

# 爱罗咳喘宁对老年 COPD 急性加重期痰湿阻肺证患者血清中细胞因子及肺功能的影响

谢文英<sup>1</sup>, 司春婴<sup>2</sup>, 尚立芝<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医学院, 郑州 450046; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450008)

**[摘要]** 目的: 观察爱罗咳喘宁口服液对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性期痰湿阻肺证患者血清细胞因子及肺功能的影响, 评价爱罗咳喘宁对老年 COPD 急性加重期痰湿阻肺证患者临床疗效。方法: 采用多中心、随机单盲、安慰剂对照的研究方法。选取符合纳入标准的老年 COPD 急性加重期痰湿阻肺证患者 50 例, 分成对照组( $n=25$  例)和治疗组( $n=25$  例)。两组均在西药治疗的基础上, 对照组给予安慰剂治疗, 治疗组口服爱罗咳喘宁  $2.32 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分 2 次服连续 7 d。观察两组临床症状的改善、肺功能指标及细胞因子白介素-4 (interleukin-4, IL-4), IL-8, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )。结果: 治疗前两组人口学指标、肺功能及细胞因子 IL-8, IL-4, TNF- $\alpha$  无统计学差异。治疗后与对照组总有效率(80%)相比, 治疗组总有效率(96%)显著增加( $P < 0.05$ ); 用力肺活量(forced vital capacity, FVC)两组间差异无统计学意义; 治疗后治疗组与对照组比较, 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)分别为  $(1.97 \pm 0.02, 1.61 \pm 0.02) \text{ mL}$ , FEV<sub>1</sub>/FVC 分别为  $(60.89 \pm 14.87)\%$ ,  $(52.24 \pm 16.67)\%$ ; 细胞因子 IL-8 分别为  $(0.42 \pm 0.10), (0.48 \pm 0.12) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , IL-4 分别为  $(0.28 \pm 0.09), (0.32 \pm 0.06) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , TNF- $\alpha$  分别为  $(0.87 \pm 0.40), (1.28 \pm 0.25) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  均较对照组显著降低(均  $P < 0.05$ )。结论: 爱罗咳喘宁口服液可显著降低老年 COPD 急性加重期痰湿阻肺证患者血清中炎症因子及改善肺功能。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 痰湿阻肺证; 白介素-4; 白介素-8; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 肺功能

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0143-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120143

**Effects of Ailuo Kechuanning on Cytokines Levels in Serum and Pulmonary Function in Elder COPD Patients with Acute Exacerbation and Syndrome of Damp-phelgm Stagnating Lung** XIE Wen-ying<sup>1</sup>, SI Chun-ying<sup>2</sup>, SHANG Li-zhi<sup>1\*</sup> (1. Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450046, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Ailuo Kechuanning (ALKC) on interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and pulmonary function in elder chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with acute exacerbation and syndrome of damp-phelgm stagnating the lung. **Method:** Fifty cases of elder COPD patients with acute exacerbation and syndrome of damp-phelgm stagnating the lung were selected by the muti-center, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trails methods. Fifty cases were randomly divided into two groups, ALKC group ( $n=25$ ) and placebo-controlled group (PC group,  $n=25$ ). On the base of the western drug treatment, ALKC and placebo was used in the control group. Every group was observed in terms of improvement of the symptoms, pulmonary functions, cells factors such as IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ . **Result:** The differences of demogra-phic, pulmonary functions, cell factors like IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  between two groups had no significant statistical differences prior to our trails. Compared with the PC group, the total effective rate in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC), IL-8 ( $0.42 \pm 0.10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $(0.48 \pm 0.12) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $P < 0.05$ ), IL-4 ( $0.28 \pm 0.09 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $(0.32 \pm 0.06) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  ( $0.87 \pm 0.40 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $(1.28 \pm 0.25) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $P < 0.05$ ) in

