

· 论著 ·

异丙托溴铵联合布地奈德可改善COPD急性加重期患者肺功能和全身免疫炎症性反应指数的影响*

席冰洁* 龚晓露 许 欣
商丘市第一人民医院(河南 商丘 476000)

【摘要】目的 探究异丙托溴铵联合布地奈德可改善COPD急性加重期患者肺功能和全身免疫炎症性反应指数的影响。方法 选取我院2020年11月至2022年11月COPD急性加重期患者共100例，均行基础治疗。随机分为对照组与观察组两组，对照组50例，实施异丙托溴铵；观察组50例，联合应用异丙托溴铵溶液和吸入用布地奈德混悬液。比较两组患者治疗前后肺功能指标，IL-6(白介素6)、TNF- α (肿瘤坏死因子)，全身免疫炎症性反应指数(SIRI)变化。比较两组患者治疗后症状好转时间和临床疗效评估。统计两组患者不良反应发生情况。结果 观察组患者治疗后临床有效率明显高于对照组患者($P<0.05$)。观察组患者治疗后肺功能指标改善情况显著优于对照组患者($P<0.05$)。观察组患者治疗后肺IL-6，TNF- α 和SIRI与对照组患者相比明显降低($P<0.05$)。对照组患者治疗过程中咳嗽缓解时间，气促消失时间，喘息消失时间和肺部体征消失时间明显长于观察组($P<0.05$)。两组患者不良反应统计无差异($P>0.05$)。结论 布地奈德联合异丙托溴铵治疗COPD急性加重期患者可有效减轻患者炎症反应，改善患者肺功能，提升患者疗效，并且不会增加患者不良反应的发生。

【关键词】异丙托溴铵；布地奈德；COPD急性加重期；肺功能；全身免疫炎症性反应指数
【中国分类号】R563.9
【文献标识码】A
【基金项目】河南省医学科技攻关计划(LHGJ20191349)
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.018

Ipratropium Bromide Combined with Budesonide Can Improve Lung Function and Systemic Immune-inflammatory Index in Patients with Acute Exacerbation of COPD*

Xi Bing-jie*, GONG Xiao-lu, XU Xin.
The First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu City, Shangqiu 476000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* Ipratropium bromide and budesonide were used together to study their potential impact on lung function and systemic immune-inflammatory index in patients experiencing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods* In our hospital, 100 patients diagnosed with acute COPD exacerbation received standard treatment between November 2020 and November 2022. These patients were divided into two groups - a control group and an observation group, each consisting of 50 individuals. The control group received ipratropium bromide, while the observation group received a combination of ipratropium bromide solution and inhaled budesonide suspension. Before and after treatment, the lung function indicators, as well as levels of IL-6, TNF- α , and SIRI, were compared between the two groups. Additionally, the time taken for symptom improvement and clinical efficacy evaluation post-treatment were compared. The incidence of adverse reactions in both groups was also subjected to statistical analysis. *Results* The observation group showed a significantly higher clinical efficacy rate post-treatment compared to the control group ($P<0.05$). Improvement in lung function indicators post-treatment was notably better in the observation group than in the control group ($P<0.05$). Following treatment, the observation group exhibited significantly lower levels of IL-6, TNF- α , and SIRI compared to the control group ($P<0.05$). The duration for relief of cough, disappearance of shortness of breath, disappearance of wheezing, and resolution of pulmonary signs during treatment was notably shorter in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion* The pairing of budesonide and ipratropium bromide has been shown to effectively decrease the inflammatory response, enhance lung function, improve therapeutic outcomes for individuals experiencing acute exacerbation of COPD, and does not result in a higher risk of adverse reactions.

