

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.020
文章编号: 1005-8982 (2019) 06-0088-04

百令胶囊辅助治疗对稳定期 COPD 患者 气道功能及血清气道重塑分子的影响

王新¹, 王静²

(德阳市人民医院 1. 呼吸与危重症医学科, 2. 药剂科, 四川 德阳 618000)

摘要: 目的 探讨百令胶囊辅助治疗对稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者气道功能及血清气道重塑分子的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月于德阳市人民医院接受治疗的稳定期 COPD 患者 80 例作为研究对象, 按照随机数表法将其分为对照组和百令胶囊组。对照组患者接受临床稳定期 COPD 常规治疗, 百令胶囊组患者在常规治疗基础上加入百令胶囊辅助治疗, 持续 8 周。对比治疗前、治疗 8 周后两组患者气道功能参数水平及血清气道重塑分子含量的差异。**结果** 百令胶囊组治疗 8 周后第 1 秒用力呼气容积、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的比值、剩 50% 肺活量时的最大呼气流速、中段呼气流速及剩 25% 肺活量时的用力呼气流速高于对照组 ($P < 0.05$)。百令胶囊组治疗 8 周后转化生长因子- β_1 、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4、核因子- κB 及基质金属蛋白酶-9 低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 稳定期 COPD 患者在常规治疗基础上加入百令胶囊辅助治疗, 可有效优化气道功能并抑制气道重塑分子的表达。

关键词: 肺疾病, 慢性阻塞性; 百令胶囊 / 中草药; 气道重塑

中图分类号: R563.19

文献标识码: A

Effect of Corbrin capsule on airway function and serum airway remodeling molecules in patients with stable COPD

Xin Wang¹, Jing Wang²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China; 2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: Objective To study the effect of Corbrin capsule on airway function and serum airway remodeling molecules in patients with stable COPD. **Methods** During January 2016 to December 2017, 80 cases of stable COPD patients undergoing treatment in our hospital were selected as research subjects, and were divided into control group ($n = 40$) and Corbrin capsule group ($n = 40$). Patients in control group were treated with routine COPD treatment for 8 weeks, and those in Corbrin capsule group were treated with Corbrin capsule for 8 weeks on the basis of routine treatment. The difference of airway function parameters and serum contents of airway remodeling molecule between two groups before and 8 weeks after treatment were compared. **Results** Levels of airway function parameters such as FEV1, FEV1/FVC, MEF50, MEF25-75 and MEF25 in Corbrin capsule group were higher than those in control group ($P < 0.05$); serum contents of TGF- β_1 , NOX4, NF- κB and MMP-9 in Corbrin capsule group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Adding Corbrin capsules to stable COPD patients on the basis of

routine treatment can effectively optimize airway function and inhibit the expression of airway remodeling molecule.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; Corbrin capsule/ Chinese herbal medicine; airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床多见的慢性气道炎症性疾病, 气流受限可进行性发展并最终进展, 至肺源性心脏病、呼吸衰竭等^[1]。百令胶囊是主要成分为发酵虫草菌糖的中成药, 具有止咳化痰、滋养肺阴等功能, 目前已被证实可优化哮喘、肺炎及肺癌等多种呼吸系统疾病的病情, 故被推荐用于稳定期 COPD 患者的治疗^[2-3]。本研究在常规治疗基础上加入百令胶囊进行辅助治疗, 探讨该治疗方案对患者气道功能、气道重塑的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月于德阳市人民医院接受治疗的稳定期 COPD 患者 80 例作为研究对象。按照随机数表法将患者分为对照组和百令胶囊组, 每组 40 例。对照组男性 23 例、女性 17 例; 年龄 48 ~ 76 岁。百令胶囊组男性 22 例、女性 18 例; 年龄 50 ~ 77 岁。纳入标准: ①符合稳定期 COPD 诊断标准; ②规律接受治疗 ≥ 6 个月; ③年龄 ≤ 80 周岁; ④本人或家属签署知情同意书。排除标准: ①既往百令胶囊辅服用史; ②合并严重哮喘、肺炎、肺癌等呼吸系统疾病; ③合并其他组织脏器感染性疾病; ④治疗药物严重过敏、导致治疗中断; ⑤自主退出治疗、临床数据缺失。两组患者性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

