



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.014

· 论著 ·

噻托溴铵联合比索洛尔对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者外周血可溶性髓样细胞触发受体-1 和转化生长因子- β 的影响

崔婷 郭宝红 王昕 温晋青 赵振峰 王玮 马颖 韩霞 王红英

【摘要】 目的 探讨噻托溴铵联合比索洛尔对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者外周血可溶性髓样细胞触发受体(sTREM)-1 和转化生长因子(TGF)- β 的影响。**方法** 2017 年 7 月~2018 年 8 月于我院就诊的老年 COPD 急性加重期患者 103 例,按照随机数字表法将其分为试验组和对照组,每组 53 例,其中试验组患者脱落 1 例,对照组患者脱落 2 例。最后试验组 52 例、对照组 51 例纳入分析。对照组患者给予噻托溴铵粉雾剂每次 18 μg ,每日 1 次雾化吸入。试验组在对照组的基础上给予比索洛尔每次 5 mg,每日 1 次口服。疗程均为 3 个月。观察两组患者症状和体征变化,评估临床疗效并进行比较。比较两组患者治疗前后第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、呼气高峰流量(PEFR)、 FEV_1 /用力呼气容积(FVC)、6 min 步行距离(6MWD)、COPD 评估测试问卷(CAT)评分、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-17、IL-23、TGF- β 、脑钠肽(BNP)及 sTREM-1 水平。根据治疗前血清 BNP 水平将 103 例患者分为 BNP 正常组($\text{BNP} < 100 \text{ pg/ml}$)80 例和 BNP 升高组($\text{BNP} \geq 100 \text{ pg/ml}$)23 例,比较两组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平。**结果** 治疗后试验组有效率(90.38%,47/52)高于对照组(70.59%,36/51),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.480$, $P < 0.001$)。治疗前两组患者各项指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者 FEV_1 、PEFR、 FEV_1 /FVC、6MWD 均高于同组治疗前,CAT 评分、血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平低于同组治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组患者 FEV_1 、PEFR、 FEV_1 /FVC、6MWD 高于对照组,CAT 评分、血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平低于对照组($P < 0.05$)。BNP 升高组和 BNP 正常组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 噻托溴铵联合比索洛尔对老年 COPD 急性加重期患者的疗效较好,能明显改善患者肺功能,增加运动耐力,减轻炎症反应,改善气道重塑,适合在临床中应用。

【关键词】 噻托溴铵; 比索洛尔; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 可溶性髓样细胞触发受体-1; 转化生长因子- β

[中图分类号] R563.3

[文献标识码] A

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流受限为特征的慢性进行性呼吸系统疾病,多发于老年男性患者,与吸烟关系密切,主要临床症状为咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难,少部分患者有喘息和胸闷等症状,急性加重期上訴症状则更加明显,严重影响患者的身体健康和生活质量^[1-2]。COPD 急性加重期的主要治疗原则为抗炎、扩张支气管、吸氧等,其中扩张支气管为主要治疗方法。噻托溴铵是长效抗胆碱能药物,可作用于 M_1 、 M_3 受体而使支气管扩张,是临床治疗 COPD 的常用药

物^[3]。比索洛尔为 β 受体阻滞剂,可作用于 β 受体而发挥扩张血管和支气管的作用,是治疗心血管疾病的主要用药^[4],有研究表明,其也可改善 COPD 患者的临床症状^[5-6]。目前认为 COPD 的发病机制主要与炎症介导相关^[7]。既往研究结果显示,气道、肺实质、肺血管慢性炎症是 COPD 的特征性改变,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-17、IL-23 等炎症因子在 COPD 的进展过程中发挥重要作用,其在 COPD 患者体内的表达水平明显增高^[8-9]。转化生长因子(TGF)- β 是气道重塑相关蛋白,可调节肺部胶原纤维的形成,是 COPD 患者气道重塑的关键因子,在 COPD 急性加重期患者体内的表达水平明显增高。可溶性髓样细胞触

