

布地格福联合白葡奈氏菌片维持治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的临床观察[△]

李 强*, 赵凤德#, 王瑞瑞, 张 婷, 王明明(阜阳市第二人民医院呼吸与危重症医学科感染病区, 安徽 阜阳 236015)

中图分类号 R974;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)19-2391-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.12



摘要 目的 考察布地格福联合白葡奈氏菌片维持治疗中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的临床效果。方法 将2021年10月1日至2023年1月31日于我院呼吸与危重症医学科感染病区就诊的122例中重度COPD稳定期患者,按照随机数字表法分为对照组($n=61$)和观察组($n=61$)。对照组患者单用布地格福吸入气雾剂(每次2揿,每日2次),观察组患者在对照组用药的基础上加用白葡奈氏菌片(每次1.2 mg,每日3次),两组疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后的生活质量、运动耐量、肺功能、炎症指标、免疫功能,以及COPD急性发作次数和不良反应发生情况。结果 对照组和观察组分别脱落12、9例患者。治疗后,两组患者的6分钟步行距离均较治疗前显著延长($P<0.05$),COPD评估测试问卷评分、St George's呼吸问卷评分、残气量与肺总量的比值、呼出气一氧化氮浓度、血清C反应蛋白及白细胞介素6水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁与用力肺活量的比值、肺一氧化碳弥散量实测值占预计值的百分比以及FEV₁实测值占预计值的百分比均较治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组上述指标的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后对照组患者的免疫功能指标及观察组患者的血清免疫球蛋白A(IgA)、IgM水平差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的CD3⁺、CD4⁺、B淋巴细胞、自然杀伤细胞的百分比和CD4⁺/CD8⁺以及IgG水平均显著升高($P<0.05$),CD8⁺细胞百分比显著降低($P<0.05$),且观察组的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者在随访期间的COPD急性发作次数和治疗期间的不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 布地格福联合白葡奈氏菌片能有效改善中重度COPD稳定期患者的免疫功能,降低其炎症水平,提升其运动耐量和生活质量,且用药安全性较好。

关键词 布地格福;白葡奈氏菌片;慢性阻塞性肺疾病;生活质量;6分钟步行距离;肺功能;炎症;免疫功能

Clinical observation of Budigafol combined with *Staphylococcus* and *Neisseria* tablets in the maintenance treatment of patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease

LI Qiang, ZHAO Fengde, WANG Ruirui, ZHANG Ting, WANG Mingming (Infectious Diseases Ward, Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Fuyang Second People's Hospital, Anhui Fuyang 236015, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical effect of Budigafol combined with *Staphylococcus* and *neisseria* tablets in maintenance treatment of patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **METHODS** A total of 122 patients with stable moderate to severe COPD who were admitted to the infections diseases ward of the department of respiratory and critical care medicine in our hospital from October 1, 2021 to January 31, 2023 were divided into control group ($n=61$) and observation group ($n=61$) according to the random number table method. Patients in the control group were treated with Budigafol inhalation aerosol alone (2 presses each time, twice a day), and patients in the observation group were treated with *Staphylococcus* and *neisseria* tablets (1.2 mg each time, 3 times a day) on the basis of the control group. The treatment course of both groups was 3 months. The quality of life, exercise tolerance, lung function, inflammatory indexes, immune function, as well as the number of acute attacks of COPD and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **RESULTS** Control group and observation group shed 12 and 9 patients, respectively. After treatment, the 6 minute walking distance of the two groups of patients was significantly prolonged compared with that before treatment ($P<0.05$). The COPD assessment test questionnaire score, St George's respiratory questionnaire score, the ratio of residual volume to total lung capacity, the fractional exhaled nitric oxide, the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 were significantly decreased compared with those before treatment ($P<0.05$). The forced expiratory volume in one second (FEV₁), the ratio of FEV₁ to forced vital capacity, the percentage of the

△基金项目 安徽省临床医学研究转化项目(No.1924223118)

