

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.002

呼吸系统疾病专题

基于气道黏液高分泌性探讨免疫调节剂联合布地格福治疗慢性阻塞性肺疾病效果及机制

王晋红, 赵海, 冯涛, 郭穆芳, 白海霞

基金项目: 山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2019PY-126)

作者单位: 037036 山西大同, 国药同煤总医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 冯涛, E-mail: yaoshi202020@163.com

【摘要】目的 探讨免疫调节剂联合布地格福对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗效果及其对气道黏液高分泌、预后的影响。**方法** 选取2019年9月—2021年9月国药同煤总医院呼吸与危重症医学科诊治COPD患者80例,随机数字表法分为对照组、研究组,各40例。对照组采取布地格福治疗,研究组采取布地格福+免疫调节剂治疗。治疗4周后,比较2组临床疗效,治疗前后肺功能指标[第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$)、残气容积/肺总量(RV/TLC)], $Treg/Th17$ 细胞因子[白介素-17(IL-17)、转化生长因子- β_1 ($TGF-\beta_1$)、IL-10]、气道黏液高分泌相关指标[Toll样受体4(TLR4)、黏蛋白5AC(MUC5ac)、痰液干/湿比重],以及不良反应、预后情况。**结果** 研究组治疗总有效率高于对照组(95.00% vs. 65.00%, $\chi^2 = 11.250, P = 0.001$);研究组 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 高于对照组($t/P = 2.498/0.015, 3.177/0.002$), RV/TLC 低于对照组($t = 4.557, P < 0.001$);研究组痰液IL-10、 $TGF-\beta_1$ 、TLR4高于对照组($t = 4.514, 9.407, 3.575, P$ 均 < 0.001),IL-17、MUC5ac、痰液干/湿比重低于对照组($t = 6.232, 4.046, 8.771, P$ 均 < 0.001);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗12周后进行随访,研究组急性加重次数少于对照组($t = 10.849, P < 0.001$),再住院率低于对照组($\chi^2 = 4.451, P = 0.034$)。**结论** 免疫调节剂联合布地格福治疗COPD效果显著,可缓解气道黏液高分泌状态、减轻临床症状、提升免疫功能,从而进一步改善预后。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;免疫调节剂;布地格福;气道黏液高分泌**【中图分类号】** R563.9**【文献标识码】** A

Study on the effect and mechanism of immunomodulator combined with budesonide on chronic obstructive pulmonary disease based on airway mucus hypersecretion Wang Jinhong, Zhao Hai, Feng Tao, Guo Mufang, Bai Haixia. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi Province, Datong 037036, China
Corresponding author: Feng Tao, E-mail: yaoshi202020@163.com

Funding program: Science and Technology Innovation Capacity Cultivation Plan of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine (2019PY-126)

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of immunomodulator combined with budesonide on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its influence on airway mucus hypersecretion and prognosis. **Methods** From September 2019 to September 2021, 80 patients with COPD were selected from the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Sinopharm Tongmei General Hospital. They were randomly divided into control group and research group, with 40 patients in each group. The control group was treated with budesonide, while the study group was treated with budesonide plus immunomodulator. To compare the clinical efficacy of the two groups, pulmonary function indexes [forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV_1/FVC), $FEV_1\%$ of the estimated value ($FEV_1\%$), residual volume/total lung volume (RV/TLC)], $Treg/Th17$ cytokines [interleukin-17 (IL-17), transforming growth factor] before and after treatment- β_1 ($TGF-\beta_1$), IL-10], airway mucus hypersecretion related indicators [Toll like receptor 4 (TLR4), mucin 5AC (MUC5ac), dry/wet proportion of sputum], adverse reactions and prognosis. **Results** After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group (95.00% vs. 65.00%, $\chi^2 = 11.250, P = 0.001$). FEV_1/FVC , $FEV_1\%$ in the study group were higher than those in the control group ($t/P = 2.498/0.015, 3.177/0.002$), and RV/TLC were lower than those in the control group ($t = 4.557, P < 0.001$). Study group sputum IL-10, $TGF-\beta_1$, TLR4 was

