

二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者免疫功能及 CCL18, CC16, IL-8 和 sICAM-1 的影响

陈四清¹, 谢文英¹, 尚立芝^{1*}, 薛红莉², 刘志勇³, 杜红妍⁴, 赵献敏¹,
刘晓蕙¹, 孙春阳¹, 季书¹, 卢长青³, 张森¹, 王娟娟¹, 王祎¹

(1. 河南中医药大学基础医学院, 郑州 450046; 2. 河南医学高等专科学校, 郑州 451191;
3. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450008; 4. 河南省人民医院, 郑州 450003)

[摘要] 目的: 观察二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation period of COPD, AECOPD)患者肺功能、细胞和体液免疫功能, 细胞趋化因子 18 (chemoattractant cytokine 18, CCL18), 白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8), Clara 细胞蛋白 (Clara cell protein, CC16) 和可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecular-1, sICAM-1) 的影响。方法: 选取符合纳入标准的老年 AECOPD 患者 120 例, 分为治疗组与对照组, 每组 60 例。两组均在常规治疗的基础上, 治疗组给予二陈汤加味, 每日 2 次, 疗程 14 d。14 d 后评价两组患者临床疗效, 检测肺功能、免疫球蛋白、外周血淋巴细胞亚群, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定患者血浆和呼气冷凝液 (exhale breath condensate, EBC) 中 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 浓度。结果: 与对照组治疗后比较, 治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 1 s 用力呼气容积 (FEV₁), 1 s 用力呼气量/用力肺活量 (FVC) 均增大 ($P < 0.01$); 炎细胞总数、中性粒细胞数、单核细胞和淋巴细胞均减少 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较, IgG, IgA, IgM 无明显差异; CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均增加, CD8⁺ 降低 ($P < 0.05$); 血浆 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 均降低 ($P < 0.05$), EBC 中 CCL18, CC16 均降低 ($P < 0.05$)。结论: 二陈汤加味可调节 T 淋巴细胞亚群功能, 增强细胞免疫, 降低老年 AECOPD 患者血浆, EBC 中 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 水平, 对老年 AECOPD 有一定的抗炎作用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 二陈汤; 免疫功能; 白细胞介素-8; 可溶性细胞间黏附分子-1; 呼出气体冷凝液

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0171-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100171

Effect and Mechanism of Modified Erchentang on Immune Function, CCL18, CC16, IL-8 and sICAM-1 in Patients at Acute Exacerbation Stage of COPD

CHEN Si-qing¹, XIE Wen-ying¹, SHANG Li-zhi^{1*}, XUE Hong-li², LIU Zhi-yong³, DU Hong-yan⁴, ZHAO Xian-min¹,
LIU Xiao-hui¹, SUN Chun-yang¹, JI Shu¹, LU Chang-qing³, ZHANG Miao¹, LIANG Juan-juan¹, WANG Yi¹

(1. School of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 4. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect and mechanism of modified Erchentang on immune function, chemoattractant cytokine 18 (CCL18), interleukin-8 (IL-8), clara cell protein (CC16) and soluble intercellular adhesion molecular-1 (sICAM-1) in patients at acute exacerbation stage of COPD (AECOPD). **Method:** Totally 120 cases of elder AECOPD patients were randomly divided into modified Erchentang group and placebo-controlled

[收稿日期] 20160802(008)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573881); 郑州市科技领军人才项目(121PLJRC535); 河南省科技重点攻关项目(152102310337); 河南省高等学校重点科研项目(15A360030); 河南中医学院大学生创新学习项目(CXXM[2016]0019, CXXM[2016]0041); 河南省中医药科学研究专项(2013ZY02070)