Keywords: Ipratropium Bromide; Budesonide; Acute Exacerbation of COPD; Lung Function; Systemic Immune-inflammatory Index

慢性阻塞性肺疾病(COPD)在全球40岁以上人口中的患病率高达10.1%，给社会经济和医疗系统带来了沉重的负担^[1]。COPD以持久的呼吸道症状和气流受限为特征，这通常是由于气道和肺泡的异常反应，以及频繁接触有害颗粒或气体所引发^[2]。COPD的急性发作不仅增加了死亡风险，也使医疗保健费用逐渐攀升。频繁的病症发作则会显著降低患者的生活质量。需要住院治疗的严重发作病例预示着疾病预后不良，1年和5年的死亡率分别超过了20%和50%^[3]。

肺部给药是治疗COPD的有效途径，其中使用雾化器将支气管扩张剂送达肺部已经在各种临床环境中得到应用^[4]。异丙托溴铵就是一种支气管扩张药，尽管其药效相对较弱且作用时间较短，通常可以持续六至八小时。它的作用机制是通过竞争性结合到气道中的毒蕈碱(M)乙酰胆碱受体，减少气道平滑肌的胆碱能紧

张，从而诱导支气管扩张^[5]。虽然异丙托溴铵是一种非选择性的抗毒蕈碱剂，但其在肺部的作用主要是通过M3受体介导，激活后会引起平滑肌收缩^[6]。布地奈德是一种糖皮质激素，它可以与细胞内糖皮质激素受体(GRs)结合，从而激活多种抗炎基因，同时关闭编码促炎性细胞因子或趋化因子的基因，以增强免疫防御途径^[7]。全身免疫炎症反应指数(SIRI)是一种用来衡量宿主对肿瘤的免疫反应的生物标志物。计算方法是中性粒细胞绝对计数除以淋巴细胞绝对计数，这一比例反映了体内促炎和抗炎过程之间的平衡^[8]。然而SIRI能否作为COPD急性加重期患者的观察指标仍没有相关研究证实。

本研究的目标是探究异丙托溴铵联合布地奈德对COPD急性加重期患者SIRI的变化及肺功能的影响为临床治疗提供参考。

【第一作者】席冰洁，女，主管，主要研究方向：护理。E-mail: xbj7963263@163.com
【通讯作者】席冰洁

1 方法与资料

1.1 临床资料 选取我院2020年11月至2022年11月COPD急性加重期患者共100例，均行基础治疗。随机分为对照组与观察组两组，对照组50例，实施异丙托溴铵治疗；观察组50例联合应用异丙托溴铵溶液和吸入用布地奈德混悬液治疗。其中对照组患者平均年龄60.1±5.4，男性28例，女性22例；观察组患者平均年龄59.4±6.2，男性25例，女性25例，两组患者年龄，性别无差异具有可比性(P>0.05)。本次研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入排除标准

纳入标准：符合COPD诊断标准，处于COPD急性加重期^[9]；临床资料完整；患者及家属签署知情同意书。患者的临床资料齐全。排除标准：患有其他严重呼吸疾病或心脑血管疾病的患者；肝肾功能严重异常的患者；对本研究药物过敏的患者；处于妊娠或哺乳期的患者；有意识障碍或精神异常的患者；患有恶性肿瘤的患者。

1.3 治疗方案 两组患者在入院时都接受了常规的平喘、吸氧、化痰和抗炎治疗。对照组在这些常规治疗的基础上，使用了异丙托溴铵溶液(由华润双鹤药业股份有限公司生产，国药准字：H11021802)进行雾化吸入治疗，每次使用量为2.5毫升，每日进行两次。在相同常规治疗的基础上，观察组采用了异丙托溴铵溶液和吸入用布地奈德混悬液的联合治疗。异丙托溴铵的使用方法和剂量与对照组相同，但额外加入了布地奈德混悬液(由AstraZeneca Pty Ltd生产，国药准字：H20140474)进行雾化吸入治疗，每次使用1-2毫克，每日使用两次，维持剂量为0.5-1毫克。在患者连续用药一周后，我们对两组的临床疗效进行了对比观察。

