

· 临床论著 ·

补肺颗粒对轻中度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 IL-33/sST2 轴及相关炎症因子表达的影响： 多中心、双盲、随机对照试验

郭思佳¹ 孙增涛¹ 李月川² 吴琦³ 封继宏¹ 窦钊⁴

摘要 **目的** 观察补肺颗粒对轻中度慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的影响,并从调控血清白细胞介素-33(IL-33)/可溶性 ST2(sST2)轴及相关炎症因子表达水平阐释其作用机制。**方法** 采用随机、双盲、对照的方法,将来自 4 家三甲医院的 271 例轻中度 COPD 稳定期患者按分层区组随机化方法分为治疗组(136 例)和对照组(135 例)。治疗组和对照组均给予疾病教育与慢病管理,在此基础上治疗组给予口服补肺颗粒,对照组给予补肺颗粒安慰剂。每袋 10 g,每次 2 袋,每日 2 次,疗程均为 12 周。观察患者 COPD 自我评估测试(CAT)问卷积分,圣乔治呼吸问卷(SGRQ)积分,中医证候积分,肺功能指标[包括 1 秒钟用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1 占预计值百分比(FEV1%) 和 FEV1 占 FVC 百分比(FEV1/FVC)],血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 水平。**结果** 与本组治疗前比较,治疗组治疗后 CAT 问卷积分,中医证候积分,SGRQ 呼吸症状、活动受限、疾病影响单项积分和总积分,血清 sST2 水平降低($P < 0.01$),血清 IL-33、IL-4 和 IL-10 水平提高($P < 0.01$);且治疗组优于对照组($P < 0.01$)。治疗后治疗组 FEV1、FVC、FEV1% 和 FEV1/FVC 高于对照组($P < 0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率为 75.74% (103/136),优于对照组[9.63% (13/135), $\chi^2 = 120.929$, $P < 0.01$]。**结论** 补肺颗粒能够有效改善轻中度 COPD 稳定期患者临床症状,延缓肺功能下降,提高生活质量,其作用机制可能与提高血清 IL-33、IL-4 和 IL-10 水平,降低血清 sST2 水平,增强机体抗炎能力有关。

关键词 补肺颗粒;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;白细胞介素-33;可溶性 ST2

Effect of Bufei Granules on the Serum IL-33/ sST2 Axis and Related Inflammatory Cytokines in Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stable Phase Patients: A Multi-center, Double-blinded, Randomized Controlled Trial GUO Si-jia¹, SUN Zeng-tao¹, LI Yue-chuan², WU Qi³, FENG Ji-hong¹, and DOU Zhao⁴ 1 Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300250); 2 Department of Thoracic Diseases, Tianjin Chest Hospital, Tianjin (300300); 3 Department of Respiratory Medicine, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin (300222); 4 Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Bufei Granules on the mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stable phase patients, and to explore its mechanism from the perspective of regulating the serum levels of interleukin-33 (IL-33)/soluble ST2 (sST2) axis and related inflammatory cytokines. **Methods** A multi-center double-blinded randomized controlled trial was performed. Totally 271 mild-to-moderate COPD stable phase patients from 4 referral hospitals were enrolled and assigned to the two groups by stratified block randomization, 136 in the treatment group (TG) and

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81403222);科技部国际科技合作与交流专项项目(No. 2011DFA32750);天津市中医内科临床医学研究中心(No. 15ZXLCZY00020)

作者单位:1. 天津中医药大学第二附属医院呼吸科(天津 300250);2. 天津市胸科医院胸内科(天津 300300);3. 天津市海河医院呼吸科(天津 300222);4. 天津中医药大学第一附属医院呼吸科(天津 300193)

通讯作者:孙增涛, Tel: 022-60637116, E-mail: szttjcm@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20180810. 221