[第一作者] 陈四清, 副教授, 从事中医药基础研究, Tel: 0371-65934070, E-mail: hn890320@163.com

[通讯作者] * 尚立芝, 硕士, 教授, 从事中医药作用机制研究, 0371-65835119, E-mail: lzshang2014@163.com

group, with 60 cases in each group. In addition to western drugs, modified Erchentang was also used in modified Erchentang group, and placebo was also used in control group for 14 days. Their pulmonary function was detected, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of CCL18, CC16, IL-8 and sICAM-1 in patients' plasma and exhaled breath condensate of all groups before and after treatment. **Result:** Compared with control group, treatment group showed increases in total effective rate ($P < 0.05$), and FEV_1 and $FEV_1\%$ ($P < 0.01$), but decreases in total inflammatory cell counts, neutrophil counts, monocytes and lymphocytes ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the group showed no significant difference in IgG, IgA, IgM, increases in $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and decreases in $CD8^+$, CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1, CCL18 and CC16 in EBC ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Erchentang has an anti-inflammatory effect on AECOPD by reducing level of inflammation medium CCL18, CC16, IL-8 and sICAM-1, preventing inflammation progress and adjusting the immune function.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Erchentang; immune function; cytokine; interleukin-8 (IL-8); soluble intercellular adhesion molecular-1 (sICAM-1); exhaled breath condensate (EBC)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以慢性炎症引发的不可逆气流受限为特征的呼吸系统常见病,随着空气污染及老龄化加重,本病发病率逐年提高^[1-5]。老年 COPD 患者伴有免疫功能紊乱,易继发感染,反复发作,并发肺气肿及肺源性心力衰竭^[6]。亟需探究治疗 COPD 有效的药物,尽早抗炎治疗及调整免疫有利于控制病情,预防并发症。近年发现在西医疗的基础上,中医药协同治疗的效果明显^[7-8]。本课题组基于 COPD 的病机,选用《太平惠民和剂局方》中的具有燥湿化痰,理气和中功效的二陈汤,进行加减,拟定爱罗咳喘宁方,前期临床观察和实验研究发现其对 COPD 有抗氧化损伤、抗炎作用,但其对免疫功能的影响、对呼吸系统的保护作用及药理机制有待探究^[9-11]。本研究观察二陈汤加味对急性加重期 COPD(AECOPD)老年患者外周血免疫球蛋白(Ig),淋巴细胞及其亚群有趋化作用并调节细胞和体液免疫的相关的趋化因子 18(CCL18),白细胞介素-8(IL-8),Clara 细胞蛋白(CC16)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)的影响,探究二陈汤加味对 AECOPD 患者免疫功能调节及抗炎机制,以期为老年 AECOPD 患者的临床免疫调节治疗提供新的方药与思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南中医药大学第一附属医院、第二附属医院和第三附属医院呼吸科,河南省人民医院老年病科 2014 年 1 月至 2016 年 3 月收治的门诊及住院老年 AECOPD 患者,120 例患者随机分为治疗组与对照组,各 60 例。治疗组男 29 例,女 31 例,年龄 60~82 岁,平均(65.06±5.05)岁,平均病程(28.11±4.10)月。对照组男 32 例,女 28 例,

年龄 61~82 岁,平均(66.08±6.04)岁,平均病程(29.08±5.04)月。2 组性别、年龄、病程、肺功能等,经 Ridit 检验,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 中医辨证标准参照《实用中医内科学》^[12]“喘证”及“肺胀”中痰湿阻肺证和《中药新药临床研究指导原则》^[13]中相关痰湿阻肺证的诊断标准。AECOPD 西医诊断符合中华医学会呼吸病学分会关于《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[14]中 COPD 诊断标准和 GOLD(2011 年)增加的对 AECOPD 诊断标准^[15]。

COPD 的诊断,根据病史、危险因素接触史、临床症状与体征、实验室检查等综合分析确定。慢性咳嗽、咳痰和(或)呼吸困难,不完全可逆性气流受限是诊断 COPD 的必备条件。①COPD 病史、危险因素接触史,长期大量的吸烟史;职业粉尘、空气污染或环境有害物质接触史;家族史及既往史,哮喘、出生时低体重、变态反应性疾病、反复呼吸道感染及急性加重史,慢性肺原性心脏病史。发病年龄及好发季节,中年后多发病、发病率、急性加重重复率在寒冷的秋冬季节较高。②症状,慢性间歇性咳嗽;咯黏液性痰,清晨较多;COPD 的标志性症状-进行性呼吸困难;喘和胸闷;全身食欲减退、体重下降、肌肉无力、抑郁和(或)焦虑。③体征,桶状胸,紫绀,伴右心衰竭者肝脾肿大、双下肢水肿;叩诊过清音;两肺听诊呼吸音减低,闻及干、湿性啰音。④COPD 实验室检查,肺功能检查是判断气流受限的客观指标,吸入支气管舒张剂后 1 s 用力呼气容积(FEV_1)/1 s 用力呼气量/用力肺活量(FVC) < 70% 者,可确定为不能完全可逆的气流受限;胸部 X 射线肺过度充气,肺野透亮度高,肺野外周血管纹理纤细稀少,

