



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.012

· 论著 ·

布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病稳定期 D 组患者血清 IL-17、IL-21、TLR4、mMRC 分级及 CAT 评分的影响

孙印 何士杰 韦海燕 景卫革

【摘要】 目的 探讨布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期 D 组患者血清白细胞介素(IL)-17、IL-21、Toll 样受体 4(TLR4)、改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(mMRC)分级及 COPD 评估测试(CAT)评分的影响。**方法** 选取 2017 年 10 月~2018 年 10 月于我院就诊的 COPD 稳定期 D 组患者 75 例作为 COPD 组,并选取同期于我院体检的健康志愿者 75 例作为对照组。比较两组受试者血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平。COPD 组患者吸入布地奈德福莫特罗治疗 3 个月,比较 COPD 组患者治疗前后血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平、mMRC 分级及 CAT 评分。**结果** COPD 组受试者血清 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。COPD 组患者治疗后血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平及 mMRC 分级、CAT 评分均低于治疗前($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德福莫特罗吸入剂能显著降低 COPD 稳定期 D 组患者炎症免疫因子 IL-17、IL-21、TLR4 水平,减轻炎症免疫反应程度,降低 mMRC 分级和 CAT 评分。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 布地奈德福莫特罗; 白细胞介素-17; 白细胞介素-21; Toll 样受体 4; 改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷分级; 慢性阻塞性肺疾病评估测试评分

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

基金项目:北京卫医健康公益基金(YWJKJHJYJJ-B17209-001);承德市科学技术研究与发展计划项目(201706A017)

作者单位:067000 河北省承德市中心医院呼吸科

通讯作者:何士杰,E-mail:13832491422@163.com

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] Yang W, Weng J. Early therapy for type 2 diabetes in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(12):992-1002.
- [3] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1):S103-S105.
- [4] 苏瑞芬,柯凤梅. 妊娠期糖尿病患者产后发生代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12):873-875.
- [5] 刘晓荻,王欣. 妊娠糖尿病患者子女患糖尿病风险为同龄人 3 倍[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(11):140.
- [6] Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. Endocrinol Invest, 2017, 40(9):899-909.
- [7] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia; report of a WHO/IDF consultation, 2006[M]. Geneva: WHO Document Production Services, 2006.
- [8] 苏瑞芬,柯凤梅. 妊娠期糖尿病患者产后发生代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12):873-875.
- [9] Alves JM, Stollmeier A, Leite IG, et al. Postpartum Reclassification of Glycemic Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(8):381-390.
- [10] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2425-2426.
- [11] 李亚容,张莹雯,张曼玲. 不同糖化血红蛋白水平 2 型糖尿病患者胰岛功能状态的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1):40-44.
- [12] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11):3342.
- [13] Cianni GD, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2003, 19(4):259-270.
- [14] Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 468:60-70.
- [15] Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(4):903-916.
- [16] 吴英,沈琼,蒋联. 妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的初步研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11):945-948.
- [17] Qian Q, Zhang Z, Orwig A, et al. Nitrosogluthathione Reductase Dysfunction Contributes to Obesity-Associated Hepatic Insulin Resistance via Regulating Autophagy[J]. Diabetes, 2018, 67(2):193-207.
- [18] 黄春艳. 不同反映胰岛素抵抗的参数在评价多囊卵巢综合征中的价值[D]. 太原:山西医科大学, 2015.
- [19] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(1):S13-S27.
- [20] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2001, 23(5):225-227.
- [21] 李光伟. 关于胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能评估的一点意见[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(3):129-130.

(收稿日期:2020-12-24)

(本文编辑:张一冰)