*第一作者 副主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺病诊疗。

E-mail:13956685295@163.com

#通信作者 主任医师。研究方向:肺癌、慢性阻塞性肺病。

E-mail:13966580920@163.com

measured value of carbon monoxide diffusion capacity to the predicted value, and the percentage of the measured value of FEV₁ to the predicted value were significantly increased compared with those before treatment ($P<0.05$). The improvement of the above indicators in the observation group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, there was no statistical significance in the immune function indexes of the control group or the serum levels of immunoglobulin A (IgA) and IgM in the observation group after treatment ($P>0.05$). The percentages of CD3⁺, CD4⁺, B lymphocytes and natural killer cells, the levels of CD4⁺/CD8⁺ and IgG were significantly increased in the observation group ($P<0.05$), the percentage of CD8⁺ cells was significantly decreased ($P<0.05$), and the improvement degree of the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the number of acute exacerbations of COPD during the follow-up period and the incidence of adverse events during treatment between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Budigafol combined with *Staphylococcus* and *neisseria* tablets can effectively improve the immune function of patients with stable moderate to severe COPD, further reduce the level of inflammation, and improve their exercise tolerance and their quality of life with good safety.

KEYWORDS Budigafol; *Staphylococcus* and *neisseria* tablets; chronic obstructive pulmonary disease; quality of life; 6 minute walking distance; lung function; inflammatory; immune function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种比较常见的呼吸系统疾病,患病率及病死率均较高,每年新增病患超540万例,已发展为世界范围内第三大致死性疾病^[1]。相较于COPD急性期,COPD稳定期患者的病情基本恢复至急性起病前状态,呼吸道症状较为稳定及轻微,但其病情易因多种病原或用药不当而反复加重,致其肺功能退化,引发多重并发症,且预后不佳^[2]。因此,对COPD稳定期患者进行有效管理和治疗尤为关键。除了肺康复训练(如腹式呼吸、呼吸操及缩唇呼吸等)以外,药物疗法亦为关键治疗手段。当前临床多采用支气管扩张剂,如长效 β_2 受体激动剂、甲基黄嘌呤类药物和吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)等对其进行治疗^[3]。布地格福是一种ICS和长效 β_2 受体激动剂的组合剂,结合了布地奈德、格隆溴铵和富马酸福莫特罗3种成分,常用于COPD患者的维持治疗,但仍有部分患者在使用该药后对疾病的控制效果不明显。近年来,白葡奈氏菌片在呼吸系统疾病中显示出良好的功效,对肺功能及微炎症反应状态等具有良好的干预效果^[4],目前主要应用于慢性气管炎及喘息性气管炎的控制治疗。考虑到中重度COPD稳定期患者的机体有着严重的氧化应激和炎症反应,本研究探索了布地格福联合白葡奈氏菌片维持治疗中重度COPD稳定期患者的临床效果,以期为进一步完善COPD稳定期患者的临床管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)符合2021版慢性阻塞性肺疾病全球倡议中关于COPD的诊断标准且肺功能分级为2~3级者^[5];(2)经支气管扩张剂治疗后,第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)的比值(即FEV₁/FVC) $<70\%$ 且FEV₁实测值占预计值的百分比为30%~80%;(3)处于COPD稳定期,即症状相对稳定,

没有明显的咳嗽、咳痰、喘憋等呼吸道症状;(4)年龄40~80岁;(5)愿意配合完成指导用药及随访调查。

本研究的排除标准包括:(1)合并支气管哮喘、肺结核、支气管扩张等其他慢性肺部疾病者;(2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;(3)合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病者;(4)对本研究所使用药物过敏者;(5)使用其他支气管扩张性药物者;(6)近3个月使用过免疫抑制剂或全身性应用糖皮质激素等影响机体免疫功能药物者;(7)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 样本量计算

在两组样本量相同的情况下,按照 $n=2\times[(u_\alpha+u_\beta)\sigma/\delta]^2$ 计算[式中, δ 为要求的区分度, σ 为总体标准差或其估计值(中重度COPD患者的FEV₁总体标准差约为10%^[6]), u_α 、 u_β 分别是正态分布在 α 、 β 处的临界值],同时要求犯I类错误的概率不超过5%,犯II类错误的概率不超过10%,代入公式可得 $n=33$,即两组患者在样本量相同的情况下,每组至少需纳入33例患者。

1.3 研究对象

本研究按照上述纳排标准和样本量计算结果,将2021年10月1日至2023年1月31日于我院呼吸与危重症医学科感染病区就诊的122例中重度COPD稳定期患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组($n=61$)和观察组($n=61$)。本研究方案获得我院伦理委员会审批同意(审批编号为2021-23-09),所有患者均对本研究知情同意并签署相关知情同意书。

