

参附注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症细胞因子和肺功能的影响

廖文生, 李卫青, 陈世伟, 胡清顺

(广东省深圳市罗湖区人民医院中医科, 广东 深圳 518001)

【摘要】 目的 探讨参附注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床疗效和作用机制。方法 将 58 例 AECOPD 患者随机分为参附注射液治疗组(30 例)和对照组(28 例)。对照组给予常规治疗;治疗组在常规治疗基础上加用参附注射液 50 ml(加入质量分数为 5% 的葡萄糖溶液 250 ml 中)静脉滴注,每日 1 次;疗程均为 14 d。观察两组临床疗效;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)的水平,以及治疗前后的肺功能变化。结果 治疗组总有效率为 93.3%(28/30),对照组为 85.7%(24/28)。与治疗前比较,两组治疗后血清细胞因子 TNF- α 均明显下降(P 均 <0.05),IL-2 均明显升高(P 均 <0.01),治疗组治疗后变化程度明显大于对照组(P 均 <0.05);两组肺功能均有改善,以治疗组较为明显(P 均 <0.05),但治疗后两组间比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。结论 参附注射液能提高 AECOPD 治疗效果,明显降低 AECOPD 患者血清细胞因子 TNF- α 含量,升高 IL-2 含量,改善肺功能。

【关键词】 参附注射液; 肺疾病, 阻塞性, 慢性; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-2; 肺功能

中图分类号:R285.6;R256.1 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)03-0149-03

Influence of Shenfu injection (参附注射液) on tumor necrosis factor- α , interleukin-2 and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease at acute exacerbation stage LIAO Wen-sheng, LI Wei-qing, CHEN Shi-wei, HU Qing-shun. Department of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen 518001, Guangdong, China
Corresponding author: LI Wei-qing

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical therapeutic effect of Shenfu injection (参附注射液) on patients with chronic obstructive pulmonary disease at acute exacerbation stage (AECOPD) and approach its therapeutic mechanism. Methods Fifty-eight patients with AECOPD were divided into a Shenfu group (30 cases) and a control group (28 cases); the Shenfu group received 50 ml Shenfu injection and 5% glucose 250 ml intravenous drip once a day at the base of conventional therapy, while the control group received conventional therapy only. The therapeutic course of both groups was 14 days. The clinical therapeutic effects of both groups were observed, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) were measured by enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA), and the lung function of both groups was measured before and after the treatment. Results The total effective rates was 93.3% (28/30) and 85.7% (24/28) in the treatment group and the control group, respectively. In the comparison before and after treatment, the levels of TNF- α in both groups were decreased obviously (both $P < 0.05$), while the levels of IL-2 were increased obviously in the two groups (both $P < 0.01$) after the treatment; in the treatment group, the extent of change was significantly greater than that in the control group ($P < 0.05$). The lung function of both groups were improved obviously, especially in Shenfu group (both $P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Shenfu injection has a definite clinical curative effect in the treatment of AECOPD, it may decrease obviously the serum level of TNF- α , increase the level of IL-2 and improve the lung function in the patients with AECOPD.

【Key words】 Shenfu injection; chronic obstructive pulmonary disease; tumor necrosis factor- α ; interleukin-2; lung function

目前临床研究提示慢性阻塞性肺疾病(COPD)

通讯作者:李卫青,教授,硕士生导师,主任医师

作者简介:廖文生(1975-),男(汉族),广东省人,医学硕士,主治医师。

的炎症过程是由多种炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)等介导。参附注射液具有益气温阳的作用,我们采用参附注射液结合西药治疗 COPD 急性加重期(AECOPD)患者,观察其

对 AECOPD 患者炎症介质 TNF- α 、IL-2 和肺功能的影响,以探讨参附注射液对 AECOPD 患者的疗效及作用机制。

1 对象与方法

1.1 病例选择:选择 2005 年 1 月—2007 年 6 月深圳市罗湖区人民医院住院患者 58 例,按中华医学会呼吸病学分会 2002 年颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[1],结合患者病史、症状、体征、X 线胸片、心电图及肺功能检查确定;排除其他引起咳嗽、咯痰及气急的心肺疾病。

1.2 一般情况:将 58 例患者按照随机原则分为参附注射液治疗组和对照组。治疗组 30 例,其中男 20 例,女 10 例;平均年龄(68.3 \pm 7.4)岁;有吸烟史 23 例;病程 5~37 年,平均(21.0 \pm 8.2)年;病情分级:轻度 6 例,中度 20 例,重度 4 例。对照组 28 例,其中男 19 例,女 9 例;平均年龄(65.2 \pm 5.9)岁;有吸烟史 22 例;病程 4~40 年,平均(22.0 \pm 9.6)年;病情分级:轻度 6 例,中度 19 例,重度 3 例。两组患者年龄、性别、病程、病情严重程度等比较差异均无统计学意义(P 均 $>$ 0.05),具有可比性。