发受体(sTREM)-1 是由多种细胞分泌的生物调节因子,可介导炎症反应,引起肺损伤,加重肺功能恶化,与 COPD 急性加重期病情严重程度密切相关^[10-11]。本研究主要探讨噻托溴铵联合比索洛尔对老年 COPD 急性加重期患者外周血 sTREM-1 和 TGF- β 的影响,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:2017 年 7 月~2018 年 8 月于我院就诊的老年 COPD 急性加重期患者 106 例,按照随机数字表法将其分为试验组和对照组,每组 53 例,其中试验组患者脱落 1 例,对照组患者脱落 2 例。最后试验组 52 例、对照组 51 例纳入分析。纳入标准:(1)参考《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南》^[12]中对 COPD 急性加重期的诊断标准,即第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/(FVC) < 70%, FEV_1 占预测值的百分比($FEV_1\%$ pred) < 65%,支气管舒张试验阴性;(2)病程 ≥ 2 年;(3)近 1 个月未接受相关治疗。排除标准:(1)年龄 < 60 岁;(2)需要辅助通气等治疗;(3)对本研究药物过敏;(4)既往有肺部手术史;(5)合并肝、肾等重要脏器官严重病变。两组性别、年龄、BMI、吸烟患者比例及心率、病程比较差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:两组患者均给予祛痰、止咳、抗生素等治疗。对照组患者给予噻托溴铵粉雾剂每次 18 μ g,每日 1 次雾化吸入。试验组在对照组的基础上给予比索洛尔每次 5 mg,每日 1 次口服。疗程均为 3 个月。

(2)疗效评估:参照《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南》^[12]评估疗效。临床控制:临床主要症状消失;显效:临床主要症状改善,咳嗽咳痰症状明显缓解,肺部啰音明显减少;有效:症状好转,肺部啰音减少;无效:未达上述标准。有效率(%) = (有效例数 + 显效例数 + 临床控制例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

(3)肺功能、运动耐力、病情变化指标检测:分别于治疗前后采用肺功能检测仪检测患者肺功能指标,包括 FEV_1 、呼气高峰流量(PEFR)、 FEV_1 /用力呼气容

积(FVC)。按照参考文献[13]中的方法测量治疗前后患者 6 min 步行距离(6MWD)以评估运动耐力。采用 COPD 评估测试问卷(CAT)^[14]评估患者病情变化,总分为 40 分。

(4)血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 、sTREM-1 及脑钠肽(BNP)水平检测:分别于治疗前后采集患者空腹外周静脉血 10 ml,以 4 000 r/min 的速度离心 10 min 后静置取上清液备用,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 、sTREM-1 及 BNP 水平,试剂盒购于美国 RD 公司,所有操作严格按照说明书执行。根据治疗前血清 BNP 水平将 103 例患者分为 BNP 正常组(BNP < 100 pg/ml)80 例和 BNP 升高组(BNP ≥ 100 pg/ml)23 例。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用配对 t 检验或独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者疗效比较:治疗后试验组有效率(90.38%,47/52)高于对照组(70.59%,36/51),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.480, P < 0.001$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效比较(例)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
试验组	52	24	13	10	5
对照组	51	10	15	11	15

2. 两组患者治疗前后肺功能、运动耐力及 CAT 评分比较:治疗前两组患者 FEV_1 、PEFR、 FEV_1 /FVC、6MWD 及 CAT 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者 FEV_1 、PEFR、 FEV_1 /FVC、6MWD 均高于同组治疗前,CAT 评分均低于同组治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组患者 FEV_1 、PEFR、 FEV_1 /FVC、6MWD 均高于对照组,CAT 评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

3. 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平比较:治疗前两组患者血清

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟[例,(%)]	心率(次/分)	病程(年)
试验组	52	28/24	68.31 \pm 3.44	23.89 \pm 1.31	21(40.4)	100.68 \pm 2.47	5.38 \pm 0.46
对照组	51	30/21	69.02 \pm 3.05	24.12 \pm 1.45	20(39.2)	101.24 \pm 3.17	5.25 \pm 0.57
χ^2/t 值		0.260	1.108	0.845	< 0.001	1.001	1.272
P 值		0.611	0.271	0.400	0.959	0.319	0.205

