

金水宝胶囊对 COPD 稳定期患者肺功能和免疫功能的影响

谢文堂¹, 李茂清^{2*}

(1. 佛山市高明区中医院, 广东 佛山 528500;
2. 梅州市残联康复医院, 广东 梅州 514000)

[摘要] **目的:**探讨金水宝胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者肺功能和免疫功能(Th17/Treg)的影响。**方法:**将 76 例 COPD 患者随机分为两组,对照组 38 例仅吸入噻托溴铵吸入剂,每日 1 吸;治疗组 38 例加服金水宝胶囊,每次 3 粒,每日 3 次,疗程为 3 个月。观察两组的临床疗效,治疗前后临床症状积分、肺功能和免疫功能(Th17/Treg)的变化。**结果:**①治疗组、对照组总有效率分别为 88.6% 和 77.1% ($P < 0.05$)。②治疗后治疗组各症状积分显著下降 ($P < 0.01$),治疗组改善临床症状优于对照组 ($P < 0.01$)。③治疗后治疗组第一秒用力肺活量(FEV_1), $FEV_1\%$ 和 1 秒用力呼气量占用力肺活量百分比($FEV_1/FVC\%$)升高 ($P < 0.01$),与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。④治疗后治疗组 Th17% 和 Th17/Treg 升高 ($P < 0.01$),与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**金水宝胶囊联合噻托溴铵吸入剂治疗 COPD 稳定期的疗效确切,可明显地改善患者的临床症状和肺功能,其作用机制可能是通过调节外周血 Th17/Treg 而改善患者的免疫功能。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 金水宝胶囊; 噻托溴铵吸入剂; 肺功能; 免疫功能

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0217-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230217

Effect of Jinshuibao Capsule on Pulmonary Function and Immune Function in Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

XIE Wen-tang¹, LI Mao-qing^{2*}

(1. Gaoming District Traditional Chinese Medicine Hospital of Foshan, Department of Internal Medicine, Foshan 528500, China; 2. CDPF Rehabilitation Hospital of Meizhou, Meizhou 514000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Jinshuibao capsule on pulmonary function and immune function (Th17/Treg) in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** Seventy-six patients with COPD were randomly divided into 2 groups; 38 patients in the control group took tiotropium bromide powder for inhalation alone, 18 μ g daily; 38 patients in the treatment group added Jinshuibao capsule, 3 capsules each time, 3 times daily; the patients in two groups received 3-month period of treatment. Clinical efficacy, clinical symptoms, pulmonary function and immune function (Th17/Treg) changes in two groups were observed before and after the treatment. **Result:** ①The total effective rate of the treatment group and the control group were 88.6% and 77.1% respectively ($P < 0.05$). ②After the treatment, symptom score of the treatment group was significantly decreased ($P < 0.01$), and the improvement of clinical symptoms in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.01$). ③After the treatment, forced expiratory volume in one second (FEV_1), $FEV_1\%$ and $FEV_1/\text{forced vital capacity (FVC)\%}$ in the treatment group were increased ($P < 0.01$), there was statistical difference as compared with that in the control group ($P < 0.05, P < 0.01$). ④After the treatment, Th17% and Th17/Treg in the treatment group were increased ($P < 0.01$), there was statistical difference as compared with that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jinshuibao capsule combined with

[收稿日期] 20140709(003)

[第一作者] 谢文堂,副主任中医师,从事呼吸内科中西医结合诊疗研究,E-mail:xwt0757@126.com

[通讯作者] *李茂清,博士,从事中医或中西医结合慢性疾病的基础与临床研究,Tel:18023538365,E-mail:329473003@qq.com

tiotropium bromide powder for inhalation had clear efficacy in improving patient's clinical symptoms and pulmonary function in stable COPD. The mechanism may be achieved by adjusting peripheral Th17/Treg ratio and improving patient's immune function.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; Jinshuibao capsule; tiotropium bromide powder for inhalation; pulmonary function; immune function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为主要特征的肺部疾病,其气流受限呈不可逆、进行性发展,居全球死亡原因的第4位^[1]。COPD反复发作为导致肺功能和生活质量进一步下降,急性发作往往是造成患者死亡的主要原因^[2]。可见,COPD稳定期的防治至关重要。金水宝胶囊主要成分为发酵虫草菌粉,具有补肾保肺、秘精益气之效,对提高机体免疫力具有较好的疗效。本文通过观察金水宝胶囊联合噻托溴铵吸入剂防治COPD稳定期的临床疗效,探讨其对患者的肺功能及免疫功能(Th17/Treg)的影响。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

