

固肾定喘丸对稳定期肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病患者的康复观察

桂坤, 杨俊*, 龙启忠, 黄昱

(贵州医科大学 附属医院, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:** 固肾定喘丸对稳定期肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病(COPD)的康复效果及对血清中 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9),核转录因子(NF)- κ B,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-8 和 IL-1 β 水平变化的影响。**方法:** 选择 110 例 COPD 稳定期患者作为研究对象,参照数字表法随机分为对照组和治疗组各 55 例。对照组参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》予常规治疗。治疗组在对照组治疗的基础上口服固肾定喘丸,1.5~2.0 g/次,3 次/d。两组疗程均为连续治疗 12 周。比较两组患者肺功能、肺肾气虚证症状评分、生活质量圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分及临床疗效;检测两组血清 S100A8/A9,NF- κ B,TNF- α ,IL-8,IL-1 β 水平。**结果:** 治疗后,治疗组患者第 1 秒用力肺活量占预计值百分比(FEV₁%) 和第 1 秒钟用力肺活量占用力肺活量的比值(FEV₁/FVC) 水平均显著高于对照组,肺肾气虚证评分明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗组患者的临床疗效总有效率 96.15%,高于对照组总有效率 80.39% ($\chi^2 = 4.777, P < 0.05$);治疗组患者 SGRQ 量表评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗组患者 S100A8/A9 和 NF- κ B 水平均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后血清 TNF- α ,IL-8,IL-1 β 水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论:** 固肾定喘丸联合西医常规康复措施治疗稳定期肺肾气虚证 COPD,可改善患者的肺功能、肺肾气虚证评分、生活质量,提高临床疗效,且可降低血中 S100A8/A9 和 NF- κ B 等炎症因子水平。

[关键词] 固肾定喘丸;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;肺肾气虚证

[中图分类号] R25;R256;R256.1;R256.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0089-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190731

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181203.0844.001.html>

[网络出版时间] 2018-12-06 14:21

Efficacy of Gushen Dingchuan Pills and Western Medicine in Treating Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Syndrome of Lung and Kidney Qi Deficiency

GUI Kun, YANG Jun*, LONG Qi-zhong, HUANG Yu

(Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Gushen Dingchuan pills combined with routine western medicine in treating stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with syndrome of lung and kidney Qi yin deficiency, and investigate its effect on serum levels of S100 calcium binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9), nuclear factor (NF)- κ B, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-8 and IL-1 β . **Method:** One hundred and ten stable chronic COPD patients were selected and randomly divided into control group (55 cases) and treatment group (55 cases) by the random number table. Cases of control group received routine therapy by reference to the *Guidelines for Diagnosis and Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (2013

[收稿日期] 20180817(136)

[基金项目] 贵州省科技计划项目(黔科合 LH 字[2014]7133)

[第一作者] 桂坤, 硕士, 副教授, 从事中西医结合呼吸学的临床、科研及教学工作, E-mail: 13985583105@163.com

[通信作者] * 杨俊, 硕士, 副主任医师, 从事儿科临床、科研和教学工作, E-mail: ynanal@sina.com

Revision). In addition to the therapy of control group, cases of treatment group were orally given Gushen Dingchuan pills (1.5-2.0 g/time, tid). Both groups were treated for 12 weeks. Lung function, scores of symptoms of lung and kidney Qi Yin deficiency, life quality St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) score, and the efficacy were compared between both groups. Serum levels of S100A8/A9, NF- κ B, TNF- α , IL-8 and IL-1 β were detected for two groups. **Result:** After treatment, FEV₁% and FEV₁/FVC of treatment group were obviously higher, while score of symptoms of lung and kidney Qi deficiency were lower than control group ($P < 0.01$). Total efficacy rate of observation group was 96.15%, which was evidently higher than 80.39% of control group ($\chi^2 = 4.777, P < 0.05$). After treatment, score of SGRQ scale was lower than control group ($P < 0.01$). Serum levels of S100A8/A9 and NF- κ B of treatment group were obviously lower than those of control group ($P < 0.01$). Serum levels of TNF- α , IL-8, IL-1 β of treatment group were remarkably lower than control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Gushen Dingchuan pills combined with western medicine can treat stable chronic COPD patients with syndrome of lung and kidney Qi Yin deficiency by improving lung function, alleviating symptoms of lung and kidney Qi deficiency, increasing life quality and efficacy and decreasing levels of S100A8/A9 and NF- κ B inflammatory factors.