1.3 治疗方法:对照组给予常规治疗;治疗组在常规治疗基础上加用参附注射液 50 ml(加入质量分数为 5%的葡萄糖溶液 250 ml 中)静脉滴注,每日 1 次;疗程均为 14 d。所有患者的常规治疗采用持续低流量吸氧、抗感染、化痰、解痉、平喘等。

1.4 观察项目及方法

1.4.1 症状及体征:观察治疗前后临床症状及体征,如咳嗽、气喘、咯痰、呼吸、活动耐受力及肺部体征等变化。

1.4.2 TNF- α 、IL-2 检测:取治疗前后清晨空腹静脉血 3 ml,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 及 IL-2。TNF- α 测定试剂盒由北京生物技术研究所提供,IL-2 测定试剂盒由北京莱博生物技术有限公司提供。

1.4.3 检测肺功能:采用肺功能仪测定 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)和 FEV1/FVC 比值,FEV1 和 FVC 的变化以检测值与预计值的比值来表示(%)。

1.5 疗效标准^[2]:①临床控制:咳、痰、喘等主症基本控制稳定,肺部湿啰音偶可闻及或消失,活动耐受力显著改善,无复发,一般情况(包括饮食、睡眠、体力等)明显改善;②显效:病情相对稳定,肺部湿啰音明显减少,活动耐受力较前改善,发作次数减少,程度减轻,一般情况好转;③有效:症状有所减轻,肺部

体征无明显改善;④无效:临床症状及体征均无明显改善或加重,发作次数及程度无明显改善。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 12.0 统计软件处理,检测数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验, $P<$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1):治疗组的显效率、有效率和总有效率均高于对照组,但差异无统计学意义(P 均 $>$ 0.05)。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

| 组别 | 例数 | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|----------|----------|---------|---------|----------|
| 治疗组 | 30 | 13(43.3) | 10(33.3) | 5(16.7) | 2(6.7) | 28(93.3) |
| 对照组 | 28 | 10(35.7) | 7(25.0) | 7(25.0) | 4(14.3) | 24(85.7) |

2.2 两组治疗前后血清细胞因子 TNF- α 、IL-2 水平比较(表 2):两组治疗后血清 TNF- α 水平均降低,IL-2 均升高,差异均有统计学意义($P<$ 0.05 或 $P<$ 0.01),治疗组治疗后变化程度明显大于对照组(P 均 $<$ 0.05)。

表 2 两组患者治疗前后静脉血细胞因子 TNF- α 、IL-2 的比较($\bar{x}\pm s$) ng/L

| 组别 | 例数 | TNF- α | IL-2 |
|-----|--------|--------------------------------|---------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 30 | 145.77 \pm 8.13 | 11.95 \pm 4.73 |
| | 治疗后 30 | 89.46 \pm 6.25 ^{ac} | 70.16 \pm 13.87 ^{bc} |
| 对照组 | 治疗前 28 | 148.51 \pm 9.28 | 12.04 \pm 4.45 |
| | 治疗后 28 | 107.56 \pm 6.34 ^a | 46.74 \pm 11.06 ^b |

注:与本组治疗前比较,^a $P<$ 0.05,^b $P<$ 0.01;与对照组同期比较,^c $P<$ 0.05

2.3 两组治疗前后肺功能比较(表 3):治疗组治疗前后肺功能各项指标比较差异均有统计学意义(P 均 $<$ 0.05);对照组变化不大。

表 3 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | FEV1(%) | FVC(%) | FEV1/FVC 比值 |
|-----|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 30 | 55.97 \pm 8.16 | 63.25 \pm 4.77 | 57.95 \pm 4.44 |
| | 治疗后 30 | 61.23 \pm 4.64 ^a | 66.15 \pm 4.98 ^a | 60.76 \pm 5.29 ^a |
| 对照组 | 治疗前 28 | 56.31 \pm 6.87 | 61.44 \pm 6.10 | 56.72 \pm 6.35 |
| | 治疗后 28 | 58.17 \pm 3.55 | 63.51 \pm 7.16 | 57.34 \pm 5.78 |

注:与本组治疗前比较,^a $P<$ 0.05

3 讨论

COPD 属于中医学“喘证”及“肺胀”等范畴。本病病性为本虚标实,标实有痰、瘀及外邪的不同,本虚以肺、脾、肾不足为主,后期往往病及于心。本病患者平素体虚,急性加重期由外邪引动痰饮而致哮喘

加剧。喘病日久,病位由肺至肾,肾之真元伤损,根本不固,不能助肺纳气,气失摄纳,上出于肺,出多入少,逆气上奔为喘。所以中医培元固本应贯彻患者整个病程。临床研究亦证明,结合中医固肾平喘治疗 AECOPD 往往能取得较好疗效。

参附注射液是由红参、黑附片加工提炼而成,主要成分为人参皂苷和乌头类生物碱,具有益气温阳之功效。临床研究表明,参附注射液对支气管哮喘、COPD 等均有良好的疗效^[3]。现代药理学研究证明,参附注射液可能通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,降低 TNF- α 及 IL-6 水平,从而起到减轻肺脏和肝脏的病理损伤,保护脏器组织结构的作用^[4];其能直接灭活黄嘌呤氧化酶、抗氧自由基、改善血液流变性、调整免疫功能和中枢神经功能、保护血管内皮细胞、抗炎、抗内毒素和提高对缺氧的耐受性,对内毒素休克肺损伤起保护作用^[5-6]。