1.4 治疗方法

所有患者均接受一致的持续标准治疗方案,包括戒烟、肺部康复治疗、家庭氧疗、接种肺炎疫苗等,并注意保暖、空气污染较为严重时避免出门、减少危险因素的暴露等。在此背景下,对照组患者使用布地格福吸入气雾剂(法国AstraZeneca Dunkerque Production,注册证号H20190063,规格为120揆/瓶,每揆含布地奈德160 μg +格隆溴铵7.2 μg +富马酸福莫特罗4.8 μg),每次2揆,每

日2次。观察组患者在对照组用药的基础上加用白葡奈氏菌片(齐鲁制药有限公司,国药准字H37023540,规格为0.3 mg),每次1.2 mg,每日3次。两组疗程均为3个月。研究期内若患者出现急性发作的呼吸道临床表现,憋喘时予以硫酸沙丁胺醇气雾剂(扬州市三药制药有限公司,国药准字H20123384,规格为每瓶200揆,每揆含C₁₃H₂₁NO₃ 0.1 mg),发生细菌性炎症时予以敏感性抗生素,排痰不畅时予以羧甲司坦片(国药集团汕头金石制药有限公司,国药准字H44021061,规格为0.25 g)。治疗期间,部分患者因各种原因出现急性加重而需要住院治疗,该类患者随即从对应组内脱落。

1.5 观察指标

1.5.1 6 min步行距离

对所有患者在治疗前后分别进行6 min步行测试^[7],记录其6 min步行距离(6 minute walking distance, 6MWD),用于评价其运动能力。

1.5.2 CAT问卷评分

对所有患者在治疗前后分别进行COPD评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷评分。该问卷共包括8个问题,涉及咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠、精力、情绪6项主观指标和运动耐力、日常运动影响2项耐受力评价指标;每个问题根据0~5分的六级评分体系评分,满分为40分,分数越高表明患者的病情越严重,健康状况越差^[8]。

1.5.3 SGRQ评分

对所有患者在治疗前后分别进行St George's呼吸问卷(St George's respiratory questionnaire, SGRQ)评分。该问卷涵盖了呼吸相关症状(如咳嗽、产痰及呼吸困难)的存在情况、日常活动(如做家务、其他活动)是否受限以及疾病对患者心理状态的影响(如感到痛苦、失落或焦虑);每个问题都分配有预定分值,总分为所有阳性响应的分数除以可能的最大分数,满分为100分,得分越高,表明患者生活质量越低^[9]。

1.5.4 肺功能参数

在治疗前后使用MasterScreen型肺功能仪[伟亚安医疗器械(上海)有限公司]对患者进行肺功能检查。本研究主要检查的肺功能参数包括FEV₁、FEV₁/FVC、残气量(residual volume, RV)与肺总量(total lung capacity, TLC)的比值(即RV/TLC)、肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO)实测值占预计值的百分比、FEV₁实测值占预计值的百分比。

1.5.5 炎症指标

(1)气道炎症因子:在治疗前后分别采用SV-eNO-03型呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测仪(无锡市尚沃医疗电子股份有限公司)检测患者的FeNO浓度,检查时嘱患者深吸气至TLC位后以平稳流速持续缓慢均匀呼气10 s,检测完成后约70 s待机器自动出结果。(2)血清炎症因子:在治疗前后分别

收集患者空腹状态下的肘静脉血5 mL,室温下静置30 min后以3 000 r/min离心10 min,取上清液置于一80 °C冰箱保存;采用酶联免疫吸附测定试验检测患者血清中白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平,所用试剂盒均购自深圳市博卡生物技术有限公司,采用RT-2100C型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)进行检测。

1.5.6 免疫功能指标

(1)外周血T淋巴细胞(下文简称“T细胞”)亚群、B淋巴细胞(下文简称“B细胞”)及自然杀伤(natural killer, NK)细胞百分比:分别收集患者治疗前后的清晨空腹外周肘静脉血,以1 000 r/min离心10 min后,用移液枪小心获取上层血清,采用Ih750型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)检测血清中T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、B细胞、NK细胞百分比以及CD4⁺/CD8⁺。(2)血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgA、IgM水平:分别收集患者治疗前后的清晨空腹外周肘静脉血,以1 000 r/min离心10 min后,用移液枪小心获取上层血清,采用速率散射比浊法以AV-54000LYMPVS型全自动生化分析仪(日本Olympus公司)检测血清中IgG、IgA、IgM的水平。