[**Key words**] Gushen Dingchuan pills; obstructive pulmonary disease; stable phase; syndrome of lung and kidney Qi deficiency

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种气流受限持续性存在为主要特征的慢性炎症性疾病, 世界卫生组织预测在 2030 年, COPD 将成为全球第 3 大致死病因^[1]。稳定期 COPD 患者仍然存在气道和全身的慢性炎症反应, 肺功能呈进行性下降, 也多存在不同程度的咳、痰、喘等症状, 因此应采取措施减轻当前症状, 改善运动耐量和改善健康状况和防止疾病进展^[1-2]。COPD 患者的获益于肺康复和体力活动的维持, 因此 COPD 全球倡议进行肺的康复治疗, 从单纯的控制急性炎症症状转变到促进患者肺功能的整体恢复和提高其生存质量的肺康复训练上^[3]。现代医学的康复措施包括运动训练、呼吸训练、营养干预、社会心理支持、家庭氧疗和无创通气等, 而中医肺康复包括如中药、针灸、按摩、熏洗、气功、导引、食疗等行之有效的办法, 临床实践证明中西医结合肺康复疗法效果更优^[2-3]。

中医认为 COPD 为本虚标实之证, 稳定期痰瘀危害减轻, 但稽留难除, 正虚显露, 正虚积损, 肺、脾、肾虚损, 以气 (阳) 虚、气阴两虚为主, 以肺虚为始、以肾虚为基, 因此临床以扶正 (补肺、健脾、益肾) 为主, 兼以祛痰瘀^[4]。固肾定喘丸出自历版《中国药典》具有温肾纳气、健脾利水之功, 通过减轻 COPD 稳定期肺肾气虚证患者的症状, 改善患者的肺功能、促进呼吸肌功能的恢复, 从而发挥增强患者活力、提高生活质量的康复效果^[5]。固肾定喘丸能减轻调节炎症介质, 抑制变态反应, 对气管哮喘临床缓解期

患者的肺功能有明显的改善作用^[6]; 也能减轻慢性持续期肺肾气虚型支气管哮喘患者的炎症反应, 改善血清嗜酸性细胞阳离子蛋白, 促进肺功能的恢复^[7]。呼吸道的非特异性炎症反应是 COPD 的重要发病环节, 有多种炎症因子参与, S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物 (S100A8/A9) 是由中性粒细胞和单核细胞分泌的炎症趋化因子, 通过直接或间接途径介导细胞因子释放, 在 COPD 病理变化中起到放大炎症反应的作用^[8]。本研究笔者观察了在西医常规治疗肺康复的基础上, 加服固肾定喘丸可提高稳定期 COPD 肺肾气虚证的临床疗效, 并从抗炎方面探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 110 例 COPD 稳定期患者, 来自贵州医科大学附属医院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月呼吸与危重症医学科, 参照数字表法随机分为对照组和治疗组各 55 例。治疗期间两组患者因转院、外出、突发其他疾病等原因未能完成服药, 对照组脱落 4 例, 实际完成观察 51 例, 男性 30 例, 女性 21 例; 年龄 49 ~ 65 岁, 平均 (60.44 ± 6.93) 岁; COPD 病程为 3 ~ 7 年, 平均 (5.03 ± 0.58) 年; 严重程度见文献 [9], 分有 II 级 34 例, III 级 17 例。治疗组脱落 3 例, 实际完成观察 52 例, 男性 32 例, 女性 20 例; 年龄 52 ~ 67 岁, 平均 (60.76 ± 6.85) 岁; COPD 病程为 3.5 ~ 7 年, 平均 (5.17 ± 0.61) 年; 严重程度见 II 级 36 例, III 级 16 例。两组患者基本资料经分析比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 COPD 诊断标准 以《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[9]为参考标准。稳定期是指患者临床症状(咳嗽、气短、咳痰等)轻微,且持续时间 ≥ 2 周。