higher than that in the control group ($t=4.514, 9.407, 3.575, P<0.001$). The dry/wet specific gravity of IL-17, MUC5ac and sputum in the control group was lower than that in the control group ($t=6.232, 4.046, 8.771, P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Follow up after 12 weeks of treatment showed that the number of acute exacerbations in the study group was less than that in the control group ($t=10.849, P<0.001$), and the readmission rate was lower than that in the control group ($\chi^2=4.451, P=0.034$). **Conclusion** The combination of immunomodulator and budesonide in the treatment of COPD has a significant effect, which can alleviate the airway mucus hypersecretion, alleviate clinical symptoms, improve immune function, and further improve the prognosis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Immunomodulators; Budegefo; Airway mucus hypersecretion

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)发展至 GOLD 分级Ⅲ级、Ⅳ级,可严重影响患者生活质量^[1]。且近年来随着空气质量的改变, COPD 发病率呈逐年上升趋势,从 2009 年到 2019 年我国发病率已从 8.2% 增至 13.6%^[2]。故积极探讨 GOLD 分级Ⅲ级、Ⅳ级的有效治疗手段,对减轻患者家庭及社会经济负担具有重要意义。布地格福已被广泛应用于肺部疾病治疗中,可通过发挥良好的抗炎、扩张气管的作用,抑制气道高反应性,减轻咳嗽、喘息等症状,但单独使用效果较为单一^[3]。胸腺肽 $\alpha 1$ 为高纯度乙酰化多肽,可通过改善外周血淋巴细胞,抑制细胞炎性因子分泌,改善临床症状^[4]。但临床缺乏上述 2 种药物联合治疗的价值分析,基于此,现探讨免疫调节剂联合布地格福治疗 COPD 的临床应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 9 月—2021 年 9 月国药同煤总医院呼吸与危重症医学科诊治 COPD 患者 80 例,按照 1:1 配对原则采用随机数字表法分为对照组、研究组,各 40 例。2 组性别、年龄、病程、疾病分级、吸烟史、日吸烟量、家族遗传史、既往治疗史、基础病等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(201902130),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) AECOPD 纳入标准:①均符合慢性阻塞性肺疾病相关诊断标准^[5],肺功能检查显示第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC) $<70\%$;②均经肺功能、胸部 CT 等检查确诊为慢性阻塞性肺疾病;③治疗后可接受长期随访者;④近 2 个月无肺炎、支气管炎等其他呼吸系统疾病;⑤近 1 个月内未使用糖皮质激素等药物治疗者。(2) 排除标准:① GOLD 分级为 I、II 级者;②伴有免疫系统疾病;③伴有严重认知、精神障碍;④对本研究药物过敏者;⑤伴有其他肺部疾病;⑥合并恶性肿瘤者;⑦有过敏性鼻炎、风湿性疾病、肾小球肾炎、荨麻疹等变态反应性疾病史者;⑧伴有严重肝、肾、心功能不全者;⑨妊娠期、哺乳期女性。

表 1 对照组与研究组 COPD 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of COPD patients between the control group and the study group

项 目	对照组 ($n=40$)	研究组 ($n=40$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	19/21	23/17	0.802	0.317
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.42 \pm 4.72	68.21 \pm 5.87	0.663	0.509
病程($\bar{x}\pm s$,年)	13.85 \pm 3.17	14.54 \pm 3.65	0.903	0.370
GOLD 分级				
Ⅲ级	29(72.50)	26(65.00)	0.524	0.469
[例(%)]	Ⅳ级 11(27.50)	14(35.00)		
吸烟史[例(%)]	13(32.50)	15(37.50)	0.220	0.639
日吸烟量($\bar{x}\pm s$,支)	4.58 \pm 1.24	4.39 \pm 0.97	0.446	0.659
家族遗传史[例(%)]	3(7.50)	2(5.00)	0.000	1.000
既往治疗史[例(%)]	12(30.00)	15(37.50)	0.503	0.478
基础病				
高血压	8(20.00)	9(22.50)	0.075	0.785
[例(%)]	糖尿病 5(12.50)	7(17.50)	0.392	0.531
高脂血症	6(15.00)	7(17.50)	0.092	0.762