肺门血管纹理呈残根状等;胸部 CT 检查,一般不作为常规检查,但对辨别肺气肿,敏感性和特异性较高;血气检查:在海平面静息状态呼吸空气条件下,氧分压(PaO_2) < 60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)氧饱和度(SaO_2) < 90%,提示呼吸衰竭;其他实验室检查:低氧血症,即 PaO_2 < 55 mmHg,红细胞压积 > 55% 可诊断为红细胞增多症。并发感染时痰培养可检出各种病原菌,常见者为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他摩拉菌、肺炎克雷伯杆菌等,痰涂片可见大量中性粒细胞。

COPD 的肺功能分级, I 级: FEV_1/FVC < 70%, FEV_1 占预计值% $\geq 80\%$; II 级: FEV_1/FVC < 70%, $50\% \leq \text{FEV}_1$ 占预计值% < 80%; III 级: FEV_1/FVC < 70%, $30\% \leq \text{FEV}_1$ 占预计值% < 50%; IV 级: FEV_1/FVC < 70%, FEV_1 占预计值% < 30% 或 FEV_1 占预计值% < 50%, 或伴有慢性呼吸衰竭。

COPD 临床严重程度的分级, I 级:肺功能 I 级,通常可伴有或不伴有咳嗽、咳痰; II 级:肺功能 II 级,并有气短,运动后气短明显; III 级:肺功能 III 级,反复出现气短急性加重,影响生活质量; IV 级:肺功能 IV 级,严重气流受限(FEV_1 < 30% 预计值)合并慢性呼吸衰竭。

AECOPD 诊断与加重前的病史、症状、体征、肺功能测定、动脉血气检测和其检查指标进行比较。AECOPD 肺功能、动脉血气结果、神志变化是病情恶化和危重的指标。肺功能测定:加重期患者 FEV_1 < 1 000 mL,提示严重发作。动脉血气分析:在海平面静息状态呼吸空气条件下,有呼吸衰竭, PaO_2 < 50 mmHg, PaCO_2 > 70 mmHg, pH < 7.30,提示病情危重。AECOPD 的主要症状是气促加重,常伴有喘、闷、咳嗽加剧、痰量增多,痰脓性、黏稠,呈淡黄或灰绿色,提示细菌感染,全身不适、嗜睡、失眠,运动耐力下降、抑郁和精神紊乱、过度水肿、发热、发绀、白细胞计数增加、胸部影像异常等。

1.3 纳入标准 符合上述 AECOPD 诊断标准,患者肺功能属 I ~ IV 级;年龄 60 ~ 80 岁;依从性好,确诊为 AECOPD 的患者;入选患者经肺功能检查证实有不完全可逆的气流受限,用支气管舒张剂后, FEV_1 < 80% 预计值及 FEV_1/FVC < 70% 可确定为不完全可逆性气流受限;不伴有其他肺部疾病,所有患者 1 个月内均未接受过免疫抑制剂,无明显过敏疾病史,患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期、哺乳期妇女;合并支气管哮喘、或支气管扩张,或活动性肺结核,合并有

气胸、胸腔积液、肺栓塞者;合并或并发严重肝、肾功能损害者,合并严重心功能不全者;排除其他部位的慢性炎症、肿瘤、结缔组织病、糖尿病等消耗性疾病及近 1 个月内用过免疫抑制剂、激素等影响免疫状态的药物者;痴呆、各种精神病患者;神志不清、依从性差未按规定服药、临床资料不全、不符合纳入标准等原因脱落者,将脱落病例相关数据剔除。

1.5 治疗 对照组在抗感染、扩张支气管、祛痰,根据病情监测配合氧疗,维持液体和电解质平衡、营养支持、肌肉训练等常规治疗的基础上,给予安慰剂(安慰剂由 5% 药物成分、糊精、苦味剂、食用色素等组成)。治疗组在常规治疗的基础上,给予二陈汤加味,方药组成:麻黄(炙) 6 g(批号 1409001S),陈皮 10 g(批号 1302001H),苦杏仁 10 g(批号 1410004S),党参 10 g(批号 1407007W),白术 10 g(批号 1407001W),山药 10 g(批号 1310007H),麦芽 20 g(批号 1411000W),苍术 10 g(批号 1309001H),姜半夏 10 g(批号 1301001S),葶苈子 10 g(批号 1501001W),干姜 6 g(批号 1402001W),茯苓 10 g(批号 1405004W),甘草 5 g(批号 1302001S)等,均为中药配方颗粒,由华润三九医药有限公司提供。2 组均 2 次/d。疗程为 14 d,14 d 后评价疗效。

