

Effect of N-acetylcysteine Combined with Budesonide / Formoterol on T Cell Group, CRP and PTC in Peripheral Blood of Patients with Chronic Obstructive Disease and Bronchiectasis

Zeng Dewen* Li Dongmei He Shunping Wu Weiying

Yuan Huiqing Liu Zhifeng Huang Jiang

Shaoguan First People's Hospital, Shaoguan

Abstract: Objective: To evaluate the effect of N-acetylcysteine combined with budesonide / formoterol on peripheral blood T cell group, C-reactive protein and procalcitonin in patients with chronic obstructive disease and bronchiectasis. Methods: 38 patients with stable BCO after acute attack were divided into two groups: the combination group and the conventional group. Both groups were treated with budesonide / formoterol inhaler, and the combination group was treated with N-acetylcysteine at the same time for three courses. Lung function, CD4⁺, CD8⁺, CRP and PTC were analyzed before and after treatment. Results: (1) The FEV1 and the levels of CD4⁺ / CD8⁺, CRP and PTC in BCO patients were significantly improved by the two methods; (2) Compared with the conventional group, the improvement of CD4⁺ and CD8⁺ in peripheral blood in the combined group was significant. Conclusion: Compared with budesonide / formoterol alone, combination of N-acetylcysteine and budesonide / formoterol can effectively improve the systemic inflammatory response

文章引用: 曾德文, 李冬梅, 何顺平, 等. N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗治疗慢性阻塞性肺病合并支气管扩张稳定期患者外周血 T 细胞群、CRP、PTC 的影响 [J]. 药学研究, 2020, 2 (3): 77-87.

<https://doi.org/10.35534/rp.0203011>

in the stable period of BCO, enhance its immunity and anti infection ability, and have better clinical effect.

Key words: Bronchiectasis-COPD overlap; Budesonide/formoterol; N-Acetyl-L-cysteine; T cell; CRP; PTC

Received: 2020-08-16; Accepted: 2020-08-24; Published: 2020-08-31

N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗治疗慢性阻塞性病合并支气管扩张稳定期患者外周血 T 细胞群、CRP、PTC 的影响

曾德文 * 李冬梅 何顺平 吴伟英 袁会清 刘志锋 黄 江

韶关市第一人民医院, 韶关

邮箱: 307745061@qq.com

摘 要: 目的: 探讨 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗在治疗慢性阻塞性病合并支气管扩张患者的临床效果及其对外周血 T 细胞群、C 反应蛋白、降钙素原的水平的影响。方法: 因急性发作入院治疗后处于稳定期的 BCO 患者 38 人, 随机分为联合用药组和常规用药组, 所有患者均使用布地奈德 / 福莫特罗, 其中联合用药组同时使用 N-乙酰半胱氨酸, 治疗 3 疗程, 在治疗前和治疗后进行肺功能、CD4⁺、CD8⁺、CRP 和 PTC 的分析检测。结果: (1) 两种用药方式均能显著提升 BCO 患者的 FEV1, 显著降低 CD4⁺/CD8⁺、CRP 和 PTC

水平；（2）与常规组相比，联合用药组外周血 $CD4^{+}$ 、 $CD8^{+}$ 的改善程度显著。

结论：联合 N- 乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗比单独使用布地奈德 / 福莫特罗相，更能有效改善 BCO 稳定期的全身性炎症反应，提升其免疫和抗感染能力，具有更佳临床疗效。

