

姜蓉, 周迎春, 陈燕. 布地奈德/福莫特罗治疗老年 AECOPD 的疗效及对气道重塑和炎症的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(6): 1129-1132.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.06.047

· 临床医学 ·

布地奈德/福莫特罗治疗老年 AECOPD 的疗效及对气道重塑和炎症的影响

姜蓉, 周迎春, 陈燕

溧阳市人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏溧阳 213300

[摘要] **目的** 探讨布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的效果及对气道重塑、炎症反应的影响。**方法** 将90例老年AECOPD患者随机分为对照组和观察组,每组45例。对照组给予异丙托溴铵雾化吸入治疗,观察组在对照组基础上给予布地奈德/福莫特罗粉吸入剂治疗,比较两组治疗前及治疗8周后的肺功能指标[第1秒用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)、75%肺活量最大呼气流量($FEF_{75\%}$)]、呼吸力学指标[内源性呼气末正压(PEEPi)、气道阻力(R)、静态肺顺应性(Cst)]、血清炎症因子[白细胞介素-18(IL-18)、淀粉样蛋白A(SAA)、白三烯B4(LTB4)]及气道重塑指标[基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)]。**结果** 治疗8周后,观察组与对照组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEF_{75\%}$ 水平均高于治疗前($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$);两组PEEPi、R值均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);Cst值高于治疗前($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$);两组血清IL-18、SAA、LTB-4、MMP-2、TIMP-1、TGF- β 1水平均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 应用布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗老年AECOPD患者能提高其肺功能,改善其呼吸通气状况,有效抑制血清炎症反应,通过下调血清MMP-2、TIMP-1、TGF- β 1水平以改善气道重塑。

[关键词] 布地奈德/福莫特罗; COPD急性加重期; 气道重塑; 炎症反应

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

The efficacy of budesonide/formoterol in treating elderly patients with AECOPD and the influence on airway remodeling and inflammation

JIANG Rong, ZHOU Yingchun, CHEN Yan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Liyang People's Hospital, Liyang 213300, Jiangsu, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of budesonide/formoterol aerosol inhalation on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in the elderly and the influence on airway remodeling and inflammatory response. **Methods** Totally 90 elderly patients with AECOPD were randomly divided into a control group and an observation group, with 45 cases in each group. The control group was treated with ipratropium bromide aerosol inhalation, while the observation group was given budesonide/formoterol powder for inhalation based on the control group. The changes of pulmonary function indexes [forced expiratory volume in the first second (FEV_1), percentage of FEV_1 to forced vital capacity (FEV_1/FVC), maximum expiratory flow at 75% vital capacity ($FEF_{75\%}$)], respiratory mechanics indexes [intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi), airway resistance (R), static lung compliance (Cst)], serum inflammatory factors [interleukin-18 (IL-18), serum amyloid A (SAA), leukotriene B4 (LTB4)] and airway remodeling indexes [matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)] were compared between the two groups before treatment and after 8 weeks of treatment. **Results**

After 8 weeks of treatment, the levels of FEV_1 , FEV_1/FVC , and $FEF_{75\%}$ in both the observation group and the control group were higher than those before treatment ($P<0.05$), with the observation group showing higher values than the control group ($P<0.05$). The PEEPi and R values in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), with the observation group exhibiting lower values than the control group ($P<0.05$). The Cst value was higher than the level before treatment ($P<0.05$), and the observation group had a higher value than the control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-18, SAA, LTB-4, MMP-2, TIMP-1, and TGF- β 1 in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group showed lower levels than the control group

[收稿日期] 2024-04-24

[修回日期] 2024-12-20

[作者简介] 姜蓉, 硕士, 主治医师, 研究方向为肺部感染性疾病的诊断和治疗, E-mail 为 18251211770@163.com。

($P < 0.05$). **Conclusion** The application of budesonide/formoterol aerosol inhalation in elderly patients with AECOPD can significantly enhance the pulmonary function, improve the respiratory ventilation status, effectively inhibit serum inflammatory response, and may improve airway remodeling by down-regulating serum MMP-2, TIMP-1 and TGF- β 1 levels.