表 3 两组患者治疗前后肺功能、运动耐力及 CAT 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	FEV ₁ (L)	PEFR(L/min)	FEV ₁ /FVC(%)	6MWD(m)	CAT 评分(分)
试验组	治疗前	52	1.25 ± 0.14	163.87 ± 12.61	45.65 ± 3.63	256.31 ± 16.77	15.26 ± 1.21
	治疗后	52	1.94 ± 0.57 ^{ab}	381.63 ± 13.96 ^{ab}	75.46 ± 4.84 ^{ab}	381.55 ± 15.72 ^{ab}	6.53 ± 0.47 ^{ab}
对照组	治疗前	51	1.23 ± 0.11	164.52 ± 13.72	46.31 ± 4.06	258.68 ± 17.64	15.53 ± 1.34
	治疗后	51	1.67 ± 0.41 ^a	304.77 ± 14.63 ^a	60.49 ± 5.12 ^a	300.31 ± 16.79 ^a	9.57 ± 0.42 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	hs-CRP(mg/L)	IL-17(ng/L)	IL-23(ng/L)	TGF-β(μg/ml)	sTREM-1(pg/ml)
试验组	治疗前	52	15.33 ± 1.41	91.47 ± 7.74	84.58 ± 6.81	98.51 ± 4.66	134.92 ± 10.74
	治疗后	52	5.93 ± 1.63 ^{ab}	36.86 ± 5.42 ^{ab}	21.87 ± 3.65 ^{ab}	57.53 ± 5.51 ^{ab}	61.54 ± 6.31 ^{ab}
对照组	治疗前	51	15.67 ± 1.58	90.94 ± 8.03	84.11 ± 7.03	98.89 ± 5.04	135.54 ± 11.21
	治疗后	51	9.37 ± 1.44 ^a	58.47 ± 6.53 ^a	45.46 ± 4.15 ^a	69.59 ± 6.76 ^a	87.68 ± 5.83 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平均低于同组治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-23、TGF- β 及 sTREM-1 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

4. BNP 升高组和 BNP 正常组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平比较:BNP 升高组和 BNP 正常组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 BNP 升高组和 BNP 正常组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TGF- β (μ g/ml)	sTREM-1 (pg/ml)
BNP 正常组	80	98.59 ± 5.07	135.32 ± 11.29
BNP 升高组	23	98.19 ± 4.91	133.34 ± 10.17
t 值		0.352	0.795
P 值		0.725	0.428

讨 论

COPD 以持续性不可逆性气流受限为主要特征,是老年患者的常见慢性疾病之一,也是导致呼吸衰竭的主要原因,近年来,由于空气污染和人口老龄化的加重,COPD 的发病率和死亡率也越来越高^[15]。COPD 急性加重时,患者呼吸道痉挛,易导致呼吸困难,危及生命,因此,目前普遍认为扩张气管、缓解痉挛是 COPD 急性加重期时最主要的治疗措施^[15-16]。雾化吸入噻托溴铵气雾剂是目前临床常用的缓解症状方法,但随着临床应用的增多和病程的延长,部分患者对噻托溴铵的耐药性逐渐增大,临床疗效逐渐变差^[17]。临床研究表明,比索洛尔不仅有一定的支气管扩张作用,而且可减少心肌耗氧量,从而改善患者呼吸困难等症^[18-19]。