135 in the control group (CG). All the patients received disease education, self-management and integrative care. Additionally, the patients in the TG were treated with Bufe Granules, while the patients in the CG were treated with Bufe Granules placebo, 10 g per package, 2 packages each time, 2 times per day. The therapeutic course for all was 12 weeks. The scores of COPD assessment test questionnaire (CATQ), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and traditional Chinese medicine clinical symptoms (TCMCS) were recorded. The pulmonary function tests including forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/predicted value (FEV1%) and FEV1/FVC, and the serum levels of IL-33, sST2, IL-4 and IL-10 of the patients were measured. Results Compared with before treatment, the scores of CATQ, TCMCS, SGRQ (including the scores of respiratory symptoms, activity limitation, disease affect and total score), and the serum level of sST2 in the TG decreased obviously after treatment ($P < 0.01$), however the serum levels of IL-33, IL-4 and IL-10 increased significantly ($P < 0.01$), meanwhile were superior to those in the CG ($P < 0.01$). Comparing between the two groups, the indexes of FEV1, FVC, FEV1% and FEV1/FVC of the TG were higher than those in the CG after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate of TCMCS in the TG was 75.74% (103/136), and was superior to 9.63% in the CG (13/135, $\chi^2 = 120.929$, $P < 0.01$). Conclusions Bufe Granules could effectively treat the mild-to-moderate COPD stable phase patients by ameliorating the clinical symptoms, protecting the pulmonary function from deterioration and improving the life quality. Its effect mechanism might be related to enhancing the anti-inflammation ability by increasing the serum levels of IL-33, IL-4 and IL-10, and decreasing the serum level of sST2.

KEYWORDS Bufe Granules; chronic obstructive pulmonary disease; stable phase; interleukin-33; soluble ST2

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的慢性呼吸系统疾病之一,其患病率、致残率及病死率高、病程长,给社会及家庭造成了沉重的疾病经济负担^[1]。COPD 病变主要累及肺部,以不完全可逆,呈进行性发展的气流受限为特征,同时能够引起包括心血管不良事件发生风险升高、骨骼肌消耗、骨质疏松等在内的广泛肺外效应^[2]。疾病早期即存在于气道、肺实质和肺血管的慢性炎症,以及肺部炎症“溢出”产生的全身性炎症反应是 COPD 的重要发病机制^[3],而白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33)/可溶性 ST2 (soluble ST2, sST2) 轴及其相关炎症因子是其炎症机制的核心病理环节之一^[4]。针对早期的轻中度稳定期患者给予合理规范的教育管理和药物干预是实现治疗目标的关键^[2]。现代医学主要采用吸入短(长)效支气管舒张剂(包括 β_2 受体激动剂和抗胆碱药)或口服茶碱治疗该类患者^[2],其可在一定程度上改善临床症状,但在减轻肺部及全身炎症,提高生活质量,延缓疾病进展方面作用有限,因此有必要寻找其他有效治疗手段在控制疾病症状的同时既病防变^[5]。本临床研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计,观察补肺颗粒对轻中度 COPD 稳定期患者的影响,并从调控血清 IL-33/sST2 轴及相关炎症因子表达水平的角度阐释其可能的作用机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 COPD 诊断标准、疾病病程分期及气流受限严重程度的肺功能分级标准参照中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[6]。诊断标准:凡具有吸烟史和(或)环境职业污染及生物燃料接触史,临床上有呼吸困难或咳嗽、咳痰病史者,均应进行肺功能检查。吸入支气管舒张剂后的 1 秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)百分比($\text{FEV1}/\text{FVC}$) $< 70\%$ 即明确存在持续的气流受限,除外其他疾病后可确诊为 COPD。疾病病程分期:(1)急性加重期:患者呼吸道症状超过日常变异范围的持续恶化,并需改变药物治疗方案,在疾病过程中,患者常有短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,脓性或黏液脓性痰,可伴有发热等炎症明显加重的表现;(2)稳定期:患者的咳嗽、咳痰和气短等症状稳定或症状轻微,病情基本恢复到急性加重前的状态。气流受限严重程度的肺功能分级标准:根据吸入支气管舒张剂后的 FEV1 值进行分级:(1)肺功能 I 级,轻度气流受限,FEV1 占预计值百分比($\text{FEV1}/\text{predicted val}$ —