1.5.7 COPD急性发作次数及不良反应发生情况

(1)治疗后对患者随访3个月,收集其住院信息,统计其在此期间因COPD急性发作而住院的次数;(2)观察并汇总患者在治疗期间的药物不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并使用 t 检验进行比较,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示并采用Mann-Whitney U 检验进行比较;分类数据以频数和率表示并采用 χ^2 检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的性别、年龄、COPD病程、体重指数(body mass index, BMI)、合并基础疾病等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性,详见表1。

表1 两组患者的基线资料比较

组别	性别/例(%)		年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	COPD病程($\bar{x} \pm s$)/年	合并高血压/例(%)	合并糖尿病/例(%)
	男性	女性					
对照组($n=61$)	38(62.30)	23(37.70)	57.36 \pm 8.52	22.36 \pm 2.10	5.27 \pm 1.38	36(59.02)	19(31.15)
观察组($n=61$)	40(65.57)	21(34.43)	56.29 \pm 7.48	22.40 \pm 1.95	5.59 \pm 1.29	35(57.38)	17(27.87)
χ^2	0.142	0.273	0.105	0.118	0.034	0.158	
P	0.706	0.794	0.847	0.839	0.854	0.691	

2.2 两组患者的脱落情况

在治疗过程中,两组均有患者因为疾病加重等原因而从组内脱落,其中对照组脱落12例、观察组脱落9例。

2.3 两组患者治疗前后的6MWD、CAT问卷评分和SGRQ评分比较

治疗前,两组患者的6MWD、CAT问卷评分、SGRQ评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的6MWD均较治疗前显著延长,且观察组显著长于对照组($P<0.05$);CAT问卷评分、SGRQ评分均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者治疗前后的6MWD和CAT问卷评分、SGRQ评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	6MWD/m	CAT问卷评分/分	SGRQ评分/分
对照组(n=49)	治疗前	340.28±37.29	20.17±3.15	42.10±8.42
	治疗后	384.28±47.20 ^a	11.78±3.27 ^a	32.88±7.94 ^a
观察组(n=52)	治疗前	340.22±52.38	19.38±4.28	43.07±10.32
	治疗后	417.36±52.39 ^{ab}	8.66±2.78 ^{ab}	23.89±7.24 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后的肺功能参数比较

治疗前,两组患者的肺功能参数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的FEV₁、FEV₁/FVC、DLCO实测值占预计值的百分比及FEV₁实测值占预计值的百分比均较治疗前显著升高($P<0.05$),而RV/TLC较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

表3 两组患者治疗前后的肺功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	FEV ₁ /L	(FEV ₁ /FVC)%	(RV/TLC)%	DLCO实测值占预计值的百分比/%	FEV ₁ 实测值占预计值的百分比/%
对照组(n=49)	治疗前	1.89±0.43	48.78±5.98	64.29±7.20	52.29±9.38	44.28±5.72
	治疗后	2.38±0.44 ^a	61.29±6.09 ^a	56.39±5.47 ^a	64.28±9.28 ^a	62.39±6.28 ^a
观察组(n=52)	治疗前	1.87±0.54	50.22±6.47	62.11±6.82	49.28±11.82	46.27±5.92
	治疗后	2.76±0.57 ^{ab}	68.38±5.98 ^{ab}	48.38±4.78 ^{ab}	72.38±8.49 ^{ab}	71.20±5.72 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后的炎症指标比较

治疗前,两组患者的炎症指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的FeNO浓度和血清CRP、IL-6水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后的炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	FeNO/ppb	CRP/(ng/mL)	IL-6/(pg/L)
对照组(n=49)	治疗前	34.27±7.84	14.27±2.84	14.29±2.42
	治疗后	23.18±6.82 ^a	8.72±1.05 ^a	10.38±1.60 ^a
观察组(n=52)	治疗前	34.20±8.33	13.82±1.95	13.94±2.18
	治疗后	18.20±5.72 ^{ab}	5.67±1.48 ^{ab}	6.89±1.32 ^{ab}