低氧血症和高碳酸血症可使 COPD 急性加重期患者交感神经兴奋,引起心率加快,心肌耗氧量增加,进而加重呼吸困难^[20]。比索洛尔属于 β 受体阻滞剂,可作用于心肌和气管,主要作用于心脏,减慢心率,明显减少心肌耗氧量;噻托溴铵属于胆碱类受体阻滞剂,可选择性作用于支气管上的 M 型受体,舒张气道,减少气道腺体分泌,二者联合应用可明显减轻 COPD 急性加重期患者的临床症状,改善其肺功能^[21]。本研究结果显示,联合治疗的有效率高于单纯使用噻托溴铵粉雾剂。治疗后两组患者 FEV₁、PEFR、FEV₁/FVC、6MWD 均高于同组治疗前,CAT 评分均低于同组治疗前,且治疗后试验组患者 FEV₁、PEFR、FEV₁/FVC、6MWD 均高于对照组,CAT 评分低于对照组。以上结果证实噻托溴铵联合比索洛尔对老年 COPD 急性加重期的疗效更好,同时能明显改善患者的肺功能,增加运动耐力,减轻病情。治疗后两组患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-23 水平均低于同组治疗前,且治疗后试验组患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-23 水平均低于对照组。hs-CRP 是反映炎症和感染的主要指标,IL-17 和 IL-23 是参与肺部炎症反应的主要炎症因子。COPD 患者肺部长期低氧和高碳酸血症刺激使气道、肺血管、肺泡等长期处于慢性炎症状态,COPD 急性发作时,IL-23 水平迅速升高,激活 IL-23、IL-17 等炎症因子和各种炎症细胞,趋化中性粒细胞游离于气道,加重炎症反应。比索洛尔可通过改善患者低氧血症对气道的损伤和刺激作用,从而减轻炎症反应^[22],因此试验组患者炎症因子改善更加明显。

sTREM-1 是炎症相关性免疫球蛋白,可表达于炎症细胞,也可表达于呼吸道上皮细胞和肺泡巨噬细胞,是新发现的炎症相关的早期标志物。越来越多的研究认为 sTREM-1 与呼吸系统疾病具有相关性,在 COPD 急性加重期患者体内明显升高,且与肺功能呈正相关,

可作为 COPD 急性加重的标志物^[23]。sTREM-1 作为重要的呼吸道炎性因子,参与 COPD 的发生发展过程,sTREM-1 可调控肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-6 等炎症因子的表达,减轻炎症因子对肺脏及全身各组织的伤害,从而改善患者临床症状^[24]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 sTREM-1 水平均低于同组治疗前,且治疗后试验组低于对照组,与既往研究结果一致^[25]。TGF- β 是炎症细胞分泌的调节因子,在 COPD 患者体内不仅具有放大炎症反应的作用,而且是参与气道重塑的关键因子^[10]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清 TGF- β 水平均低于同组治疗前,且治疗后试验组低于对照组。樊晓曦^[26] 研究发现,COPD 患者血清 TGF- β 水平增高,且在肺阻塞程度越大,其水平越高,TGF- β 一方面参与级联炎症反应过程,放大炎症反应,另一方面可通过刺激成纤维细胞转化为纤维细胞,分泌胶原纤维,促进胶原增生,并抑制胶原纤维降解,使胶原纤维沉积于气道,参与气道重塑的过程。我们推测比索洛尔可能通过抑制胶原纤维的沉积,从而改善患者气道重塑,但还需要进一步研究验证。同时本研究中 23 例患者治疗前血清 BNP 水平升高,即存在心功能障碍,但 BNP 升高组和 BNP 正常组患者治疗前血清 TGF- β 、sTREM-1 水平比较差异均无统计学意义,排除了 BNP 升高对血清 TGF- β 、sTREM-1 水平的影响。