关键词：布地奈德 / 福莫特罗；慢性阻塞性肺病合并支气管扩张；N- 乙酰半胱氨酸；T 细胞；CRP；PTC

收稿日期：2020-08-16；录用日期：2020-08-24；发表日期：2020-08-31

Copyright © 2020 by author(s) and SciScan Publishing Limited

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



慢性阻塞性肺病（COPD）是一种具有高发病率和高死亡率的慢性炎症性气道疾病，且其病死率仍呈上升趋势。支气管扩张症是由于支气管及其周围肺组织慢性化脓性炎症和纤维化，使支气管壁的肌肉和弹性组织破坏，导致支气管变形及持久扩张。支气管扩张和 COPD 两者再病理和临床表现上有许多相似特征，随着高分辨率 CT 的广泛使用，发现许多 COPD 患者同时存在支气管扩张。在 2014 年的慢性阻塞性肺疾病全球倡议中首次把支气管扩张认定为 COPD 的合并症 [1]，命名为“COPD- 支气管扩张合并症”或者“支气管扩张 -COPD 合并症”（Bronchiectasis-COPD Overlap, BCO），强调了 BCO 的临床病理发生发展、治疗用药及预后与 COPD 均有所差异。本课题报告了乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗对 BCO 稳定期外周 T 细胞群和 C 反应蛋白（CRP）和降钙素原（PCT）的影响，从机体炎症和免疫角度评估了乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗用于 BCO 临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 对象

2018 年 6 月至 2019 年 6 月期间因 BCO 急性发作入院治疗 38 名患者。其中男性 28 名, 女性 10 名, 平均年龄 57.5 ± 6.8 岁, 平均病程 6.5 ± 3.6 年。

所有患者近 3 个月无加重发作病史, 未进行免疫治疗, 且符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关指征和《成人支气管扩张症诊治专家共识》[2] 中的相关标准。排除以下患者: (1) 急性心肌梗死、癌症、结缔组织病、慢性肝肾疾病、炎性肠病、急性脑血管意外、血液病、服免疫抑制剂中、活动性结核及肺部以外的细菌感染等; (2) 肝肾功能衰竭; (3) 甲状腺功能障碍以及严重的精神障碍; (4) 合并有窄角型青光眼、前列腺增生、苯丙酮酸尿毒症者; (5) 不能耐受支气管镜检查者; (6) 对阿托品或阿托品衍生物、乙酰半胱氨酸过敏者; (7) 对本研究所用药物过敏或对其所含成分如乳糖、阿司巴甜过敏者。本研究经韶关市第一人民医院、南方医科大学附属韶关医院、台北医学大学附属双和医院友好合作医院研究伦理委员会批准。

1.2 方法

经过急性期治疗, 病情稳定后, 这些患者继续在家里接受药物治疗。所有患者均接受常规治疗比如吸氧、戒烟、适量运动、肺康复训练等。根据不同的用药方法将他们随机分为 2 组。其中, 20 名受试者接受 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗 (联合用药组), 而 18 名患者仅接受布地奈德 / 福莫特罗 (单独用药组)。两组患者每日吸入 2 次 B/F160/4.5 mg, 每日两次, 总剂量为 320/9 mg。联合用药组患者另外服用 N-乙酰半胱氨酸 0.6 mg 口服 2 次 / 日。每 4 周为 1 疗程, 两组患者均治疗 3 疗程, 共 3 个月。

所有患者在急症出院开始居家治疗时 (治疗前) 以及居家治疗 3 个月后 (治疗后), 抽取空腹晨血检测 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PTC) 和流式细胞分析 $CD4^+$ 、 $CD8^+$, 检测均在本院检验科完成。

以 1 秒钟的用力呼吸量 (FEV1) 也用于肺功能的评价 [14], 采用德国耶

格公司生产的 RSF900 肺功能仪检测。

1.3 统计分析

通过使用 SPSS 17.0 分析所有数据，所有数据采用平均值 ± 标准差表示，分类数据使用 Pearson 卡方检验进行分析。连续数据使用 t 检验或 Mann-Whitney 秩和检验进行分析， $p<0.05$ （标记*）为差异显著。

2 结果

2.1 患者肺功能情况

经过治疗后，两组患者的肺功能指标均有所改善，表 1。治疗后患者的第 1 秒用力呼气量容积 / 用力肺活量的比值（FEV1/FVC）和第 1 秒用力呼气容积占预计百分比（FEV1%pred）均有所提升。其中联合用药组的 FEV1/FVC、FEV1%pred 的改善状态，均达到显著水平，见表 1，说明两种用药方式都能有效果改善 BCO 患者的肺功能。

