

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.025

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1132.050.html> .

百令胶囊联合常规西药物对稳定期 COPD 患者气道重塑进程的影响

宋素莉

(北京市延庆区医院呼吸科,北京 延庆 102100)

[摘要] **目的:**探讨百令胶囊联合常规西药物对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者气道重塑进程的影响。**方法:**收集 2014 年 5 月~2016 年 12 月间在本院接受治疗的稳定期 COPD 患者 120 例,按照随机数表法分为对照组及观察组,各 60 例,对照组患者接受常规西医治疗,观察组患者接受百令胶囊联合常规西医治疗,对比两组患者治疗前后血清中炎症因子、生长因子、纤维化指标含量的差异。**结果:**治疗前,两组患者血清中炎症因子、生长因子、纤维化指标含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,两组患者血清中白介素(IL)-2、IL-4、IL-8、IL-18、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、神经生长因子(NGF)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢ NP)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)含量均显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组患者血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18、VEGF、b-FGF、NGF、LN、HA、PⅢ NP、C-Ⅳ的含量低于对照组患者($P<0.05$)。**结论:**稳定期 COPD 患者接受百令胶囊联合常规西药物治疗,可有效抑制纤维化进程。

[关键词] 稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD);百令胶囊;气道重塑

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2033-04

Effect of Corbrin Capsule combined with routine western medicine on the airway remodeling process in patients with stable COPD

SONG Su-li

(Department of Respiration, Beijing Yanqing District Hospital, Yanqing District, Beijing, 102100)

[Foundation Project]: This project is supported by Yanqing District Hospital of Peking University Third Hospital (grant No. 2011-7137-01).

[Author]: SONG Su-li (1979-), Female, Beijing Yanqing District, Associate Chief Physician, M.B., Tel: 010-69103020-1321, 18201630807, E-mail: yqqyhxk@163.com.

Received: 2017-07-18 Revised: 2017-07-24

JHMC, 2017;23(15):2033-2036

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the effect of Corbrin Capsule combined with routine western medicine on the airway remodeling process in patients with stable COPD. **Methods:** A total of 120 patients with stable COPD who were treated in the hospital between May 2014 and December 2016 were collected and divided into control group and observation group according to the random number table method, 60 cases in each group. The control group received routine western medicine treatment, and the observation group received Corbrin Capsule combined with routine western medicine treatment. The differences in serum levels of inflammatory factors, growth factors and fibrosis indexes were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, differences in serum levels of inflammatory factors, growth factors and fibrosis indexes were not statistically significant between the two groups of patients ($P>0.05$). After 8 weeks of treatment, serum IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, VEGF, b-FGF, NGF, LN, HA, PⅢ NP and C-Ⅳ levels of both groups of patients were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and serum IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, VEGF, b-FGF, NGF, LN, HA, PⅢ NP and C-Ⅳ

[基金项目] 北京大学第三医院延庆医院基金项目(2011-7137-01)

[作者简介] 宋素莉(1979-),女,北京市延庆区人,副主任医师,学士,电话:010-69103020-1321,18201630807,E-mail:yqqyhxk@163.com.

[收稿日期] 2017-07-18 **[修回日期]** 2017-07-24 **网络出版时间:** 2017-08-10 11:32:42

levels of observation group were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Corbrin Capsule combined with routine western medicine treatment can effectively inhibit the fibrosis process in patients with stable COPD.

[KEY WORDS] Stable COPD; Corbrin Capsule; Airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床最多见的呼吸系统慢性疾患,其患病人数多,死亡率高,已成为高度关注的公共卫生问题之一。处于稳定期的患者通气/换气功能可满足患者正常生活所需,但也有研究显示此期患者仍存在渐进性的气道重塑,患者远期气道功能可持续下降^[1,2]。气道重塑是 COPD 的主要病理改变,也是决定疾病预后的最重要环节^[3],常规支气管扩张药物吸入或者口服氨茶碱等无法抑制其进展,故目前较多学者提出在稳定期 COPD 患者中加入百令胶囊辅助治疗。百令胶囊是具有补肺肾,益精气等作用的中成药物,可用于肺肾两虚引起的咳嗽、气喘^[4,5],目前关于其对稳定期 COPD 患者气道重塑影响的研究开展甚少。本次研究将百令胶囊与常规西医药物联合用于临床稳定期 COPD 患者的治疗,从炎症因子、生长因子、纤维化指标这 3 个气道重塑相关环节判断其应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 入组及排除标准

