

益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病患者痰液炎症细胞计数和 IL-8、TNF- α 水平的影响

王 胜 季红燕 张念志 卓秀珍 赵丽萍 朱慧志 陈 炜 任 薇

摘要 目的 探讨益肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用及其机制。**方法** 将 40 例稳定期 COPD 患者随机分为治疗组和对照组,观察其治疗前后痰液炎症细胞计数与分类、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁ 占预计值%)、1 秒钟用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)等指标变化,并与 20 名健康人作比较。**结果** COPD 患者治疗前后各指标与健康人比较差异均有显著性($P < 0.01$)。治疗后治疗组痰液中性粒细胞(PMN)、IL-8 和 TNF- α 水平较治疗前显著降低($P < 0.01$),非中性粒细胞(nPMN)、FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 显著升高($P < 0.01$);对照组仅 FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 明显升高($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗组降低 PMN、IL-8 和 TNF- α 水平,升高 nPMN、FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 的作用显著优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 益肺健脾方可减轻 COPD 患者气道炎症反应而发挥治疗作用。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;益肺健脾方;炎症细胞;白细胞介素 8;肿瘤坏死因子 α

Effect of Yifei Jianpi Recipe on Inflammatory Cells, Levels of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- α in Sputum from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease WANG Sheng, JI Hong-yan, ZHANG Ni-an-zhi, et al *Respiratory Department, the First Affiliated Hospital to Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

Objective To explore the effect and the mechanism of Yifei Jianpi Recipe (YFJPR) on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Forty patients with COPD in stable phase were randomly divided into two groups, the treated group and the control group. Indexes including the total and differential count of inflammatory cell in sputum, levels of interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), as well as the percentage of forced expiratory volume in one second in its predicted value (FEV₁ %) and ratio of FEV₁/forced vital capacity (FVC) in patients were measured before and after treatment, and compared with those in 20 healthy subjects. **Results** All the indexes measured in patients before and after treatment were significantly different from those in healthy subjects ($P < 0.01$). Differential count of polymorphonuclear neutrophil (PMN) and levels of IL-8 and TNF- α in sputum in the treated group significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), while the non-PMN differential count and levels of FEV₁ % and FEV₁/FVC significantly increased ($P < 0.01$). But in the control group, changes only showed in increasing of FEV₁ % and FEV₁/FVC ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). And the effects in the treated group were better than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** YFJPR can play a therapeutic role on patients with COPD by way of reducing the airway inflammatory reaction.

Key words chronic obstructive pulmonary disease; Yifei Jianpi Recipe; inflammatory cell; interleukin-8; tumor necrosis factor- α

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性炎症性疾病,气道炎症是其主要病变特征。中性粒细胞和细胞因子白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在其发病中有着肯定的作用。为此,我们观察了益肺健脾方 COPD 患者痰

基金项目:安徽省教育厅自然科学研究项目(No. 2002KJ194)

作者单位:安徽中医学院第一附属医院呼吸科(合肥 230031)

通讯作者:王 胜, Tel: 0551-2838505, Fax: 0551-2819950, E-mail: jhy-1227@163.com

液炎症细胞计数与分类、IL-8 与 TNF-α 水平及肺功能指标的影响,从气道炎症角度深入探讨益肺健脾方的作用机制。现报道如下。

临床资料

1 诊断标准 根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[1]和《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定的诊断标准。

2 临床资料 40 例患者经病史、体检、X 线胸片及肺功能检查等证实,符合 COPD 诊治指南标准,处于稳定期(咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微),中医辨证为肺脾气虚型(表现为咳喘气短,咳声低弱,易感冒,自汗,恶风,食少纳呆,神疲乏力,腹胀,便溏,舌质淡胖,苔白,脉细弱),未应用皮质类固醇,应用随机数字表法将其分为两组,治疗组 20 例,男 18 例,女 2 例;年龄 38~68 岁,平均(59.4±7.5)岁;病程 5~19 年,平均(11.2±4.1)年;疾病严重程度分级:ⅡA 级 8 例,ⅡB 级 9 例,Ⅲ级 3 例。对照组 20 例,男 19 例,女 1 例;年龄 38~72 岁,平均(60.9±7.9)岁;病程 4~21 年,平均(11.8±4.5)年;疾病严重程度分级:ⅡA 级 9 例,ⅡB 级 9 例,Ⅲ级 2 例。两组性别、年龄、病程、病情等资料均相似($P>0.05$),具有可比性。同时选择健康体检者 20 例作为对照,其中男 19 例,女 1 例;年龄 40~69 岁,平均(59.6±7.2)岁。

方 法

1 治疗方法 两组患者均维持止咳化痰、解痉平喘等常规治疗,即按需吸入沙丁胺醇气雾剂(舒喘灵气雾剂 100~200μg 吸入,必要时),间断口服盐酸氨溴索(必嗽平 16mg,每天 3 次口服)。治疗组加用益肺健脾方(药物组成:黄芪 30g 党参 15g 白术 15g 茯苓 15g 防风 10g 半夏 15g 陈皮 10g 地龙 8g 款冬花 10g 甘草 10g),每天 1 剂,水煎取汁,分 2 次服用,疗程 8 周。