表 1 不同用药方法对 BCO 患者肺功能的改善情况（ $n=38$ ）

Table 1 Improvement of lung function in patients with BCO by different medication

	treatment			
	FEV1/FVC (%)		FEV1%pred (%)	
	联合用药组	单独用药组	联合用药组	单独用药组
治疗前	55 ± 12	56 ± 10	48 ± 21	49 ± 19
治疗后	68 ± 13	64 ± 17	65 ± 17	60 ± 22
<i>t</i>	3.56	2.42	2.38	2.06
<i>p</i>	0.02*	0.05*	0.05*	0.07

2.2 外周血 T 细胞群的变化

两组 BCO 患者的急性发作基本稳定之后的细胞的免疫功能降低，其 T 细胞各亚型均无显著差异。经过治疗之后免疫功能逐渐提升，CD3⁺和 CD4⁺百分比

提高, CD8⁺百分比降低。治疗 3 个月后, 联合用药组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺的百分比的变化水平均达到显著以上, 单独用药组的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺的变化达到显著水平, 说明两组用药均能提升 BCO 患者的细胞免疫水平, 但联合用药的效果更优, 见表 2。

表 2 不同用药方法 BCO 患者外周 T 细胞群的比较 (n=38)

Table 2 Comparison of peripheral T cell populations in patients with BCO by different treatment

	联合用药组				单独用药组			
	治疗前	治疗后	t	p	治疗前	治疗后	t	p
CD4 ⁺ (%)	33.93 ± 4.32	46.71 ± 3.81	3.56	0.00	39.50 ± 6.38	43.07 ± 5.01	1.25	0.11
CD8 ⁺ (%)	29.37 ± 8.21	22.23 ± 3.12	2.88	0.01	27.01 ± 5.88	24.47 ± 2.47	1.21	0.15
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)	1.26 ± 0.46	2.13 ± 0.28	4.53	0.00	1.51 ± 0.27	1.76 ± 0.20	2.98	0.01

2.3 CRP 和 PTC 的变化

比较两组 BCO 患者的治疗前和治疗后 CRP 和 PTC 变化, 两组患者的 CRP 和 PTC 均达到显著下降, 但联合用药组的 CRP 和 PTC 均达到极显著水平。

表 3 不同用药方法 BCO 患者外周 CRP 和 PTC 水平的比较 (n=38)

Table 3 Comparison of peripheral CRP and PTC levels in BCO patients by different treatment

	联合用药组				单独用药组			
	治疗前	治疗后	t	p	治疗前	治疗后	t	p
CRP (ng/ml)	76.80 ± 8.70	46.00 ± 8.42	10.45	0.00	75.50 ± 9.51	54.90 ± 8.24	7.87	0.00
PTC (μg/ml)	0.70 ± 0.26	0.28 ± 0.18	11.98	0.00	0.79 ± 0.29	0.36 ± 0.23	3.26	0.01

3 讨论

2014 年全球慢性阻塞性肺疾病指南 (GOLD) 中, 提出把 COPD 合并支气管

扩张作为一种独特的表型对待,并指出其预后较差,这与潜在的病原微生物慢性感染或细菌定植及频繁急性加重相关。且与单纯COPD、支气管扩张症的治疗方案不同,BCO的抗干扰治疗难度大,疗效也也会受到影响。在BCO中,支气管扩张作为COPD的并发症,其临床症状、病理发展、治疗方案及预后的影响仍然不够清楚[3][4]。

目前,BCO的临床治疗药物主要有磷酸二酯酶4抑制剂、支气管舒张剂与吸入性糖皮质激素、抗生素、他汀类药物、促进排痰他汀类药物及粘液溶解剂[5][6]。布地奈德/福莫特罗粉吸入剂是一种复方制剂。布地奈德作为糖皮质激素具有抑制气道炎症的作用,福莫特罗时长效 β_2 激动剂具有持久的支气管扩张作用。布地奈德/福莫特罗两种药物的组合[7][8]常用于COPD的治疗,且观察到较好的协同疗效。N-乙酰半胱氨酸也广泛用于COPD患者、支气管扩张和COPD合并支气管扩张患者中的临床治疗,对痰液粘稠、咯痰困难、痰阻气管疗效显著[9][10][11]。本研究显示,在BCO急性发作后,经过3个月的治疗,N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德/福莫特罗对BCO患者的肺功能具有更好的改善作用。