ue, FEV1%)≥80%;(2)肺功能Ⅱ级,中度气流受限,50%≤FEV1%<80%;(3)肺功能Ⅲ级,重度气流受限,30%≤FEV1%<50%;(4)肺功能Ⅳ级,极重度气流受限,FEV1%<30%。

1.2 中医辨证分型标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[7] 制定肺脾肾虚、痰瘀互结证诊断标准。主症:咳嗽,咯痰,喘促。次症:平素易感,胸闷,气短,神疲乏力,纳呆食少,胃脘胀闷,泄泻便溏,腰膝酸软,自汗,盗汗,耳鸣,唇甲发绀等。舌质暗红或淡紫,苔厚腻,脉沉细或沉弦。具备 1 项以上主症,兼有 3 项及 3 项以上次症,结合舌脉即可确诊。中医辨证由不少于 2 位中级以上职称中医师共同完成。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 COPD 的西医诊断标准及肺脾肾虚、痰瘀互结证的中医辨证分型标准;(2)病程处于稳定期,气流受限严重程度肺功能分级属 I~Ⅱ级(轻~中度),肺功能测定指标 FEV1/FVC<70%, FEV1%≥50%;(3)年龄 40~75 岁,性别不限;(4)受试者自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准:(1)正在或入组前 4 周内接受吸入型长效支气管舒张剂(包括 β₂ 受体激动剂和抗胆碱药)和(或)口服茶碱类药物治疗者;(2)正在或入组前 4 周内接受抗生素、口服或吸入性糖皮质激素治疗者;(3)合并支气管扩张、肺纤维化、肺结核、肺癌等原发性肺部疾病者;(4)过敏体质或对本研究试验药物组成成分过敏者;(5)合并严重心、脑、泌尿系统、内分泌系统、消化系统、血液系统等原发性疾病者;(6)智力障碍或精神行为异常,不能配合治疗、随访者;(7)哺乳、妊娠期以及计划妊娠女性。

3 脱落标准 (1)依从性差,试验用药依从性<80%,或自动中途换药,或增加使用本试验方案禁止使用的中西药物者;(2)无论何种原因,不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求者;(3)未明确退出试验,但拒绝接受试验用药和检测而失访者;(4)各种原因的中途破盲病例。

4 一般资料 本研究样本量估算方法为预设治疗组和对照组病例数比例为 1:1,预期补肺颗粒治疗后治疗组和对照组 FEV1% 两总体均数之差值为 6(δ=6),FEV1% 总体标准差为 14(σ=14),双侧检验,检验水准 α=0.05,检验效能为 0.90(β=0.10),参照《医学统计学》^[8] 中两样本均数比较样本量计算公式计算得出两组各需患者 115 例,考虑随访脱落率 15%,最终确定临床试验样本量共 270 例,治疗组和对照组各 135 例。研究中 348 例患者经筛查 271 例纳入试验,其中天津中医药大学第二附属医院呼吸科

113 例、天津市胸科医院胸内科 68 例、天津市海河医院呼吸科 61 例和天津中医药大学第一附属医院呼吸科 29 例就诊的辨证为肺脾肾虚、痰瘀互结型 COPD 患者,并按照分层区组随机化方法分为治疗组 136 例,对照组 135 例。治疗前两组年龄、性别、COPD 病程、肺功能分级比较,差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。本研究方案已通过天津中医药大学第二附属医院伦理委员会审批(No. 2013YL036)。

表 1 两组基线资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	肺功能分级(例)	
			男	女		I 级	II 级
治疗	136	61.89 ± 5.56	84	52	12.09 ± 1.99	26	110
对照	135	60.92 ± 5.09	87	48	11.24 ± 2.12	27	108