1.1.1 诊断标准 西医诊断参照“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”(2013年修订版)诊断标准^[3]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)中肺肾两虚证型:喘促无力、呼吸浅短,咳嗽、头晕耳鸣,面色晦黯,夜尿频多,舌淡苔白,脉细。

1.1.2 排除和剔除标准^[3] ①支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、支气管异物或肿瘤、刺激性气体或过敏等引起慢性咳嗽、喘息者;②合并有严重心血管系统、血液系统、肝肾功能异常者;③研究期间出现COPD病情加重、死亡者;④无法按方案进行检查和治疗者。

1.1.3 纳入标准^[3] ①符合西医诊断和中医辨证标准;②年龄50~65岁。

1.2 临床资料 选取2012年1月—2014年3月在本院门诊、住院就诊,符合纳入标准的COPD稳定期患者76例,采用随机数字表法分为两组。治疗组38例,男26例,女12例;年龄50~65(58.3±3.7)岁;有吸烟史31例;病程1~7(3.9±1.3)年;肺功能I级0例,II级13例,III级17例,IV级8例。对照组38例,男27例,女11例;年龄50~65(57.8±3.6)岁;有吸烟史32例;病程1~8(4.0±1.5)年;肺功能I级0例,II级12例,III级19例,IV级7例。两组性别、年龄、病史、病程、肺功能分级等基本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗

1.3.1 对照组 予以噻托溴铵吸入剂(德国勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字H20100194),应用HandiHaler(药粉吸入器)吸入装置吸入1粒胶囊,每日1次,疗程为3个月。

1.3.2 治疗组 在对照组用药基础上,加予口服金水宝胶囊(江西济民可信金水宝制药有限公司,国药准字Z10890003),每次3粒,每日3次,疗程为3个月。

1.4 观察指标与疗效评价标准

1.4.1 临床症状评分 参照《中药新药临床研究指导原则》中相关内容,运用等级症状资料积分法按无、轻、中、重,分别记为0,1,2,3分,记录喘促无力、呼吸浅短,咳嗽、头晕耳鸣,面色晦黯,夜尿频多6个主要症状变化,并计算治疗前后症状总积分。

1.4.2 肺功能 采用德国耶格公司生产Jaeger Diffusion肺功能仪检查,每次由熟练技术人员进行操作,检查主要指标包括用力肺活量(FVC),第1秒用力肺活量(FEV₁),第1秒用力肺活量占预计值百分比(FEV₁%)和1s用力呼气量占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC%)。治疗前后各检查1次。

1.4.3 免疫功能(Th17, Treg 和 Th17/Treg) 治疗前后采用流式细胞仪(美国Baekman公司)检测外周血Th17, Treg水平,淋巴细胞亚群荧光直标单颗粒抗体试剂购自美国Baekman公司。

1.5 疗效评价标准 参照《中药新药治疗慢性支气管炎的临床研究指导原则》拟定,显效:治疗后气促、咳嗽、咳痰症状与体征明显好转,肺功能有改善,证候积分减少≥70%;有效:症状与体征好转,肺部湿罗音减少,证候积分减少≥30%;无效:症状与体征无改变,或加重,证候积分减少<30%。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组群体间的连续变量比较用 t 检验,计数资料检验采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组、对照组各有3例退出研究。治疗组、对照组总有效率分别为88.6%

和 77.1%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 例 (%)