炎症程度被认为与COPD的发展和严重程度成正相关,炎症程度越高,患者的慢性炎症反应越高,其中T细胞作为一种炎症启动因子,在抗感染和调节机体免疫能力具有重要作用,参与了COPD急性加重的发病机制[12]。气道 $CD4^+$ 细胞与 $CD8^+$ 细胞亚群的失衡,可能在COPD加重发作中起到关键作用[13]。

T细胞是一个不均一的细胞群体,按细胞表面分化抗原(CD)的不同,可分为 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 两大亚群。 $CD8^+$ 是具有抑制/杀伤性T淋巴细胞亚群, $CD4^+$ 是一种独特的免疫调节T细胞亚群,增强吞噬细胞介导的抗感染作用和增强B细胞介导的体液免疫应答,作用是减少免疫性疾病的发生,以维持免疫耐受。本研究发现,治疗稳定期BCO患者3月后BCO患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与急性发作后相比均有显著差异。治疗之后BCO患者的 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 百分比降低, $CD4^+$ 水平显著升高,这与其它研究报道相似[14][15]。表明随着病情好转,患者体内的炎症水平降低,免疫反应水平降低,抗感染能力提升,免疫力增强。与单独使用布地奈德/福莫特罗相比,N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德/福莫特罗用药后,BCO患者的 $CD4^+$ 水平显著较高,表

明联合用药之后患者的免疫耐受水平显著更高。

CRP 是一种急性蛋白，急性发作的 BCO 患者经过急性治疗后患者 CRP 的水平仍然处于较高水平，CRP 有助于激活补体和加强吞噬细胞的吞噬作用，与气道炎症反应程度呈正相关 [16]。3 个月的稳定期治疗结束以后，两组 BCO 患者的 CRP 水平均达到极显著降低，表明协同用药方式对其改善气道炎症反应均有良好效果。

PCT 是全身性炎症反应的指标，局部性的细菌感染、轻微的感染和慢性炎症不会导致其升高。在 COPD 患者急性加重期、稳定期、COPD 各种合并症的治疗中，均有报道显示 PCT 水平与患者疾病严重程度和治疗效果有直接关系 [17] [18] [19]。BCO 患者经过急性治疗之后 PCT 水平仍然较高，经过稳定期治疗之后，体内的 PCT 水平显著降低，但联合用药组的下降程度更高，表明联合用药对于消除 BCO 患者全身性炎症反应具有更显著效果。

因此，联合 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗对于 BCO 患者的稳定期治疗具有更显著的效果，在 COPD 急性加重期、BCO 稳定期患者的治疗中有报道认为联合使用具有临床安全性和可以接受的毒副作用 [20] [21] [22]。从 T 细胞亚群、PCT 和 CRP 的检测结果来看，N-乙酰半胱氨酸的联合应用，在提升患者的抗感染能力、降低全身性炎症水平均有显著提升。联合 N-乙酰半胱氨酸，其分子中所含巯基的还原性，可使痰糖蛋白中二硫键断裂，主要作为粘液溶解剂降低痰液粘性，痰液易咳出，保持气道通畅，减少细菌繁殖感染、促进肺表面活性物质及气道内液体的分泌等因素有关 [9]。

综上所述，联合 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗更能有效改善 BCO 稳定期的全身性炎症反应，提升其免疫和抗感染能力，具有更佳临床疗效。