**[收稿日期]** 20141026(004)

**[基金项目]** 郑州市科技领军人才项目(121PLJRC535); 河南省自然科学研究计划项目(2010A360024); 河南省科技攻关项目(112102310314); 河南省高等学校重点科研项目(15A360030)

**[第一作者]** 谢文英, 教授, 从事内科杂病防治研究, Tel:13663007589, E-mail:xiewenying1963@163.com

**[通讯作者]** \* 尚立芝, 硕士, 副教授, 从事经方配伍基础研究, E-mail:1357865736@qq.com

ALKC group had significant statistical differences ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), had no significant statistical differences in FVC. **Conclusion:** ALKC has the improvements action on clinical symptoms, pulmon-ary function and the control of inflammation in elder COPD patients with acute exacerbation and syndrome of damp-phelgm stagnating the lung.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; damp-phelgm stagnating the lung; interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种呼吸系统的疾病, 患病率、死亡率高, 是世界慢性病防治重点之一<sup>[1]</sup>。该病病因尚不明确, 但多数学者认为有害气体或颗粒所引起的炎症反应是该病的重要发病因素, 感染是 COPD 急性加重期 (AECOPD) 的主要诱因。AECOPD 患者常以咳嗽、咳黄色浓痰、气短和 (或) 喘息加重, 痰量增多为主要表现。祖国医学认为 AECOPD 患者的证候多为痰湿阻肺证, 针对痰湿阻肺的基本病机, 结合前期研究<sup>[2-4]</sup>, 笔者主张运用具有祛邪、燥湿化痰、宣肺降气、补脾固肾之功效的爱罗咳喘宁口服液治疗该病, 取得满意的临床疗效。

## 1 研究对象

**1.1 对象选择及分组** 选取老年 AECOPD 患者 50 例, 病例来源于河南中医学院第三附属医院、河南省中医院、郑州市新华中医院 2010 年 7 月至 2013 年 7 月门诊及住院病人。随机分为治疗组与对照组。治疗组 25 例, 男 17 例, 女 18 例, 年龄 62 ~ 73 (69.65 ± 5.07) 岁, 平均病程 (15.6 ± 11.1) 个月。对照组 25 例, 男 10 例, 女 15 例, 年龄 60 ~ 75 (68.57 ± 6.75) 岁, 平均病程 (17.7 ± 10.6) 个月。两组人口学因素、发病诱因、并发症及合并症等经 Ridit 检验, 差异无统计学意义, 具有可比性。

**1.2 诊断标准及中医辨证分型** 所有 AECOPD 患者诊断标准均参照中华医学会呼吸系统疾病学会“慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)”和 2011 年 GOLD 所增加的对 AECOPD 诊断标准<sup>[5-6]</sup>。中医辨证参照第 1 版《实用中医内科学》“喘证”及“肺胀”中痰湿阻肺证的诊断标准<sup>[7]</sup>和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>中相关痰湿阻肺证标准。主要表现: 不同程度的咳嗽痰多, 色白而稀容易咯出、胸膈满闷、甚则气喘痰鸣, 舌淡苔白腻, 脉滑。且易感冒, 每因气候变化而诱发。

**1.3 纳入标准** 经上述诊断标准<sup>[5-6]</sup> 确定为 AECOPD 的患者, 年龄介于 60 ~ 80 岁, 肺功能属 I ~ IV 级, 中医辨证<sup>[7-8]</sup> 属痰湿阻肺证者, 均可纳入本次研究。

**1.4 排除标准** ①合并其他肺部疾患 (肺结核、肺部肿瘤、真菌感染、肺间质纤维化等)。②合并严重心功能不全 (心功能 III 级及以上)。③合并全身其他系统疾病 (消化系统、心血管系统、泌尿系统、造血系统、内分泌系统、神经系统等)。④患者依从性差所致未按规定服药者、病例脱落者、临床资料不全及其他不符合纳入标准者。

## 2 方法

**2.1 分组与给药** 采用多中心、随机双盲、安慰剂对照的研究方法。两组均给予常规治疗 (支气管扩张剂、抗生素控制感染、吸氧等, 必要时行机械性通气), 在常规治疗的基础上, 治疗组给予爱罗咳喘宁, 爱罗咳喘宁方药物组成: 炙麻黄 (批号 1403125) 6 g, 为中药配方颗粒, 由江阴天江药业有限公司生产; 党参 (批号 1407002W) 15 g, 麦芽 (批号 1312001S) 20 g, 白术 (批号 1403003S) 12 g, 葶苈子 (批号 1308001S) 10 g, 苍术 (批号 1405001W) 10 g, 姜半夏 (批号 1404001S) 10 g, 苦杏仁 (批号 1402001W) 10 g, 山药 (批号 1405002S) 15 g, 干姜 6 g (批号 1402001W), 茯苓 15 g (批号 1405004W), 赤芍 10 g (批号 1404001W) 均为中药配方颗粒, 由三九医药生产, 一日量, 分 2 次温开水冲服, 连服 7 d。对照组在常规治疗的基础上, 给予安慰剂对照。安慰剂由 5% 药物成分、糊精、苦味剂、食用色素等组成。每次 20 mL, 每日 2 次。疗程为 7 d, 7 d 后评价疗效。

