

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research布地格福联合细菌溶解产物治疗中重度 COPD
合并支气管扩张的临床研究Clinical trial on budesonide/glycopyrronium/formoterol combined with bacterial
lysate in the treatment of moderate to severe COPD complicated with bronchiectasis

王 震, 郝雪燕, 张湘华

(石家庄市人民医院 呼吸与危重症医学科, 河北
石家庄 050051)WANG Zhen, HAO Xue - yan,
ZHANG Xiang - hua(Department of Respiratory and Critical
Care Medicine, Shijiazhuang People's
Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei
Province, China)基金项目: 河北省 2025 年度医学科学研究课题
计划基金资助项目(20251154)作者简介: 王震(1981 -), 男, 副主任医师, 主要
从事呼吸危重症诊疗相关方面的
临床工作和研究

通信作者: 王震

MP: 18233171116

E - mail: wzbs2024@163. com

摘要:目的 观察布地格福吸入气雾剂联合细菌溶解产物胶囊治疗中重度稳定
期慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并支气管扩张患者的临床疗效与安全性。**方法**

将我院收治的中重度稳定期 COPD 合并支气管扩张患者按照治疗方案的不同
分为对照组和试验组。对照组予以布地格福吸入气雾剂治疗(每次 1 揿,每日
2 次),试验组在对照组基础上联合细菌溶解产物胶囊口服(每日空腹服用 7 mg,
连续 10 d,停 20 d 为 1 个周期)。2 组均治疗 6 个月。比较 2 组患者的临床疗
效、急性加重情况、气道炎症指标、免疫功能指标和肺功能,并进行安全性评价。
结果 共纳入 116 例患者,对照组 57 例,试验组 59 例。治疗后,试验组患者的临
床总有效率为 91.53%(54 例/59 例),显著高于对照组的 77.19%(44 例/57 例)
($P < 0.05$)。治疗后,试验组与对照组的急性加重次数分别为(1.53 ± 0.50)和
(1.74 ± 0.48)次,急性加重持续时间分别为(9.80 ± 2.75)和(11.16 ± 3.06)d,
可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)分别为(33.89 ± 7.47)和
(38.34 ± 8.35) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,内皮素(ET)分别为(27.75 ± 4.68)和
(30.25 ± 6.12) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)分别
为(244.01 ± 44.13)和(264.13 ± 52.27) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,免疫球蛋白(Ig)A 分别为
(2.97 ± 0.51)和(2.75 ± 0.52) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,IgG 分别为(12.05 ± 2.55)和
(10.89 ± 2.34) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,IgM 分别为(1.95 ± 0.40)和(1.76 ± 0.32) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,
IgE 分别为(87.67 ± 10.26)和(93.61 ± 13.58) $\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,一氧化碳弥散量
(DLCO)分别为(67.80 ± 8.43)%和(64.38 ± 7.81)%,残气量/肺总量比值
(RV/TLC)分别为(41.57 ± 4.25)%和(43.61 ± 4.11)%,最大运动时分钟通气
量(VE_{max})分别为(54.24 ± 5.61)和(51.96 ± 5.58) $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,上述指标在 2 组
间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。试验组的药物
不良反应包括恶心、头晕、转氨酶轻度升高、口干和声音嘶哑,对照组包括恶心干
呕、皮疹、咽部不适与胆红素升高。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分
别为 11.86%(7 例/59 例)和 8.77%(5 例/57 例),在统计学上差异无统计学意
义($P > 0.05$)。**结论** 在布地格福吸入气雾剂基础上联合细菌溶解产物胶囊能
够降低中重度稳定期 COPD 合并支气管扩张患者急性加重风险,有效改善肺功
能,其机制与联合用药可以有效减轻气道炎症和增强机体免疫功能有关。