入组标准:(1)符合 COPD 诊断标准 GOLD 肺功能为 III 级以下且病情处于稳定性;(2)规律接受常规西医疗疗 ≥ 6 个月;(3)全程配合治疗。排除标准:(1)既往百令胶囊服用史,或者百令胶囊过敏;(2)合并急性肺炎;(3)合并严重心肝肾功能不全;(4)合并恶性肿瘤性疾病。(5)肺功能为 IV 级或合并呼吸衰竭;(6)伴有精神疾病,严重神经功能缺失,或其他原因无法配合研究者;(7)因支气管扩张、囊性纤维化、活动性肺结核或其他疾病导致气流受限者;(8)合并免疫系统疾病或近期接受免疫抑制剂。

1.2 病例资料

选择 2014 年 5 月~2016 年 12 月间在本院接受治疗的稳定期 COPD 患者 120 例,签署知情同意后按照随机数表法分为对照组及观察组,各 60 例。对照组中男性 32 例、女性 28 例,年龄 49~75 岁;观察组中男性 31 例、女性 29 例,年龄 50~73 岁。在性别、年龄分布中两组差异不显著($P > 0.05$),医院伦理委员会批准此次研究实施。

1.3 治疗方法

对照组患者接受临床稳定性 COPD 患者常规西医疗疗,肺功能 I、II 级患者给予硫酸沙丁胺醇(GLAXO WELLCOME, S.A. 100 μg /吸 国药准字 J20110040)1 吸 2 次/d,对于肺功能 III 级患者则给予布地奈德 福莫特罗(阿斯利康 160 微克/4.5 微克/吸,进口药品注册证号 H20140458)1 吸 2 次/d 及口服氨茶碱(开封制药有限公司,国药准字

H41022975)等,连续治疗 8 周。观察组患者在常规西医疗疗基础上,加入百令胶囊联合治疗,具体如下:百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z10910036)口服,5 片/次,3 次/d,连续治疗 8 周。西医药物治疗同对照组患者。

1.4 气道重塑相关指标

治疗前、治疗 8 周后,均抽取两组患者的空腹肘静脉血 5.0 mL,抗凝处理后室温静置分层、低速离心取上层血清,冻存于 -70°C 环境中备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定其中炎症因子的含量,包括白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-8(IL-8)、白介素-18(IL-18)。采用 ELISA 测定血清中生长因子的含量,包括血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、神经生长因子(NGF)。采用化学发光法测定血清纤维化指标的含量,包括层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、III 型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、IV 型胶原(C-IV)。

1.5 统计学处理

炎症因子、生长因子、纤维化指标等计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验。统计软件选择 SPSS24.0, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量

两组患者治疗前后血清中炎症因子 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 含量的比较如下:治疗前,两组患者血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组患者血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组患者血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量较对照组患者显著降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 含量的变化 ($n = 60, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-2	IL-4	IL-8	IL-18
对照组	治疗前	1.64 \pm 0.28	1.37 \pm 0.15	29.37 \pm 3.52	193.27 \pm 25.88
	8 周	0.95 \pm 0.16*	0.92 \pm 0.15*	17.62 \pm 2.17*	114.62 \pm 15.23*
观察组	治疗前	1.63 \pm 0.24	1.34 \pm 0.18	29.41 \pm 3.46	192.63 \pm 22.75
	8 周	0.42 \pm 0.06*#	0.36 \pm 0.05*#	9.73 \pm 1.05*#	60.81 \pm 7.64*#

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗 8 周后比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 生长因子 VEGF、b-FGF、NGF 的含量