5 治疗方法及盲法 治疗组和对照组患者均给予疾病教育与慢病管理,主要包括:教育与督促患者戒烟;使患者了解 COPD 的病理生理与临床基础知识;学会自我控制病情的技巧,如腹式呼吸及缩唇呼吸锻炼;临床研究者定期随访管理等。在此基础上,治疗组给予补肺颗粒(该药物是专门为此研究定制的试验用药,生产批号:20131108,处方药物组成:党参 20 g 熟地黄 20 g 当归 20 g 赤芍 20 g 山茱萸 20 g 黄芩 16 g 炙麻黄 6 g 陈皮 10 g 半夏 10 g 紫菀 20 g 甘草 6 g,每袋 10 g,相当于生药量 8.26 g,天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供)口服治疗,每次 2 袋,每日 2 次。对照组给予补肺颗粒安慰剂(生产批号:20131116,药物组成含 5% 补肺颗粒生药加辅料,形状、颜色及包装与补肺颗粒一致,每袋 10 g,天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供)口服治疗,每次 2 袋,每日 2 次。两组疗程均为 12 周。参与研究过程中须遵照医嘱服药或调整用药,如出现不良反应须及时就医,期间研究者只需按患者入组的先后顺序分配已编码的药物,研究者和患者对分组情况和所接受的治疗方法均不知情。

6 观察指标及检测方法 两组患者分别于入组时(治疗前)和治疗 12 周末(治疗后)测定以下观察指标。

6.1 COPD 患者自我评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷积分,参照参考文献[9]。

6.2 肺功能测定 应用德国 Jaeger 公司 Master Screen PFT System 肺功能仪测定患者应用支气管舒张剂后的 FEV1、FVC、FEV1% 和 FEV1/FVC。

6.3 圣乔治呼吸问卷(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)积分 SGRQ^[10] 共有

50 个问卷项目,分为呼吸症状、活动受限和疾病影响 3 部分,积分区间 0 ~ 100 分,积分越高,健康状况越差。

6.4 中医证候积分 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[7] 制定 COPD 肺脾肾虚、痰瘀互结证的辨证分型标准,单项症状(呼吸症状、活动受限及疾病影响)按无、轻、中、重分别给予 0、1、2、3 分的权重,逐项单独记分,各项症状积分之和为中医证候总积分。

6.5 血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 表达水平的检测 采血前晚 22:00 后禁食,次日 7:30 空腹抽取静脉血 5 mL,置于采血管内,4 600 r/min 离心 10 min 后提取上层血清。采用 ELISA 法测定血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 表达水平。测定过程严格按照 R&D Systems 公司生产的 Human IL-33 ELISA KIT (D3300)、Human sST2 ELISA KIT (DST200)、Human IL-4 ELISA KIT (PD4050) 和 Human IL-10 ELISA KIT (PD1000B) 操作说明书进行。

6.6 安全性指标 主要包括血、尿、便常规,肝、肾功能,血压及心电图等,并观察记录不良事件。

7 中医证候疗效评定标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[7] 将中医证候疗效分为临床痊愈、显效、有效和无效。临床痊愈:证候积分减少率 $\geq 95\%$;显效: $70\% \leq$ 证候积分减少率 $< 95\%$;有效: $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$;无效:证候积分减少率 $< 30\%$ 。计算公式采用尼莫地平法,证候积分减少率($\%$) = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。总有效率($\%$) = (临床痊愈病例数 + 显效病例数 + 有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 中文版统计分析软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布及方差齐性,采用 t 检验,否则采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况(图 1) 脱落病例:治疗组中 3 例试验过程中随访失联;1 例因工作需要长期离津出差而无法继续完成试验;3 例因不满意疗效不愿继续服药而终止治疗(仍完成治疗后观察指标的检测)。对照组中 2 例试验过程中随访失联;9 例患者因不满意疗效不愿继续服药而终止治疗和 4 例患者用药依从性 $< 80\%$ (仍完成治疗后观察指标的检测)。实际全程完成研究 249 例,治疗组 129 例,对照组 120 例。