[**KEY WORDS**] budesonide/formoterol inhalant; acute exacerbation of COPD; airway remodeling; inflammatory response

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)以高患病率、高致残率和高死亡率为特征,是全球性的重大公共卫生问题。目前,COPD已成为仅次于缺血性心脏病和中风的全球第三大死亡原因,其严峻性不容忽视^[1-2]。有研究显示,中国40岁以上人群COPD患病率较高,全球总体患病率为9%~10%,且随年龄增长患病风险显著上升^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)可导致肺功能加速下降,患者不仅呼吸系统症状加重、住院频率增加,还可伴发感染风险上升,严重影响患者生活质量和生存率^[4]。布地奈德/福莫特罗作为一种联合吸入制剂,兼具抗炎与支气管舒张作用,可协同改善气道炎症和功能,已在COPD治疗中显示出良好疗效^[5]。然而,其在老年AECOPD患者中对气道重塑及炎症调控的具体作用尚待进一步明确。本研究针对本院收治的老年AECOPD患者进行布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗,综合评价其临床疗效并深入探讨其在抑制气道重塑与炎症反应方面的潜在作用机制。

1 资料和方法

1.1 临床资料

将2022年6月—2023年12月于本院住院治疗的老年AECOPD患者90例随机分为对照组和观察组,每组45例。对照组男25例、女20例,年龄(72.15 \pm 8.65)岁,病程(8.12 \pm 1.56)年,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)肺功能分级Ⅱ级32例、Ⅲ级13例;观察组男23例、女22例,年龄(72.32 \pm 8.71)岁,病程(8.19 \pm 1.62)年,GOLDⅡ级30例、Ⅲ级15例。两组基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[6]诊断标准,并经X线胸片及血气分析确诊;意识清晰,沟通无障碍,视听功能正常;患者或家属签署知情同意书。排除标准:处于COPD稳定期;合并结核病、间质性肺疾病、囊性肺纤维化、支气管扩张、肺部恶性肿瘤;伴有严重心脑血管疾病所致神经功能缺损;存

在认知障碍或精神疾病;对本研究药物过敏或有禁忌证;试验期间脱落或失访。本研究符合赫尔辛基宣言,并通过伦理审查。

1.2 治疗方法

两组均接受相同的常规支持治疗,包括抗感染、解痉平喘、维持通气及内环境稳定。对照组予以异丙托溴铵溶液(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证号H20150159)0.5 mg+0.9%氯化钠注射液2 mL雾化吸入,2次/日,治疗8周。观察组在对照组基础上加用布地奈德/福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca AB,注册证号H20140458),1~2吸/次,2次/天,连续治疗8周。

1.3 观察指标

于治疗前及治疗8周后检测以下指标。①肺功能指标:采用德国耶格公司MS-Diffusion肺功能仪测定第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值及75%肺活量时最大呼气流量(maximum expiratory flow at 75% of vital capacity, FEF_{75%})。②呼吸力学指标:通过机械通气监测内源性呼气末正压(intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEP_i)、气道阻力(airway resistance, R)及静态肺顺应性(static lung compliance, C_{st})。③血清指标:采集肘静脉血5 mL,静置后以2 000 r/min(离心半径10 cm)、4℃离心10 min,取上清于-80℃保存。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、白三烯B₄(leukotriene B₄, LTB₄)及气道重塑指标[基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内治疗前后比较行配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能和呼吸力学指标比较

经过8周治疗后,两组肺功能与呼吸力学指标

均较基线水平呈现显著变化($P<0.05$)。在肺功能方面,布地福莫特罗组的 FEV_1 、 FEV_1/FVC 及 $FEF_{75\%}$ 提升幅度均大于异丙托溴铵组($P<0.05$)。

在呼吸力学参数上,布地福莫特罗组的 PEEPi 与气道阻力 R 的降低程度,以及静态肺顺应性 Cst 的升高程度,均显著大于异丙托溴铵组($P<0.05$;表 1)。

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标和呼吸力学指标比较($n=45$)

分组		FEV_1/L	$FEV_1/FVC/\%$	$FEF_{75\%}/(L/s)$	$PEEPi/cmH_2O$	$R/(cmH_2O/L/s)$	$Cst/(mL/cmH_2O)$
对照组	治疗前	1.46±0.45	48.14±8.14	0.26±0.09	8.31±1.92	21.56±2.61	20.45±3.71
	治疗后	1.72±0.68 ^a	59.34±8.57 ^a	0.46±0.11 ^a	6.12±1.56 ^a	18.56±2.32 ^a	25.31±3.31 ^a
观察组	治疗前	1.44±0.44	48.86±8.27	0.27±0.07	8.19±1.89	21.62±2.58	20.34±3.65
	治疗后	2.19±0.75 ^{ab}	69.17±9.25 ^{ab}	0.55±0.12 ^{ab}	4.23±1.02 ^{ab}	16.12±2.02 ^{ab}	29.89±3.87 ^{ab}

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

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平和气道重塑指标比较

治疗 8 周后,两组血清炎症因子中 IL-18、SAA、LTB-4 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<$

0.05);治疗 8 周后,两组血清气道重塑指标 MMP-2、TIMP-1、TGF- β 1 水平低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$;表 2)。