两组患者治疗前后血清中生长因子 VEGF、b-FGF、NGF 含量的比较如下:治疗前,两组患者血清中 VEGF、b-FGF、NGF 的含量无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组患者血清中 VEGF、b-FGF、NGF 的含量均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组患者血清中 VEGF、b-FGF、NGF 的含量较对照组患者显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清中 VEGF、b-FGF、NGF 含量的变化 ($n=60, \text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF	b-FGF	NGF
对照组	治疗前	84.62±9.17	178.26±22.95	179.75±21.88
	8周	50.71±6.25*	120.51±14.72*	116.42±13.84*
观察组	治疗前	83.78±9.05	177.38±21.64	180.63±20.72
	8周	21.66±2.84*#	71.26±8.75*#	60.15±7.23*#

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗8周后比较,# $P<0.05$ 。

2.3 纤维化指标 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量

两组患者治疗前后血清中纤维化指标 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ含量的比较如下:治疗前,两组患者血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量无统计学差异($P>0.05$)。治疗8周后,两组患者血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组患者血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量较对照组患者显著降低($P<0.05$)。见表3。

表 3 两组治疗前后血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ含量的变化 ($n=60, \text{ng/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	LN	HA	PⅢNP	C-Ⅳ
对照组	治疗前	183.27±20.19	204.18±25.66	27.39±3.41	180.94±21.88
	8周	120.61±13.85*	103.27±13.42*	13.25±1.79*	107.25±14.32*
观察组	治疗前	182.63±19.78	203.64±23.95	27.38±3.29	181.36±20.95
	8周	59.74±7.21*#	62.48±7.13*#	7.06±0.87*#	60.17±7.08*#

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗8周后比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

稳定期 COPD 患者的疾病演进趋势一直是临床研究的重点,既往文献认为此期患者经规律对症药物治疗后气道相关病理改变可相对处于停滞状态,但是最新研究认为单纯支气管扩张等药物维持治疗无法逆转 COPD 患者的气道重塑过程^[6,7]。气道重塑是以气道炎症为基础,气道上皮经炎症反复急性发作-修复-再损伤-再修复的过程,导致组织增生,具体表现为不可逆性/可逆性差的气道通气功能障碍、气道高反应性。持续加剧的气道重塑进程是 COPD 病情进展的核心机制,故较多学者推荐将中成药百令胶囊加入稳定性 COPD 患者的治疗^[8-10]。百令胶囊的主要成分是发酵虫草菌糖,具有滋养肺阴、止咳化痰等作用,现代药理学证实其同时具有免疫调节、抗炎、抗纤维化等作用,适用于 COPD 患者的治疗。本次研究将百令胶囊辅助用于稳定期 COPD 患者的治疗,探讨其对患者气道重塑进程的影响。

反复急性炎症发作是气道重塑的起始原因,COPD 患者的全身炎症反应程度也可间接反映其气道重塑状态^[11]。IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 是典型的促炎因子,主要由单核巨噬细胞分泌,可形成局部及全

身炎症状态并促使气道分泌物产生、诱导中性粒细胞聚集于局部病灶组织^[12,13]。本次研究首先对比两组患者血清中上述炎症因子含量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者治疗8周后血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量降低;进一步与对照组比较,观察组患者治疗8周后血清中 IL-2、IL-4、IL-8、IL-18 的含量较低,证实百令胶囊联合常规西医药物可有效抑制稳定期 COPD 患者的全身炎症反应,是减轻气道重塑的一种表现。

血清中多种生长因子的异常高表达直接参与气道上皮细胞的增殖、血管再生及血管壁通透性增高。VEGF 与其受体结合可促进巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞等合成,有助于气道平滑肌细胞增殖^[14]。b-FGF 是一种细胞有丝分裂原,在调控细胞增殖分化中扮演重要角色,已经有研究证实 b-FGF 通过促进肥大细胞增殖而参与气道重塑^[15]。NGF 是由支气管肺泡巨噬细胞分泌的神经生长因子,有助于加快中性粒细胞的分化、生长、趋化^[16]。本次研究对比两组患者治疗前后血清中上述生长因子含量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者治疗后血清中 VEGF、b-FGF、NGF 的含量降低;进一步与对照组比较,观察组患者治疗后血清中 VEGF、b-FGF、NGF 的含量较低,证实百令胶囊联合常规西医药物治疗稳定性 COPD,可有效抑制气道上皮细胞增殖、延缓气道重塑进程。