对照组患者接受临床稳定期 COPD 常规治疗, 包括止咳化痰、氧疗及降压、降糖药物对症治疗等。百令胶囊组患者在常规治疗基础上加入百令胶囊辅助治疗, 具体如下: 百令胶囊 5 片/次, 3 次/d, 持续 8 周。

1.3 气道功能参数

在治疗前和治疗第 8 周测试前停用支气管扩张剂、糖皮质激素等药物 > 24 h, 采用肺功能仪测量大气道功能指标: 第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory

volume in one second, FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的比值 (forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV₁/FVC); 小气道指标: 剩 50% 肺活量时的最大呼气流速 (maximal expiratory flow after 50% of the forced vital capacity, MEF₅₀)、中段呼气流速 (maximal expiratory flow after 25% ~ 75% of the forced vital capacity, MEF₂₅₋₇₅) 及剩 25% 肺活量时的用力呼气流速 (maximal expiratory flow after 25% of the forced vital capacity, MEF₂₅)。

1.4 血清气道重塑分子含量检测

留取两组患者治疗前和治疗 8 周后的空腹肘静脉血标本, 分离血清并采用酶联免疫吸附法检测气道重塑分子转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β , TGF- β_1)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者气道功能参数比较

两组患者治疗前 FEV₁、FEV₁/FVC、MEF₅₀、MEF₂₅₋₇₅ 及 MEF₂₅ 水平比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗 8 周后 FEV₁、FEV₁/FVC、MEF₅₀、MEF₂₅₋₇₅ 及 MEF₂₅ 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 百令胶囊组高于对照组。见表 1。

2.2 两组患者气道重塑分子比较

两组患者治疗前 TGF- β_1 、NOX4、NF- κ B 及 MMP-9 比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗 8 周后 TGF- β_1 、NOX4、NF- κ B 及 MMP-9 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 百令胶囊组低于对照组。见表 2。

表 1 两组患者气道功能参数比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	FEV1/L		FEV1/FVC/%		MEF ₅₀ / (L/s)		MEF ₂₅₋₇₅ / (L/s)		MEF ₂₅ / (L/s)	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组	1.42 ± 0.18	1.67 ± 0.22	55.08 ± 5.76	61.13 ± 6.79	34.27 ± 4.10	41.09 ± 4.56	30.87 ± 3.54	38.62 ± 4.09	30.96 ± 4.12	42.12 ± 4.75
百令胶囊组	1.43 ± 0.17	1.98 ± 0.28	55.12 ± 5.69	67.87 ± 7.22	34.31 ± 4.21	52.76 ± 6.91	30.89 ± 3.62	45.88 ± 5.62	30.87 ± 4.06	50.88 ± 6.20
<i>t</i> 值	0.255	5.506	0.031	4.301	0.043	27.906	0.025	6.606	0.098	7.093
<i>P</i> 值	0.400	0.000	0.488	0.000	0.483	0.000	0.490	0.000	0.461	0.000

表 2 两组患者气道重塑分子比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β_1 / (pg/ml)		NOX4/ (ng/ml)		NF- κ B/ (pg/ml)		MMP-9/ (ng/ml)	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
对照组	80.39 ± 8.12	67.01 ± 7.85	45.39 ± 6.11	37.21 ± 4.57	19.32 ± 2.77	13.76 ± 1.54	44.38 ± 5.71	37.09 ± 4.15
百令胶囊组	80.45 ± 8.34	50.29 ± 6.12	45.42 ± 5.97	28.09 ± 3.45	19.27 ± 2.54	9.09 ± 1.21	44.52 ± 5.68	29.88 ± 3.52
<i>t</i> 值	0.033	10.624	0.022	10.073	0.084	15.081	0.101	8.380
<i>P</i> 值	0.487	0.000	0.491	0.000	0.467	0.000	0.456	0.000

3 讨论

COPD 是一种气流受限不完全可逆的呼吸系统慢性炎症性疾病,处于病情稳定期的患者仍可存在一定程度的气道炎症,对气道黏膜及软骨组织等造成持续性缓慢损伤,为急性气道病原菌感染埋下伏笔。百令胶囊是冬虫夏草菌丝经生物工程方法精制而成的中成药,中医认为其具有补肺肾、益精气的作用;而现代药理学认为其含有丰富的甘露醇、氨基酸、核酸及微量元素等,具有抗炎、抗氧化、免疫调节及抗肿瘤等多种活性。本研究将百令胶囊用于稳定期 COPD 患者的治疗,探讨其临床疗效。