1.4 观察指标 (1)观察两组治疗前后肺功能指标：1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及其两者比值(FEV1/FVC)；(2)抽取两组治疗后静脉血液5mL，静置20min 后使用离心机(3000rpm/10min,4℃，北京博励行仪器有限公司)将血清分离后液氮速冻，-80℃环境下保存备用。按说明用ELISA(苏州艾莱萨生物科技有限公司)检测IL-6(白介素6)、TNF-α(肿瘤坏死因子)；(3)计算两组患者治疗前后全身免疫炎症反应指数(SIRI)；根据COPD

的症状特征观察疗效准：显效包括喘息症状消失、咳嗽和咳痰明显减轻并且不再有肺部啰音的情况；有效则包括喘息症状明显好转、咳嗽和咳痰减轻、肺部啰音显著好转的情况；而无效表示咳嗽、喘息、气促等肺部体征未见显著改善。我们以总有效率作为评价指标，其公式为(显效+有效)/总人数*100%。通过这些标准的设定和观察，我们能够客观评价治疗的效果。(4)比较两组患者症状好转时间包括咳嗽缓解时间，气促消失时间，喘息消失时间和肺部体征消失时间；(5)统计两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学分析 统计学方法采用SPSS 26.0对数据进行处理，计数资料以百分比表示，并使用卡方检验进行组间比较。计量资料则以均数加标准差表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验。在结果分析中，当P值小于0.05时，认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组症状好转时间对比 研究结果显示，观察组患者在治疗后咳嗽缓解时间，气促消失时间，喘息消失时间和肺部体征消失时间方面，明显优于对照组，且差异具有统计学意义(P<0.05)。详见表1。

2.2 肺功能变化 比较发现，对照组患者与观察组术前FEV1，FVC和FEV1/FVC无差异(P>0.05)。两组患者通过治疗后FEV1，FVC和FEV1/FVC与治疗前相比明显上升(均P<0.05)。其中，观察组患者治疗后FEV1，FVC和FEV1/FVC均高于对照组患者(均P<0.05)，详见表2。

2.3 炎症因子与SIRI 比较发现，对照组患者与观察组治疗前IL-6、TNF-α和SIRI无差异(P>0.05)。两组患者通过治疗后IL-6、TNF-α和SIRI与治疗前相比明显降低，(均P<0.05)。其中，观察组患者治疗后IL-6、TNF-α和SIRI均低于对照组患者(均P<0.05)，详见表3。

2.4 临床疗效评估 观察组患者治疗后总有效率明显要高于对照组患者，存在统计学差异(P<0.05)，详见表4。

2.5 不良反应统计 比较两组患者不良反应显示，对照组患者与观察组患者不良反应发生率无统计学差异(P>0.05)，详见表5。

表1 症状好转时间对比

分组	咳嗽缓解时间(d)	气促消失时间(d)	喘息消失时间(d)	肺部体征消失时间(d)
对照组(n=50)	4.33±0.81	4.69±0.70	5.35±1.17	8.18±2.14
观察组(n=50)	3.10±0.70	2.85±0.61	3.20±1.05	6.12±1.31
t	8.124	14.013	9.670	5.805
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 肺功能指标变化

分组	FEV1(L)		FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=50)	0.72±0.07	0.75±0.1a	1.35±0.17	1.61±0.19a	42.48±6.28	51.73±5.42a
观察组(n=50)	0.73±0.08	0.81±0.11a	1.36±0.16	1.83±0.24a	43.36±6.31	57.81±5.19a
t值	0.624	0.001	0.296	6.528	0.860	5.945
P值	0.532	<3.749	0.766	<0.001	0.390	<0.001