**2.2 观察指标及方法** ①两组临床症状体征: 参照诊断及辨证标准<sup>[5-7]</sup>, 以综合疗效评价。共分为 4 个等级: 临床控制、显效、有效、无效。将前三者合称为有效, 作为计算总有效率的依据。②实验室指标: 治疗前后, 患者肘静脉留取血标本, 经 3 000 r·min<sup>-1</sup>, 离心 15 min, 留取上层血清贮存于 -80 ℃, ELISA 法检测患者血清细胞因子白介素-4 (interleukin, IL-4), 白介素-8 (interleukin, IL-8), 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α)。ELISA 试剂盒由 Biosource 公司提供, 严格按照说明书由专人操作。③肺功能相关指标: 患者治疗前后肺功能指标

肺活量(forced vital capacity, FVC), 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC 等。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料以率表示, 采用 Radit 进行分析。  $P < 0.05$  为有统计学意义

### 3 结果

**3.1 两组总有效率比较** 综合临床疗效评价, 与对照组比较, 治疗组总有效率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**3.2 两组治疗前后 IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  水平变化** 治疗前治疗组与对照组 IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  差异无统计学意义; 治疗后, 治疗组与对照组比较 IL-4, IL-8,

表 1 治疗组与对照组总有效率比较

Table 1 Total effective rate in treatment group compared with the control group

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
治疗	8	13	3	1	96 <sup>1)</sup>
对照	5	7	8	5	80

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

TNF- $\alpha$  均显著降低(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.3 治疗组与对照组治疗前后肺功能变化** 治疗前治疗组与对照组 FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC 差异无统计学意义; 治疗后, 与对照组比较, 治疗组 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC 均显著大于对照组(均  $P < 0.01$ )。见表 3。

表 2 两组 AECOPD 患者治疗前、后血清 IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  水平变化比较( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

Table 2 Serum level changes of IL-4, IL-8, and TNF alpha in two groups patients with AECOPD in before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )  
 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	治疗前			治疗 7 d 后		
	IL-4	IL-8	TNF- $\alpha$	IL-4	IL-8	TNF- $\alpha$
治疗	0.43 $\pm$ 0.11	0.53 $\pm$ 0.12	1.46 $\pm$ 0.36	0.28 $\pm$ 0.09 <sup>1,2)</sup>	0.42 $\pm$ 0.10 <sup>1,2)</sup>	0.87 $\pm$ 0.40 <sup>1,2)</sup>
对照	0.45 $\pm$ 0.08	0.57 $\pm$ 0.16	1.42 $\pm$ 0.28	0.32 $\pm$ 0.06 <sup>1)</sup>	0.48 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	1.28 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与治疗前对照组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 3 两组 AECOPD 痰湿阻肺证患者治疗前后肺功能变化( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

Table 3 Lung function changes of patients with AECOPD phlegmy wet resistance of two groups in before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 25$ )

组别	时间	FVC/mL	FEV <sub>1</sub> /mL	FEV <sub>1</sub> /FVC/%
治疗	治疗前	3.12 $\pm$ 0.07	1.54 $\pm$ 0.43	51.62 $\pm$ 14.97
	治疗后	3.01 $\pm$ 0.03	1.97 $\pm$ 0.02 <sup>1,2)</sup>	60.89 $\pm$ 14.87 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	3.01 $\pm$ 0.04	1.47 $\pm$ 0.50	50.92 $\pm$ 15.01
	治疗后	2.96 $\pm$ 0.08	1.61 $\pm$ 0.02 <sup>1)</sup>	52.24 $\pm$ 16.67

注: 与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与治疗前对照组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 4 讨论