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 与有害气体及颗粒过度暴露引起的气道和 (或) 肺泡异常有关^[1], 患者体内存在持续慢性炎症免疫反应, 气道、肺实质、肺血管有大量炎症细胞、炎症介质及细胞因子聚集, 白细胞介素 (IL)-17、IL-21、Toll 样受体 4 (TLR4) 等均参与其中。改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷 (mMRC) 分级是评估 COPD 患者呼吸困难严重程度的重要指标。COPD 评估测试 (CAT) 评分全面反映了 COPD 对患者生活质量的影响^[2]。布地奈德福莫特罗具有抗炎、调节免疫及扩张气道等功能, 是治疗 COPD D 组患者最重要的推荐药物。本研究主要探讨布地奈德福莫特罗对 COPD 稳定期 D 组患者血清 IL-17、IL-21、TLR4、mMRC 分级及 CAT 评分的影响。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2017 年 10 月 ~ 2018 年 10 月于我院就诊的 COPD 稳定期 D 组患者 75 例作为 COPD 组, 其中男 70 例, 女 5 例, 年龄 50 ~ 79 岁, 平均年龄 (65.93 ± 10.39) 岁, 均有吸烟史, 平均每天吸烟 (23.49 ± 6.22) 支, 平均第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)/用力肺活量 (FVC) 为 (55.72 ± 10.92)%, 平均 FEV₁ 占预计值的百分比 (FEV₁% pred) 为 (53.69 ± 9.23)%; 选取同期于我院体检的健康者 75 例作为对照组, 其中男 69 例, 女 6 例, 年龄 52 ~ 80 岁, 平均年龄 (66.35 ± 9.78) 岁, 均有吸烟史, 平均每天吸烟 (23.73 ± 5.86) 支, 平均 FEV₁/FVC 为 (81.91 ± 9.36)%, 平均 FEV₁% pred 为 (89.58 ± 7.09)%。两组受试者性别构成比、年龄及吸烟量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 COPD 组患者 FEV₁/FVC 和 FEV₁% pred 均低于对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组纳入标准: (1) COPD 的诊断标准符合《慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议 (GOLD) 指南 2017 版》^[3], 处于稳定期, 咳痰喘症状轻微或稳定; (2) D 组的诊断标准为 mMRC 分级 ≥ 2 级或 CAT 评分 ≥ 10 分, 且前一年急性加重次数 ≥ 2 次; (3) 无吸入布地奈德福莫特罗的禁忌证, 能正确掌握该药物的吸入技术。排除标准: (1) 其他呼吸系统疾病; (2) 近 4 周应用免疫抑制剂、全身糖皮质激素、抗生素; (3) 糖尿病; (5) 恶性肿瘤; (6) 风湿免疫系统疾病; (7) 肺功能检查禁忌证。本研究经我院伦理委员会审核批准, 所

有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 治疗方法: COPD 组患者均应用布地奈德福莫特罗吸入剂 (阿斯利康公司, 进口药品注册证号: H20160447, 生产批号: XHHE, 160 μg: 4.5 μg) 每次两吸, 每日两次, 吸入后充分清洁口咽, 疗程 3 个月。

(2) 炎症因子水平检测: 对照组受试者体检当日及 COPD 组患者治疗前后空腹采集肘正中静脉血 9 ml, 以 3 000 转/分钟的速度离心 20 分钟, 将上清液血清置于 -80 ℃ 冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-21、IL-17、TLR4 水平, 具体方法严格遵照试剂盒检测步骤。

(3) mMRC 分级及 CAT 评分测定: COPD 组患者于治疗前后分别进行 mMRC 分级及 CAT 评分测定并进行比较分析。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. COPD 组和对照组受试者血清炎症因子水平比较: COPD 组受试者血清 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 COPD 组和对照组受试者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-17 (pg/ml)	IL-21 (pg/ml)	TLR4 (ng/ml)
COPD 组	76	46.77 ± 8.62	193.39 ± 23.71	3.85 ± 1.31
对照组	76	30.27 ± 6.92	127.53 ± 16.96	2.53 ± 1.06
t 值		8.532	10.677	4.896
P 值		<0.001	<0.001	0.001

2. COPD 组患者治疗前后血清炎症因子水平及 mMRC 分级、CAT 评分比较: COPD 组患者治疗后血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平及 mMRC 分级、CAT 评分均低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

讨 论

COPD 的发病机制与炎症免疫反应、氧化应激、蛋白酶及抗蛋白酶失衡等因素密切相关, 小气道炎症、纤

表 2 COPD 组患者治疗前后血清炎症因子水平及 mMRC 分级、CAT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	IL-17 (pg/ml)	IL-21 (pg/ml)	TLR4 (ng/ml)	mMRC 分级 (级)	CAT 评分 (分)
治疗前	76	46.77 ± 8.62	193.39 ± 23.71	3.85 ± 1.31	2.09 ± 1.08	19.27 ± 4.36
治疗后	76	37.68 ± 7.93	149.88 ± 22.96	3.03 ± 1.15	1.87 ± 0.99	17.10 ± 3.25
t 值		7.426	17.253	4.813	4.479	5.665
P 值		<0.001	<0.001	0.001	0.002	<0.001

维组织增生、黏液栓阻塞气道进而使肺气肿形成,最终导致肺功能进行性下降,咳嗽、咳痰及喘息症状持续存在并不断加重。COPD 的典型症状为活动后呼吸困难,目前多采用 mMRC 分级评估其严重程度。CAT 评分从 8 个方面评价了 COPD 对患者健康及生活质量的影响程度^[4]。mMRC 分级及 CAT 评分均为 COPD 症状评估的关键指标,而且是病情评估及药物选择的重要依据。对于临床症状多、未来急性加重风险大的 COPD D 组患者,吸入糖皮质激素及长效 β_2 受体激动剂的联合制剂是 GOLD 指南推荐的首选药物。