1.3 治疗方法 2 组均给予祛痰、平喘、氧气支持、戒烟、肺康复训练等基础治疗。对照组再予布地格福吸入气雾剂(AstraZeneca AB) 2 吸/次,经口吸入,每天 2 次。研究组在对照组基础上联合胸腺肽 $\alpha 1$ (Sciclone Pharmaceuticals Italy S. R. L.) 第 1 周 1.6 mg/d,第 2 周起 2 次/周,皮下注射。2 组均连续治疗 4 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肺功能指标检测:2 组患者治疗前、治疗 4 周后以肺功能仪(上海名元实业有效公司,型号 MSA99)进行常规肺功能检查,包括 FEV_1/FVC 、 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$)、残气容积/肺总量(RV/TLC)等。

1.4.2 痰液 Treg/Th17 细胞因子检测:2 组患者治疗前、治疗 4 周后清晨采用 3% 高渗盐水超声雾化吸入,雾化过程中鼓励患者咳出 3 口痰至塑料平皿于 -80°C 冷藏待检。按照直接涂片镜检每低倍视野鳞状上皮细胞 <10 个、白细胞 >25 个的标准筛选出合格的痰液,将合格标本混合于 4 倍体积的 0.1% 二硫苏糖醇中,室温水浴 10 min,网筛过滤,离心留取上清液 -80°C 冷藏,以酶联免疫吸附法检测痰液白介素-17(IL-17)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IL-10,试剂盒由武汉赛培生

物科技有限公司提供。

1.4.3 气道黏液高分泌相关指标检测:上述痰液样品以酶联免疫吸附法检测黏蛋白 5AC (MUC5ac),以双色免疫荧光直接法检测 Toll 样受体 4 (TLR4);将收集到的痰液进行称重后,以滤纸蘸吸其水分,再次进行称重,二者之比即为痰液干/湿比重。

1.4.4 记录不良反应:记录患者治疗期间不良反应发生情况,包括轻度喉部刺激、咳嗽、注射部位不适等。

1.4.5 预后情况:治疗后随访 12 周,随访截至 2022 年 1 月,统计 2 组急性加重次数及住院次数等。

1.5 临床疗效评价标准 参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[6]。显效:咳嗽、呼吸困难、咯痰显著改善,FEV₁% ≥ 80%, FEV₁/FVC ≥ 70%;有效:咳嗽、呼吸困难、咯痰明显改善,50% ≤ FEV₁% < 80%, 60% ≤ FEV₁/FVC < 70%;无效:上述标准均未达到。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 4 周后,研究组治疗总有效率为 95.00%,高于对照组的 65.00% (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 对照组与研究组 COPD 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the study group in patients with COPD

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	40	13 (32.50)	13 (32.50)	14 (35.00)	65.00
研究组	40	18 (45.00)	20 (50.00)	2 (5.00)	95.00
χ^2/U 值		U = 2.198		$\chi^2 = 11.250$	
<i>P</i> 值		0.028		0.001	

2.2 2 组治疗前后肺功能比较 治疗前 2 组 FEV₁/FVC、FEV₁%、RV/TLC 比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗 4 周后研究组 FEV₁/FVC、FEV₁% 高于对照组,RV/TLC 低于对照组 (*P* < 0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后痰液 Treg/Th17 细胞因子比较 治疗前 2 组痰液 Treg/Th17 细胞因子比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗 4 周后研究组痰液 IL-17 水平低于对照组,IL-10、TGF- β_1 水平高于对照组 (*P* < 0.01),见表 4。

表 3 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of lung function between control group and study group of COPD patients before and after treatment