1.6 疗效评价 临床疗效评价参照诊断及辨证标准^[13-16],综合指标肺功能,呼吸困难分级,6 min 步行距离、体重指数(BMI)综合评价疗效。分临床控制,显效,有效和无效 4 个等级。前 3 项合称为有效,以此计算总有效率。

1.7 肺功能测定 采用 MasterScreen PFT 型肺功能仪(德国 Jaeger 公司)测定患者治疗前后的肺功能,测 FEV_1 , FVC , $\text{FEV}_1\%$ 和 FEV_1/FVC 。

1.8 实验室检测指标 呼气冷凝液(EBC)的制备,采用 Jaeger 公司生产的 EBC 收集器,收集患者治疗前后的 EBC,试验前用清水漱口,通过一次性口器连接 EBC 收集器,常规带鼻夹,受试者用口平静呼吸 15 min,收集装置收集呼出气体,冷凝室制冷温度为 -18 °C,呼气遇冷凝集成液体,收集 EBC。-80 °C 冰箱保存待测。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测呼气冷凝液中 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 含量,严格按照说明书进行操作。

血液标本制备与指标检测,治疗前后,清晨空腹状态下患者肘静脉取静脉血 6 mL。①免疫比浊法检测血清免疫球蛋白(Ig) A, IgG, IgM 含量,先取

静脉血 2 mL, 3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min, 留取上层血清, -80 ℃ 低温保存统一检测; ② 血常规检测, 从剩余的 4 mL 血液中, 取 2 mL 置于含有乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝剂的离心管中, 待测血常规; ③ 剩余 2 mL 置于肝素抗凝管中, 3 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液, ELISA 法测定血浆 IL-8, sICAM-1, CCL18, CC16 水平, 沉淀物用于分离淋巴细胞亚群。FACSCalibur 型流式细胞仪 (美国 BD 公司) 检测 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平, CELLQuest 软件获取并分析。标本处理、测定步骤和含量计算, 均严格按试剂盒说明书的操作规程进行。

1.9 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, 多组间均数比较采用方差分析; 相关性检验用 Spearman 等级相关分析; 计数资料以 % 表示, 采用 Radit 进行分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 与对照组比较, 治疗组总有效率增高 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较 (n = 60)

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	15	31	10	4	93 ¹⁾
对照	11	18	19	12	80

注: 与对照组比较¹⁾ P < 0.05。

2.2 两组患者肺功能比较 与本组治疗前比较, 两组治疗后 FVC, FEV₁, FEV₁% 均增大 (P < 0.05)。

表 4 两组 AECOPD 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	B 细胞/%	NK 细胞/%
治疗	治疗前	52.85 ± 4.46	35.58 ± 3.01	30.11 ± 2.15	1.18 ± 1.41	5.91 ± 1.71	9.89 ± 2.14
	治疗后	62.76 ± 3.78 ^{1,2)}	48.56 ± 3.42 ^{1,2)}	26.73 ± 3.16 ^{1,2)}	1.82 ± 1.08 ^{1,2)}	10.27 ± 1.52 ¹⁾	12.41 ± 2.34 ¹⁾
对照	治疗前	51.21 ± 4.43	36.02 ± 3.45	33.45 ± 2.67	1.07 ± 1.29	5.87 ± 1.56	10.26 ± 2.57
	治疗后	52.36 ± 4.45	37.18 ± 3.62 ¹⁾	30.33 ± 3.12 ¹⁾	1.22 ± 1.16	11.12 ± 1.47	16.56 ± 3.42

注: 与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05; 与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.05 (表 5, 6 同)。

2.5 两组患者血浆 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 含量比较 治疗后, 与本组治疗前比较, 血浆 CCL18, CC16, IL-8, sICAM 均降低 (P < 0.05)。与对照组治疗后比较, 治疗组 CCL18, CC16, sICAM 均降低 (P < 0.05)。见表 5。