COPD 的特征性改变为气道、肺实质、肺血管的慢性炎症^[5],中性粒细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、巨噬细胞参与了炎症的核心环节。IL-17、IL-21 为 CD4⁺辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)细胞分泌的炎症因子,在 COPD 的炎症免疫发病机制中发挥重要作用^[6-7]。IL-17 通过募集、趋化中性粒细胞到达炎症部位并释放多种细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1、IL-8 等]^[8],导致弹性蛋白酶释放增多、气道黏液高分泌、气道反应性增高,进而损伤小气道及肺组织。IL-21 是一种强效的免疫调节因子,与淋巴细胞的成熟、分化及浆细胞抗体的产生密切相关。IL-21 使巨噬细胞聚集于气道及肺部并活化,使金属基质蛋白酶释放增加,导致气道及肺部慢性炎症。IL-21 通过放大 CD8⁺T 淋巴细胞的细胞毒作用使端粒酶及穿孔素分泌增加^[9],破坏气道及肺实质,进而导致肺气肿的发生。TLR4 是一种天然免疫应答传感器,在 COPD 的免疫反应过程中扮演了重要角色^[10],TLR4 的高表达能促进气道和肺部炎症细胞浸润,诱导平滑肌细胞增殖及细胞外基质降解,使肺血管床破坏及气道重塑。本研究结果显示,COPD D 组患者血清 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平均高于对照组,据此推测,IL-17、IL-21 及 TLR4 可能参与了 COPD 稳定期 D 组患者的炎症免疫反应,抑制上述 3 种炎症免疫因子的表达对于治疗 COPD 具有重要意义。

布地奈德是一种非卤素类糖皮质激素,具有非特异性抗炎、调节免疫及抗过敏等多种生物学效应,能改善细胞溶酶体膜及内皮细胞的稳定性,减少炎症介质及细胞因子的分泌^[11-12]。福莫特罗是一种高选择性长效 β_2 肾上腺素受体激动剂。布地奈德福莫特罗吸入剂是以上两种药物的联合制剂,是治疗 COPD D 组患者的优选药物。本研究结果显示,COPD D 组患者吸

入布地奈德福莫特罗治疗后血清炎症免疫因子 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平均低于治疗前。另外,COPD D 组患者应用布地奈德福莫特罗治疗后,mMRC 分级及 CAT 评分亦显著下降。表明布地奈德福莫特罗不仅能够显著改善 COPD D 组患者的呼吸困难、咳嗽、胸闷等临床症状,提高患者的活动能力,还能够减轻患者气道及肺部的炎症免疫反应程度。

综上所述,布地奈德福莫特罗能降低 COPD 稳定期 D 组患者血清 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平,并降低患者 mMRC 分级及 CAT 评分。但本研究观察时间偏短,样本量较小,今后需纳入更多的研究对象,延长用药时间,进一步探讨布地奈德福莫特罗对 COPD 的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 王蕾,杨汀,王辰. 2017 年版慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略解读[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(1):104-108.
- [2] 史卫卫,刘璐,张帆,等. 慢性阻塞性肺疾病患者 CAT 评分与病情评估指标的相关性分析[J]. 老年医学与保健,2018,24(3):257-261.
- [3] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD Executive Summary[J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,195(5):557-582.
- [4] 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.
- [5] 李霞,荣庆娜,江丽娟,等. 支气管肺泡灌洗液中辅助性 T 淋巴细胞 17 和调节性 T 淋巴细胞相关细胞因子与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床表型的相关性[J]. 临床内科杂志,2020,37(6):444-446.
- [6] 李瑞敏,丁艳艳,张永祥. HDAC2、IL-17A 在 COPD 患者血清中的表达水平及其临床意义[J]. 医学临床研究,2019,36(1):103-105.
- [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] Roos AB, Sethi S, Nikota J, et al. IL-17A and the Promotion of Neutrophilia in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,192(4):428-437.
- [9] Sutherland AP, Joller N, Michaud M, et al. IL-21 Promotes CD8⁺ CTL Activity via the Transcription Factor T-bet[J]. J Immunol,2013,190(8):3977-3984.
- [10] Zhang Y, Ni HJ, Zhou HS. Study on the expression of Toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their clinical significance[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(9):2185-2191.
- [11] 周逸珊,李诚,刘晓清,等. 玉屏风颗粒联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. 广东医学,2019,40(24):3446-3451.
- [12] 孙晓丽,张湘华,曹晓玮. 孟鲁司特钠片联合布地奈德混悬液治疗支气管哮喘的效果及对患者气道炎症反应的影响[J]. 中国医药,2020,15(11):1693-1696.

(收稿日期:2020-11-28)

(本文编辑:周三凤)