表 2 两组治疗前后的血清炎症因子水平和气道重塑指标比较($n=45$)

分组		$IL-18/(ng/L)$	$SAA/(mg/L)$	$LTB-4/(ng/L)$	$MMP-2/(ng/L)$	$TIMP-1/(ng/L)$	$TGF-\beta 1/(ng/L)$
对照组	治疗前	411.10±75.61	67.12±11.81	201.12±31.21	7.92±1.18	2.59±0.61	859.45±83.71
	治疗后	331.26±58.27 ^a	48.12±8.91 ^a	166.22±28.24 ^a	6.05±0.81 ^a	1.98±0.39 ^a	795.31±71.31 ^a
观察组	治疗前	408.02±72.26	65.21±11.02	196.23±31.02	7.89±1.25	2.62±0.58	861.34±86.65
	治疗后	292.12±42.56 ^{ab}	35.23±6.89 ^{ab}	121.36±25.33 ^{ab}	3.93±0.69 ^{ab}	1.32±0.31 ^{ab}	729.89±63.87 ^{ab}

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

3 讨论

近年来,随着大气臭氧暴露、大气层污染、抽烟、肺部感染等因素,造成 COPD 发病人群越发增多^[7-8]。作为一类急性临床综合征,AECOPD 因其高发病率、频繁复发及可观的致死率,构成了全球性的重大公共卫生挑战^[9]。临床需采取有效的治疗方案,以控制病情进展,改善其预后。

布地奈德/福莫特罗粉吸入剂通过其组分的协同作用发挥疗效:布地奈德通过基因组途径抑制炎症,而福莫特罗作为长效 β_2 受体激动剂,能快速激活腺苷酸环化酶,促进 cAMP 生成,从而松弛支气管平滑肌,改善通气^[10-11]。两者联用可快速逆转哮喘、呼吸困难等临床症状^[12]。基于此,本研究将其与异丙托溴铵联用,证实该方案能更有效地改善 AECOPD 患者的肺功能与呼吸状况,此结论与周根伟等^[13]的研究报告相一致。

AECOPD 的发生和病情进展与气道炎症反应和蛋白酶/抗蛋白酶失衡有关^[14]。IL-18 能对 Th1 细胞生成细胞因子发挥介导作用,其水平上升可对肺部与呼吸道处聚集的中性粒细胞起到刺激作用,

以激发机体氧化应激反应,进一步加重病情^[15]。SAA 可在机体发生病毒感染、炎症反应及严重外部创伤等情况下大量分泌与释放于外周血液循环中,临床监测 SAA 水平可反映疾病愈合和复发^[16]。LTB-4 通过 5-脂氧酶代谢途径所产生的代谢产物,在 AECOPD 炎症反应过程中发挥重要作用,可造成气道平滑肌呈现收缩反应,并促使气道黏膜分泌物增加及黏膜水肿,进而加重炎症细胞浸润^[17]。在 AECOPD 的疾病进程中,气道重塑与高反应性的出现,一个核心环节在于维持气管管壁结构稳定的 ECM 失去了合成与降解的正常平衡。在气道重塑的复杂病理网络中,MMP/TIMP 系统的平衡失调是一个核心环节,具体而言,MMP-2 的异常高表达不仅能募集并激活大量炎症细胞浸润至支气管壁,还直接导致了 ECM 的代谢紊乱,即合成大于降解,从而驱动重塑过程^[18]。而其特异性抑制剂 TIMP-1,则通过过度抑制 MMP-2 的蛋白水解活性,反而阻碍了 ECM 的正常降解,造成胶原等蛋白堆积,同样促进了重塑的发生^[19]。此外,血清中异常升高的 TGF- β 1 作为关键的促纤维化因子,能够刺激肺成纤维细胞增殖,加剧小气道部位的 ECM 沉积,最终导

致管壁增厚与结构重塑^[20]。本文加用布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗后,老年 AECOPD 患者的血清炎症因子中 IL-8、SAA、LTB-4 水平和血清气道重塑指标中 MMP-2、TIMP-1、TGF- β 1 水平均呈下调状态,说明布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗能有效抑制血清炎症反应,改善气道重塑。从药理学作用机制上分析^[21-22],布地奈德可发挥显著的溶酸体膜效应,并能有效稳定肥大细胞。该药物不仅能直接抑制多种炎症细胞的活化与募集,还可拮抗相关细胞因子的生成,同时有效减少气管收缩介质的合成与释放,从而在多环节发挥抗炎作用;福莫特罗能直接对 LTB-4 等炎症反应起到抑制作用;同时本品应用在维护 ECM 合成与降解的动态平衡,阻碍气道重塑和肺组织纤维化进展起到明显作用。