ppb: 十亿分比浓度; a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后的免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	CD3 ⁺ %	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	B细胞/%	NK细胞/%	IgG/(g/L)	IgA/(g/L)	IgM/(g/L)
对照组(n=49)	治疗前	51.29±3.92	20.38±2.19	26.38±3.82	0.77±0.13	5.98±1.83	13.29±3.29	12.25±1.17	2.01±0.33	1.40±0.24
	治疗后	50.19±4.82	20.40±2.30	26.08±4.09	0.78±0.14	6.23±1.84	13.22±3.82	12.37±1.54	2.10±0.29	1.39±0.32
观察组(n=52)	治疗前	50.28±2.38	20.33±2.48	26.48±3.29	0.77±0.15	6.02±1.78	13.03±3.42	12.56±1.11	1.94±0.28	1.42±0.44
	治疗后	53.20±3.28 ^{ab}	26.40±3.28 ^{ab}	22.01±2.38 ^{ab}	1.20±0.22 ^{ab}	9.24±3.27 ^{ab}	18.92±4.45 ^{ab}	13.89±1.27 ^{ab}	2.06±0.21	1.38±0.30

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.6 两组患者治疗前后的免疫功能指标比较

治疗前,两组患者的免疫功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后对照组患者的免疫功能指标及观察组患者的IgA、IgM水平差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的CD3⁺、CD4⁺、B细胞、NK细胞的百分比和CD4⁺/CD8⁺以及IgG水平均显著升高($P<0.05$),CD8⁺细胞百分比显著降低($P<0.05$),且观察组的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。结果见表5。

2.7 两组患者COPD急性发作次数及不良反应发生情况比较

对照组患者在随访3个月内出现COPD急性发作而入院接受治疗的次数为(0.85±0.23)次,而观察组患者为(0.67±0.19)次。两组患者的COPD急性发作次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

对照组患者出现1例恶心和2例失眠,不良反应发生率为6.12%(3/49);观察组患者出现1例头痛和2例口干,不良反应发生率为5.77%(3/52)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

COPD是一种以气流受限为主要特征的疾病,其病因多样,包括吸烟、空气质量恶化及先天性肺功能缺陷等外部因素,以及遗传和自身免疫反应等内部因素^[10]。治疗COPD的根本目标在于提高患者的呼吸功能和运动耐力,以改善其生活质量,并降低COPD急性发作的频率,减少疾病进展的风险^[11]。布地格福吸入疗法,作为一种结合了抗炎、扩张支气管和提高呼吸效率的治疗手段,其采用的“共悬浮”创新给药技术可以确保药物直接送达肺部,从而提高治疗的有效性和稳定性,故被临床用于COPD患者的标准维持治疗^[12]。近年来,随着对COPD中免疫反应的进一步认识,免疫干预治疗已成为管理COPD的一个关键策略^[13]。白葡奈氏菌片是由3种不同细菌的灭活细胞制成的制剂,通过激活人体的免疫系统来增强免疫力^[14],并通过减少呼吸道分泌物而发挥镇咳和减少痰液产生的作用^[15],从而显示出治疗慢性支气管炎和喘息性支气管炎的潜力。

随着COPD患者年龄增长、呼吸困难严重程度增加、运动能力下降和肌肉变化,其6MWD逐渐缩短;CAT问卷评分可以衡量COPD对患者生活质量的影响,以及

这种影响如何随时间而变化;SGRQ评分可以测量哮喘和COPD患者的健康损害情况。以上3种指标是衡量COPD患者机体功能的公认指标。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后两组患者的6MWD均显著延长,CAT问卷评分和SGRQ评分均显著降低,且观察组的改善程度均显著优于对照组。这表明两种治疗方案均能提高患者的体力、耐力和生活质量,凸显了布地格福在COPD管理中的重要作用,而白葡奈氏菌片的加入具有额外的优势,能使患者获益更多。治疗后,患者肺功能的改善情况进一步证明了其呼吸能力的增强,这种获益在观察组中尤为显著,这再次证明了布地格福联合白葡奈氏菌片对COPD的良好效果。

FeNO试验是一种检验呼吸道炎症的项目,FeNO浓度超出一定范围(成人为25~50 ppb、儿童为20~40 ppb)表示呼吸道存在轻度炎症,若超出范围更大(成人>75 ppb、儿童>60 ppb)则表示呼吸道存在较为严重的炎症,因此该指标可作为评估COPD病情严重程度及预测ICS治疗后肺功能是否恢复的指标^[16];CRP是由肝脏生成的血浆蛋白,是临床常用的炎症指标^[17];IL-6是一种重要的细胞促炎因子^[18]。本研究中,两组患者的FeNO浓度和血清CRP、IL-6水平均较治疗前显著降低,且观察组均显著低于对照组。这提示经治疗后,两组患者的炎症反应均减轻,且联合用药的效果优于单用布地格福。

