

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.023  
文章编号: 1005-8982(2019)16-0117-04

## 多索茶碱对慢性阻塞性肺疾病 急性加重期的疗效分析

王昭灿<sup>1</sup>, 吴海洪<sup>2</sup>

(1. 琼海市中医院 重症医学科, 海南 琼海 571400; 2. 海南省人民医院 呼吸内科, 海南 海口 570311)

**摘要: 目的** 通过分析多索茶碱对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期的疗效及对JAK/STAT通路蛋白表达的影响, 为临床治疗提供参考。**方法** 选取2015年1月—2017年7月琼海市中医院收治的COPD急性加重期患者, 分析患者多索茶碱的疗效及治疗前后血清中JAK/STAT通路蛋白的表达变化。**结果** COPD急性加重期患者JAK1、JAK2、STAT1和STAT2蛋白相对表达量较对照组高( $P < 0.05$ ); COPD急性加重期组治疗后FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC及PaO<sub>2</sub>较治疗前升高( $P < 0.05$ ), PaCO<sub>2</sub>较治疗前降低( $P < 0.05$ ); COPD急性加重期患者治疗前JAK1、JAK2、STAT1和STAT2蛋白相对表达量高于治疗后( $P < 0.05$ )。**结论** 多索茶碱对COPD急性加重期患者肺功能有明显的改善作用, 且对JAK/STAT通路蛋白表达有明显的下调作用。

**关键词:** 肺疾病, 慢性阻塞性; 蛋白; 多索茶碱/处方药

**中图分类号:** R563.5

**文献标识码:** A

## Involvement of JAK/STAT pathway in chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation period and effect of doxofylline

Zhao-can Wang<sup>1</sup>, Hai-hong Wu<sup>2</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, Qionghai Hospital of Chinese Medicine, Qionghai, Hainan, China 571400; 2. Department of Respiratory Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

**Abstract: Objective** To analyze the JAK/STAT pathway in chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation period and the effect of doxofylline. **Methods** The clinical data of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease during the period from January 2015 to July 2017 in Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine were analyzed. The expression of JAK/STAT pathway proteins in patients before and after doxofylline treatment was detected. **Results** Compared with the control group, the expression of JAK1, JAK2, STAT1 and STAT2 increased significantly in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ( $P < 0.05$ ). The above-mentioned protein expression in high-grade patients was significantly higher than that in low-grade patients. ( $P < 0.05$ ). After doxofylline treatment, the EFV1, FVC, EFV1/FVC and PaO<sub>2</sub> were significantly increased, while JAK1, JAK2, STAT2, STAT1 and PaCO<sub>2</sub> decreased significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Doxofylline significantly improves lung function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and has a significant down-regulation effect on JAK/STAT pathway protein expression.

**Keywords:** pulmonary disease, chronic obstructive; proteins; doxofylline

收稿日期: 2019-02-17

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床上最常见的呼吸系统疾病, 具有发病率高、病情严重的特点<sup>[1-2]</sup>。COPD 急性加重期患者临床上短期表现为咳嗽、喘息及咳痰加重, 严重影响患者的生活质量及生存状态<sup>[3]</sup>。JAK/STAT 通路是细胞内最常见的信号转导途径, 其异常与呼吸系统疾病的发生、发展密切相关<sup>[4-5]</sup>。但以往的研究中未见到关于多索茶碱治疗过程中 JAK/STAT 信号通路的参与作用。本文分析多索茶碱对 COPD 急性加重期的效果, 为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 7 月琼海市中医院收治的 190 例 COPD 急性加重期患者。排除合并肺炎、支气管扩张、支气管哮喘、活动性肺结核、并发恶性肿瘤、严重的认知功能障碍、代谢系统疾病及不同意参与本研究患者, 最终纳入 110 例符合条件患者作为 COPD 急性加重期组。其中, 男性 66 例、女性 44 例; 年龄 36 ~ 68 岁, 平均 (49.8 ± 11.4) 岁。患者均符合中华医学会呼吸病分会制定的《COPD 诊治指南》中关于 COPD 急性加重期的诊断标准<sup>[6]</sup>。根据疾病的严重程度, COPD 急性加重期组中 I 级患者 40 例作为 I 级组, 其中男性 23 例、女性 17 例; 年龄 36 ~ 66 岁, 平均 (49.3 ± 11.1) 岁。II 级患者 36 例作为 II 级组, 其中, 男性 20 例、女性 16 例; 年龄 35 ~ 67 岁, 平均 (49.8 ± 11.7) 岁。III 级患者 34 例作为 III 级组, 其中, 男性 19 例、女性 15 例; 年龄 36 ~ 68 岁, 平均 (49.8 ± 11.9) 岁。选取同期本院健康体检群众 90 例作为对照组。其中, 男性 51 例, 女性 39 例; 年龄 36 ~ 67 岁, 平均 (49.5 ± 11.2) 岁。本研究经本院伦理委员会批准并征得研究对象知情同意。