关键词: 布地格福气雾剂;细菌溶解产物胶囊;慢性阻塞性肺疾病;支气管扩张;
急性加重;免疫调节**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.001**中图分类号:** R563 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2026)08-1051-07**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of
budesonide/formoterol/glycopyrronium inhalation aerosol combined with
bacterial lysate capsules in the treatment of patients with moderate - to -

severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with bronchiectasis. **Methods** The patients with moderate – to – severe stable COPD complicated with bronchiectasis admitted to our hospital were divided into control group and treatment group based on their treatment regimens. Patients in control group were administered budesonide/formoterol/glycopyrronium inhalation aerosol (1 inhalation per time, twice daily), while treatment group additionally received oral bacterial lysate capsules (7 mg once daily on an empty stomach, 10 consecutive days followed by a 20 – day break as one cycle). Patients in both groups were treated for 6 months. Differences in clinical efficacy, acute exacerbation, airway inflammation indicators, immune function indicators and pulmonary function were compared, and safety evaluation was performed. **Results** A total of 116 participants were enrolled, with 57 cases in control group and 59 cases in treatment group. The treatment group achieved an overall effective rate of 91.53% (54 cases/59 cases), which was statistically significantly higher to 77.19% (44 cases/57 cases) observed in control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of acute exacerbations in treatment and control group were (1.53 ± 0.50) and (1.74 ± 0.48) episodes, respectively; the duration of acute exacerbations were (9.80 ± 2.75) and (11.16 ± 3.06) days, respectively; the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells – 1 (sTREM – 1) levels were (33.89 ± 7.47) and (38.34 ± 8.35) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the endothelin (ET) levels were (27.75 ± 4.68) and (30.25 ± 6.12) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the soluble urokinase – type plasminogen activator receptor (suPAR) levels were (244.01 ± 44.13) and (264.13 ± 52.27) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the immunoglobulin (Ig) A levels were (2.97 ± 0.51) and (2.75 ± 0.52) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the IgG levels were (12.05 ± 2.55) and (10.89 ± 2.34) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the IgM levels were (1.95 ± 0.40) and (1.76 ± 0.32) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the IgE levels were (87.67 ± 10.26) and (93.61 ± 13.58) $\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) were (67.80 ± 8.43)% and (64.38 ± 7.81)%, respectively; the residual volume/total lung capacity ratio (RV/TLC) were (41.57 ± 4.25)% and (43.61 ± 4.11)%, respectively; the maximum minute ventilation during exercise ($\text{VE}_{\max}$) were (54.24 ± 5.61) and (51.96 ± 5.58) $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively. Intergroup comparisons revealed statistically significant differences in the aforementioned indicators ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Adverse drug reactions in treatment group included nausea, dizziness, mild elevated transaminase, dry mouth and hoarseness; those in control group included nausea and retching, rash, pharyngeal discomfort and elevated bilirubin. The total incidence of adverse reactions in treatment group and control group were 11.86% (7 cases/59 cases) and 8.77% (5 cases/57 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Budesonide/formoterol/glycopyrronium inhalation aerosol combined with bacterial lysate capsules can reduce the risk of acute exacerbations and effectively improve pulmonary function in patients with moderate – to – severe stable COPD complicated with bronchiectasis. The underlying mechanism may be associated with the alleviation of airway inflammation and the enhancement of immune function

Key words: budesonide/formoterol/glycopyrronium inhalation aerosol; bacterial lysate capsule; chronic obstructive pulmonary disease; bacterial lysate; acute exacerbation; immunomodulation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)主要特征是持续性气流受限^[1],长期气流受限及慢性炎症状态会诱发支气管扩张,2者合并会加重气道损伤及肺功能下降,增加患者远期不良结局发生风险^[2]。控制气道炎症、改善气流受限、减少急性加重发生及延缓肺功能恶化是中重度稳定期 COPD 合并支气管扩张的患者核心治疗目标^[3]。布地格福是由布地奈德、格隆溴铵和福莫特罗固定剂量构成的三联制剂,可以快速且持久改善气流受限、抑制气道炎症^[4]。但合并支气管扩张时气道黏膜屏障受损易致细菌定植与反复感染,

单用布地格福难以有效控制病情。细菌溶解产物胶囊作为免疫调节剂,其可刺激巨噬细胞与 B 淋巴细胞活性,增强机体固有免疫和适应性免疫,进而改善肺功能,减少急性发作次数^[5]。本研究旨在探讨上述联合方案治疗中重度 COPD 合并支气管扩张的临床应用效果和安全性,以为 COPD 合并支气管扩张的治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 病例收集