COPD引起的炎症反应涉及先天性免疫系统的多种成分,例如中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、NK细胞和适应性免疫成分(如T细胞和B细胞)^[19]。由本研究结果可知,单独使用布地格福对患者免疫功能的调节作用不显著,这体现在治疗前后对照组患者的T细胞、B细胞、NK细胞百分比及Ig水平均无显著改变,暴露了单一治疗策略的局限性。相比之下,加入白葡奈氏菌片后,观察组患者的免疫功能指标得到了显著改善,包括CD3⁺、CD4⁺、B细胞、NK细胞百分比和CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著上升,CD8⁺较治疗前显著下降。这些免疫指标的变化提示联合用药显著提高了整体免疫系统的反应能力,加强了辅助T细胞的功能,增强了体液免疫反应及细胞毒性^[20]。此外,Ig在预防感染(尤其是COPD感染)方面发挥着至关重要的作用,其可通过激活补体系统致使靶细胞裂解并增强吞噬作用,从而减轻COPD炎症反应^[21]。本研究中,治疗后,观察组患者的IgG水平较治疗前显著上升,说明白葡奈氏菌片可增强患者的抗感染能力,不仅可以使机体更加有效地抵御外来病原体的侵袭,而且有助于减轻慢性炎症的程度,对COPD的进程控制有着积极影响。此外,两组患者在随访期间的COPD急性发作次数及治疗期间的不良反应发生率并无明显差异,这提示白葡奈氏菌片的临床安全性较好。

综上所述,布地格福联合白葡奈氏菌片能有效改善中重度COPD稳定期患者的免疫功能,降低其炎症水平,提升其运动耐量和生活质量,且用药安全性较好。但鉴于本研究纳入的样本量有限,故所得结论尚需大样本、多中心的临床对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] KAHNERT K, JÖRRES R A, BEHR J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(25): 434-444.
- [2] DUFFY S P, CRINER G J. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 453-461.
- [3] GUO P, LI R, PIAO T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1565-1575.
- [4] 姜洪娟, 张国英. 白葡奈氏菌片对咳嗽变异性哮喘气道阻力及气道反应性的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2023, 14(4): 118-122.
JIANG H J, ZHANG G Y. Influence of *Staphylococcus* and *Neisseria* tablet for airway resistance and airway responsiveness of patients with cough variant asthma[J]. *China Health Stand Manag*, 2023, 14(4): 118-122.
- [5] 陈亚红. 2021年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[EB/OL]. (2020-12-18)[2024-07-06]. https://mp.weixin.qq.com/s/?_biz=MzUyMzE3NDA4OQ==&mid=2247485464&idx=1&sn=7740b2ac08aa66df21529-815f10758d0&chksm=f9c1e1beceb668a8a8f864f56f449-beb5c0174ea0c26c3cb4c332260edb6fe9b7b32d07b1ffa&scene=27.
CHEN Y H. Interpretation of global strategy for the diagnosis, management, and prevention of GOLD chronic obstructive pulmonary disease 2021 report[EB/OL]. (2020-12-18)[2024-07-06]. https://mp.weixin.qq.com/s/?_biz=MzUyMzE3NDA4OQ==&mid=2247485464&idx=1&sn=7740b2ac08aa66df21529815f10758d0&chksm=f9c1e1beceb668a8a8f864f56f449beb5c0174ea0c26c3cb4c3322-60edb6fe9b7b32d07b1ffa&scene=27.
- [6] HANSEN W A H, SCHLÜNSSEN V, JØRS E, et al. Precision and accuracy of FEV1 measurements from the vitalograph COPD-6 mini-spirometer in a healthy Ugandan population[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253319.
- [7] 阎聪侠, 李宝平, 沈福海, 等. 心肺运动试验与6分钟步行试验在尘肺病患者中的相关性研究[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(5): 829-831.
YAN C X, LI B P, SHEN F H, et al. Correlation between cardiopulmonary exercise test and 6-minute walking test in pneumoconiosis patients[J]. *J Med Theory Pract*, 2024, 37(5): 829-831.
- [8] 高博, 郭军, 李娜, 等. 慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷

- 对不同年龄稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的病情评估[J]. 北京医学, 2022, 44(6):485-489.
- GAO B, GUO J, LI N, et al. Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease assessment test questionnaire in stable chronic obstructive pulmonary disease patients of different ages[J]. Beijing Med J, 2022, 44(6):485-489.
- [9] 孟现玲, 何玉廷, 毛若琳, 等. 圣乔治呼吸问卷、CAT及mMRC评分在慢性阻塞性肺病中的应用[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(6):862-868, 876.
- MENG X L, HE Y T, MAO R L, et al. Application of St George's respiratory questionnaire, CAT and mMRC in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2022, 49(6):862-868, 876.
- [10] 孙印, 何士杰, 景卫革, 等. 慢性阻塞性肺疾病免疫发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(13):2574-2578.
- SUN Y, HE S J, JING W G, et al. Advances in research on immune pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Med Recapitul, 2019, 25(13):2574-2578.
- [11] 党辉, 陈军, 杨菲菲, 等. ACBT联合HRR对稳定期COPD肺功能及运动能力的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(5):667-669[2024-01-04]. <https://zhfbjzbzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.05.014>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.05.014.
- DANG H, CHEN J, YANG F F, et al. Effect of active respiratory circulation technique combined with HRR rehabilitation exercise on pulmonary function and exercise capacity in patients with stable COPD[J]. Chin J Lung Dis Electron Ed, 2023, 16(5):667-669[2024-01-04]. <https://zhfbjzbzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.05.014>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.05.014.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2021年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3):170-205.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Committee of the Chest Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: revised version 2021[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2021, 44(3):170-205.
- [13] 娄红超, 谢汉华, 卢乃棉. 泛福舒对老年COPD患者的肺功能和细胞免疫力的分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(3):315-317[2024-01-04]. <https://zhfbjzbzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.012>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.012.
- LOU H C, XIE H H, LU N M. Analysis of pulmonary function and the cellular immunity in elderly patients with COPD[J]. Chin J Lung Dis Electron Ed, 2021, 14(3):315-317[2024-01-04]. <https://zhfbjzbzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.012>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.012.
- [14] 韩淑贞, 董磊, 李登峰. 白葡奈氏菌片联合布地奈德雾化吸入治疗小儿急性肺炎的临床疗效[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(3):355-359.
- HAN S Z, DONG L, LI D F. Clinical effect of *Staphylococcus* and *Neisseria* tablets combined with budesonide aerosol inhalation in treatment of acute pneumonia (AP) in children[J]. J Xinjiang Med Univ, 2024, 47(3):355-359.
- [15] 范存永, 宋志明, 张涵. 白葡奈氏菌片与新活素联合治疗慢性肺源性心脏病急性发作的疗效及安全性[J]. 海南医学, 2023, 34(17):2454-2459.
- FAN C Y, SONG Z M, ZHANG H. Efficacy and safety of the combination of *Staphylococcus* and *Neisseria* tablets and natriuretic peptide in the treatment of acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease[J]. Hainan Med J, 2023, 34(17):2454-2459.
- [16] KEERATICHANANONT W, KAENMUANG P, GEATER S L, et al. Correlation of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study[J]. Respir Med, 2024, 229:107682.
- [17] ELLINGSEN J, JANSON C, BRÖMS K, et al. CRP, fibrinogen, white blood cells, and blood cell indices as prognostic biomarkers of future COPD exacerbation frequency: the TIE cohort study[J]. J Clin Med, 2024, 13(13):3855.
- [18] JUNG A L, HAN M, GRISS K, et al. Novel protein biomarkers for pneumonia and acute exacerbations in COPD: a pilot study[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1180746.
- [19] RAN B, QIN J Y, WU Y Q, et al. Causal role of immune cells in chronic obstructive pulmonary disease: Mendelian randomization study[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2024, 20(4):413-421.
- [20] KHERADMANT F, ZHANG Y, CORRY D B. Contribution of adaptive immunity to human COPD and experimental models of emphysema[J]. Physiol Rev, 2023, 103(2):1059-1093.
- [21] UNNINAYAR D, SHEA B, CAMERON D W, et al. Levels of immunoglobulin isotypes in serum and respiratory samples of patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(2):e064307.

(收稿日期:2024-02-05 修回日期:2024-09-08)

(编辑:胡晓霖)