根据意向性分析的基本原则,采用全分析集进行统计学分析,故纳入统计分析 271 例,治疗组 136 例,对照组 135 例。脱落病例如果缺失治疗后观察指标的检测资料,则采用治疗前各项指标的结果作为治疗后数据进行统计学分析。

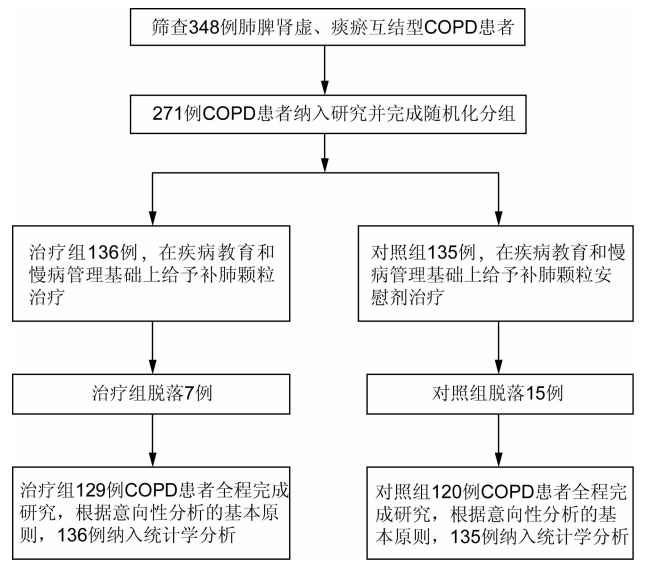


图 1 病例流程图

2 两组 CAT 问卷积分比较(表 2) 治疗前两组间 CAT 问卷积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与本组治疗前比较,治疗后治疗组 CAT 问卷积分明显下降($P < 0.01$),且低于对照组同期($P < 0.01$)。

表 2 两组 CAT 问卷积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗后	
治疗	136	14.35 $\pm$ 2.29	5.13 $\pm$ 1.38 ^{*Δ}	
对照	135	13.91 $\pm$ 2.09	13.66 $\pm$ 2.68	

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组同期比较, ^{Δ} $P < 0.01$

3 两组肺功能测定指标比较(表 3) 治疗前两组间 FEV1、FVC、FEV1% 和 FEV1/FVC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组组内治疗前后 FEV1、FVC、FEV1% 和 FEV1/FVC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后治疗组 FEV1、FVC、FEV1% 和 FEV1/FVC 明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组肺功能测定指标比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	时间	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1%	FEV1/FVC (%)
治疗	136	治疗前	1.42 $\pm$ 0.46	2.35 $\pm$ 0.79	64.93 $\pm$ 12.38	60.98 $\pm$ 10.28
		治疗后	1.52 $\pm$ 0.49 [*]	2.42 $\pm$ 0.82 [*]	68.77 $\pm$ 13.99 [*]	64.08 $\pm$ 10.47 [*]
对照	135	治疗前	1.41 $\pm$ 0.51	2.34 $\pm$ 0.66	64.74 $\pm$ 13.46	60.89 $\pm$ 11.35
		治疗后	1.21 $\pm$ 0.39	2.12 $\pm$ 0.68	60.05 $\pm$ 14.38	57.26 $\pm$ 10.27