2022 年 3 月至 2025 年 2 月以本院收治的中重度

稳定期 COPD 合并支气管扩张患者纳入为研究对象。本研究经石家庄市人民医院医学伦理委员会批准,伦理批号:院科伦审[2024]第(84)号。

诊断与入选标准 ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[6]中关于 COPD 的诊断标准,且肺功能分级为中重度,第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)占预计值的 30%~79%,且 FEV₁/用力肺活量<0.7;②符合《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[7]中关于支气管扩张的诊断标准,经高分辨率计算机断层扫描(computed tomography, CT)确诊存在支气管扩张;③年龄≥40 岁;④处于 COPD 疾病稳定期,近 1 个月内未出现急性加重;⑤过去 1 年有≥2 次疾病急性加重史;⑥患者沟通、理解力正常。

排除标准 ①合并其他呼吸系统疾病者;②合并严重心、肝、肾、脑疾病及恶性肿瘤者;③患有自身免疫疾病,如类风湿关节炎、系统性硬化症等者;④近 3 个月接受免疫相关或糖皮质激素治疗者;⑤对所研究药物过敏者;⑥妊娠期、哺乳期女性;⑦合并认知功能障碍或精神疾病患者。

2 药品、试剂与仪器

布地格福吸入气雾剂,规格:120 揿,每揿含布地奈德 160 μg、福莫特罗 4.5 μg 和格隆溴铵 3.6 μg;批号:610070D00,注册证号:国药准字 HJ20190063,法国 AstraZeneca AB 公司生产;细菌溶解产物胶囊,规格:每粒 7 mg,批号:2000750,注册证号:国药准字 SJ20150042,瑞士 OM Pharma SA 公司生产;可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)检测试剂盒,湖北武汉菲悦生物公司生产;内皮素(endothelin, ET)检测试剂盒,江苏南京建成生物公司生产;可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)检测试剂盒,上海科华生物公司生产;C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)检测试剂盒,四川成都迈克生物有限公司生产;白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒,江苏苏州星童医疗技术有限公司生产;免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、IgG 和 IgM 检测试剂盒,均由美国贝克曼库尔特有限公司生产;IgE 检测试剂盒,德国德赛诊断系统有限公司生产。

Definition FLASH 高分辨率 CT 诊断仪,德国西门子公司产品;MasterScreen 肺功能仪和 MasterScreen CPX 心肺功能仪,均为德国 Jaeger 公司产品。

3 分组与治疗方法

将纳入的患者依据不同的治疗方案分为试验组和对照组。2 组均接受常规基础治疗,包括戒烟指导、呼吸功能锻炼、按需使用短效支气管扩张剂及氧疗。对照组在此基础上接受布地格福吸入气雾剂治疗,每次 1 揿,每日 2 次,疗程 6 个月。试验组在对照组基础上联合细菌溶解产物胶囊口服,每日空腹服用 7 mg,连续服用 10 d,停 20 d 为 1 个周期,共治疗 6 个月。

4 观察指标与疗效判定

临床症状改善情况 记录 2 组治疗前后咳嗽、咳痰、气促、肺部啰音的评分,根据患者相关症状分别给予 0~3 分,分值高则相应症状重。以改良呼吸困难指数(modified medical research council dyspnea scale, mMRC)^[8]评估呼吸困难程度, mMRC 总分 0~4 分,分值越高呼吸困难越严重。用 CT Bhalla 评分^[9]评估支气管扩张程度,评分越高,支气管扩张程度越重。

急性加重情况 记录 2 组治疗期间急性加重情况,包括急性加重次数、持续时间及住院时间。

气道炎症指标 于治疗前后,采集患者空腹状态外周血 5 mL,离心分离血清样本,用酶联免疫吸附法测得血清 sTREM-1、ET、suPAR 及 IL-6 水平,用免疫比浊法检测血清 CRP 水平。

