P=0.000$, $t=4.129$, $P=0.000$, $t=7.134$, $P=0.000$)、($t=5.534$, $P=0.000$, $t=3.495$, $P=0.001$, $t=4.506$, $P=0.000$), CD8+降低($t=10.304$, $P=0.000$)、($t=6.368$, $P=0.000$), 且观察组治疗后CD3+(63.85 ± 6.12)、CD4+(36.25 ± 3.73)、CD4+/CD8+(1.41 ± 0.32)高于对照组同时时间点(60.42 ± 6.31)、(34.51 ± 3.45)、(1.22 ± 0.30), CD8+(24.39 ± 2.84)低于对照组同时时间点(27.62 ± 2.91), 差异显著($P<0.05$)。治疗前两组气道重塑相关指标TGF- β 、MMP-9水平比较差异不显著($P>0.05$), 治疗后观察组和对照组TGF- β 、MMP-9均降低, 差异显著($t=14.683$, $P=0.000$, $t=15.230$, $P=0.000$)、($t=11.211$, $P=0.000$, $t=10.948$, $P=0.000$), 且观察组治疗后的TGF- β (84.25 ± 7.62)pg/ml、MMP-9(88.65 ± 6.58)pg/ml水平低于对照组同时时间点(90.37 ± 7.89)pg/ml、(94.52 ± 7.34)pg/ml, 差异显著($P<0.05$)。**结论** 异丙托溴铵能够改善慢阻肺患者免疫功能, 抑制气道重塑, 缓解患者呼吸困难, 改善肺功能。

【关键词】异丙托溴铵; 慢阻肺; 免疫相关指标; 气道重塑

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.019

Effects of Ipratropium Bromide on Serum Immune-related Indexes and Airway Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

GUO Xian-ling*, YANG Xiu-zhi.

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ipratropium bromide on serum immune-related indexes and airway remodeling in patients with Chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 90 patients with acute exacerbation of COPD treated in our hospital from February 2022 to February 2023 were selected as the study objects. Random number table method was used to divide 45 cases in observation group and 45 cases in control group. Control group: conventional treatment + bronchodilator doxofylline treatment. Observation group: Control group was treated with ipratropium bromide. mMRC score, 6MWT, immune-related indexes and airway remodeling indexes were compared. **Results** There was no significant difference in mMRC score and 6MWT between the two groups before treatment ($t=0.380$, $P=0.705$, $t=0.590$, $P=0.557$). After treatment, mMRC score in both groups decreased ($t=9.077$, $P=0.000$) and ($t=6.589$, $P=0.000$). 6MWT was increased ($t=13.296$, $P=0.000$), ($t=11.561$, $P=0.000$), and compared with the control group after treatment, mMRC score in the observation group was decreased ($t=2.444$, $P=0.017$), and 6MWT score was increased ($t=2.832$, $P=0.006$). There was no significant difference in immune-related indexes between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ were significantly increased in both the observation group and the control group ($t=9.745$, $P=0.000$, $t=4.129$, $P=0.000$, $t=7.134$, $P=0.000$), ($t=5.534$, $P=0.000$, $t=3.495$, $P=0.001$, $t=4.506$, $P=0.000$), CD8+ decreased ($t=10.304$, $P=0.000$), ($t=6.368$, $P=0.000$). After treatment, CD3+ (63.85 ± 6.12), CD4+ (36.25 ± 3.73) and CD4+/CD8+ (1.41 ± 0.32) in observation group were higher than those in control group (60.42 ± 6.31), (34.51 ± 3.45) and (1.22 ± 0.30) at the same time. CD8+ (24.39 ± 2.84) was lower than that of control group (27.62 ± 2.91) at the same time point, the difference was significant ($P<0.05$). There were no significant differences in the levels of TGF- β and MMP-9 related indicators of airway remodeling between the two groups before treatment ($P>0.05$), and TGF- β and MMP-9 in both the observation group and the control group after treatment, with significant differences ($t=14.683$, $P=0.000$, $t=15.230$, $P=0.000$), ($t=11.211$, $P=0.000$, $t=10.948$, $P=0.000$). The levels of TGF- β (84.25 ± 7.62) pg/ml and MMP-9 (88.65 ± 6.58) pg/ml in the observation group after treatment were lower than those in the control group (90.37 ± 7.89) pg/ml and (94.52 ± 7.34) pg/ml at the same time point, and the differences were significant ($P<0.05$). **Conclusion** Ipratropium bromide can improve immune function, inhibit airway remodeling, relieve dyspnea and improve lung function in COPD patients.