### 1.2 方法

患者采用 300 mg 多索茶碱 (国药准字 H20030763, 山东华鲁制药有限公司) 加入 100 ml 5% 葡萄糖注射液中稀释后进行静脉滴注, 1 次/d, 持续 3 d。分析 COPD 急性加重期患者 JAK1、JAK2、STAT1 及 STAT2 的表达情况, 分析治疗前后患者第 1 秒用力呼气容积 (Forced expiratory volume in one

second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>) 及 JAK/STAT 通路蛋白的表达变化。

### 1.3 试剂

JAK1 检测试剂 (美国 R&D 公司), JAK2 检测试剂盒 (美国 Omega 公司), STAT1 和 STAT2 检测试剂盒 (美国 Sigma Aldrich 公司)。操作均按照试剂盒说明书。

### 1.4 酶联免疫吸附法

抽取患者行多索茶碱滴注前和 3 d 后的空腹静脉血 3 ml, 1 200 r/min 离心 10 min 后取上清, 于 -80℃ 条件下保存待用。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用配对 *t* 检验或方差分析, 进一步的两两比较用 LSD-*t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白水平比较

各组 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), COPD 急性加重期各组均高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

### 2.2 COPD 急性加重期患者治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 比较

COPD 急性加重期患者治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 治疗后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PaO<sub>2</sub> 较治疗前升高, PaCO<sub>2</sub> 均较治疗前降低。见表 2。

### 2.3 COPD 急性加重期患者治疗前后 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白水平比较

COPD 急性加重期患者治疗前后 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白相对表达量比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 治疗前高于治疗后 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 各组 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	JAK1	JAK2	STAT1	STAT2
对照组	90	0.20 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.29 ± 0.05	0.28 ± 0.04
COPD 急性加重期组	110	0.38 ± 0.08	0.34 ± 0.07	0.36 ± .08	0.37 ± 0.08
I 级	40	0.25 ± 0.05	0.28 ± 0.07	0.32 ± 0.07	0.33 ± 0.06
II 级	36	0.36 ± 0.08	0.37 ± 0.04	0.35 ± .05	0.39 ± 0.08
III 级	34	0.44 ± 0.11	0.43 ± 0.09	0.41 ± 0.07	0.45 ± 0.12
<i>F</i> 值		34.278	48.898	35.776	32.154
<i>P</i> 值		0.008	0.015	0.022	0.014

表 2 COPD 急性加重期患者治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 比较 (*n* = 110,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	FEV <sub>1</sub> /L	FVC/L	FEV <sub>1</sub> /FVC/%	PaO <sub>2</sub> /mmHg	PaCO <sub>2</sub> /mmHg
治疗前	1.29 ± 0.28	2.02 ± 0.31	70.5 ± 7.14	55.4 ± 6.71	65.7 ± 7.11
治疗后	1.74 ± 0.36	2.48 ± 0.34	84.2 ± 8.14	70.2 ± 8.21	48.2 ± 6.48
<i>t</i> 值	2.546	3.119	2.187	3.208	3.174
<i>P</i> 值	0.012	0.009	0.018	0.023	0.011

表 3 COPD 急性加重期患者治疗前后 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT2 蛋白相对表达量比较 (*n* = 110,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	JAK1	JAK2	STAT1	STAT2
治疗前	0.38 ± 0.08	0.34 ± 0.07	0.36 ± 0.08	0.37 ± 0.08
治疗后	0.30 ± 0.08	0.28 ± 0.07	0.31 ± 0.09	0.27 ± 0.07
<i>t</i> 值	3.443	2.084	3.187	2.902
<i>P</i> 值	0.020	0.029	0.007	0.004

### 3 讨论

COPD 是临床上最常见的呼吸系统疾病之一, 给患者和家庭带来沉重的负担。COPD 急性加重期能引起患者短期内咳嗽、喘息、咳痰加重和痰呈脓性, 但其发病的确切分子机制尚不明确。本研究发现 COPD 急性加重期患者 JAK/STAT 通路蛋白表达较对照组高, 且随着分级的升高, 上述蛋白表达升高显著; 多索茶碱治疗后肺功能明显改善而该信号通路蛋白的表达水平降低, 表明多索茶碱对 COPD 急性加重期患者肺功能有明显的改善作用, 且对 JAK/STAT 通路蛋白表达有明显的下调作用。