TNF- α 是近年研究较多的一种细胞因子,研究已证实,它在 COPD 患者血液、痰液、支气管肺泡灌洗液及肺组织中是升高的,而且与 COPD 患者的静息能量消耗增加、恶液质形成和预后不良有关。TNF- α 是一种单核因子,主要由单核细胞和巨噬细胞产生,TNF- α 具有多种前炎症介质的功能,包括促进中性粒细胞脱颗粒蛋白水解酶释放和“呼吸爆发”。TNF- α 还可刺激血小板激活因子、前列腺素、白细胞三烯等合成,而导致气道高反应性和气道炎症;而且 TNF- α 能诱导血管内皮细胞表达黏附分子,并诱导气道上皮细胞和中性粒细胞生成 IL-8,还可增强中性粒细胞的细胞外蛋白分解作用,促进炎症反应、血管生成和组织纤维化,表明 TNF- α 参与了气道的炎症反应以及气道结构的重塑过程,导致肺功能下降。TNF- α 还能诱导支气管上皮细胞 γ -干扰素(IFN- γ)受体表达。而 IFN- γ 能抑制增生和减少上皮细胞间桥粒形成,与上皮细胞完整性的破坏和气肿损害形成有关。TNF- α 作为炎症细胞因子可令气道上皮细胞、巨噬细胞和肺组织的 NF- κ B 活性增强,并且 TNF- α 可诱导血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达。而 VCAM-1 参与炎症过程中淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞的黏附和浸润。因此,在 AECOPD,由于一系列分子信号转导途径,使炎性细胞释放炎症介质和细胞因子,致使 TNF- α 明显升高^[7]。本研究显示,两组血清 TNF- α 较治疗前均明显下降,且治疗组下降的程度明显大于对照组,提示参附注射液有抗炎作用。

IL-2 主要由 CD4⁺T 淋巴细胞产生,可增强 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)活性,并增强 NK 细胞的细胞毒作用,促进淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)生成,并能促使 IFN 形成,对机体免疫起调节作用,在抗感染及抗肿瘤中具有重要作用^[8]。成熟、静止的 T 细胞增殖是通过信号转导而引发的,IL-2 诱导的细胞增殖反应阶段是整个免疫应答过程中的关键阶段。IL-2 含量与活性变化直接反映了机体免疫功能的衰变^[9-10]。有研究证实,COPD 患者的 IL-2 表达明显低于正常人,T 淋巴细胞分泌 IL-2 减少是 COPD 免疫功能降低的重要环节之一,纠正 COPD 患者细胞免疫功能低下是防治 COPD 的重要措施之一^[11]。本研究显示,两组血清 IL-2 较治疗前均明显升高,且治疗组升高程度明显大于对照组,提示参附注射液对细胞免疫功能有改善作用。本研究还显示,两组肺功能均有改善,且治疗组肺功能改善程度大于对照组,但不具有统计学意义。

综上所述,本研究结果显示,参附注射液可明显缓解患者症状,改善肺功能,其对细胞因子 TNF- α 及 IL-2 的调节可能是其作用机制之一。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453-460.
- [2] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:人民卫生出版社,2002:54-58.
- [3] 吴红金,余少平,谢芳.参附注射液的临床应用与机制研究[J].中国自然医学杂志,2004,6(2):120-123.
- [4] 王进,刘德宏,杨光田.参附注射液对内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征的作用[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):23-26.
- [5] 胡刚,刘先义,夏中元,等.参附注射液对缺血再灌注大鼠肠黏膜 NF- κ B、ICAM-1、TNF- α 、iNOS 表达的影响[J].同济大学学报(医学版),2003,24(5):381-384.
- [6] 秦长云.甲基化泼尼松联合参附注射液治疗儿童全身炎症反应综合征疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(3):155-156.
- [7] 张伟,邵雨萌,张心月.人参蛤蚧散对慢性阻塞性肺疾病大鼠细胞因子及 Th1/Th2 失衡的干预作用[J].辽宁中医杂志,2006,33(8):1034-1036.
- [8] Taniguchi T, Minami Y. The IL-2 / IL-2 receptor system: a current overview[J]. Cell,1993,73(1):5-8.
- [9] 孙成栋,张淑文,董军.脓毒症临床实验免疫指标研究进展[J].中国危重病急救医学,2005,17(12):760-763.
- [10] 何振扬,王好问,杨剑国,等.应激状态下血清白细胞介素-2 含量变化及其与多器官衰竭关系的研究[J].中国危重病急救医学,1996,8(9):525-526.
- [11] 李建东,李国顺,杨丽萍.COPD 急性感染期血清白介素 2 水平的变化[J].山西医科大学学报,1999,30(1):6-7.

(收稿日期:2008-04-01)

(本文编辑:李银平)