1.2.2 肺肾气虚证诊断标准 以《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)》^[10]为参考标准。临床症状表现①易感冒,恶风,喘息,气短,动则加重;②乏力或自汗;③耳鸣,头昏或面目虚浮;④腰膝酸软;⑤小便频数、夜尿多,或咳而遗溺;⑥舌质淡、舌苔白,脉沉细或细弱。

1.3 纳入标准 ①符合 COPD 稳定期及肺肾气虚证诊断标准者。②年龄 40~70 岁,男女不限。③严重程度分级为 II 级, III 级。④本研究取得医院医学伦理委员会审查批准(批号 201603175)。⑤患者或其代理人同意本方案治疗,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①伴支气管扩张、哮喘、胸腔积液以及肺脓肿等疾病者。②伴有心、脑、肝、肾内分泌等严重疾病者。③精神病患者。④严重感染,或合并肿瘤患者。⑤既往行胸科手术者。⑥同期参与其他中药或中成药治疗的患者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗参照文献^[9],采用沙美特罗替卡松粉吸入剂(Glaxo Operations UK Limited,批准文号 H20150324),1 吸/次,2 次/d;对症状控制不良患者口服氨茶碱片(安徽辉克药业有限公司,国药准字 H34020884),0.1 g/次,2 次/d。对照组采取四肢运动训练+呼吸运动训练康复措施。四肢运动训练包括上肢运动,见扩胸运动,双臂向上后举,双臂向下后伸,每个动作重复 8 次,全套动作每次重复 4~8 次,3 次/d;下肢运动,主要有慢步行走、正常行走、快步行走、慢跑,30 min/次,3 次/周,根据患者身体状况调整运动强度和频率,以患者无气短和肌肉疲劳感为宜;呼吸训练采取自舒适体位,逐步放松全身肌肉,双手分别放于胸部、腹部,闭嘴缓慢地用鼻深吸气,使放于腹部的手抬起,然后将嘴唇缩起(似吹口哨状),慢慢呼气,吸气与呼气时间相应为 2:4,使放于腹部的手因呼气而凹下,放于胸部的手几乎不动,15 min/次,3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服固肾定喘丸(广州白云山敬修堂药业股份有限公司,国药准字 Z44020906),1.5~2.0 g/次,3 次/d。两组疗程均为连续治疗 12 周,每 2 周随访 1 次,共随访 6 次。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①两组患者肺功能检测,测

定第 1 秒用力肺活量占预计值百分比($FEV_1\%$)和第 1 秒用力肺活量占用力肺活量的比值(FEV_1/FVC),于治疗前后各检测 3 次,取均值为最后结果。②两组患者生活质量评价,参照圣乔治呼吸问卷(SGRQ)^[11]标准评定;分别在治疗前后对患者的呼吸症状(咳嗽、咯痰、呼吸困难等),活动能力(游泳、家务、穿衣等),疾病影响(痛苦、焦虑、失眠等)共 50 个项目进行评价,分值 0~100 分,患者得分越高提示生活质量状况越差。

