

特布他林联合布地奈德雾化吸入对AECOPD患者外周血单核细胞PD-1、PD-L1及炎症因子的影响

傅俊凯 何小花 朱庆华

[摘要] **目的** 探讨特布他林联合布地奈德雾化吸入对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者外周血单核细胞程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡受体-配体1(PD-L1)及血清炎症因子的影响。**方法** 选取80例AECOPD患者,随机分为两组,各40例。对照组给予常规药物治疗,试验组在对照组基础上加用特布他林联合布地奈德雾化治疗。比较两组治疗有效率,治疗前后动脉血气功能指标、肺功能指标、外周血PD-1、PD-L1及血清炎症因子水平,不良反应情况。**结果** 治疗后,试验组的治疗有效率为90.00%高于对照组70.00%($\chi^2=5.00, P<0.05$)。治疗7d后,试验组pH值、血氧分压(PaO₂)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV1)、FEV1/FVC明显高于对照组,二氧化碳分压(PaCO₂)水平低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.73、2.65、5.20、6.82、5.97、-2.80, P 均<0.05)。治疗7d后,试验组血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C-反应蛋白(CRP)以及外周血PD-1、PD-L1水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=7.63、13.74、7.94、11.13、6.20, P 均<0.05)。两组不良反应率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.56, P>0.05$)。**结论** 特布他林联合布地奈德雾化吸入用于治疗AECOPD的效果显著,明显改善患者肺功能和动脉血气功能指标,降低PD-1、PD-L1及炎症因子的表达,安全性较高。**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 特布他林; 布地奈德; 细胞程序性死亡受体-1; 炎症因子

Effects of terbutaline combined with budesonide inhalation on PD-1,PD-L1 in peripheral blood monocytes and serum inflammatory factors in AECOPD patients FU Junkai, HE Xiaohua, ZHU Qinghua. Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effects of terbutaline combined with budesonide inhalation on programmed cell death 1(PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) in peripheral blood monocytes and serum inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 80 AECOPD patients were divided into control group and experimental group by random number table method, 40 cases in each group. The control group received routine treatment, the experimental group received terbutaline combined with budesonide for aerosol inhalation on basis of control group. The efficiency of treatment, arterial blood gas function and pulmonary function parameters, levels of PD-1, PD-L1 in peripheral blood and serum inflammatory factors, and adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the efficiency of experimental group was higher than that of control group (90.00% vs 70.00%) ($\chi^2=5.00, P<0.05$). After 7d of treatment, pH value, partial pressure of blood oxygen (PaO₂), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1) and FEV1/FVC in experimental group were significantly higher than those in control group, while partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) was lower than that in control group ($t=2.73, 2.65, 5.20, 6.82, 5.97, -2.80, P<0.05$). After 7d of treatment, levels of serum interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), PD-1 and PD-L1 in peripheral blood in experimental group were significantly lower than those in control group ($t=7.63, 13.74, 7.94, 11.13, 6.20, P<0.05$). There was no difference in adverse reaction rate between the two groups ($\chi^2=0.56, P>0.05$). **Conclusion**

The curative effect of terbutaline combined with budesonide inhalation is significant on AECOPD, which can significantly improve pulmonary function and arterial blood gas function indexes, reduces the