综上所述,噻托溴铵联合比索洛尔对老年 COPD 急性加重期患者的疗效较好,能明显改善其肺功能,增加运动耐力,减轻炎症反应,改善患者气道重塑,适合在临床中应用。

参 考 文 献

- [1] 黄怀焕,林坚耿,伍胜孟.慢阻肺急性加重期患者预后的影响因素分析[J].临床肺科杂志,2016,21(1):104-107.
- [2] 李晓晨,刘先胜.慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症 12 例临床分析[J].临床内科杂志,2020,37(1):56-58.
- [3] 蔡仁萍,潘倩倩,吕红霞,等.支气管扩张症合并不可逆气流阻塞患者的临床特征[J].临床内科杂志,2019,36(10):700-703.
- [4] 王琳,许绍信,刘志红.比索洛尔对高血压伴心绞痛患者心肌功能及血管内皮功能的影响[J].中国医药,2019,14(9):1314-1316.
- [5] 胡新.比索洛尔对慢性阻塞性肺病患者肺功能及相关炎症介质表达的影响[J].医学综述,2016,22(3):563-565.
- [6] 郁震,曹娟,王红梅,等.噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对慢阻肺急性加重期患者免疫功能的影响[J].临床肺科杂志,2016,21(5):795-798.

- [7] 张超凡,杜春华,李娜,等.IL-21 与 COPD 发病机制的研究进展[J].国际呼吸杂志,2017,37(19):1503-1506.
- [8] 黄振杰,曾彤华,蔡文华,等.慢阻肺患者血清白介素-17、白介素-23 及和肽素的变化及意义[J].临床肺科杂志,2016,21(2):203-205,209.
- [9] 杨凌婧.稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J].临床肺科杂志,2016,21(3):481-484.
- [10] 李泽伦,许浦生,崔志新,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-10、TGF- β_1 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 CAT 评分的相关性分析[J].临床肺科杂志,2017,22(9):1577-1580.
- [11] 廖茜.TNF- α 、sTREM-1、IL-6、PCT 在慢性阻塞性肺疾病伴肺炎诊断中的应用[J].临床肺科杂志,2015,20(3):530-532,535.
- [12] 中华中医药学会.慢性阻塞性肺疾病诊疗指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(12):115-116.
- [13] Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects[J].Eur Resp J,2010,14(2):270-274.
- [14] 杨建民,郑喜文,陈雪,等.CAT、mMRC 评分在评估 COPD 患者分组中的差异性研究[J].中华全科医学,2017,15(7):1181-1184.
- [15] 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].中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):255-264.
- [16] 迟春花.慢性阻塞性肺疾病急性加重的风险识别和管理新进展[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(1):66-70.
- [17] 李崇文,陈俊琦,王锦鸿,等.噻托溴铵联合福莫特罗布地奈得吸入对 COPD 患者血清炎症因子及肺功能的影响[J].中国实验诊断学,2017,21(2):214-217.
- [18] Vlahos R, Bozinovski S. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD[J].Clin Sci,2014,126(4):253-265.
- [19] Ahmadiabbari S, Kaptoge S, Luben RN, et al. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study[J].Am J Epidemiol,2014,179(1):48-56.
- [20] Vestbo J, Agustí A, Wouters EF, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team[J].Am J Resp Crit Care Med,2014,189(9):1022-1030.
- [21] 宋本艳,胡强,任世友,等.舒血宁注射液联合布地耐德对 COPD 急性加重期患者血清 MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- α 及肺功能的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(21):4163-4167.
- [22] 唐彪,傅慎文,金强松.螺内酯联合比索洛尔治疗充血性心力衰竭的临床疗效及对患者左心室重构和血清半乳糖凝集素-3、NT-proBNP、Hey 水平的影响[J].中国药物与临床,2020,20(2):222-225.
- [23] 韩美玲.可溶性髓样细胞触发受体-1 在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展[J].中国临床新医学,2016,9(11):1042-1045.
- [24] 赵栋梁,黄艳,李风雷,等.清气化痰汤加减治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 MCP-1、sTREM-1 水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2020,15(11):171-175.
- [25] 高春,高丽华,赵军.AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平与炎症反应的关系及对细菌感染的诊断价值[J].国际呼吸杂志,2020,40(19):1503-1509.
- [26] 樊晓曦.老年慢性阻塞性肺疾病患者的血清激活素 A 和转化生长因子 β_1 与肺功能变化的相关性[J].临床和实验医学杂志,2016,15(10):975-977.

(收稿日期:2020-02-22)

(本文编辑:周三凤)