注：a表示与治疗前相比P<0.05。

表3 两组患者炎症因子与SIRI比较

分组	IL-6		TNF-α		SIRI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=50)	174.51±12.77	115.57±11.75a	164.22±12.18	95.40±9.55a	1.84±0.35	0.75±0.25a
观察组(n=50)	172.62±10.77	104.46±13.81a	162.35±10.70	80.74±8.66a	1.82±0.48	0.56±0.18a
t值	0.766	4.506	0.847	3.585	0.298	2.839
P值	0.444	<0.001	0.192	<0.001	0.765	0.005

注：a表示与治疗前相比P<0.05。

表4

分组	对照组(n=50)	观察组(n=50)	χ^2 值	P值
显效	18	29		
有效	22	18		
无效	10	3		
总有效率	40(80.00%)	47(94.00%)	4.332	0.037

表5 并发症统计

不良反应	对照组(n=50)	观察组(n=50)	χ^2	P
震颤	2	1		
口干	1	3		
心律不齐	1	4		
喉部刺激	2	3		
声嘶	0	1		
皮疹	4	2		
头晕目眩	3	1		
总发生率	13	15	0.198	0.656

3 讨论

COPD的急性恶化,表现为需要进一步治疗的呼吸道症状严重加剧,这种情况通常每年发生0.5-3.5次。布地奈德雾化疗法被认为可以应用于处理COPD急性恶化^[10]。肺功能是衡量肺的整体健康状态和功能的重要参数,这在所有哮喘患者中都是常规的评估项目。本研究的结果也表明,接受布地奈德治疗的患者,其肺功能改善更为明显。这可能归因于类固醇类药物布地奈德能够减轻气道炎症并控制相关介质,从而改善哮喘症状,促使肺功能得以改善,入院次数减少,生活质量提高。研究表明^[11],类固醇和抗胆碱能药物的联合使用可以改善COPD患者的肺功能。另有研究指出^[12],类固醇的使用可以降低COPD严重程度多达25%,有效治疗COPD的急性恶化,并增加用力呼气量。以上证据均表明,添加布地奈德的治疗策略可以有效改善肺功能。

IL-6是一种由I型干扰素(IFN)激活的细胞因子,由IL-6基因编码,并由T细胞和巨噬细胞分泌^[13]。IL-6在人体中扮演多种角色,对于许多病理和生理活动(例如急性炎症反应,自身免疫性疾病和肿瘤形成)具有重要影响^[14]。炎症对机体的影响是复杂而广泛的,其中一个重要的影响就是刺激IL-6的表达,从而导致其增加。另外,作为一种多功能的细胞因子,TNF- α 具有介导和诱导其他细胞因子表达的能力,发挥着重要作用。因此,IL-6和TNF- α 在维持生理稳态和调控疾病发病机制中都扮演着关键角色,对机体的生理和疾病过程具有重要意义^[15]。SIRI是一种以血液为基础的生物标志物,研究发现^[16]SIRI评分越高,表明全身免疫-炎症反应越明显。IL-6,TNF- α 和SIRI可以被用作与慢性炎症疾病相关的生物标志物。本研究结果表明,布地奈德的使用能够有效地抑制炎症反应。这可能是由于布地奈德是一种非卤代糖皮质激素,可以减少血管通透性、抑制粘液分泌、减轻水肿和痉挛,同时改善肺部通气情况。当通过雾化吸入后,布地奈德会扩散至整个肺部,并且具有高的肺部沉积率。布地奈德雾化剂有持久的作用,对局部炎症有良好的效果。在机制上,糖皮质激素(无论口服还是吸入)都能够抑制炎症基因的转录,同时调节免疫功能,抑制肺泡巨噬细胞和气道上皮细胞释放细胞因子。这都表明,布地奈德可以有效抑制炎症因子的水平,从而改善肺部功能。

除了这些,布地奈德的添加使用还有效缩短了患者临床症状改善的时间,不会增加患者不良反应的发生。研究表明,吸入布地奈德的药代动力学特性使其在水溶性和亲脂性之间取得了平衡,从而展现出快速和高效的气道功效^[17]。一旦被呼吸道和肺组织吸收,适度的亲脂性有助于缩短全身暴露时间,同时细胞内酯化的特性能够在气道组织内实现缓释,提高治疗的气道选择性,降低患者不良事件的风险。综上所述,对于COPD急性期患者,使用布地奈德和异丙托溴铵的治疗是安全而有效的。