Keywords: Ipratropium Bromide; COPD; Immune-related Indicators; Airway Remodeling

慢阻肺是临床上常见的肺部疾病^[1]。其发病率随年龄的增长、肺部疾病的增加而增加, 是全球重要死亡原因之一^[2]。目前, 该疾病的治疗主要以缓解咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸闷等方向^[3]。抗胆碱药是慢阻肺常用药物之一^[4]。异丙托溴铵是该类型药物主要用药, 其通过松弛支气管平滑肌在患者支气管痉挛、喘息等方面起到了重要的缓解作用^[5]。本研究着重分析异丙托溴铵对慢阻肺患者血清免疫相关指标水平及气道重塑的影响, 从而为该疾病患者的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院2022年2月-2023年2月收治的慢阻肺急性加重期患者90例作为研究对象。以随机数字表法进行分组, 观察组、对照组各45例。观察组: 年龄: 45-81岁, 平均年龄(65.82 ± 12.78)岁, 男性25例, 占比55.56%, 女性20例, 占比44.44%, 病程: 2-9年, 平均病程(7.25 ± 2.68)年。对照组: 年龄: 44-80岁, 平均年龄(66.30 ± 12.52)岁, 男性24例, 占比53.33%, 女性21例, 占比46.67%, 病程: 2-10年, 平均病程

【第一作者】郭现玲, 女, 主治医师, 主要研究方向: 呼吸与危重症医学。E-mail: guoxianling2023@163.com

【通讯作者】郭现玲

(7.32±2.74)年。两组一般资料差异不显著, P>0.05, 有可比性。

纳入标准: 符合慢阻肺急性加重相关诊断标准^[6]; 患者及家属知情同意。排除标准: 合并肿瘤疾病; 合并肝肾功能障碍; 无法配合研究或交流障碍。

1.2 方法 两组患者均进行常规治疗, 给予患者必要的吸氧、化痰、平喘、抗感染。对照组: 给予支气管扩张药物多索茶碱治疗, 用量及干预方法: 200 mg静脉滴注, 干预频次: 2次/d。

观察组: 对照组基础上给予异丙托溴铵治疗, 用量及干预方法: 2.5 ml雾化吸入。干预频次: 3-4次/d。两组均治疗2周。治疗过程中, 患者应避免强烈呼吸道刺激。

1.3 观察指标 (1)免疫功能。收集外周血, 采用流式细胞仪测定治疗前后CD3+、CD4+、CD8+, 计算CD4+/CD8+。(2)气道重塑。治疗前后均收集血液并提取血清备用。按照转化生长因子-β(Transforming growth factor beta, TGF-β)试剂盒(购买公司: 上海谷研)和基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)试剂盒(购买公司: 武汉赛培)详细方法进行上述气道重塑相关指标水平。(3)呼吸状况及6min步行试验(6min walking test, 6MWT)。^①呼吸困难指数(Modified Medical Research Council, mMRC)评分^[7]: 0-3分, 评分越高, 呼吸困难情况越重。^②6MWT: 分别于治疗前后记录患者6 min步行距离。

1.4 统计学方法 以SPSS.26.00分析数据, mMRC评分、6MWT、免疫相关指标及气道重塑相关指标等计量数据以($\bar{x} \pm s$)描述, t检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mMRC评分、6MWT比较 治疗前两组mMRC评分、6MWT比较差异不显著(t=0.380, P=0.705、t=0.590, P=0.557), 治

疗后观察组和对照组mMRC评分均降低(t=9.077, P=0.000)、(t=6.589, P=0.000), 6MWT增加(t=13.296, P=0.000)、(t=11.561, P=0.000), 且与对照组治疗后相比, 观察组mMRC评分降低(t=2.444, P=0.017), 6MWT增加(t=2.832, P=0.006)。见表1。

2.2 免疫功能 治疗前两组免疫相关指标比较差异不显著(P>0.05), 治疗后观察组和对照组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均显著增加(t=9.745, P=0.000、t=4.129, P=0.000、t=7.134, P=0.000)、(t=5.534, P=0.000、t=3.495, P=0.001、t=4.506, P=0.000), CD8+降低(t=10.304, P=0.000)、(t=6.368, P=0.000), 且观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+高于对照组同时时间点, CD8+低于对照组同时时间点, 差异显著(P<0.05)。见表2。

2.3 气道重塑 治疗前两组气道重塑相关指标TGF-β、MMP-9水平比较差异不显著(P>0.05), 治疗后观察组和对照组TGF-β、MMP-9均降低, 差异显著(t=14.683, P=0.000、t=15.230, P=0.000)、(t=11.211, P=0.000、t=10.948, P=0.000), 且观察组治疗后的TGF-β、MMP-9水平低于对照组同时时间点, 差异显著(P<0.05)。见表3。