JAK/STAT 信号通路是细胞内信号传递的重要方面, 其相关蛋白表达异常也是呼吸系统疾病发病和药物治疗的潜在靶点<sup>[7]</sup>。在分析 PI3K/Akt 和 JAK2/STAT3 信号转导通路在 SO<sub>2</sub> 抗大鼠肢体缺血再灌注致急性肺损伤中的作用时发现 JAK2/STAT3 和 PI3K/Akt

信号通路都参与了 SO<sub>2</sub> 抗肢体缺血再灌注致急性肺损伤的作用, JAK2/STAT3 通路的活化, 能够使 I/R 损伤加重<sup>[8]</sup>。六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证大鼠 JAK/STAT 通路的影响时也证实其通过下调 JAK1、STAT3 及 p-STAT3, 降低炎症反应, 改善 COPD 肺气虚证肺功能及症状体征<sup>[9]</sup>。以往的研究也发现清燥救肺汤能显著抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖, 其机制可能与降低 p-JAK1 表达及抑制 STAT1 蛋白磷酸化有关<sup>[10]</sup>。且保肺定喘汤能有效减轻 COPD 大鼠肺血管重构, 其机制可能与抑制 JAK/STAT 信号传导通路有关<sup>[11]</sup>。以往的研究证实在布地奈德治疗哮喘的同时合用中药淫羊藿女贞子可通过调节 JAK/STAT4-5 蛋白的磷酸化表达产生协同增效作用, 且外源性 IL-27 可能通过抑制 JAK/STAT 通路相关蛋白的磷酸化减轻肺纤维化<sup>[12-13]</sup>。而同时, 本研究也发现多索茶碱治疗后患者肺功能明显改善, 且 JAK/STAT 通路蛋白水平表达降低, 表明多索茶碱对 COPD 急性加重期患者肺功能有明显的改

善作用, 且对 JAK/STAT 通路蛋白表达有明显的下调作用。

综上所述, 多索茶碱对 COPD 急性加重期患者肺功能有明显的改善作用, 且对 JAK/STAT 通路蛋白表达有明显的下调作用。

#### 参 考 文 献:

- [1] 陈四清, 谢文英, 尚立芝, 等. 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 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 171-177.
- [2] 潘蔚, 杜娟, 栾念旭. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发呼吸机相关性肺炎的危险因素分析 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 135-137.
- [3] 邵伯云, 周维华, 朱伯金, 等. 无创呼吸机联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭的疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(1): 40-43.
- [4] 马秀琴, 陈如华, 刘秀芳, 等. 苦参碱对肺间质纤维化 JAKs/STATs 通路的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(8): 629-633.
- [5] 田燕歌, 李亚, 李建生, 等. 调补肺肾法对 COPD 大鼠 JAK/STAT 信号转导的影响及远后效应 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 75-80.
- [6] 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 [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 12(5): 484-491.
- [7] 许光兰, 赵媚, 李娇, 等. JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系统疾病中的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1549-1553.
- [8] 赵彦瑞, 刘洋, 王东, 等. PI3K/Akt 和 JAK2/STAT3 信号转导通路在 SO<sub>2</sub> 抗大鼠肢体缺血再灌注致急性肺损伤中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(11): 2076-2082.
- [9] 王成阳, 李泽庚. 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证大鼠 JAK/STAT 通路, MMPs/TIMP 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1384-1390.
- [10] 谢雄, 谢斌, 饶斌, 等. 清燥救肺汤对 Lewis 肺癌小鼠 EGFR, NF- $\kappa$ B, ICAM-1 表达及 JAK1, STAT1 蛋白磷酸化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 140-144.
- [11] 何飞, 沈亚青, 徐俭朴, 等. 保肺定喘汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺动脉 JAK/STAT 信号传导通路的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1856-1859.
- [12] 李晓曦, 唐秀凤, 年宏蕾, 等. 淫羊藿女贞子合布地奈德对哮喘大鼠肺组织 JAKs/STAT4-5 的影响 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 33-37.
- [13] 雷雯, 张涛, 赵晓远, 等. IL-27 调控 JAK/STAT 通路在博来霉素诱导肺纤维化中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 781-783.

(李科 编辑)