1.6.2 次要疗效指标 ①两组患者肺肾气阴虚证症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》标准拟定;按无、轻度、中度、重度对喘息、气短、乏力、腰膝酸软、耳鸣、胸闷分别计分为 0,1,2,4 分,患者分数越高提示症状程度越严重;于治疗前后各评定 1 次。②检测两组患者血清 S100A8/A9 和核转录因子(NF)- κ B 水平,标本收集于入院次日清晨,抽取患者空腹状态下肘静脉血 3 mL 左右,以 3 000 $r \cdot \text{min}^{-1}$ 常规离心 10 min,将血清保存于 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内,待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测;S100A8/A9 试剂盒(上海将来实业股份有限公司,批号 1530722398),NF- κ B 试剂盒(上海古朵生物科技有限公司,批号 GD-G8218);于治疗前后各检测 1 次。③两组患者血清肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-8 和 IL-1 β 水平检测,标本收集方法同②项;分别采取 ELISA 测定;TNF- α 试剂盒(上海信帆生物科技有限公司,批号 XF16189Q);IL-8 试剂盒(上海钰博生物科技有限公司,批号 KT-1352);IL-1 β 试剂盒(上海远慕生物科技有限公司,批号 YM-Y10189);于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效评判标准 以《中药新药临床研究指导原则》为参考标准。临床治愈见肺肾气阴虚证减分率下降 $\geq 95\%$;显效见肺肾气阴虚证减分率 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$;好转见证候积分下降 $\geq 50\%$ 但 $< 70\%$;无效见证候积分减少 $< 30\%$ 。采用尼莫地平法计算。

$$\text{肺肾气阴虚证减分率} = (\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{临床治愈} + \text{显效} + \text{好转}) \text{例数} / \text{总例数} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 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,同组干预前后比较采取配对 t 检验;计数资料用百分数表示,率的比较采取 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肺功能比较 与治疗前相比较,治疗

后,两组患者肺功能 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 均有升高 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 治疗组治疗后 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 升高均更加明显, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者 SGRQ 量表评分比较 与治疗前相比较, 两组患者 SGRQ 量表评分均有减少 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后与对照组比较, SGRQ 量表评分的降低更为明显, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者肺肾气虚证症状评分比较 与治疗前相比较, 两组患者治疗后肺肾气虚证(喘息, 气短, 腰膝酸软, 耳鸣, 乏力, 胸闷) 症状评分均明显

表 1 两组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC
对照	51	治疗前	47.67 ± 5.03	50.06 ± 5.41
		治疗后	50.12 ± 5.43 ¹⁾	52.96 ± 5.56 ¹⁾
治疗	52	治疗前	47.61 ± 5.08	50.01 ± 5.40
		治疗后	53.92 ± 5.81 ^{1,2)}	56.88 ± 5.71 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2, 3, 5, 6 同)。

降低 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后与对照组比较, 肺肾气虚证症状评分均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 两组患者 SGRQ 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	呼吸症状	活动能力	疾病影响	SGRQ 总分
对照	51	治疗前	17.75 ± 2.03	12.65 ± 1.67	18.49 ± 2.12	49.23 ± 5.49
		治疗后	14.44 ± 1.90 ¹⁾	11.46 ± 1.83 ¹⁾	15.88 ± 1.89 ¹⁾	41.66 ± 4.86 ¹⁾
治疗	52	治疗前	17.71 ± 2.01	12.77 ± 1.71	18.44 ± 2.05	49.15 ± 5.63
		治疗后	12.11 ± 1.52 ^{1,2)}	9.04 ± 1.03 ^{1,2)}	13.01 ± 1.57 ^{1,2)}	34.14 ± 3.80 ^{1,2)}