表1 mMRC评分、6MWT比较

组别	mMRC评分(分)		6MWT(m)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=45例)	2.42±0.50	1.44±0.50	129.53±10.85	161.71±11.25
对照组(n=45例)	2.38±0.50	1.69±0.47	130.84±10.20	155.51±9.44
t	0.380	2.444	0.590	2.832
P	0.705	0.017	0.557	0.006

表2 免疫功能

组别	例数	CD3+		CD4+		CD8+		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	52.61±5.26	63.85±6.12	32.31±4.27	36.25±3.73	30.94±3.22	24.39±2.84	0.96±0.30	1.41±0.32
对照组	45	53.13±5.41	60.42±6.31	31.67±3.87	34.51±3.45	31.18±3.14	27.62±2.91	0.94±0.29	1.22±0.30
t	-	0.462	2.618	0.745	2.297	0.358	5.329	0.322	2.906
P	-	0.645	0.010	0.458	0.024	0.721	0.000	0.749	0.005

表3 TGF-β、MMP-9水平

组别	TGF-β(pg/mL)		MMP-9(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=45例)	110.56±9.65	84.25±7.62	116.74±9.84	88.65±6.58
对照组(n=45例)	111.20±9.37	90.37±7.89	116.22±9.67	94.52±7.34
t	0.319	3.743	0.253	3.995
P	0.750	0.000	0.801	0.000

3 讨论

慢阻肺与支气管平滑肌张力增加、粘液堵塞相关^[8]。异丙托溴铵是该疾病的常用药物。其主要通过扩张支气管及抑制乙酰胆碱结合M受体, 发挥抑制机体过度炎症反应的作用, 对气道堵塞引起的呼吸困难有明显的缓解作用^[9]。另外, 异丙托溴铵对机体的免疫反应也有一定影响。慢阻肺的发生与T淋巴细胞浸润气道以及肺部细胞损伤有关, 慢阻肺发生发展中机体T淋巴细胞亚群存在一定程度的失衡, 导致CD3+、CD4+异常降低, 影响宿主识别外源性抗原的能力, 可能引起慢阻肺反复及加重^[10]。CD8+T细胞呈现出显著增加趋势, 于气道、肺实质中聚集, 影响患者肺功能。本研究结果显示, 异丙托溴铵干预后, CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均增加, CD8+降低。这也提示异丙托溴铵对慢阻肺患者有良好的治疗作用。这可能是由于异丙托溴铵通过抑制炎性介质的产生,

减轻炎症反应, 从而对紊乱的免疫系统发挥调节作用, 促进CD3+、CD4+、CD8+趋于正常, 改善患者免疫功能。

气道重塑是慢阻肺长期发展的不良结果, 患者在短暂或持续的刺激下, 气道结构和组织发生变化, 导致气道阻力增加和呼吸功能受损, 引起呼吸困难^[11]。另外, 受到慢性炎症的影响, 支气管平滑肌的收缩增加, 进一步加重气道狭窄。TGF-β和MMP-9在慢阻肺气道重塑过程中起着重要作用。在慢阻肺气道重塑中, TGF-β的水平增加, 并参与了气道炎症反应、纤维化和基质重组过程^[12]。TGF-β的作用主要通过信号转导途径, 介导其生物学效应。TGF-β通过促进胶原合成和细胞外基质蛋白的沉积, 导致气道壁变厚并最终导致气道狭窄^[13]。MMP-9属于基质金属蛋白酶家族, 参与胶原降解和细胞外基质重建的过程。在慢阻肺气道重塑中, MMP-9通过降解胶原蛋白和弹力蛋白, 参与气道重塑过程中的纤维化和组织重建。然而, 过度活化的MMP-9可能导致气道重塑异常, 进一步加剧气道阻塞^[14]。本研究结果显示, 治疗前两组患者TGF-β、MMP-9水平均较高。这与上述结论相符。异丙托溴铵干预后, 患者mMRC评分降低, 6MWT提升, 气道重塑相关指标TGF-β、MMP-9水平显著下降, 明显低于对照组。这也提示异丙托溴铵对慢阻肺患者气道重塑有积极影响。分析原因为: 异丙托溴铵可能通过抑制TGF-β的表达水平, 抑制肺组织的细胞凋亡, 发挥对慢阻肺气道重塑的抑制作用^[15]。MMP-9水平的异常增加可能是炎症刺激所致, 慢阻肺患者机体炎症反应被激活,

(下转第59页)