与对照组治疗后比较, 治疗组 FEV₁, FEV₁% 均增大 (P < 0.01)。见表 2。

表 2 两组 AECOPD 患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison of lung function changes between two groups of AECOPD patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%
治疗	治疗前	2.15 ± 0.06	1.08 ± 0.01	50.23 ± 0.16
	治疗后	2.36 ± 0.08 ¹⁾	1.56 ± 0.02 ^{1,2)}	66.11 ± 0.25 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.01 ± 0.03	1.02 ± 0.05	50.75 ± 1.67
	治疗后	2.16 ± 0.05	1.18 ± 0.02 ¹⁾	54.63 ± 0.40 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05; 与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.01。

2.3 两组患者免疫球蛋白比较 与本组治疗前及对照组治疗后比较, 治疗组治疗后 IgG, IgA, IgM 水平均无统计学差异。见表 3。

表 3 两组 AECOPD 患者治疗前后免疫球蛋白比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of immune globulin between two groups of AECOPD patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) g·L⁻¹

组别	时间	IgA	IgG	IgM
治疗	治疗前	2.68 ± 0.46	12.28 ± 0.51	1.34 ± 0.36
	治疗后	2.86 ± 0.35	12.86 ± 0.42	1.53 ± 0.43
对照	治疗前	2.71 ± 0.53	11.42 ± 2.25	1.38 ± 0.37
	治疗后	2.82 ± 0.45	11.58 ± 2.52 ¹⁾	1.44 ± 0.48

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均增加, CD8⁺ 降低, B 细胞, NK 细胞均增加 (P < 0.05); 与对照组比较, 治疗组治疗后 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 增加 (P < 0.05), CD8⁺ 降低 (P < 0.05)。见表 4。

2.6 两组患者呼气冷凝液 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 含量比较 与本组治疗前比较, 治疗后治疗组呼气冷凝液 CCL18, CC16 均降低 (P < 0.05), 对照组 CCL18 降低 (P < 0.05)。与对照组治疗后比较, 治疗组 CCL18, CC16 均下降 (P < 0.05)。见表 6。

表 5 两组 AECOPD 患者治疗前后血浆 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison of content of CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 between two groups of AECOPD patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	CCL18	CC6	IL-8	sICAM-1
治疗	治疗前	1.87 ± 0.13	0.55 ± 0.09	0.53 ± 0.12	0.63 ± 0.43
	治疗后	1.32 ± 0.11 ^{1,2)}	0.32 ± 0.12 ^{1,2)}	0.41 ± 0.10 ¹⁾	0.33 ± 0.32 ^{1,2)}
对照	治疗前	1.71 ± 0.13	0.54 ± 0.13	0.57 ± 0.16	0.58 ± 0.21
	治疗后	1.64 ± 0.09	0.41 ± 0.08	0.48 ± 0.12 ¹⁾	0.43 ± 0.22 ¹⁾

表 6 两组 AECOPD 患者治疗前后呼气冷凝液 CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 6 Comparison of content of CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 between two groups of AECOPD patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	时间	CCL18	CC16	IL-8	sICAM-1
治疗	治疗前	1.62 ± 0.11	0.31 ± 0.11	0.43 ± 0.11	0.51 ± 0.21
	治疗后	0.12 ± 0.12 ^{1,2)}	0.13 ± 0.01 ^{1,2)}	0.35 ± 0.07	0.46 ± 0.12
对照	治疗前	1.59 ± 0.11	0.33 ± 0.06	0.42 ± 0.12	0.48 ± 0.11
	治疗后	1.12 ± 0.12 ¹⁾	0.32 ± 0.13	0.33 ± 0.14	0.37 ± 0.12

2.7 二陈汤加味的不良反应 用药过程中均未发现明显不良反应,主要不适有头晕,食欲下降,大便变稀,次数增加,对照组、二陈汤加味治疗组分别发生 1,3 例次,停药后症状均消失。

3 讨论

COPD 是呼吸系统的常见病之一^[1-5]。AECOPD 的主要诱因是感染,AECOPD 患者常以咳嗽、咳痰、喘息为主要表现^[6]。中医学认为 AECOPD 患者多为痰湿阻肺证,其表在肺,而本在脾肾^[17]。本课题组针对痰湿阻肺的基本病机,以宣肺化痰、止咳平喘、健脾固肾为主要治则,基于二陈汤加减组方,方中麻黄(炙)、苦杏仁止咳平喘,陈皮宣降肺气,姜半夏泻肺降气,干姜、茯苓温肺化湿,葶苈子渗湿逐痰,甘草和中健脾,以党参、白术、山药、苍术、麦芽、赤芍等养肺益气、健脾和胃、固肾益精、活血祛瘀。取得满意的临床疗效。本研究结果显示,与对照组治疗后比较,二陈汤加味治疗组 FEV₁, FEV₁% 均显著增大,治疗组总有效率提高,提示二陈汤加味能改善 COPD 患者肺通气功能,提高治疗有效率。