2 方法

2.1 痰液诱导和处理 参照文献^[3]的方法。受

试者于肺功能[1 秒钟用力呼吸容积占预计值百分比(FEV₁ 占预计值%)、1 秒钟用力呼吸容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)]测试后用凉开水漱口,在室温下雾化吸入 3.5% 高渗盐水,5 min 后深咳痰液,此后每 3 min 深咳 1 次,共 20~30 min,要求收集的痰液量至少>2 ml。即刻取 1 ml 无唾液成分的痰液放入离心试管中,加磷酸盐缓冲液 5 倍稀释,用力振荡 2~3 min,再涡旋振荡 3~5 min,使其均匀,4℃ 下 3 500 r/min 离心 20~30 min,留取上清液于-70℃ 冻存待测。另取 1 ml 痰液,用含 1% 二硫苏糖醇(DTT)的 4 ml 罕氏平衡盐溶液(HBSS)稀释,在室温下轻轻振荡,当均匀时,再用 HBSS 稀释,轻轻振荡,然后 1 000 r/min,离心 10 min,弃上清液,用 HBSS 冲洗细胞沉淀物成细胞悬液,倍比稀释后在血细胞计数器上计炎症细胞总数,再取少量细胞悬液制成涂片,吉姆萨染色,行细胞分类[中性粒细胞(PMN)、非中性粒细胞(nPMN)]检查。每一低倍视野内鳞状上皮细胞数少于 10 个为合格痰标本。

2.2 痰液 IL-8、TNF-α 水平测定 均采用双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒购自晶美生物工程有限公司,按试剂盒操作说明书进行测定。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件,进行配对或独立 t 检验。

结 果

两组治疗前后痰液炎症细胞计数与分类、IL-8 与 TNF-α 水平及肺功能指标比较,见表 1。两组 COPD 患者治疗前后各指标与健康人比较差异均有显著性($P<0.01$);治疗前两组患者各指标间差异无显著性($P>0.05$)。治疗后治疗组痰液中 PMN、IL-8 和 TNF-α 水平较治疗前显著降低($P<0.01$),nPMN、FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 比值显著升高($P<0.01$);对照组仅 FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 比值较治疗前明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗组降低 PMN、IL-8 和 TNF-α 水平,升高 nPMN、FEV₁ 占预计值%和 FEV₁/FVC 比值的作用显著优于对照组($P<0.01$)。

表 1 两组治疗前后痰液炎症细胞、IL-8 与 TNF-α 水平及肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	细胞总数 (10 ⁷ /L)	细胞分类(%)		IL-8 (μg/L)	TNF-α (μg/L)	FEV ₁ 占预计值 % (%)	FEV ₁ /FVC (%)
				nPMN	PMN				
健康人	20		89.15±51.01	64.92±11.56	35.09±11.56	4.10±2.52	48.70±33.40	100.84±12.71	83.75±4.25
治疗	20	治前	262.05±85.85 [△]	29.94±11.46 [△]	70.07±11.46 [△]	19.76±9.17 [△]	251.31±120.17 [△]	48.26±16.05 [△]	51.81±9.26 [△]
		治后	256.80±82.42 [△]	32.67±10.97** [△]	67.33±10.97** [△]	18.32±9.30** [△]	241.90±121.56** [△]	54.26±16.37** [△]	54.35±9.66** [△]
		差值	-5.25±16.06	2.74±2.30 [▲]	-2.74±2.30 [▲]	1.45±1.42 [▲]	-9.42±6.25 [▲]	6.00±2.88 [▲]	2.54±2.31 [▲]
对照	20	治前	262.85±85.62 [△]	29.90±10.79 [△]	70.10±10.79 [△]	20.07±9.20 [△]	249.80±117.99 [△]	48.57±16.50 [△]	52.33±11.07 [△]
		治后	261.00±79.75 [△]	30.41±10.46 [△]	69.60±10.46 [△]	20.21±9.33 [△]	248.53±118.44 [△]	50.99±17.23** [△]	53.19±11.21* [△]
		差值	-1.85±18.11	0.51±2.79	-0.51±2.79	0.14±0.50	-1.27±3.07	2.42±3.20	0.86±1.37

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与健康人组比较,[△] $P<0.01$;与对照组差值比较,[▲] $P<0.01$