免疫功能指标 上述离心所得血清,用全自动免疫化学分析仪对血清中 IgA、IgG、IgM 及 IgE 进行测定。

肺功能与呼吸功能指标 于治疗前后,用体描箱肺功能仪测定肺功能指标,记录 FEV₁%、一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)和残气量/肺总量比值(residual volume/total lung capacity ratio, RV/TLC)。用心肺功能仪测定最大运动时分钟通气量(maximal minute ventilation during exercise, VE_{max})、最大运动时潮气量(maximal tidal volume during exercise, VT_{max})及呼吸储备(breathing reserve, BR)值。

运动耐力及生活质量 用 6 min 步行距离(6-minute walk test, 6MWT)评估患者运动耐力,用 COPD 生活质量评价表(quality of life instruments for chronic diseases-chronic obstructive pulmonary disease, QLICD-COPD)^[10]评估患者生活质量。QLICD-COPD 共 37 个条目,用 1~5 级评分法,总分 37~185 分,分值高则生活质量高。

临床疗效评价^[11] 治疗后,结合临床症状体征、

肺功能改善及气道炎症指标等评估疗效。显效:临床症状体征整体评分降低 $\geq 70\%$, FEV1较治疗前提升 $\geq 15\%$, 气道炎症指标恢复正常或改善 $\geq 60\%$;有效:临床症状体征整体评分降低 $30\% \sim 69\%$, FEV1较治疗前提升 $10\% \sim 14\%$, 气道炎症指标改善 $30\% \sim 59\%$;无效:未达上述标准或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 记录2组治疗期间药物不良反应情况,包括口干、头痛头晕、咽喉刺激、恶心呕吐、肝肾功能损伤、肺炎等。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,通过 χ^2 检验比较。

结 果

1 一般资料

本研究共入组124例,其中对照组61例,试验组63例。试验组因关键数据缺失原因排除4例,最终有59例纳入统计分析;对照组因关键数据缺失2例、诊断变更2例,排除4例,最终有57例纳入统计分析。2组患者的性别、年龄、体重、体质质量指数(body mass index, BMI)、心率、收缩压、舒张压、吸烟史、既往病史、COPD病程及严重程度、支气管扩张病程、扩张部位、支气管扩张分型和肺功能分级比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者临床症状改善情况的比较

治疗后,2组患者的咳嗽、咳痰、气促、肺部啰音、mMRC及CT Bhalla评分均显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表2。

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

Item	Control ($n = 57$)	Treatment ($n = 59$)
Sex ($n, \%$)		
Male	38 (66.67)	35 (59.32)
Female	19 (33.33)	24 (40.68)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	55.28 $\pm$ 10.60	56.14 $\pm$ 11.44
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	68.46 $\pm$ 15.38	66.20 $\pm$ 15.02
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.49 $\pm$ 2.23	22.89 $\pm$ 2.18
HR (beat $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	78.49 $\pm$ 11.24	79.95 $\pm$ 10.84
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.28 $\pm$ 8.37	132.31 $\pm$ 7.93
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.19 $\pm$ 7.60	77.44 $\pm$ 7.10
Smoking history ($n, \%$)	33 (57.89)	31 (52.54)
Hypertension ($n, \%$)	24 (42.11)	20 (33.90)
Diabetes mellitus ($n, \%$)	15 (26.32)	19 (32.20)
Dyslipidemia ($n, \%$)	13 (22.81)	17 (28.81)
COPD disease duration (years, $\bar{x} \pm s$)	9.37 $\pm$ 2.05	9.41 $\pm$ 2.21
COPD disease severity ($n, \%$)		
Mild	17 (29.82)	14 (23.73)
Moderate	24 (42.11)	22 (37.29)
Severe	16 (28.07)	23 (38.98)
Bronchiectasis disease duration (years, $\bar{x} \pm s$)	6.86 $\pm$ 1.26	6.92 $\pm$ 1.22
Location of bronchiectasis ($n, \%$)		
Right lung	30 (52.63)	29 (49.15)
Left lung	20 (35.09)	19 (32.21)
Bilateral lungs	7 (12.28)	11 (18.64)
Reid classification ($n, \%$)		
Cylindrical bronchiectasis	20 (35.09)	21 (35.59)
Varicose bronchiectasis	15 (26.31)	13 (22.03)
Cystic bronchiectasis	13 (22.81)	14 (23.74)
Mixed-type bronchiectasis	9 (15.79)	11 (18.64)
Pulmonary function classification ($n, \%$)		
II	38 (66.67)	36 (61.02)
III	19 (33.33)	23 (38.98)

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; Control group: Treatment with budesonide/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide inhalation aerosol; Treatment group: Treatment with budesonide/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide inhalation aerosol combined with bacterial lysate capsules.