中医认为, 长期慢性肺系疾病反复咳嗽、咳痰, 迁延不愈, 久病肺虚, 宿痰着肺。一旦外邪袭肺, 肺失宣降, 肺不布津, 水液停聚而为痰湿; 脾虚失运, 水湿凝聚为痰, 上贮于肺而见久咳久喘, 肺输布水液功能减弱, 聚湿成痰; 导致痰湿阻肺, 肺气上逆, 故咳嗽痰多, 痰质黏、色白易于咯出, 痰湿阻滞气道, 肺气不利, 故胸闷, 甚则气喘痰鸣, 舌淡暗苔白腻, 脉滑。该病其表在肺, 而本在脾肾。吕佳苍等<sup>[9]</sup> 研究表明 AECOPD 以痰湿阻肺证(18.9%) 为最多。因此笔者认为, 宣肺化痰、止咳平喘、健脾固肾为本病的主要治则, 佐以活血化痰。爱罗咳喘宁方中炙麻黄、杏仁为君, 祛痰止咳平喘; 姜半夏、葶苈子为臣药以泻

肺降气, 干姜、茯苓为佐药以温肺化湿, 燥湿化痰; 使药以党参、白术、山药、苍术、麦芽、赤芍, 取其养肺益气、健脾和胃、固肾益精、活血祛瘀。诸药合用, 共奏宣肺降气、燥湿化痰、止咳平喘、健脾固肾、活血化痰之功。

现代医学认为, COPD 应包括慢性支气管炎、肺气肿、肺血管及肺外系统疾病。气道、肺组织的慢性炎症是其主要病理改变。COPD 管腔以中性粒细胞聚集为主, 管壁以 T 淋巴细胞浸润为主。其中, IL-4 是 Th2 细胞分泌的具有多种生物活性的淋巴因子, 可诱导 B 淋巴细胞增殖、分化和成熟, 促进抗体产生<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示, 治疗 7 d 后, 治疗组患者

的咳、痰、喘明显减轻,精神转佳,尤其是面色转润,舌暗消失,脉由滑转和缓有力。治疗组与对照组血清 IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 提示爱罗咳喘宁可通过降低 IL-4 水平发挥其抗炎作用。IL-8 为白细胞趋化因子,借助中性粒细胞表面受体,诱导其游走、变形,脱颗粒,后者又进一步促进 IL-8 过表达,形成级联反应式“炎性循环”,进而造成肺组织损伤<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,爱罗咳喘宁口服液可显著降低血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  的水平,与前期动物实验研究的结果相一致<sup>[13-14]</sup>。此外,运用爱罗咳喘宁口服液 1 周后,与对照组相比,治疗组患者的肺功能指标 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC 均较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。说明爱罗咳喘宁口服液可显著改善 AECOPD 患者肺功能,其作用机制可能是通过下调炎性因子 IL-4, IL-8 和 TNF- $\alpha$ , 抑制炎症反应进而抑制气道重塑实现的。

#### [参考文献]

[1] 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病在中国[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(5): 321-323.

[2] 谢文英, 常学辉, 张良芝. 爱罗咳喘宁汤治疗咳嗽变异性哮喘 30 例[J]. 中医研究, 2007, 20(5): 35-36.

[3] 谢文英, 常学辉, 张良芝. 爱罗咳喘宁口服液对支气管哮喘患者白细胞介素 2 及白细胞介素 13 的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(7): 614-616.

[4] 谢文英, 张良芝, 刘霖, 等. 爱罗咳喘宁口服液对慢性支气管炎大鼠白细胞介素-13 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  含量的影响[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(5): 551-554.

[5] 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(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.

[6] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [OL]. www. goldcopd. com. 2011.

[7] 黄文东. 实用中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 166-176.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 61.

[9] 吕佳苍, 王智瑜, 王天芳, 等. 774 例慢性阻塞性肺疾病患者常见的中医证候类型及其舌象分布特点[J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(1): 19-25.

[10] 金哲, 王广发. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2014 更新版)解读[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(2): 94-97.

[11] 刘景艳, 修清正. 细胞因子在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 2005, 25(6): 420-422.

[12] 谢文英, 尚立芝, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对慢性阻塞性肺疾病大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8 和白细胞介素-18 及炎细胞的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(4): 448-451.

[13] 尚立芝, 谢文英, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对 COPD 大鼠 p38MAPK, TNF- $\alpha$  及 AQP5 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 174-179.

[14] 尚立芝, 谢文英, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对 COPD 大鼠肺组织炎症因子及氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 168-171.

[责任编辑 聂淑琴]