AECOPD 患者的体液免疫和细胞免疫水平均降低^[7]。淋巴细胞是机体免疫系统参与免疫应答的重要组成部分。淋巴细胞主要包括 B 淋巴细胞, T 淋巴细胞和 NK 细胞。T 淋巴细胞包括 CD4⁺, CD8⁺ 等亚群。CD4⁺ T 细胞是免疫应答中的主要反应细胞, CD8⁺ T 细胞抑制性调节 CD4⁺ T 细胞,同时对靶细胞产生细胞毒作用。机体正常免疫功能的

维持,有赖于 CD4⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞亚群呈一定的比例。COPD 患者长期反复的病原体感染与抗生素的使用,使免疫功能紊乱和低下,使机体更易发生感染而急性发作。CD4⁺ T 细胞减少, CD8⁺ T 细胞升高, CD4⁺/CD8⁺ 降低是机体免疫功能下降的重要标志,下降程度与疾病严重程度、预后不良密切相关^[18]。本研究结果显示,治疗前外周血 CD3⁺, CD4⁺ T 细胞以及 CD4⁺/CD8⁺ 偏低,提示 AECOPD 患者病情的进展^[19]。COPD 患者外周血免疫细胞 B 细胞, T 细胞及 NK 细胞异常^[20-21]。本研究发现 COPD 患者急性加重期外周血 B 细胞, NK 细胞均减少,经治疗后 B 细胞, NK 细胞增加, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 数量均增加,与文献报道一致^[21-22],提示二陈汤加味有改善免疫功能的作用。与本组治疗前及对照组比较,治疗组治疗后 IgG, IgA, IgM 略增加,差异无统计学意义,可能为观察时间较短有关,抗体变化尚未反应出来。

细菌脂多糖(LPS)是常见的致病因子,LPS 能诱导内皮细胞、单核细胞产生一系列趋化性细胞因子,包括肺部活化调节趋化因子 CCL18, CC16, IL-8 和 sICAM-1 等,诱导中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞趋向炎症病灶,加重组织损伤。如能有效地控制趋化性细胞因子的产生,将减少炎细胞在炎区的聚集,减轻炎症反应。CCL18, CC16, IL-8, sICAM-1 在肺部疾病中表达异常增加^[23-26]。CCL18, CC16 虽然不是 COPD 的特异性炎症标志物,但可以有效反映

COPD患者炎症严重程度,是评估COPD的发病及进展的良好指标^[27-31]。研究发现,AECOPD患者CCL18表达明显增强^[32],可以作为AECOPD严重程度及预后评判的参考指标。AECOPD患者血清,呼气冷凝液中CC16含量均明显高于健康人群^[33-34]。IL-8对中性粒细胞,单核细胞有很强的趋化作用,并使之激活,还可趋化T细胞^[35]。黏附分子除表达于白细胞,血管内皮细胞、或其他细胞表面,还以可溶解形式存在于体液中。激活的炎性细胞上黏附分子与内皮细胞相应的黏附分子相互作用,促进中性粒细胞黏附和迁移至血管外,参与炎症反应。sICAM-1是淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)配体,参与辅助T细胞的增殖,NK细胞的杀伤效应,调节白细胞的黏附、渗出、迁移和活化,sICAM-1的黏附作用是炎症的基础^[36]。本研究结果显示,治疗后,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。本研究中给予COPD急性加重期患者二陈汤加味进行治疗后,与本组治疗前比较,血浆、呼气冷凝液中CCL18,CC16和sICAM-1水平较降低,呼气冷凝液中CCL18,CC16水平显著降低,结合文献研究^[33-34,37],提示二陈汤加味可能通过降低患者体内CCL18,CC16和sICAM-1的水平起到抗炎作用,以改善临床症状。与呼气冷凝液比较,血浆中CCL18,CC16的含量受全身诸多因素影响。淋巴结、肝脏等器官组织均可表达CCL18,CC16,因此检测血浆CCL18,CC16结果,受肺外器官CCL18,CC16表达状况的干扰。而呼气冷凝液中CCL18,CC16随呼出气冷凝而成,受影响的因素较少,反映呼吸系统疾病的特异性高,能可靠地反映来自肺部CCL18,CC16的含量,结果更加准确可靠。

[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] 王少飞, 张庆, 王聪颖, 等. 450例COPD患者基本情况回顾分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(18): 3511-3513.