组别	时间	FEV ₁ /FVC (%)	FEV ₁ % (%)	RV/TLC
对照组	治疗前	49.42 ± 4.47	48.94 ± 5.56	60.63 ± 5.51
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	57.02 ± 5.43	56.52 ± 5.57	50.51 ± 4.43
研究组	治疗前	47.96 ± 6.61	50.08 ± 6.74	61.12 ± 4.48
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	60.21 ± 5.98	60.68 ± 6.13	45.41 ± 5.52
<i>t/P</i>	对照组内值	6.834 / < 0.001	6.091 / < 0.001	9.053 / < 0.001
<i>t/P</i>	研究组内值	8.692 / < 0.001	7.358 / < 0.001	13.976 / < 0.001
<i>t/P</i>	治疗 4 周组间值	2.498 / 0.015	3.177 / 0.002	4.557 / < 0.001

表 4 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后痰液 Treg/Th17 细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, ng/L$)

Tab. 4 Comparison of Treg/Th17 cytokines in sputum of COPD patients before and after treatment between the control group and the study group

组别	时间	IL-10	IL-17	TGF- β_1
对照组	治疗前	53.41 ± 4.08	60.93 ± 5.52	150.03 ± 14.48
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	76.62 ± 7.61	37.72 ± 4.42	200.03 ± 20.26
研究组	治疗前	54.02 ± 3.89	62.21 ± 4.48	148.89 ± 16.12
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	85.56 ± 9.95	32.36 ± 3.17	246.62 ± 23.89
<i>t/P</i>	对照组内值	17.000 / < 0.001	20.758 / < 0.001	12.699 / < 0.001
<i>t/P</i>	研究组内值	18.672 / < 0.001	34.400 / < 0.001	21.447 / < 0.001
<i>t/P</i>	治疗 4 周组间值	4.514 / < 0.001	6.232 / < 0.001	9.407 / < 0.001

2.4 2 组治疗前后气道黏液高分泌相关指标比较 治疗前 2 组痰液 TLR4、MUC5ac 水平及痰液干/湿比重比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗 4 周后,研究组痰液 TLR4 水平高于对照组,痰液干/湿比重、MUC5ac 水平低于对照组 (*P* < 0.01),见表 5。

表 5 对照组与研究组 COPD 患者治疗前后气道黏液高分泌相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of relevant indicators of airway mucus hypersecretion between the control group and the study group of COPD patients before and after treatment

组别	时间	TLR4 (%)	MUC5ac ($\mu g/L$)	痰液干/湿比重
对照组	治疗前	42.41 ± 5.16	40.01 ± 4.12	0.80 ± 0.06
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	45.51 ± 4.02	36.65 ± 3.97	0.62 ± 0.03
研究组	治疗前	40.89 ± 6.22	38.87 ± 5.55	0.82 ± 0.04
(<i>n</i> = 40)	治疗 4 周	48.85 ± 4.33	33.52 ± 2.86	0.57 ± 0.02
<i>t/P</i>	对照组内值	2.997 / < 0.001	3.714 / < 0.001	16.971 / < 0.001
<i>t/P</i>	研究组内值	6.643 / < 0.001	5.419 / < 0.001	35.355 / < 0.001
<i>t/P</i>	治疗 4 周组间值	3.575 / < 0.001	4.046 / < 0.001	8.771 / < 0.001

2.5 2 组不良反应比较 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$),见表 6。

表 6 对照组与研究组 COPD 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of adverse reactions of COPD patients between the control group and the study group

组别	例数	轻度喉部刺激	咳嗽	注射部位不适	总发生率(%)
对照组	40	2(5.00)	2(5.00)	0	10.00
研究组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	12.50

2.6 2 组预后情况比较 治疗后随访 12 周,2 组均无失访病例。研究组 COPD 急性加重次数 (0.95 ± 0.42) 次,少于对照组的 (2.11 ± 0.53) 次 ($t/P = 10.849 / <0.001$);研究组再住院率 2.50% (1/40),低于对照组的 20.00% (8/40),差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 4.451/0.034$)。