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.008

作者单位: 322000 浙江义乌, 义乌市中心医院呼吸内科

expression of PD-1, PD-L1 and inflammatory factors, with relatively higher safety.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; terbutaline; budesonide; programmed cell death-ligand 1; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸科的常见疾病,患者主诉呼吸困难、循环系统障碍等,一般认为与吸烟、呼吸道感染等因素相关^[1,2],早期以气道慢性炎症为主,随着病情加重,急性加重期慢性阻塞性肺疾病(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者会出现气短、咳痰、痰量增多、喘息加重、发热等症状,严重者还能进展为心力衰竭,严重威胁患者生命^[3,4]。AECOPD患者常用雾化吸入治疗,使药物与气道上皮细胞充分接触提高药物治疗效果;布地奈德是一种糖皮质激素,主要作用是减轻炎症反应;特布他林为 β_2 受体激动剂,可以减轻患者憋喘症状^[5-7]。本次研究利用特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗AECOPD患者,取得了一定成效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2019年5月在义乌市中心医院呼吸内科就诊的80例AECOPD患者,其中男性51例、女性29例;年龄(57.64±7.01)岁;体重指数(22.08±1.66)kg/m², COPD病程(5.00±2.13)年。纳入标准为:①均符合《COPD诊治指南》^[8]中诊断标准;②处于急性加重期;③无听力障碍、交流障碍。本次研究经医院伦理委员会通过,患者及家属知情同意。排除标准为:①急性心肌梗死、严重心力衰竭;②合并严重肝肾等主要脏器功能障碍;③对本次研究用药过敏;④合并癫痫、脑出血等脑血管疾病;⑤合并严重电解质紊乱。采用随机数字表法分为试验组和对照组各40例。两组患者性别、年龄、体重指数、COPD病程见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组AECOPD患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	体重指数 /kg/m ²	COPD病程 /年
试验组	40	25/15	58.15±6.16	22.17±1.53	5.17±1.84
对照组	40	26/14	57.13±6.97	21.98±1.61	4.83±1.98

1.2 方法 对照组患者卧床休养,给予吸氧,抗感染、解痉、祛痰平喘、加强营养支持并维持水、电解质和酸碱平衡等常规治疗。试验组在对照组治疗

措施基础上予以布地奈德(由Astia Zeneca Pty Ltd生产)2 mg,特布他林(由Astra Zeneca AB生产)10 mg,将两种药物与2 ml 0.9%氯化钠注射液混匀后加入雾化器,给予雾化吸入治疗,每天2次。两组患者均连续治疗7 d。

1.3 疗效评价标准 治愈:治疗后患者的临床症状基本消失,例如憋喘、气促、发热等,肺功能指标显著改善;有效:治疗后患者临床症状减轻,但仍需维持治疗;无效:治疗后患者的临床表现无改善甚至加重^[9]。

总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 观察指标 ①两组治疗有效率;②两组治疗前、治疗7 d后动脉血气功能指标变化,包括pH值、血氧分压(partial pressure of blood oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂);③两组治疗前、治疗7 d后肺能指标变化,包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)、FEV1/FVC三项指标;④两组治疗前、治疗7 d后外周血单核细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平;⑤两组不良反应:观察患者治疗7 d内发生皮疹、发热、胃肠胀气、口腔不适等不良反应情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差(\bar{x} ± s)表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。设 P <0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗有效率比较见表2

表2 两组治疗有效率比较

组别	n	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/例(%)
试验组	40	16	20	4	36(90.00)*
对照组	40	10	18	12	28(70.00)

注:*:与对照组比较, P <0.05。

由表2可见,试验组的治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.00, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后动脉血气功能指标变化见表3

表3 两组治疗前后动脉血气功能指标变化

组别	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	pH
试验组 治疗前	52.64 ± 11.65	69.81 ± 10.09	7.29 ± 0.64
治疗7 d后	80.79 ± 9.37*	48.73 ± 7.16*	7.72 ± 0.75*
对照组 治疗前	53.10 ± 10.62	68.84 ± 12.08	7.28 ± 0.83
治疗7 d后	75.38 ± 8.32	53.29 ± 8.18	7.28 ± 0.65

注: *:与对照组治疗7 d后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗前,两组患者的pH值、PaO₂、PaCO₂水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.19、0.39、0.06, P 均 >0.05);治疗7 d后,试验组pH值、PaO₂水平明显高于对照组,PaCO₂水平低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.73、2.65、-2.80, P 均 <0.05)。

2.3 两组治疗前后肺功能指标变化见表4

表4 两组治疗前后肺功能指标变化

组别	FVC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%
试验组 治疗前	67.14 ± 5.15	58.81 ± 5.19	52.31 ± 4.63
治疗7 d后	82.09 ± 7.17*	81.63 ± 5.16*	67.81 ± 6.17*
对照组 治疗前	66.90 ± 5.72	59.54 ± 5.24	51.24 ± 4.58
治疗7 d后	74.28 ± 6.22	73.43 ± 5.58	59.57 ± 6.18