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗	21(60.0)	10(28.6)	4(11.4)	31(88.6) ¹⁾
对照	9(25.7)	18(51.4)	8(22.9)	27(77.1)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	喘促无力	呼吸浅短	咳嗽咯痰	头晕耳鸣	面色晦黯	夜尿频多	总积分
治疗	治疗前	2.11 ± 0.47	2.00 ± 0.42	1.86 ± 0.39	1.69 ± 0.45	1.91 ± 0.48	2.06 ± 0.51	11.63 ± 2.72
	治疗后	0.97 ± 0.24 ^{1,2)}	1.03 ± 0.25 ^{1,2)}	0.77 ± 0.23 ^{1,2)}	0.91 ± 0.26 ^{1,2)}	1.14 ± 0.31 ^{1,2)}	0.80 ± 0.17 ^{1,2)}	5.62 ± 1.46 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.09 ± 0.48	1.97 ± 0.43	1.83 ± 0.38	1.72 ± 0.46	1.88 ± 0.49	2.03 ± 0.50	11.52 ± 2.74
	治疗后	1.43 ± 0.33 ¹⁾	1.51 ± 0.39 ¹⁾	1.44 ± 0.37 ¹⁾	1.65 ± 0.44	1.80 ± 0.47	2.00 ± 0.47	9.83 ± 2.47 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后肺功能 (FEV₁, FEV₁% 和 FEV₁/FVC%) 比较 治疗后治疗组 FEV₁, FEV₁% 和 FEV₁/FVC% 升高 ($P < 0.01$), 对照组 FEV₁, FEV₁% 和 FEV₁/FVC% 升高不明显, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	FEV ₁ /L	FEV ₁ /%	FEV ₁ /FVC/%
治疗	治疗前	1.23 ± 0.35	49.2 ± 13.1	48.9 ± 11.4
	治疗后	1.64 ± 0.50 ^{1,3)}	58.5 ± 14.2 ^{1,2)}	57.4 ± 13.5 ^{1,2)}
对照	治疗前	1.25 ± 0.36	48.8 ± 12.9	49.3 ± 11.2
	治疗后	1.31 ± 0.42	50.8 ± 13.4	51.7 ± 12.3

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05, ^{3)} P < 0.01$ (表 4 同)。

2.4 两组治疗前后免疫功能 (Th17, Treg 和 Th17/Treg) 比较 治疗后两组 Treg% 变化不显著, 治疗组 Th17% 和 Th17/Treg 升高 ($P < 0.01$), 对照组 Th17% 和 Th17/Treg 升高不明显, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
治疗	治疗前	1.10 ± 0.57	2.56 ± 0.90	0.43 ± 0.15
	治疗后	1.53 ± 0.61 ^{1,2)}	2.61 ± 0.92	0.59 ± 0.23 ^{1,2)}
对照	治疗前	1.12 ± 0.54	2.54 ± 0.87	0.44 ± 0.16
	治疗后	1.24 ± 0.59	2.55 ± 0.89	0.48 ± 0.17

3 讨论

COPD 是一种临床上常见的呼吸道疾病, 男性患病率 26.2%, 女性 23.7%, 远远高于全球平均患病率^[4]。COPD 发病机制至今尚未阐明, 有研究结

2.2 两组治疗前后临床症状积分比较 治疗后治疗组各症状积分较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 对照组仅喘促无力、呼吸浅短、咳嗽咯痰 3 项有改善 ($P < 0.01$), 其余各项积分改变不显著。治疗后治疗组临床症状总积分明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

果显示 COPD 患者多伴有肺功能紊乱, 紊乱又会导致 COPD 患者免疫功能进一步降低, 并与各种感染形成恶性循环, 使病情持续加重^[5]。辅助性 T 细胞 17 (TH17) 细胞除了能高分泌 IL-17, 还能分泌 TNF- α , IL-6, IL-22 等炎性细胞因子而发挥其生物学效应, 被认为是介导炎症反应的关键细胞^[6]。Harrison O J 等^[7]研究显示, 小鼠长期暴露于香烟烟雾后肺组织的 IL-17 含量明显升高, 小鼠肺上皮细胞大量分泌 IL-17 能够引起类似于 COPD 的肺部感染现象。Treg 细胞是一类具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群, TH17 与 Treg 两者在维持机体免疫平衡具有重要作用。当机体有炎症反应或自身免疫性疾病时, 部分细胞因子过度表达会影响 T 细胞的分化, 导致 Treg 与 Th17 细胞比例失衡, 从而影响到机体的免疫功能。有研究发现, COPD 患者血 Treg 和 Th17 细胞较健康人均有明显升高, COPD 患者的肺功能与 Th17 细胞数呈负相关^[8]。可见, 如何减缓 COPD 的病程发展和阻止肺功能的下降成为治疗的关键。