COPD 患者伴随着气流受限及气道功能减退,随气道局部炎症加剧,气道功能异常持续加剧^[4-5]。本研究中两组患者治疗后 FEV1、FEV1/FVC 水平增加,且百令胶囊组 FEV1、FEV1/FVC 水平更高,说明百令胶囊辅助治疗可有效优化 COPD 患者的大气道功能。小气道是指吸气状态下内径 <2 mm 的气道,早期小气道病变可不出现症状体征,当 COPD 患者出现持续性气道炎症浸润导致气道功能严重受损时,MEF₅₀、MEF₂₅₋₇₅ 及 MEF₂₅ 等小气道功能参数水平迅速下降、说明小气道阻力增加^[6]。本研究中两组患者治疗后 MEF₅₀、MEF₂₅₋₇₅ 及 MEF₂₅ 水平升高,且百令胶囊组患者上述小气道参数水平更高,说明百令胶囊辅助治疗可有效优化 COPD 患者的小气道功能。

气道重塑是 COPD 患者的主要病理改变,且主要发生于小气道,主要病理改变为上皮细胞及黏液腺增生,伴纤毛上皮细胞异常。随病情加剧可逐步出现杯状细胞数增多、管腔黏液分泌量增加,导致小气道管壁中结缔组织沉积、管腔平滑肌增厚,形成纤维化甚至闭塞,这也是导致小气道阻力增加、气流受限的核心原因^[7]。TGF- β_1 、NOX4、NF- κ B 及 MMP-9 参与 COPD 气道重塑过程,TGF- β_1 活化可经 SMAD 依赖信号通路调节成纤维细胞功能,同时促进炎症反应;NOX4 大量表达可促进平滑肌增生及细胞外基质胶原蛋白 IV 沉积,促使气道重塑发生;NF- κ B 是 TGF- β_1 的上游分子,中性粒细胞弹性蛋白酶可经 NF- κ B 途径促进气道平滑肌中 TGF- β_1 的表达;MMP-9 具有降解细胞外基质的作用,导致气道上皮从基底膜脱落、加速炎症细胞穿越血管壁并达到炎症部位,更快引起气道损伤及重塑^[8]。本研究中两组患者治疗后血清中上述气道重塑相关分子表达水平均较治疗前降低,且百令胶囊组血清中上述指标含量更低,证实百令胶囊辅助治疗可有效抑制稳定性 COPD 患者的气道重塑。

综上所述,稳定期 COPD 患者在常规治疗基础上加入百令胶囊进行辅助治疗,可有效优化患者气道功能并抑制气道重塑,从本质上延缓疾病进展,是一种高效、可行的治疗手段,值得在临床上推广应用。

参 考 文 献:

- [1] WANG J J, XIE Y, ZHAO H L, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation over acupoints for chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(25): DOI: 10.1097/MD.00000000000011199.
- [2] 吴海龙. 百令胶囊对 46 例老年稳定期 COPD 患者的疗效 [J]. *上海医药*, 2016, 37(5): 34-37.
- [3] 孟海阳, 陈杰, 吴海燕, 等. 百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效的系统评价 [J]. *中国药房*, 2014, 25(12): 1115-1118.
- [4] KIM W J, GUPTA V, NISHIMURA M, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease subgroups in 13 Asian cities[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(7): 820-826.
- [5] KAMATA S, FUJINO N, YAMADA M, et al. Expression of cytochrome P450 mRNAs in type II alveolar cells from subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2018, 6(3): DOI: 10.1002/prp2.405.
- [6] LÁZÁR Z, KELEMEN Á, GÁLFFY G, et al. Central and peripheral airway nitric oxide in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Breath Res*, 2018, 12(3): DOI: 10.1088/1752-7163/aac10a.
- [7] 管频, 于化鹏, 李伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中核转录因子 κ B 转化生长因子 -1 表达与气道重塑的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 313-316.
- [8] 陈娟, 崔节达, 郭晓桐, 等. 慢性阻塞性肺疾病小气道 NOX4, TGF- β 的表达与气道重塑的关系 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(6): 481-484.

(李科 编辑)