表2 2组患者临床症状改善情况的比较 (points, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptom improvement in two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 57$)		Treatment ($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Cough score	1.88 $\pm$ 0.50	1.26 $\pm$ 0.44 ^{###}	1.92 $\pm$ 0.53	1.10 $\pm$ 0.30 ^{###*}
Sputum score	1.96 $\pm$ 0.46	1.23 $\pm$ 0.42 ^{###}	1.93 $\pm$ 0.52	1.05 $\pm$ 0.29 ^{###*}
Dyspnea score	1.81 $\pm$ 0.48	1.18 $\pm$ 0.38 ^{###}	1.83 $\pm$ 0.42	1.05 $\pm$ 0.22 ^{###*}
Pulmonary crackles score	1.54 $\pm$ 0.50	0.86 $\pm$ 0.35 ^{###}	1.51 $\pm$ 0.50	0.69 $\pm$ 0.46 ^{###*}
mMRC score	2.77 $\pm$ 0.89	2.12 $\pm$ 0.63 ^{###}	2.73 $\pm$ 0.87	1.83 $\pm$ 0.59 ^{###*}
CT Bhalla score	7.72 $\pm$ 1.41	5.47 $\pm$ 1.04 ^{###}	7.64 $\pm$ 1.42	5.02 $\pm$ 1.04 ^{###*}

mMRC: Modified medical research council dyspnea scale; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

3 2组患者急性加重情况的比较

治疗后,试验组的急性加重次数显著少于对照组($P < 0.01$),急性加重持续时间显著短于对照组($P < 0.05$),住院时间在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

4 2组患者气道炎症指标的比较

治疗后,2组患者的 sTREM-1、ET、suPAR、CRP 和 IL-6 均显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组的上述指标均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表4。

5 2组患者免疫功能指标的比较

治疗后,2组患者的 IgA、IgG 和 IgM 水平均显著

升高(均 $P < 0.001$),且试验组均显著高于对照组(均 $P < 0.05$);2组患者的 IgE 水平均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组显著低于对照组($P < 0.01$),见表5。

6 2组患者肺功能与呼吸功能指标的比较

治疗后,2组患者的 FEV1%、DLCO、VE_{max} 和 VT_{max} 均显著升高($P < 0.01$, $P < 0.001$),且试验组均显著高于对照组(均 $P < 0.05$);2组患者的 RV/TLC 均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组显著低于对照组($P < 0.05$);2组患者的 BR 在组内和组间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表6。

7 2组患者运动耐力与生活质量的比较

治疗后,2组患者的 6MWT 及 QLICD-COPD 评分均显著升高(均 $P < 0.001$),且试验组均显著高于对照组($P < 0.05$),见表7。

8 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组患者的临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表8。

表3 2组患者急性加重情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of acute exacerbation in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 57$)	Treatment($n = 59$)
Number of acute exacerbations(times)	1.74 $\pm$ 0.48	1.53 $\pm$ 0.50 ^{**}
Duration of acute exacerbations(days)	11.16 $\pm$ 3.06	9.80 $\pm$ 2.75 [*]
Hospital stay(days)	8.26 $\pm$ 1.54	7.92 $\pm$ 1.45