在本研究中,我们也注意到一些局限性,比如我们没有对患者的预后进行分析,也未能详细解释布地奈德与异丙托溴铵联合使用的具机制。我们将继续进行研究并更新这些信息。

综上所述,布地奈德联合异丙托溴铵可以有效地改善COPD急性期患者的肺功能,同时也能抑制炎症因子的水平。

参考文献

[1] 王敏,张茜,徐桂铃,等.健康人群和慢性阻塞性肺疾病患者的血清维生素D与嗜酸性粒细胞计数的关系[J/OL].南方医科大学学报,2023,6:1-6.
[2] 刘湘陵,陈琼.异丙托溴铵结合无创呼吸机治疗COPD合并呼吸衰竭的临床疗效[J].临床合理用药,2023,16(15):8-11.
[3] 韩春杰.COPD合并慢性肺源性心脏病患者临床特点及MSCT影像诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(11):58-60.
[4] 彭琴,高伟良,周海燕.NLR、脂联素、IL-6与慢性阻塞性肺疾病患者严重程度及肺功能的相关性[J].实用预防医学,2023,30(5):600-603.
[5] 单世民.NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗COPD急性加重患者对其动脉血气指标的影响[J].罕少疾病杂志,2021,28(1):19-20.
[6] 吕心声,陈思思.雾化吸入布地奈德混悬液与特布他林及异丙托溴铵对小儿肺炎的治疗效果分析[J].婚育与健康,2023,29(7):121-123.
[7] 陈平兰.布地奈德混悬液联合异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿支气管炎临床疗效与安全性研究[J].医学信息,2023,36(8):147-150.
[8] 岳清,焦传磊,丁雄,等.新型系统免疫炎症指数SII和SIRI与相关疾病关系的研究进展[J].现代养生,2022,22(23):1997-2001.
[9] 李正欢,张晓云,陈杨,等.2020年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD诊断、治疗与预防全球策略》指南解读(一)——稳定期药物管理[J].中国全科医学,2021,24(08):923-929.
[10] 邹殿俊,纪蒙蒙,朱晓龙,等.CT定量测量与CR在COPD急性加重期患者肺功能的不同价值对比[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(12):50-52,74.
[11] 鄢贵君,林忠.布地奈德吸入治疗COPD并发支气管扩张症的临床疗效[J].中国卫生标准管理,2022,13(21):137-140.
[12] 马俊彦,魏永梅,王登本,等.茚达特罗/格隆溴铵和长效 β_2 受体激动剂/长效M受体阻滞剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期有效性及不良反应发生Meta分析[J].陕西医学杂志,2021,50(10):1309-1313,1321.
[13] 马祥兵,龙超,郭健.老年COPD合并RF患者血清CysC、IL-6、ACTA水平变化及与病情急性发作和预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):531-535.
[14] 王瑾瑛,陈辉,耿芳,等.COPD伴肺动脉高压患者血清HMGB1、TNF- α 与病情、肺功能的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(4):618-621.
[15] 唐惠仙.术前外周血SIRI、ALRI、N γ LR对TACE联合MWA治疗原发性肝癌患者预后影响的多因素分析[D].右江民族医学院,2022.
[16] 周志杰.噻托溴铵联合糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果及肺功能的影响[J].罕少疾病杂志,2020,27(4):28-30,87.
[17] 黄劲,吴聪,莫颖.特布他林联合布地奈德治疗COPD患者的临床效果及对其肺功能及炎症指标的影响[J].临床医学工程,2023,30(5):627-628.

(收稿日期:2023-06-25)
(校对编辑:孙晓晴)