[3] Rabe K F, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 176(6): 532-555.

[4] 朱健峰. COPD患者肺功能易感性与感染严重程度的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(6): 1253-1255.

[5] Vlahos R, Bozinovski S. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD [J]. Clin Sci, 2014, 126(4): 253-256.

[6] 李文君, 王淑妮, 王佳, 等. 调节性T细胞在COPD发病机制中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(1): 128-130.

[7] 张伟, 谷明明, 孙璐璐, 等. 活血化痰中药对COPD血管重塑的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 254-257.

[8] 谢文英, 司春婴, 尚立芝. 爱罗咳喘宁对老年COPD急性加重期痰湿阻肺患者IL-4, IL-8, TNF- α 及肺功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 143-146.

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

[10] 尚立芝, 王峰, 谢文英, 等. 爱罗咳喘宁对慢性阻塞性肺疾病大鼠可溶性细胞间黏附分子-1、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6及炎症细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4762-4763.

[11] 尚立芝, 谢文英, 张良芝, 等. 爱罗咳喘宁对COPD大鼠气道水通道蛋白5和黏蛋白5AC基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 127-132.

[12] 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.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 61.

[14] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

[15] Vestbo J, Hurd S S, Agustí A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.

[16] 王辰, 陈荣昌. 呼吸病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 38-58.

[17] 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): 3587-3590.

[18] 吴凯, 叶军, 卢慧宇, 等. 老年慢性阻塞性肺病患者细胞免疫功能的变化及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(8): 943-945.

[19] Tanabe N, Muro S, Hirai T, et al. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1653-1659.

[20] Nicks M E, Brien M M, Bowler R P. Plasma antioxidants

- are associated with impaired lung function and COPD exacerbations in smokers [J]. *COPD*, 2011, 8 (4): 264-269.
- [21] 黄德珍,曾玉兰. *N*-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺病患者免疫功能及细胞因子的影响[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(7): 1186-1188.
- [22] 郑晓燕,陈芳建,吴芬芝. COPD 患者外周血淋巴细胞亚群及其表面受体 CXCR3 的表达及相关分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(17): 2219-2221.
- [23] 赵华,关键,许西琳. IL-8 在慢性支气管炎的表达及糖皮质激素对其影响的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 15(12): 1793-1794.
- [24] Cella G, Shami A, Mazzam G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2001, 7(3): 205-258.
- [25] 刘经义,李德光,李素萍. COPD 急性发作期和缓解期血清细胞因子水平的变化[J]. *山东医药*, 2010, 50(33): 87-88.
- [26] Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern; association to clinical outcomes in COPD [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 71.
- [27] 郭海燕,林淑芳,梁彩霞,等. 血清 SP-D、PARC/CCL18 水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度关系[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(6): 936-938.
- [28] Güzel A, Karada A, Okuyucu A, et al. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases [J]. *Clin Lab*, 2014, 60(7): 1091-1098.
- [29] 庞琪,刘晓菊,施凯,等. 香烟烟雾对慢性阻塞性肺病患者单核细胞源性巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(12): 895-898.
- [30] Agusti A, Sin D D. Biomarkers in COPD [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 131-141.
- [31] Johansson S L, Tan Q, Holst R, et al. Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(9): 887-895.
- [32] Kelly E, Owen C A, Pinto-Plata V, et al. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(1): 57-64.
- [33] Macnee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 291-300.
- [34] 胡芬,熊吟. 固肾定喘丸对老年 COPD 急性加重期患者血清和呼气冷凝液中 SP-D、CCL18、CC16 表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(2): 133-137.
- [35] 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.
- [36] HONG S W, Jung K H, Lee H S, et al. Suppression by fucoidan of liver fibrogenesis via the TGF- β /Smad pathway in protecting against oxidative stress [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(5): 833-840.
- [37] Haigis M C, Sinclair D A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5(1): 253-295.

[责任编辑 张丰丰]