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

表4 2组患者气道炎症指标的比较($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of airway inflammatory markers in two groups($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 57$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
sTREM-1($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	85.59 $\pm$ 15.53	38.34 $\pm$ 8.35 ^{###}	86.12 $\pm$ 17.82	33.89 $\pm$ 7.47 ^{###**}
ET($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	62.36 $\pm$ 12.37	30.25 $\pm$ 6.12 ^{###}	63.32 $\pm$ 11.94	27.75 $\pm$ 4.68 ^{###*}
suPAR($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	658.16 $\pm$ 80.16	264.13 $\pm$ 52.27 ^{###}	655.94 $\pm$ 78.12	244.01 $\pm$ 44.13 ^{###*}
CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	30.19 $\pm$ 4.53	12.34 $\pm$ 3.15 ^{###}	28.92 $\pm$ 5.82	9.89 $\pm$ 2.47 ^{###**}
IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	42.36 $\pm$ 8.37	15.25 $\pm$ 3.12 ^{###}	43.24 $\pm$ 7.94	13.95 $\pm$ 2.68 ^{###*}

sTREM-1: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; ET: Endothelin; suPAR: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; CRP: C-reactive protein; IL-6: Interleukin-6; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

表5 2组患者免疫功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of immune function indicators in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 57$)		Treatment($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IgA($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.44 $\pm$ 0.40	2.75 $\pm$ 0.52 ^{###}	2.41 $\pm$ 0.39	2.97 $\pm$ 0.51 ^{###*}
IgG($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.02 $\pm$ 2.11	10.89 $\pm$ 2.34 ^{###}	8.05 $\pm$ 2.07	12.05 $\pm$ 2.55 ^{###*}
IgM($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.24 $\pm$ 0.31	1.76 $\pm$ 0.32 ^{###}	1.27 $\pm$ 0.32	1.95 $\pm$ 0.40 ^{###*}
IgE($\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	162.45 $\pm$ 48.53	93.61 $\pm$ 13.58 ^{###}	163.31 $\pm$ 50.26	87.67 $\pm$ 10.26 ^{###**}

IgA: Immunoglobulin A; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

9 安全性评价

试验组共出现 7 例药物不良反应 (11.86%), 其中, 恶心 2 例、头晕 2 例、转氨酶轻度升高 1 例、口干 1 例、声音嘶哑 1 例; 对照组出现 5 例药物不良反应 (8.77%), 其中, 恶心干呕 2 例, 皮疹、咽部不适与胆红素升高各 1 例。2 组患者的总药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6 2 组患者肺功能与呼吸功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of pulmonary function and respiratory function indicators in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 57$)		Treatment ($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FEV1 (%)	47.26 $\pm$ 7.65	52.64 $\pm$ 8.32 ^{###}	46.86 $\pm$ 7.15	56.62 $\pm$ 9.13 ^{###*}
DLCO (%)	56.34 $\pm$ 6.69	64.38 $\pm$ 7.81 ^{###}	57.15 $\pm$ 7.04	67.80 $\pm$ 8.43 ^{###*}
RV/TLC (%)	48.89 $\pm$ 5.26	43.61 $\pm$ 4.11 ^{###}	47.62 $\pm$ 5.12	41.57 $\pm$ 4.25 ^{###*}
VE _{max} (L · min ⁻¹)	43.59 $\pm$ 4.37	51.96 $\pm$ 5.58 ^{###}	44.19 $\pm$ 4.21	54.24 $\pm$ 5.61 ^{###*}
VT _{max} (L)	1.39 $\pm$ 0.30	1.57 $\pm$ 0.35 ^{##}	1.36 $\pm$ 0.30	1.73 $\pm$ 0.38 ^{###*}
BR (%)	13.76 $\pm$ 3.51	13.94 $\pm$ 3.62	13.69 $\pm$ 3.45	14.06 $\pm$ 3.51

FEV1: Forced expiratory volume in one second; DLCO: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; RV/TLC: Residual volume/total lung capacity ratio; VE_{max}: Maximal minute ventilation during exercise; VT_{max}: Maximal tidal volume during exercise; BR: Breathing reserve; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