3 讨论

COPD 多由感染、空气污染、过度劳作等引起,相关研究指出,气道炎症反应、免疫调节、遗传等相关因素也参与了 COPD 发病过程,其可导致气道中黏液分泌增多,从而引起呼吸道气流受阻,若未及时治疗,将并发肺心病、呼吸衰竭等,危及患者生命^[7]。因此,临床应及时给予有效治疗,以促进病情改善。

近年来,研究证实吸入支气管扩张剂可有效缓解 COPD 临床症状^[8]。其中布地格福气雾剂是由 2 种支气管扩张剂(富马酸福莫特罗、格隆溴铵)及 1 种糖皮质激素(布地奈德)组成的复方制剂。芮力君等^[9]研究表明,对 COPD 使用倍氯米松、福莫特罗、格隆溴铵联合治疗,可有效控制肺部炎症反应,改善患者肺功能。胡静菊等^[10]在其研究中指出布地奈德能降低 COPD 患者体内炎症因子水平,改善肺功能,可见三者联用能进一步增强治疗效果。本研究采用布地格福气雾剂治疗,患者肺功能明显提高,可见应用布地格福气雾剂可有效改善患者肺功能,与上述研究结果一致。分析其原因可能在于:布地格福气雾剂可有效舒张气道平滑肌,增强呼吸道黏膜 β 受体活性,抑制机体炎症反应,从而有效改善患者肺功能^[11]。而 Tang 等^[12]研究显示,布地格福气雾剂联合其他药物使用,不仅可降低其单一使用时的不良反应,还可增强治疗效果。因此本研究创新性联合胸腺肽 $\alpha 1$,以促进患者病情改善,结果显示,联合治疗可进一步提升肺功能,治疗效果显著,原因可能在于:COPD 是一种长期慢性疾病,反复的呼吸道感染会消耗大量抗体,加之通气换气功能紊乱、脏器功能生理性衰弱均会导致机体免疫功能下降,影响病情恢复。胸腺肽 $\alpha 1$ 已被应用于肺部疾病治疗中,为胸腺肽中最有活性的成分,可提升 NK 细胞杀伤力,促进淋巴细胞增殖分化,增强机体免疫功能,还可通过促进 IFN- γ 的产生抑制肺部 Th2 反应,减

轻肺功能损伤,从而有效增强肺功能,并进一步促进病情改善^[13]。李欢等^[14]研究结果中也显示,治疗加重期 COPD 时,在低分子肝素钙、丹参多酚酸盐基础上联合胸腺肽 $\alpha 1$,可将治疗总有效率从 76.09% 提升至 91.30% ($P < 0.05$)。李君等^[15]研究中联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗,可有效改善结核病患者肺功能 ($P < 0.05$)。因此,胸腺肽 $\alpha 1$ 联合治疗对提升治疗效果、改善 COPD 肺功能具有重要作用。

随着临床深入研究发现,Treg/Th17 细胞因子、TLR4、MUC5ac 水平与 COPD 发生发展密切相关^[16-17]。相关研究指出,COPD 患者体内 IL-17 等促炎因子异常增多,抗炎因子 IL-10、TGF- β_1 显著下降,Treg/Th17 细胞因子严重失衡,可通过诱发一系列炎症反应,造成肺功能损伤^[18]。因此,下调 IL-17,上调 IL-10、TGF- β_1 水平,维持 Treg/Th17 平衡对减轻肺功能损伤具有积极作用。研究还表明,COPD 早期临床表现为黏液的高分泌,而 MUC5ac 异常升高可引起 COPD 患者黏液大量分泌,造成小气道阻塞^[19]。此外,TLR4 表达上调可加重肺组织炎症反应,增强气道阻力,增加气道黏液分泌量,引起病情加重^[20]。本研究首次联合治疗发现,治疗 4 周后痰液 IL-17、MUC5ac、痰液干/湿比重降低,痰液 IL-10、TLR4、TGF- β_1 升高 ($P < 0.05$),原因在于布地格福气雾剂可松弛支气管平滑肌,增强支气管黏膜纤毛运动,从而有效清除呼吸道痰液,缓解气道阻塞症状^[21]。胸腺肽 $\alpha 1$ 可干扰炎症因子释放,激发细胞免疫活性,从而进一步抑制气道重塑,改善黏液高分泌状态。因此,两者联合可通过抗炎、舒张支气管平滑肌,有效调节 Treg/Th17 水平,减轻咯痰症状。进一步研究发现,联合用药安全性高,且能进一步改善预后。