注:与对照组同期比较,^{*} $P < 0.05$

4 两组 SGRQ 积分比较(表 4) 治疗前两组 SGRQ 中呼吸症状、活动受限、疾病影响积分和总积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后呼吸症状、活动受限、疾病影响的单项积分和总积分明显降低($P < 0.01$),且低于对照组($P < 0.01$)。对照组治疗前后呼吸症状、活动受限及疾病影响的单项积分和总积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组 SGRQ 积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	呼吸症状	活动受限	疾病影响	总积分
治疗	136	治疗前	42 ± 8	50 ± 11	32 ± 10	45 ± 9
		治疗后	21 ± 7 * Δ	26 ± 7 * Δ	13 ± 3 * Δ	20 ± 5 * Δ
对照	135	治疗前	43 ± 9	49 ± 8	33 ± 11	44 ± 12
		治疗后	41 ± 10	50 ± 9	32 ± 10	43 ± 11

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

5 两组中医证候疗效及中医证候积分比较(表 5) 治疗组总有效率为 75.74% (103/136),对照组总有效率为 9.63% (13/135),治疗组优于对照组($\chi^2 = 120.929$, $P < 0.01$)。治疗前两组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后治疗组中医证候积分明显下降($P < 0.01$),且明显低于对照组($P < 0.01$)。

表 5 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	136	9.95 ± 1.83	2.68 ± 0.71 * Δ
对照	135	9.88 ± 1.97	9.46 ± 1.23

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

6 两组血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 表达水平比较(表 6) 两组治疗前血清 IL-33、IL-4、IL-10 和 sST2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前和对照组同期比较,治疗后治疗组血清 IL-33、IL-4 和 IL-10 水平明显提高($P < 0.01$),而 sST2 水平则显著降低($P < 0.01$)。对照组治疗前后血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

7 安全性指标 服用补肺颗粒患者治疗后安全性指标监测无明显异常变化,临床未见不良反应。

表 6 两组血清 IL-33、sST2、IL-4 和 IL-10 表达水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-33	sST2	IL-4	IL-10
治疗	136	治疗前	128.24 ± 25.57	1 768.34 ± 147.76	31.46 ± 6.33	305.99 ± 67.53
		治疗后	388.34 ± 67.36 * Δ	591.57 ± 83.23 * Δ	168.99 ± 15.65 * Δ	1 205.23 ± 145.37 * Δ
对照	135	治疗前	130.51 ± 27.43	1 747.54 ± 151.37	30.46 ± 6.44	303.96 ± 71.22
		治疗后	128.87 ± 25.55	1 760.45 ± 109.36	28.33 ± 5.12	300.44 ± 61.27

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

讨 论

COPD 归属中医学“肺胀”范畴,是本虚标实之证,稳定期之本虚多在于“肺脾肾三脏亏虚”,标实多责之于痰瘀。因此,针对肺脾肾虚,痰瘀互结的核心病机,孙增涛教授以《备急千金要方》补肺汤和《景岳全书·新方八阵》金水六君煎为基础方,化裁研制出补肺颗粒以治疗 COPD 稳定期。方中党参健脾益气、培土生金为君;熟地黄、山茱萸滋阴补肾、金水相生为臣;当归、赤芍补血活血,炙麻黄宣肺平喘,黄芩清热凉血,紫菀、半夏、陈皮行气化痰,共为佐药;甘草祛痰止咳,兼具调和诸药为使,全方共奏补肺健脾益肾,祛瘀化痰平喘之效,使气得复,痰浊瘀热得清,脾肺之气升清降浊,金水二脏相互滋生,功能恢复正常。本研究以轻中度 COPD 稳定期患者为研究对象,证实补肺颗粒能够明显改善临床症状,减少活动受限和疾病影响,提高生活质量,延缓肺功能下降,是治疗 COPD 稳定期的有效药物。