表 7 2 组患者 6 min 步行距离 (6MWT) 与慢性阻塞性肺疾病生活质量评价表 (QLICD - COPD) 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of 6 - minute walk test (6MWT) and quality of life instruments for chronic diseases - chronic obstructive pulmonary disease (QLICD - COPD) score in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 57$)		Treatment ($n = 59$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
6MWT (m)	326.49 $\pm$ 61.23	386.68 $\pm$ 84.18 ^{###}	323.95 $\pm$ 58.85	421.51 $\pm$ 78.91 ^{###*}
QLICD - COPD score (points)	102.25 $\pm$ 23.58	131.28 $\pm$ 30.35 ^{###}	100.08 $\pm$ 24.29	143.66 $\pm$ 25.32 ^{###*}

Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

讨 论

COPD 与支气管扩张常相互共存、互为因果, 相互影响, 形成恶性循环, 加重气道损伤与气流受限, 常规单一治疗难以实现理想效果^[12-13]。本研究在标准三联吸入疗法 (布地格福) 基础上联合细菌溶解产物, 显著提升了中重度稳定期 COPD 合并支气管扩张患者的治疗效果, 其核心机制在于 2 者形成的对症与对因协同效应。布地格福具有强效抗炎与支气管舒张作用, 可以快速且持久舒张支气管, 直接缓解气流受限症状^[14]。细菌溶解产物通过免疫调节增强机体抵抗力, 有效抵抗呼吸道病原体, 并产生免疫记忆, 从而减少发病次数, 产生长久保护机制^[15], 2 者联合实现症状控制与病因干预的叠加, 达到协同增效的目的。

本研究通过血清气道炎症指标与免疫指标的改

表 8 2 组患者临床疗效的比较 ($n, \%$)

Table 8 Comparison of clinical efficacy in groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 57$)	Treatment ($n = 59$)
Marked improvement	23 (40.35)	35 (59.32)
Effective	21 (36.84)	19 (32.21)
Ineffective	13 (22.81)	5 (8.47)
Total effective	44 (77.19)	54 (91.53)*

Compared with control group, * $P < 0.05$.

善揭示联合治疗的深层机制。结果显示, 试验组患者的 sTREM - 1、ET、suPAR、CRP、IL - 6 及 IgE 水平均显著低于对照组, IgA、IgG 和 IgM 均显著高于对照组, 这归因于布地格福与细菌溶解产物的协同作用: 前者通过糖皮质激素直接抑制炎症细胞活化及多种炎症介质的释放, 快速降低炎症水平; 后者通过调节机体免疫平衡、增强黏膜屏障功能, 促进细菌清除并抑制促炎因子转录^[16-18], 2 者叠加共同推动气道炎症消退。在免疫调节层面, 布地格福通过抑制过度炎症反应来保护免疫细胞功能, 其免疫调节能力有限, 而细菌溶解产物可通过多种途径调节机体体液免疫与细胞免疫, 它通过直接刺激巨噬细胞、树突状细胞等固有免疫细胞活化, 启动特异性免疫^[19]。促进 B 淋巴细胞增殖分化为浆细胞以促进免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 的合成与分泌^[20]。同时, 驱动以 1 型辅助 T 细胞 (T helper type 1 cell, Th1) 和 Th17 为主导的保护性适

应性免疫应答来减轻气道炎症,产生长效免疫记忆,并抑制异常免疫反应,诱导免疫应答向 Th1 偏移,抑制 Th2 细胞的活化与增殖,从而减少 IgE 产生^[21-22]。

上述炎症免疫指标的改善直接关联到患者肺生理功能的提升。本研究发现,试验组 FEV1%、DLCO、VE_{max} 和 VT_{max} 均显著高于对照组,RV/TLC 显著低于对照组,这表明联合治疗可以改善气道气流受限,减轻肺过度充气,优化整体呼吸力学。布地格福中的福莫特罗激动 β_2 受体激动剂松弛支气管平滑肌,格隆溴铵阻断 M 胆碱受体减少气道分泌物、扩张气道^[14];细菌溶解产物则通过免疫调节减少呼吸道感染及炎症刺激,减轻气道结构的进一步破坏,为肺功能恢复创造良好环境^[19]。值得注意的是,治疗后,2 组患者的 BR 在统计学上差异无统计学意义,原因可能与中重度 COPD 合并支气管扩张的患者呼吸储备已严重缩减,短期内无法大幅度提升有关,BR 的改善可能需要更长的观察周期。另外,本研究中,试验组患者的 6MWT 显著长于对照组,QLICD - COPD 评分显著高于对照组,与联合治疗带来的生物学与生理性获益相一致,联合治疗最终转化为患者可感知的整体质量的提升。2 组患者的总药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义,提示联合治疗安全性良好。