根据临床表现, COPD 属于祖国医学的“喘证”、“咳嗽”、“肺胀”等范畴。COPD 稳定期主要病机为本虚(肺、肾)标实(痰、瘀)之证^[9]。《本草从新》记载:“虫草性味甘平, 入肺肾两经, 保肺益肾, 止血化痰, 已劳嗽”。金水宝胶囊主要成分为发酵虫草菌粉, 具有补肾保肺、秘精益气之效。张才擎等^[10]研究表明, 金水宝胶囊能明显改善肺肾两虚型 COPD 大鼠管腔阻塞, 降低气道高反应性, 促进气道的修复。噻托溴铵是一种选择性抗胆碱类药物, 通过抑制平滑肌 M1, M3 受体, 扩张支气管, 改善患者的运动耐力^[11]。从本文研究结果可见, 在应用噻托溴铵

吸入剂的基础上,加用金水宝胶囊治疗 COPD 稳定期总有效率为 88.6%, 优于对照组 77.1% ($P < 0.05$), 可明显地改善患者的临床症状。在肺功能和免疫功能方面, 治疗后治疗组 FEV_1 , $FEV_1\%$ 和 $FEV_1/FVC\%$ 升高 ($P < 0.01$), $Th17\%$ 和 $Th17/Treg$ 升高 ($P < 0.01$), 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 提示联合用药更有利于改善 COPD 患者的肺功能与免疫功能优于对照组。

综上所述, 金水宝胶囊联合噻托溴铵吸入剂治疗 COPD 稳定期疗效确切, 可明显地改善临床症状和肺功能, 其作用机制可能是通过调节外周血 $Th17/Treg$ 比值而改善患者的免疫功能。至于金水宝胶囊能否减少 COPD 急性发作次数和并发症有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 王鹏升, 黄洁. 沙美特罗替卡松及噻托溴铵联合对 COPD 患者肺功能的作用探究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1197.

[2] 杨晶, 张爱丽. 细菌溶解产物对慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(19): 3169.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2013, 36(4): 255.

[4] 李芳. 金荞麦、金水宝对慢性阻塞性肺疾病稳定期影响的临床研究[J]. 中医学报, 2012, 27(7): 799.

[5] 陈钢, 谢灿茂, 罗志扬, 等. 慢性阻塞性肺疾病加重期和稳定期 $Th17$ 和 $Treg$ 细胞的表达[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2013, 34(6): 917.

[6] 彭清, 温雪萍, 颜志军, 等. COPD 患者 $TH17$ 细胞的表达及糖皮质激素的调节作用[J]. 同济大学学报: 医学版, 2012, 33(6): 22.

[7] Harrison O J, Foley J, Bolognese B J, et al. Airway infiltration of CCR6 + $Th17$ type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement[J]. Immunol Lett, 2008, 121(3): 13.

[8] Maria L V, Alejandra R V, Leonardo L C, et al. Increase of $Th17$ ceils in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Resp Med, 2011, 17: 1.

[9] 刘炜, 葛正行, 李波. 慢性阻塞性肺疾病患者中医体质分布特点及其与证候的关系研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3587.

[10] 张才擎, 梁铁军, 张伟, 等. 金水宝胶囊对肺肾两虚型 COPD 大鼠病理及免疫功能的影响[J]. 首都医药, 2008, 14(8): 41.

[11] 王鹏升, 黄洁. 沙美特罗替卡松及噻托溴铵联合对 COPD 患者肺功能的作用探究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1197.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管, 中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊, 本刊已被美国化学文摘(CA)数据库、万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录, 系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊, 国内刊号: CN11-5786/R, 国际刊号: ISSN 1674-4721, 邮发代号: 2-515, 定价: 每期 20 元, 通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目: 综述、论著、实验研究、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、新药评价、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、中医中药、护理研究、制剂与技术、医药教育、调查研究、工作探讨等 50 多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准, 在本刊发表的论文可获得国家级继续医学学分。本刊出版周期短, 来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿, 同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址: 北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编: 100025

投稿热线: 010-59679076 59679077 发行热线: 010-59679533 传真: 010-59679056

投稿邮箱: ddy@vip.163.com 网址: www.dangdaiyiyao.com