气道重塑是气道上皮组织的纤维化过程,多种纤维化指标的异常表达参与其中。LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ均是在不同研究中公认的纤维化相关指标,其高表达直接参与气道软组织结构改变及管径增厚,是导致气道重塑发生的最直接原因,检查其含量可量化判断气道重塑严重程度^[17,18]。本次研究对比两组患者治疗前后血清中上述纤维化指标含量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者治疗后血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量降低;进一步与对照组比较,观察组患者治疗后血清中 LN、HA、PⅢNP、C-Ⅳ的含量较低,证实百令胶囊联合常规西医药物治疗可有效抑制稳定期 COPD 患者的气道重塑。

由此,可得出结论:稳定期 COPD 患者接受百令胶囊联合常规西医药物治疗,可从减轻炎症反应、抑制生长因子及纤维化指标表达等途径抑制气道重塑进程,是理想的联合治疗方案,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- 1 Rajput C. Chronic obstructive pulmonary disease meta genome-

- wide association studies. New insights into the genetics of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(1): 1-2.
- 2 Grochowalska A, Kozioł-Montewka M, Sobieszcańska A. Analysis of *Acinetobacter baumannii* resistance patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in terms of choice of effective empiric antibiotic therapy [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24(2): 307-311.
 - 3 Liu Q, Li H, Wang Q, et al. Increased expression of TROP2 in airway basal cells potentially contributes to airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 159.
 - 4 Lee EJ, Jang KH, Im SY, et al. Physico-chemical properties and cytotoxic potential of *Cordyceps sinensis* metabolites [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(5): 455-459.
 - 5 Mei YX, Yang W, Zhu PX, et al. Isolation, characterization, and antitumor activity of a novel heteroglycan from cultured mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Planta Med*, 2014, 80(13): 1107-1112.
 - 6 Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(8): 825-834.
 - 7 Dournes G, Laurent F, Coste F, et al. Computed tomographic measurement of airway remodeling and emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(1): 63-70.
 - 8 Wang Y, Xue C, Dong F, et al. Hydroxysafflor yellow A attenuates small airway remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10): 1591-1598.
 - 9 Sun C, Zhu M, Yang Z, et al. LL-37 secreted by epithelium promotes fibroblast collagen production: a potential mechanism of small airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(9): 991-1002.
 - 10 韩颖明. 百令胶囊对慢阻肺稳定期生活质量的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017(9): 177-178.
 - 11 Yao H, Sundar IK, Huang Y, et al. Disruption of sirtuin 1-mediated control of circadian molecular clock and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(6): 782-792.
 - 12 Celik H, Akpinar S, Karabulut H, et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 616-622.
 - 13 Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, et al. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 313-317.
 - 14 Boeck L, Mandal J, Costa L, et al. Longitudinal measurement of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiration*, 2015, 90(2): 97-104.
 - 15 Ge Z, Li B, Zhou X, et al. Basic fibroblast growth factor activates β -catenin/RhoA signaling in pulmonary fibroblasts with chronic obstructive pulmonary disease in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 423(1-2): 165-174.
 - 16 Ishii T, Gemma A, Kida K. Senescence is involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease through effects on telomeres and the anti-aging molecule fibroblast growth factor 23 [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(7): 827-833.
 - 17 De la Rosa D, Martínez-García MA, Giron RM, et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1,790 patients from the Spanish Bronchiectasis Historical Registry [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177931.
 - 18 Szema AM, Forsyth E, Ying B, et al. NFATc3 and VIP in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170606.
-
- (上接第 2032 页)
- 14 Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(4): 371-376.
 - 15 Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future [J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1095): 29-37.
 - 16 Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, et al. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 15(231): 181-187.
 - 17 Guazzi M, Gomberg-Maitland M, Naeije R. Impact of pharmacologic interventions-treating endothelial dysfunction and group 2 pulmonary hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(5): 473-947.
 - 18 Akyol O, Akyol S, Chen CH. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 1(463): 109-118.
 - 19 Andersson C, Enserro D, Sullivan L, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 245-251.
 - 20 Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway [J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77: 1-27.
 - 21 Sheeran FL, Pepe S. Mitochondrial Bioenergetics and Dysfunction in Failing Heart [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 65-80.
 - 22 Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7): 507-517.