本研究提示:布地格福联合细菌溶解产物胶囊治疗中重度稳定期 COPD 合并支气管扩张临床疗效确切,可以显著减轻患者临床症状、降低急性加重风险,其机制与联合治疗可进一步改善气道炎症与免疫功能有关,从而可有效改善患者肺功能与呼吸功能,提高患者运动耐力与生活质量。

参考文献:

- [1] CALVERLEY P M A, WALKER P P. Contemporary concise review 2022: Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2023, 28(5): 428—436.
- [2] 刘斌,周瑞清,邢青峰. 胸腺肽对 COPD 合并支气管扩张患者免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(11): 2307—2311.
- [3] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(11): 128—1290.
- [4] 张孝侠,吴友涛. 布地格福调节 c-Jun 表达抑制肺泡巨噬细胞 NR8383 氧化应激损伤的机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4): 534—538.
- [5] 宋本艳,孙兰,胡强. 脾肺双补合剂联合细菌溶解产物胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2025, 42(5): 369—378.
- [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] 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(2012 版)[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2012, 5(5): 20—30.
- [8] 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.
- [9] 闻海梅,邓毅书. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张的 CT Bhalla 评分与临床的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(12): 2216—2218.
- [10] LIU Q, FENG L, WAN C, et al. Development and validation of the psoriasis scale among the system of quality of life instruments for chronic diseases QLICD - PS (V2.0) [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2022, 20(1): 68.
- [11] 崔立静,安然,王亮,等. 乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗支气管扩张症合并慢性阻塞性肺疾病的效果及对炎症因子水平的影响[J]. *中国医药*, 2023, 18(8): 1160—1164.
- [12] TIEW P Y, MAC AOGÁIN M, TER S K, et al. Respiratory mycoses in COPD and bronchiectasis [J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(5): 623—638.
- [13] HEO Y A. Budesonide/glycopyrronium/formoterol: A review in COPD [J]. *Drugs*, 2021, 81(12): 1411—142.
- [14] MURO S, SEKI M, HURST J R, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate versus dual therapies for patients with COPD and phenotypic features of asthma: A pooled post hoc analysis of KRONOS and ETHOS [J/OL]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 2729—2737. 2024 - 12 - 12 [2026 - 03 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39691156>.
- [15] 陆美萍,程雷. 细菌溶解产物在上呼吸道炎症性疾病中的应用进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(6): 688—692.
- [16] 邢双丽,郑红,石明霞,等. 布地格福辅助无创呼吸机治疗 COPD 伴 II 型呼吸衰竭的临床疗效及对血清炎症因子、miR - 223、miR - 130a 水平的影响[J]. *海南医学*, 2025, 36(8): 1087—1091.
- [17] TAUBE C. Bacterial lysates to inhibit allergic airway disease: Are they up to the challenge [J]? *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 893—894.
- [18] 王兰,顾一航,曹丹丹,等. 布地格福吸入气雾剂联合细菌溶解产物对重度 COPD 稳定期患者气道炎症水平及呼吸功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(2): 294—297.
- [19] DI - GIOACCHINO M, SANTILLI F, PESSI A. Is there a role for immunostimulant bacterial lysates in the management of respiratory tract infection [J]? *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1249.
- [20] 黎鸣桃,黄淑芹,张可妃,等. 细菌溶解产物胶囊联合布地奈德雾化吸入治疗对咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能、气道功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(2): 175—179.
- [21] 陈子琦,沈鸣,胡国华,等. 细菌溶解产物口服治疗通过影响 T 细胞平衡改善 PM2.5 所致大鼠气道炎症[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(4): 329—334.
- [22] KOSTINOV M, CHUCHALIN A, SVITICH O, et al. Bacterial lysates in modifying sIgA levels in the upper respiratory tract in COVID - 19 patients [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 8325.