综上所述,免疫调节剂联合布地格福治疗 COPD 患者效果确切,能有效改善患者免疫功能及临床症状,还能抑制气道黏液高分泌,进一步改善预后。但 COPD 是一个复发率较高的慢性疾病,本研究随访时间较短,因此临床研究需延长随访时间,以进一步探讨联合用药对远期疗效的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王晋红:提出研究方向、研究思路,研究选题,设计论文框架,撰写论文;赵海:设计研究方案、研究流程;冯涛:实施研究过程,数据收集,分析整理;郭穆芳:进行文献调研与整理;白海霞:起草论文,修订论文,论文终审

参考文献

- [1] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41 (3): 421-438. DOI: 10.1016/j.ccm.

- 2020.06.007.
- [2] 刘又宁. 间隔十年我国慢性阻塞性肺疾病的发病率真的升高了吗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 81-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.001.
- Liu YN. Has the incidence of chronic obstructive pulmonary disease really increased in China at 10-year intervals[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(2): 81-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.001.
- [3] 胡春晓, 孙蓉媛, 张利华, 等. 布地格福吸入气雾剂联合茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2386-2391. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.033.
- Hu CH, Sun RY, Zhang LH, et al. Clinical study of budesonide inhalation aerosol combined with theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the stable stage[J]. Modern Drugs and Clinics, 2021, 36(11): 2386-2391. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.033.
- [4] 翁海美, 许花芬, 蔡冬, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对新生儿呼吸机相关性肺炎的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3489-3493. DOI:10.11816/cn.ni.2019-183617.
- Weng HM, Xu HF, Cai D, et al. Efficacy of thymidine $\alpha 1$ in neonatal ventilator-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2019, 29(22): 3489-3493. DOI:10.11816/cn.ni.2019-183617.
- [5] 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)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2007.03.031.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Chinese Medical Association Respiratory Diseases Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2007 revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(3): 254-261. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2007.03.031.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 24-27.
- [7] Huang X, Mu X, Deng L, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 27(14): 1139-1158. DOI:10.2147/COPD.S203215.
- [8] 李倩, 毛山. 双长效支气管扩张剂在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(2): 149-154. DOI:10.13683/j.wph.2020.02.014.
- Li Q, Mao S. Research progress of dual long-acting bronchodilators in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. World Clinical Drugs, 2020, 41(2): 149-154. DOI:10.13683/j.wph.2020.02.014.
- [9] 芮力君, 周春香, 吕蓓丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者经倍氯米松、福莫特罗和格隆溴铵联合治疗对炎症因子及认知功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(6): 610-613. DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2020.06.014.
- Rui LJ, Zhou CX, Lyu BL, et al. Effects of combined treatment with beclomethasone, formoterol and gronobrine on inflammatory factors and cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Health Care Medicine, 2020, 22(6): 610-613. DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2020.06.014.