综上所述,布地奈德/福莫特罗雾化吸入治疗老年 AECOPD 患者的疗效明确,能显著改善其肺部功能和呼吸状况,对机体炎症反应和气道重塑均起到良好抑制作用。

[参考文献]

- [1] 余露, 臧巧英, 梁蕊, 等. 慢性阻塞性肺部疾病康复治疗进展[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(3): 427-431.
- [2] JI Y, GAO H, WANG Y, et al. Diagnostic significance of β -collagen degradation products and osteocalcin in chronic obstructive pulmonary disease complicated with osteoporosis[J]. *Curr Top Nutraceut*, 2022, 20(2): 288-292.
- [3] 黄泽松, 赵仕玉, 王心晓. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗老年 COPD 患者的临床疗效及对炎症因子和淀粉样蛋白 A 表达的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 59-63.
- [4] CHHABRIA B A, PRASAD K T, DHOORIA S, et al. A randomized controlled trial comparing non-invasive ventilation delivered using neurally adjusted ventilator assist (NAVA) or adaptive support ventilation (ASV) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Crit Care*, 2023, 75: 154250.
- [5] 崔宏福, 邵春, 王谦, 等. 肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血气分析指标和 MMP-9/TIMP-1 失衡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3568-3571.
- [6] 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.
- [7] 宋沙沙, 赵丹, 李杰. 慢性阻塞性肺病患者血清 Fetuin-A、RBP4 表达与气道炎症和胰岛素抵抗的关系[J]. 河北医药, 2023, 45(5): 684-687.
- [8] ARAYA J, KUWANO K. Cellular senescence-an aging hallmark in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. *Respir Investig*, 2022, 60(1): 33-44.
- [9] BARNASON S, MILLER J N, SCHUELKE S, et al. Self-management intervention for patients following hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): a pilot randomized controlled trial[J]. *Nurs Health Sci*, 2024, 26(2): e13114.
- [10] 边明艳, 卜丽. 布地格福吸入气雾剂与布地奈德福莫特罗粉吸入剂对缓解期慢阻肺患者肺功能以及生活质量影响的对照研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(1): 42-45.
- [11] STOLZ D, PAPAKONSTANTINO E, PASCARELLA M, et al. Airway smooth muscle area to predict steroid responsiveness in COPD patients receiving triple therapy (HISTORIC): a randomised, placebo-controlled, double-blind, investigator-initiated trial[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(1): 2300218.
- [12] RIVERO-FERRER E, OLESEN M, PLANA E, et al. Characteristics of new users of aclidinium bromide, aclidinium/formoterol, and other COPD medications in the United Kingdom, Denmark, and Germany[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(4): 319-331.
- [13] 周根伟, 邹菖. 布地奈德福莫特罗、甲泼尼龙联合治疗对 COPD 急性加重期患者 25(OH)D₃、8-iso-PGF_{2 α} 的影响[J]. 广东医学, 2022, 43(4): 525-528.
- [14] 吴亚楠, 林青青, 贾贝丽, 等. 铜绿假单胞菌 AECOPD 并发感染患者分离株的耐药性及其对气道炎症损伤的机制[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(8): 1127-1131.
- [15] 顾婷婷, 齐保龙, 苑仁祥, 等. 稳定期慢性阻塞性肺病患者营养不良与甲状腺激素、肺功能及血清 IL-6、IL-18 的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(2): 347-351.
- [16] 代慧, 张红波, 瑾瑜, 等. COPD 合并急性脑梗死病人 NGAL、SAA 变化与梗死面积及临床预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(2): 372-376.
- [17] 张新月, 陈明茜, 白巧红, 等. 特发性肺纤维化患者血清 LTB-2、CXCL14 水平变化及其与预后的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(13): 62-65.
- [18] 王春侠, 董万里, 范娜, 等. 下呼吸道细菌定植对稳定期 COPD 患者 TLR2/NF- κ B 信号通路、免疫功能及气道重塑的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 966-970.
- [19] 何邦立, 林亚发, 符名勇, 等. 血清 Vasohibin-1、TIMP-1 对慢阻肺患者急性加重风险的预测价值分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(7): 897-900.
- [20] 李宁, 陈谨, 何耀红, 等. COPD 合并肺间质纤维化患者临床特点及血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 检测意义分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(24): 4644-4647.
- [21] 雷海兴, 李慧, 韩红. 布地奈德福莫特罗对肺癌合并慢性阻塞性肺病患者肺功能及生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2022, 20(6): 573-576.
- [22] 徐建忠. 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵粉吸入剂对慢性阻塞性肺病患者微炎症指标及血气指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(3): 210-213.

(此文编辑 李小玲)