表 3 两组患者肺肾气虚证症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	喘息	气短	腰膝酸软	耳鸣	乏力	胸闷
对照	51	治疗前	3.24 ± 0.36	3.17 ± 0.33	3.13 ± 0.35	3.04 ± 0.32	3.07 ± 0.33	3.13 ± 0.34
		治疗后	2.39 ± 0.26 ¹⁾	2.13 ± 0.24 ¹⁾	2.16 ± 0.23 ¹⁾	2.01 ± 0.22 ¹⁾	2.05 ± 0.25 ¹⁾	2.09 ± 0.23 ¹⁾
治疗	52	治疗前	3.20 ± 0.34	3.13 ± 0.34	3.10 ± 0.32	3.01 ± 0.33	3.09 ± 0.34	3.10 ± 0.33
		治疗后	1.44 ± 0.18 ^{1,2)}	1.41 ± 0.16 ^{1,2)}	1.35 ± 0.15 ^{1,2)}	1.09 ± 0.13 ^{1,2)}	1.03 ± 0.13 ^{1,2)}	1.08 ± 0.14 ^{1,2)}

2.4 两组患者的临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 96.15%, 对照组临床疗效总有效率为 80.39%, 治疗后, 治疗组总有效率高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.777, P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者的临床疗效比较

组别	例数	临床治愈 / 例 (%)	显效 / 例 (%)	好转 / 例 (%)	无效 / 例 (%)	总有效率 / %
对照	51	15 (29.41)	20 (39.22)	6 (11.76)	10 (19.61)	80.39
治疗	52	20 (38.46)	21 (40.38)	9 (17.31)	2 (3.85)	96.15 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者血清中 S100A8/A9 和 NF-κB 水平变化比较 与治疗前相比较, 两组患者治疗后血清 S100A8/A9 和 NF-κB 水平均明显下降 ($P < 0.01$);

治疗组与对照组比较, 治疗后 S100A8/A9 和 NF-κB 水平均明显降低, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组血清 S100A8/A9 和 NF-κB 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	S100A8/A9	NF-κB
对照	51	治疗前	1.21 ± 0.14	1.43 ± 0.17
		治疗后	1.03 ± 0.11 ¹⁾	1.22 ± 0.14 ¹⁾
治疗	52	治疗前	1.23 ± 0.15	1.41 ± 0.16
		治疗后	0.82 ± 0.09 ^{1,2)}	0.85 ± 0.10 ^{1,2)}

2.6 两组患者血清 TNF-α, IL-8 和 IL-1β 水平 与治疗前相比较, 两组患者治疗后血清 TNF-α, IL-8 和 IL-1β 水平均明显减少 ($P < 0.01$); 治疗后与对照组

比较,治疗组血清 TNF- α , IL-8 和 IL-1 β 水平均有降低,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。

表 6 两组患者血清 TNF- α , IL-8 和 IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum levels of TNF- α , IL-8 and IL-1 β between two groups($\bar{x} \pm s$)		ng·L ⁻¹			
组别	例数	时间	TNF- α	IL-8	IL-1 β
对照	51	治疗前	5.23 \pm 0.59	3.90 \pm 0.43	25.15 \pm 2.99
		治疗后	4.01 \pm 0.44 ¹⁾	3.06 \pm 0.33 ¹⁾	20.33 \pm 2.31 ¹⁾
治疗	52	治疗前	5.17 \pm 0.56	3.95 \pm 0.44	25.93 \pm 2.91
		治疗后	3.13 \pm 0.34 ^{1,2)}	2.09 \pm 0.22 ^{1,2)}	17.41 \pm 1.98 ^{1,2)}

3 讨论

稳定期 COPD 多属于中医学“肺胀”“喘病”等疾病范畴,病变首先在肺,继则累及脾、肾。因肺主一身之表,开窍于鼻,肺气亏虚,卫外不固,邪气侵入,每多首先犯肺,导致肺气宣降不利,上逆而为咳,升降失常则为喘。肺为气之主,肾为气之根,积年不愈,反复发作,由肺及肾,母病及子,必致肺肾气俱虚,肾气衰惫,摄纳无权,则气短不续,动则益甚^[12]。《辨证奇闻》云:“久咳之人未有不伤肾者。”肺气虚则宣降失调,气行障碍则血聚为瘀,津液不运成痰,气虚则气化津液无力,津液不得正化反酿成痰浊,加重病情^[13]。因此稳定器 COPD 多表现为肺肾气虚证为主。临床应以补肾益肺、纳气定喘为主要康复法则。