讨 论

目前国内外对 COPD 的治疗较为悲观,认为现有治疗无法改变肺功能的衰减过程。中医学认为 COPD 属于“喘证”、“肺胀”等范畴。其病位首先在肺,外邪入侵,每多犯肺,肺失宣降,发为咳喘,久则肺虚,子盗母气,脾失健运,可致气血生化乏源,津液不归化而成痰,甚则痰瘀互结,病情更为缠绵;其病机特点为本虚标实,本虚以肺脾肾虚损为主,标实以痰瘀交阻为著,稳定期则偏于本虚,但往往余邪未清,内有伏痰;证候学调查认为,COPD 的病程是肺气虚→脾气虚→肾气虚→阴阳两虚的过程,其中脾气虚是重要的转折点,肺脾气虚是 COPD 稳定期的主要证型^[4,5]。因此,我们以益肺健脾,兼顾止咳、化痰、祛瘀立法,采用玉屏风散合六君子汤化裁治疗稳定期 COPD 患者。方中黄芪、白术、防风益肺固表,党参、茯苓健脾益气,陈皮、半夏、款冬花化痰止咳平喘,地龙宣肺涤痰解痉活络平喘,甘草调和诸药。研究表明,由于两组患者均维持了常规治疗,患者的气流阻塞程度均有一定程度的减轻,但益肺健脾方较对照组能更有效地减轻患者的气流阻塞程度,改善呼吸功能。

虽然较多的临床研究表明,益肺健脾方治疗 COPD 患者,具有减轻临床症状、减少发作次数,改善呼吸功能、增强免疫功能等作用^[6-8],但既往的研究多是从临床症状的缓解、免疫功能的增强、营养状态的改善等角度来阐述益肺健脾方的疗效机制,未能随着现代医学对 COPD 病因病机认识的深化而深入,研究深度明显不够。为此,我们从气道炎症角度进一步深入探讨益肺健脾方的疗效机制。结果表明,益肺健脾方可显著降低患者痰液 PMN、IL-8 和 TNF- α 水平,提示减轻气道炎症反应可能是其疗效机制。

本研究还发现,虽然益肺健脾方较之对照组能显著减轻 COPD 气道炎症反应,改善呼吸功能,但与健康人比较,治疗后改善程度有限,说明了 COPD 病情的顽固性和不可逆性。且本试验观察时程偏短,故其长期疗效如何,气道炎症又有何变化,仍有待于今后进一步的深入研究。

参 考 文 献

- 1 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.中华结核和呼吸杂志 2002;25(8):453—460.
Group of COPD, Society of Respiratory Disease, Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment in COPD. Chin J Tuberc Respir Dis 2002;25(8):453—460.
- 2 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:361—364,390—392.
Zheng XY, editor. Guidance principle of clinical study on new drug of TCM. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2002:361—364,390—392.
- 3 王 胜,徐凤珍,陈余清.慢性阻塞性肺病患者痰液白细胞介素 8,6 和肿瘤坏死因子测定及其意义.中华结核和呼吸杂志 2000;23(8):465—467.
Wang S, Xu FZ, Chen YQ. Detection and significance of interleukin-8, 6, and tumor necrosis factor- α in sputa from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chin J Tuberc Respir Dis 2000;23(8):465—467.
- 4 刘小虹,梁直英,林文芳,等.慢性阻塞性肺部疾病证治规律探讨——附 126 例辨治分析.新中医 1994;26(9):21—22,30.
Liu XH, Liang ZY, Lin WF, et al. Discussion on the regularity of treatment of chronic obstructive disease of lung: a report of 126 cases. New J TCM 1994;26(9):21—22,30.
- 5 陈宪海,王经武,刘春红.慢性阻塞性肺疾病稳定期中医治法述要.山东中医药大学学报 2003;27(6):413—414.
Chen XH, Wang JW, Liu CH. The brief therapy of TCM on stable COPD. J Shandong Univ TCM 2003;27(6):413—414.
- 6 许得盛,王文健,陈伟华.益气化痰、益肺健脾、化痰法治疗慢性支气管炎的疗效比较.上海中医药杂志 1999;33(8):12—14.
Xu DS, Wang WJ, Chen WH. Comparison of therapeutic results in chronic bronchitis treated by the methods to Benefit Qi and Disperse Phlegm, to Benefit Qi and Strengthen the Spleen and to Disperse Phlegm. Shanghai J Tradit Chin Med 1999;33(8):12—14.
- 7 毛 兵,李廷谦,迟焕海,等.玉屏风散颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究.成都中医药大学学报 1999;22(2):16—19.
Mao B, Li TQ, Chi HH, et al. Clinical research of chronic obstructive pulmonary disease treated with Yu-ping-feng granula. J Chengdu Univ TCM 1999;22(2):16—19.
- 8 方宗君,蒋浩明,王丽华.生脉注射液对慢性阻塞性肺病患者呼吸功能的疗效观察.中国中西医结合杂志 1998;18(9):520—522.
Fang ZJ, Jiang HM, Wang LH. Therapeutic effect of Sheng-mai Injection on respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. Chin J Integr Tradit West Med 1998;18(9):520—522.

(收稿:2004-07-12 修回:2004-11-10)