- [10] 胡静菊, 邱海艳. 布地格福对慢性阻塞性肺疾病患者缓解期血清 IL-8、IL-17 和 IL-6 表达的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(2): 153-155. DOI:10.13621/j.1001-5949.2022.02.0153.
- Hu JJ, Qiu HY. Effect of budesonide on the expression of serum IL-8, IL-17 and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission[J]. Ningxia Medical Journal, 2022, 44(2): 153-155. DOI:10.13621/j.1001-5949.2022.02.0153.
- [11] 张妍琦, 李鑫, 孙璐, 等. 布地格福吸入气雾剂治疗中、重度支气管哮喘患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(1): 3-5, 9. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.01.001.
- Zhang YQ, Li X, Sun L, et al. Clinical study on the treatment of patients with moderate and severe bronchial asthma with budesonide inhalation aerosol[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(1): 3-5, 9. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.01.001.
- [12] Tang B, Wang J, Luo JJ, et al. Risks of budesonide/formoterol for the treatment of stable COPD: A meta-analysis[J]. Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(6): 72-75. DOI:10.2147/COPD.S192166.
- [13] Liu YJ, Tang B, Wang FC, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner[J]. Theranostics, 2020, 10(12): 5225-5241. DOI:10.7150/thno.43716.
- [14] 李欢, 吉训恋. 胸腺肽 $\alpha 1$ 药物三联法治疗 AECOPD 对凝血指标及细胞免疫状态的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1830-1833. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.09.013.
- Li H, Ji XL. Effect of thymidine $\alpha 1$ drug triple therapy on coagulation index and cellular immune status in AECOPD[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(9): 1830-1833. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.09.013.
- [15] 李君. 胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助抗生素持续治疗对结核病患者肺功能及免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 875-878. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.06.018.
- Li J. Effect of thymidine $\alpha 1$ adjuvant antibiotic continuous therapy on pulmonary function and immune function in patients with tuberculosis[J]. Hebei Medicine, 2020, 42(6): 875-878. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.06.018.
- [16] 王培屹, 漆其良, 张诗晓, 等. 慢性阻塞性肺疾病 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡与阴阳失衡的关系[J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 265-270. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2022.02.023.
- Wang PY, Qi QL, Zhang SX, et al. Relationship between Th1/Th2 and Th17/Treg imbalance and imbalance of yin and yang in chronic obstructive pulmonary disease[J]. World TCM, 2022, 17(2): 265-270. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2022.02.023.
- [17] 孙仰, 何士杰, 景卫革, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-21、IL-17、TLR4 的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1363-1366. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2020.09.016.
- Sun Y, He SJ, Jing WG, et al. Expression and clinical significance of serum IL-21, IL-17 and TLR4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonology, 2020, 25(9): 1363-1366. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2020.09.016.