注: *:与对照组治疗7 d后比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,治疗前,两组患者FVC、FEV1、FEV1/FVC水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.20、0.63、1.04, P 均 >0.05);治疗7 d后,试验组FVC、FEV1、FEV1/FVC水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.20、6.82、5.97, P 均 <0.05)。

2.4 两组治疗前后外周血PD-1、PD-L1、炎症因子水平比较见表5

表5 两组治疗前后外周血PD-1、PD-L1、炎症因子水平比较

组别	IL-6/ng/L	CRP/mg/L	TNF- α /ng/L	PD-1/%	PD-L1/%
试验组 治疗前	4.61 ± 0.37	51.30 ± 6.45	33.68 ± 7.22	57.38 ± 5.62	43.79 ± 6.37
治疗7 d后	2.79 ± 0.37*	8.31 ± 1.63*	21.72 ± 2.34*	38.34 ± 3.22*	26.81 ± 2.09*
对照组 治疗前	4.59 ± 0.35	52.29 ± 7.37	34.39 ± 8.21	56.74 ± 5.34	44.28 ± 5.32
治疗7 d后	3.38 ± 0.32	13.24 ± 1.58	26.86 ± 3.36	46.45 ± 3.30	29.84 ± 2.28

注: *:与对照组治疗7 d后比较, $P < 0.05$ 。

由表5可见,治疗前,两组患者血清IL-6、CRP、TNF- α 以及外周血PD-1、PD-L1水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.25、0.64、0.41、0.52、0.37, P 均 >0.05);治疗7 d后,试验组血清IL-6、CRP、TNF- α 以及外周血PD-1、PD-L1水平明显低于对照组(t 分别=7.63、13.74、7.94、11.13、6.20, P 均 <0.05)。

2.5 两组不良反应比较 治疗后,试验组出现1例皮疹、1例发热、2例肠胃胀气、1例口腔不适;对照组出现2例发热和1例口腔不适。试验组不良反应率为12.50%(4/40),对照组为7.50%(3/40),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.56, P > 0.05$)。

3 讨论

COPD多发于中老年人,随着我国社会老龄化程度加深,COPD发病率逐年上升,当该病发展至急性期时,会诱发呼吸衰竭等严重的并发症,威胁患者生命^[10]。因此,探讨AECOPD的治疗方式对降低该病的死亡率具有积极意义。

目前,糖皮质激素是常用的AECOPD治疗药物,布地奈德在抑制炎症细胞增殖、炎症介质释放

方面效果较好,除此之外,还能通过降低毛细血管的通透性,消除水肿,达到气管解痉的作用^[11]。布地奈德雾化治疗在AECOPD患者中的应用较为广泛,如蔡昕姝等^[12]研究指出布地奈德联合支气管舒张剂可以显著改善AECOPD患者的肺功能。特布他林作为 β_2 受体激动剂,可以激活呼吸道平滑肌表面的 β_2 受体,促进平滑肌舒张,可以缓解患者咳嗽、气促等临床症状;另外,特布他林可以快速清理气道内黏液及分泌物,干扰炎性介质的释放^[13]。卞庆平等^[14]的研究显示将布地奈德、特布他林联合应用在AECOPD患者的治疗中,发现可以提高治疗有效率,降低降钙素原、IL-6、干扰素- γ 的表达。

本次研究结果显示,特布他林联合布地奈德雾化吸入对AECOPD的治疗有效率高于常规内科治疗,PaO₂、FVC、FEV1、FEV1/FVC明显高于常规内科治疗的患者,PaCO₂水平低于常规内科治疗的患者(P 均 <0.05),说明特布他林联合布地奈德雾化吸入可以改善AECOPD患者血气功能指标、肺功能指标,同时提高临床疗效,推测原因是特布他林、布