COPD 是一种进行性加重的炎症性肺部疾病,肺内 T 淋巴细胞、巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞分泌的多种细胞因子参与其病理过程,肺局部及全身促炎/抗炎细胞因子水平失衡是其显著特征^[11,12]。已有资料证实 IL-33/sST2 轴及其相关炎症因子是 COPD 炎症机制中的核心抗炎环节之一^[4]。IL-33 是近来发现组织损伤后主要由内皮细胞和上皮细胞分泌,能够增强固有免疫和适应性免疫的新型 IL-1 家族炎症细胞因子^[13-15]。ST2 是 IL-33 的受体,分为可溶型(sST2),膜结合型(ST2L)和变异型 3 种蛋白异构体^[16]。IL-33 能够与 Th2 型淋巴细胞表面的 ST2L 结合,促进具有抗炎作用的 Th2 型细胞因子(主要包括 IL-4 和 IL-10)的表达,而 sST2 可以与 IL-33 结合竞争性抑制其与 ST2L 的结合^[17]。与健康人群比较,COPD 患者血清 IL-33、IL-4 和 IL-10 水平明显下降^[4,18],而 sST2 水平则显著升高^[19],抗炎环节薄弱。现代医学除糖皮质激素外,尚无针对 COPD 炎症状态的有效药物,而 COPD 全球倡议(Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, GOLD)指南^[2]主

张针对轻中度 COPD 患者不需使用吸入或口服糖皮质激素治疗,且部分重度和极重度患者存在激素抵抗,对激素治疗并不敏感。因此迫切需要开发新型治疗药物以有效控制其炎症进展。前期研究表明补肺颗粒疗效机制可能与降低血清 TNF- α 和 IL-8 等促炎细胞因子水平有关^[20,21]。本研究发现其可以提高患者血清 IL-33、IL-4 和 IL-10 水平,降低 sST2 水平,说明其在调控 COPD 炎症状态中除可抑制促炎环节外,亦能加强抗炎环节,有助于恢复免疫稳态。

本研究尚存在一定的局限性,如观察时间短,样本量不够大等。未来计划开展大样本临床研究,进一步证实补肺颗粒针对 COPD 的临床疗效和抗炎作用,同时积极开展深入的基础研究,从细胞分子层面揭示其疗效机制特别是调控炎症的靶点和作用环节。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Geneva, Switzerland: Office of Health Communications and Public Relations; 2017[OL]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
- [2] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557–582.
- [3] Golpe R, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, et al. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 2639–2646.
- [4] Tang Y, Guan Y, Liu Y, et al. The role of the serum IL-33/sST2 axis and inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34(3): 162–168.
- [5] 董竞成, 刘宝君, 张红英. “治未病”理论在慢性气道炎症性疾病中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 983–989.
- [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(2013 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 1–10.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 57–58.
- [8] 孙振球主编. 医学统计学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 624.
- [9] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648–654.

- [10] ST. George's respiratory questionnaire original English version [OL]. http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/Original%20English%20version.pdf.
- [11] Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(13): 1541–1558.
- [12] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16–27.
- [13] Pichery M, Mirey E, Mercier P, et al. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain [J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3488–3495.
- [14] Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(2): 103–110.
- [15] Mirchandani AS, Salmond RJ, Liew FY. Interleukin-33 and the function of innate lymphoid cells [J]. Trends Immunol, 2012, 33(8): 389–396.
- [16] Tago K, Noda T, Hayakawa M, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 285(5): 1377–1383.
- [17] Drieu A, Martinez de Lizarrondo S, Rubio M. Stopping inflammation in stroke: role of ST2/IL-33 signaling [J]. J Neurosci, 2017, 37(40): 9614–9616.
- [18] Wang H, Peng W, Weng Y, et al. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 504–512.
- [19] Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(7): L619–L627.
- [20] Guo S, Sun Z, Liu E, et al. Effect of Bufe Granule on stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double blinded, placebo-controlled, and multicenter clinical study [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(4): 437–444.
- [21] 郭思佳, 孙增涛, 刘恩顺, 等. 补肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期模型大鼠血清炎症因子水平的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(11): 2376–2378.

(收稿: 2017–10–30 在线: 2018–09–03)

责任编辑: 白霞