(下转 131 页)

- 囊性肾炎患儿肾功能、体液免疫功能及血清炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4756-4759. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.035.
- Liu X, Shen H, Xing XH, et al. Effects of Bailing capsule combined with manticophenol ester on renal function, humoral immune function and serum inflammatory factors in children with Henoch Purpura nephritis[J]. Advances in Modern Biomedicine, 2020, 20(24): 4756-4759. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.035.
- [29] Jin Y, Xue J, Ruan MR, et al. Expression of serum miR-155 in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia and its role in immunity to mycoplasma pneumoniae[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1273-1281. DOI: 10.2147/IDR.S273423.
- [30] 王松林, 羊礼荣, 夏崑. 超短波联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对炎症因子与免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 513-516. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.025.
- Wang SL, Yang LR, Xia Y. Efficacy of ultrashort wave combined with azithromycin in the treatment of Mycoplasma pneumonia in children and its effect on inflammatory factors and immune function [J]. Journal of North Sichuan Medical University, 2022, 37(4): 513-516. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.025.
- [31] 陈曦, 吴海明, 杨云燕. 肺炎支原体患儿免疫球蛋白、补体及 T 淋巴细胞亚群变化分析[J]. 辽宁医学杂志, 2022, 36(2): 29-31. DOI: 10.3573/j.issn.1164-5187.2022.04.060.
- Chen X, Wu HM, Yang YY. Analysis of changes of immunoglobulin, complement and T lymphocyte subsets in children with Mycoplasma pneumoniae[J]. Liaoning Medical Journal, 2022, 36(2): 29-31. DOI: 10.3573/j.issn.1164-5187.2022.04.060.
- [32] 孔艳娇. 免疫球蛋白及 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺、CD4⁺/CD8⁺ 在难治性支原体肺炎患儿诊治及预后的应用意义[J]. 中国当代医药, 2022, 29(5): 139-142. DOI: 10.4682/j.issn.1458-2496.2022.02.017.
- Kong YJ. Application significance of immunoglobulin, CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺, CD4⁺/CD8⁺ in diagnosis, treatment and prognosis of children with refractory mycoplasma pneumonia [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2002, 29(5): 139-142. DOI: 10.4682/j.issn.1458-2496.2022.02.017.
- [33] 王姗姗. 百令胶囊联合格列美脲对 2 型糖尿病患者炎症反应、血脂代谢及氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(1): 14-17. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2021.01.004.
- Wang SS. Effects of Bailing Capsule combined with Glimepiride on inflammation, lipid metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2021, 30(1): 14-17. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2021.01.004.
- [34] 陈栖栖, 田娟, 张晶, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-37 和可溶性 PD-1 分子的表达水平及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(3): 422-425. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.03.022.
- Chen QQ, Tian J, Zhang J, et al. Expression levels of serum IL-37 and soluble PD-1 in patients with rheumatoid arthritis and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Immunology, 2017, 33(3): 422-425. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.03.022.
- [35] 秦龙燕, 罗英亮, 刘俊, 等. 血清 sPD-1 和 sPD-L1 对类风湿关节炎的诊断价值及其与疾病活动度的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(7): 805-811. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.07.010.
- Qin LY, Luo YL, Liu J, et al. Diagnostic value of serum sPD-1 and sPD-L1 in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity [J]. Journal of Guizhou Medical University, 2021, 46(7): 805-811. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.07.010.
- [36] 李晓丽, 孔宪明, 徐凌云, 等. 可溶性 PD-1 和调节性 T 细胞在肺炎支原体感染和哮喘的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(7): 1205-1208. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.07.002.
- Li XL, Kong XM, Xu LY, et al. Study of soluble PD-1 and regulatory T cells in Mycoplasma pneumoniae infection and asthma [J]. Advances in Modern Biomedicine, 2016, 16(7): 1205-1208. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.07.002.

(收稿日期: 2022-10-27)

(上接 123 页)

- [18] 戴克芬, 余倩, 王文婧, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞水平与肺功能的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(5): 815-819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.05.029.
- Dai KF, Yu Q, Wang WJ, et al. Correlation between helper T cell 17/regulatory T cell levels and lung function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Geriatrics and Health Care, 2020, 26(5): 815-819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.05.029.
- [19] 丁春晓, 刘小虎, 李森, 等. 慢性阻塞性肺疾病模型鼠中性粒细胞弹性蛋白酶和黏蛋白 5AC 的表达及病理意义[J]. 华西医学, 2021, 36(9): 1227-1231. DOI: 10.7507/1002-0179.202103298.
- Ding CX, Liu XH, Li M, et al. Expression and pathological significance of neutrophil elastase and mucin 5AC in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. West China Medicine, 2021, 36(9): 1227-1231. DOI: 10.7507/1002-0179.202103298.
- [20] 马伟雄, 沈晓莉, 王丽娜. 慢性阻塞性肺疾病患者 TLR4、PD-1、HMGB1 水平与肺功能的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1699-1702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.11.019.
- Ma WX, Shen XL, Wang LN. Correlation of TLR4, PD-1, HMGB1 levels and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Clinical Pulmonology, 2021, 26(11): 1699-1702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.11.019.
- [21] Konduri KS, Pattisapu R, Pattisapu J, et al. ProLungTM-budesonide inhibits SARS-CoV-2 replication and reduces lung inflammation [J]. Arch Pharmacol Ther, 2021, 3(2): 52-65. DOI: 10.33696/pharmacol.3.028.

(收稿日期: 2022-09-20)