地奈德二者经雾化吸入后,在患者体内发挥抗炎、解痉、舒张支气管的协同作用,改善了患者呼吸受限的情况,治疗效果更佳。AECOPD的发生与肺部炎性反应密不可分,气道感染会刺激炎症细胞分泌IL-6、CRP、TNF- α 等炎症介质,引发肺间质水肿,进一步破坏肺部结构^[15]。本次研究中经特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗后,AECOPD患者的血清IL-6、CRP、TNF- α 水平低于常规内科治疗的患者(P 均 <0.05),说明特布他林、布地奈德雾化治疗对AECOPD体内的炎症反应的抑制效果优于常规治疗,推测原因与特布他林对气道黏液的清理作用有关。PD-1、PD-L1与机体的免疫状态相关,PD-1可以刺激效应T细胞负向调控,在持续免疫应答中会出现高表达,通过与PD-L1结合,抑制外周组织持续进行免疫反应,防止自身组织受到进攻^[16]。代岩等^[17]的研究采用特布他林联合布地奈德治疗AECOPD,发现患者外周血PD-1、PD-L1出现降低,提示患者体内炎症因子的表达下调也会影响PD-1、PD-L1的表达。本次研究结果显示,特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗7 d后的AECOPD患者外周血PD-1、PD-L1水平低于常规内科治疗患者,推测是因为联合用药可以改善血清炎症因子的水平,调节机体免疫状态,进而阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用,阻止病情进一步进展。本次研究结果还显示,治疗后两组不良反应率无明显差异($P > 0.05$),说明了联合用药对患者造成的不良反应少,是一种较安全的治疗手段。

综上所述,特布他林联合布地奈德雾化吸入可以提高AECOPD患者治疗有效率,改善患者血气功能指标和肺功能指标,降低体内炎症因子及PD-1、PD-L1水平,是一种安全有效的治疗方式。

参考文献

- Andreas K, Tobias F, Nicole L, et al. Genome-wide MicroRNA expression profiles in COPD: Early predictors for cancer development[J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2018, 16(3): 162-171.
- Tian Y, Xiang X, Juan J, et al. Short-term effects of ambient fine particulate matter pollution on hospital visits for chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, China[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1): 21-26.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1076-1084.
- 徐时方, 林祥, 蔡冠. 补中益气汤对中重度AECOPD并发呼吸衰竭气管插管患者的临床价值[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(5): 683-684.
- Jakobsson KF, Laura AH, Hanna N, et al. Altered deposition of inhaled nanoparticles in subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Bmc Pulm Med*, 2018, 18(1): 129-134.
- 赵润杨, 孟泳, 王东, 等. 补肺活血胶囊联合布地奈德对AECOPD合并肺部感染的治疗效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9): 1345-1349.
- 邱鸣磊, 任登华, 李杰. 特布他林与布地奈德压缩雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果[J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(6): 328-330, 371.
- 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)[S]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17.
- 邢振川, 郭华征, 高芸菲. 硫酸特布他林联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗慢阻肺急性加重期的疗效及对血清PCT、IL-6、IFN- γ 水平变化的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(10): 20-21.
- Park SK. Trajectories of change in cognitive function in people with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27(7-8): 1529-1542.
- 刘晓冬, 胡克. 特布他林联合糖皮质激素与谷胱甘肽治疗慢阻肺急性加重期的疗效及对患者炎症因子水平的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(1): 71-75.
- 蔡昕姝, 薛运昕, 谭明旗. 布地奈德及特布他林联合噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(6): 1218-1220.
- 马红萍, 杨晶, 孙黎明, 等. 特布他林联合N-乙酰半胱氨酸治疗AECOPD的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(3): 448-452.
- 卞庆平, 李士荣, 崔立慧. 硫酸特布他林联合布地奈德混悬液雾化吸入在AECOPD治疗中的应用效果及对血清炎症因子水平的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(10): 86-87.
- 胡蝶, 陈凤玲, 李文军. AECOPD患者营养状况、氧化应激水平及与肺功能的相关性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(5): 69-72.
- 童慧, 王迎难. PD-1/PD-L1轴与慢性阻塞性肺疾病的免疫病理研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(11): 861-865.
- 代岩, 金博, 姜乐. 糖皮质激素联合特布他林治疗对慢阻肺急性加重期外周血单核细胞PD-1/PD-L1表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(13): 1621-1626.

(收稿日期 2020-08-20)

(本文编辑 蔡华波)