本组固肾定喘丸由熟地黄、黑顺片、牡丹皮、牛膝、补骨脂、砂仁、车前子、茯苓、益智、肉桂、山药、泽泻、金樱子组成,其中黑顺片为温阳诸药之首,肉桂乃温通阳气要药,黑顺片与肉桂合用相,补肾阳之虚,助气化之复;补骨脂、益智仁温肾纳气;肾为水火之脏,内寓元阴元阳,阴阳一方的偏衰必将导致阴损及阳或阳损及阴,而且肾阳虚一般病程较长,多可由肾阴虚发展而来,若单补阳而不顾阴,则阳无以附,无从发挥温升之能;故用熟地黄滋阴补肾,填精益髓;配伍山药补益脾阴,亦能固肾阳药得阴药之柔润则温而不燥,阴药得阳药之温通则滋而不腻。泽泻利湿而泄肾浊,并能减熟地黄之滋腻;牡丹皮清泄虚热,车前子、茯苓、牛膝利尿消肿、引药下行,砂仁温脾开胃,补后天之本,金樱子酸涩、固精、纳气、平喘,因此全方奏温肾纳气、止咳平喘之功。本研究显示,与对照组比较,治疗组治疗后肺功能 FEV₁% 和 FEV₁/FVC 均显著高于对照组以及肺肾气阴虚证症状(喘息、气短、乏力、腰膝酸软、耳鸣、胸闷)和 SGRQ 量表评分明显低于对照组,治疗组患者的

总有效率96.15%显著高于对照组,提示了固肾定喘丸联合常规康复措施可促进稳定期 COPD 患者肺功能和临床症状改善,提高患者的生活质量和治疗效果。

COPD 的主要致病因素为反复的呼吸道感染,气道、肺实质、肺血管的慢性炎症是其主要病理特征,而炎症的发生、发展中炎症细胞因子的激活、转录起到重要作用^[14]。S100A8/A9 是 S100 蛋白家族成员,以离子依赖性方式由 S100A8 和 S100A9 形成的异源二聚体,研究显示^[15],S100A8/A9 蛋白通过增加气道黏液中黏蛋白的表达,从而发挥促呼吸道炎症反应的作用。陈小菊等^[16]采取 ELISA 法检测发现 COPD 患者体内 S100A8/A9 合成和释放增多,且 S100A8/A9 水平与气流受限严重程度及血中炎症介质含量呈明显相关。S100A8/A9 通过结合钙离子促进吞噬细胞的迁移、增强细胞 NF- κ B 的活性,NF- κ B 能够启动体内多种炎症反应基因转录,介导细胞因子的分泌以放大炎症反应,促进气道炎症发生^[17]。本研究结果发现,治疗组治疗后患者 S100A8/A9 和 NF- κ B 水平均明显低于对照组,提示了固肾定喘丸联合常规西医康复措施可能通过下调 S100A8/A9 和 NF- κ B 水平,以减轻稳定期 COPD 患者体内炎症因子水平及其反应,发挥康复作用。

TNF- α , IL-8, IL-1 β 是重要致炎因子或趋化因子,通过趋化、诱导巨噬细胞、中性粒细胞聚集、黏附、活化并分泌炎症介质参与 COPD 气道炎症反应过程^[18-19]。研究发现,稳定期 COPD 患者血中 TNF- α , IL-8, IL-1 β 水平较健康研究对象显著升高,且 COPD 患者痰液、血浆中 S100A8/A9 水平与 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量呈明显正相关^[16]。研究表明,S100A8/A9 通过激活 NF- κ B 途径启动多条炎症反应通路,促进炎症细胞因子分泌 TNF- α , IL-8, IL-1 β , 诱导和放大炎症反应,加重气道炎症反应,加重 COPD 病情^[20]。在本研究中,在调节血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 水平方面治疗后治疗组均低于对照组,提示了固肾定喘丸联合常规西医康复措施治疗稳定期 COPD,可能通过抑制 S100A8/A9 和 NF- κ B 途径,继而下调患者体内炎症因子 TNF- α , IL-8, IL-1 β 水平,以发挥康复效果。