基金项目

韶关市卫生计生科研项目（2018Y8115）。

参考文献

[1] Hurst J R, Elborn J S, de Soyza A. Consortium, B. -U. COPD-

- bronchiectasis overlap syndrome [J]. Eur. Respir. J. 2015 (45): 310–313. <https://doi.org/10.1183/09031936.00170014>
- [2] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (7): 485–492.
- [3] 文富强, 曾妮. 支气管扩张症—慢性阻塞性肺疾病重叠综合征研究进展 [J]. 西部医学, 2017, 29 (1): 1–3.
- [4] 胡旭, 靳开宇, 范贤明. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张的发病机制诊断与治疗研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56 (31). <https://doi.org/10.1111/ldrp.12068>
- [5] Polverino E, Goeminne P C, McDonnell M J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis [J]. Eur. Respir. J., 2017 (50): 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- [6] 邱萍, 郑锐, 谭明旗. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2018 (9): 18.
- [7] Mucolytic Agents and Statins Use is Associated with a Lower Risk of Acute Exacerbations in Patients with Bronchiectasis–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap [J]. J. Clin. Med., 2018 (7): 517. <https://doi.org/10.3390/jcm7120517>
- [8] Won K S, Kook R C, Jin K Y, et al. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Resp Res, 2016 (17): 63. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0380-1>
- [9] Martinez F J, Rabe K F, Ferguson G T, et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using cosuspension delivery technology in patients with COPD [J]. Chest, 2017 (151): 340–57. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>
- [10] Osadnik C R, McDonald C F, Holland A E. Advances in airway clearance technologies for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Respir

- Med, 2013, 7 (6) : 673-685.
- <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.847368>
- [11] Bühling F, Lieder N, Kühlmann U C, et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro [J] . Respir Med, 2007, (101) : 2386-2394. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.009>
- [12] Zhou H, Hua W, Jin Y, et al. Tc17 cells are associated with cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema [J] . Respirology, 2015, 20 (3) : 426-433. <https://doi.org/10.1111/resp.12486>
- [13] Chen L, Chen G, Zhang M Q, et al. Imbalance between subsets of CD8+ peripheral blood T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J] . Peer I, 2016, 4: e230.
- [14] 郝月琴, 王欣, 李猛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 T 细胞亚群变化及 CD8 ~ +CD28 ~ +T 细胞与 C 反应蛋白相关性探讨 [J] . 中国呼吸与危重监护杂志, 2020.
- [15] 武红莉, 田瑞雪, 宁兰丁, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的影响因素分析及血清炎症因子水平变化分析 [J] . 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (1) : 25-28.
- [16] 杜小梅, 张治国, 吴艳梅, 等. 阿奇霉素联合乙酰半胱氨酸对 COPD 稳定期患者肺功能及炎症因子水平的影响 [J] . 临床医学研究与实践, 2020, 5 (13) : 56-57+60.
- [17] 王新, 万露, 林雯. 联合检测 hs-CRP、cTnI、NT-proBNP 和 RDW 水平对 COPD 合并肺心病患者病情评估的价值 [J] . 实验与检验医学, 2020, 38 (2) : 314-316+333.
- [18] 鲁钢. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对 COPD 急性加重期患者肺功能及 CRP、PCT 水平的影响 [J] . 中国现代医药杂志, 2020, 22 (3) : 61-63.
- [19] 李庆民, 杨宏辉, 王澈. 冠心病合并 COPD 患者血清 CRP、IL-6 和 TNF- α 与病情严重程度及预后的相关性分析 [J] . 实用中西医结合临床,

2020, 20 (4) : 119-120+140.

- [20] 徐幸. 重症病房 COPD 合并 VAP 老年患者 PCT、CRP 检测及其感染分析 [J] . 湖南师范大学学报 (医学版) , 2019, 16 (6) : 54-57.
- [21] 曾德文, 李冬梅, 何顺平, 等. N 乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗治疗慢性阻塞性肺病合并支气管扩张的疗效观察 [J] . 临床医学前沿 / 2020, 2 (2) : 27-36.
- [22] 陆育钿, 张展渠, 陈文翰, 等. N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床疗效研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40 (4) : 800-801.