综上所述,固肾定喘丸联合常规西药治疗稳定期 COPD 肺肾气虚证,在改善患者的肺功能、肺肾气虚证评分、生活质量均发挥了康复作用,提高康复疗效,且可降低患者体内 S100A8/A9 和 NF- κ B 等炎症因子水平。

[参考文献]

- [1] 王梅,廖浩,裴文迪,等. 长期无创正压通气治疗重度稳定期慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的效果评价:一项随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(3):223-229.
- [2] 白淑荣,吴源,王艳,等. 百令胶囊联合补肺活血胶囊对肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺康复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(34):182-186.
- [3] 瞿波,董守金,蔡林丽,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的中西医肺康复研究进展[J]. 华西医学,2014(2):385-390.
- [4] 李建生,余学庆,王明航,等. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病研究的策略与实践[J]. 中华中医药杂志,2012,27(6):1607-1614.
- [5] 杨勋,胡红玲,赵苏,等. 固肾定喘丸对慢性阻塞性肺疾病患者稳定期肺功能及生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):283-286.
- [6] 赵四林,王伟. 加味二仙丸对支气管哮喘临床缓解期患者血清白细胞介素及干扰素- γ 的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(4):16-17.
- [7] 马蕴蕾,宿英豪,于向艳. 固肾定喘丸对肺肾气虚型支气管哮喘慢性持续期患者血清 ECP,NO,IL-6 水平和肺功能的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(1):161-164.
- [8] Halayko A J, Ghavami S. S100A8/A9: A mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? [J]. Can J Physiol Pharmacol,2009,87(10):743-755.
- [9] 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.
- [10] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志,2012,53(1):80-84.
- [11] 徐鸥,郝青林,李锐洁,等. 圣乔治呼吸问卷对慢性阻塞性肺疾病患者生活质量差异的调查[J]. 昆明医学
- 院学报,2008(2):71-75.
- [12] 杨昆. 调补肺肾法治疗慢性阻塞性肺疾病病因病机探析[J]. 亚太传统医药,2016,12(11):64-65.
- [13] 毛毳. 平喘固本膏治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(6):170-173.
- [14] Reséndiz-Hernández J M, Falfán-Valencia R. Genetic polymorphisms and their involvement in the regulation of the inflammatory response in asthma and COPD[J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(1):125-133.
- [15] KANG J H, HUANG S M, CHUANG I Y. S100A8, S100A9 and S100A12 activate airway epithelial cells to produce MUC5 AC via extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor- κ B pathways [J]. Immunol, 2015,144(1):79-90.
- [16] 陈小菊,向小均,张文波,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期和急性加重期血浆和诱导痰中 S100A8/A9 变化及其意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(5):509-512.
- [17] Uluçkan Ö, Guinea-Viniegra J, Jimenez M, et al. Signalling in inflammatory skin disease by AP-1 (Fos/Jun) [J]. Clin Exp Rheumatol,2015,33(4 Suppl 92):S44-S49.
- [18] Khazdair M R, Boskabady M H, Ghorani V. Respiratory effects of sulfur mustard exposure, similarities and differences with asthma and COPD [J]. Inhal Toxicol, 2015,27(14):731-744.
- [19] Caramori G, Adcock I M, Di Stefano A, et al. Cytokine inhibition in the treatment of COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2014,28(9):397-412.
- [20] Riva M, Källberg E, Björk P, et al. Induction of nuclear factor- κ B responses by the S100A9 protein is Toll-like receptor-4-dependent [J]. Immunol, 2012, 137(2):172-182.

[责任编辑 何希荣]