

桔苓汤对痰热壅肺型支气管扩张患者的血清促炎因子、氧自由基及肺功能的影响

孙锦贤¹, 余静珠², 屠春林¹, 胡建荣¹, 朱丽萍¹, 高 强¹

(1. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院, 上海, 201800; 2. 上海市嘉定区迎园医院, 上海, 201822)

摘要: 目的 观察桔苓汤对痰热壅肺型支气管扩张稳定期患者血清促炎因子、氧自由基及肺功能的影响。方法 将上海健康医学院附属嘉定区中心医院符合痰热壅肺型中医诊断标准的70例支气管扩张稳定期患者随机分为对照组、实验组, 每组各35例。对照组采用西医常规治疗, 实验组在西医常规治疗的基础上加用中药桔苓汤治疗, 疗程均为30 d。比较2组治疗前后促炎因子、氧自由基及肺功能的变化。结果 治疗后, 2组血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)水平均显著降低($P < 0.01$), 且实验组显著低于对照组($P < 0.05$); 实验组超氧化物歧化酶(SOD)水平显著升高($P < 0.05$)。治疗后, 2组肺通气功能[用力肺活量占预计值的百分比(FVC% pred)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁% pred)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)]较治疗前显著改善($P < 0.01$), 实验组改善程度较对照组更显著($P < 0.05$); 治疗后, 实验组肺换气功能[一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO% pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/V_A% pred)]较治疗前改善显著($P < 0.05$), 但2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 桔苓汤结合西医常规治疗既能缓解支气管扩张患者炎症及过氧化状态, 又能部分阻止或减缓肺功能下降。

关键词: 桔苓汤; 支气管扩张; 痰热壅肺; 促炎因子; 氧自由基; 肺功能

中图分类号: R 562.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)07-023-04 DOI: 10.7619/jcmp.202007007

Efficacy of Jieqin Decoction on serum proinflammatory factors, oxygen free radical and pulmonary function in patients with bronchiectasis differentiated as type of phlegm-heat obstructing lung

SUN Jinxian¹, YU Jingzhu², TU Chunlin¹, HU Jianrong¹, ZHU Liping¹, GAO Qiang¹

(1. Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai, 201800; 2. Yingyuan Hospital in Jiading District, Shanghai, 201809)

ABSTRACT: Objective To observe the effect of Jieqin Decoction on serum proinflammatory factors, oxygen free radical and pulmonary function in patients with stable stage bronchiectasis differentiated as phlegm-heat obstructing lung. **Methods** A total of 70 patients with stable stage bronchiectasis differentiated as type of phlegm-heat obstructing lungs were randomly divided into experimental group and control group, with 35 cases in each group. Both groups were treated with conventional western medication, while Jieqin Decoction was added in the experimental group. The treatment course lasted for 30 days. Comparison of proinflammatory factors, oxygen free radical and pulmonary function before and after treatment in both groups were performed. **Results** After treatment, serum interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and malondialdehyde(MDA) levels were significantly decreased in the two groups($P < 0.01$), and the experimental group was significantly lower than the control group($P < 0.05$). Superoxide dismutase(SOD) level increased significantly only in the experimental group($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary ventilation function indicators [percentage of forced vital capacity to the predicted normal value(FVC% pred), percentage of forced expiratory volume in the first second to the predicted normal value(FEV₁% pred), percentage of forced

收稿日期: 2019-12-25 录用日期: 2020-02-19

基金项目: 上海市嘉定区卫生计生系统医学重点学科项目(2017-ZD-05);
上海市嘉定区农业和社会事业科研项目(JDKW-2017-W17)

通信作者: 余静珠, E-mail: 15026676525@163.com

expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV_1 / FVC)] of the two groups were significantly improved compared with the treatment before ($P < 0.01$), and the improvement of the experimental group was more significant than that of the control group ($P < 0.05$). The improvement of pulmonary ventilation function [percentage of carbon monoxide dispersion to predicted value ($DLCO\% \text{ pred}$), and percentage of carbon monoxide dispersion per alveolar volume to expected value ($DLCO/VA\% \text{ pred}$)] was more obvious in the experimental group after treatment compared with treatment before ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Combining conventional western medicine and Jieqin Decoction can not only relieve inflammation and peroxidation in patients with bronchiectasis, but also partially prevent or slow down the decline of pulmonary function.

KEY WORDS: Jieqin Decoction; bronchiectasis; phlegm-heat obstructing lung; proinflammatory factor; oxygen free radicals; pulmonary function

支气管扩张症是常见慢性气流受限性疾病,炎症反应及氧化应激在支气管扩张症的发病机制中起着重要作用,白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等促炎因子和毒性氧自由基的聚集促使气道持续破坏,引发肺功能障碍,严重影响患者生活质量^[1]。支气管扩张症属中医“肺癆”范畴,大部分属痰热壅肺型,病机复杂,迁延难愈。自拟中药方剂桔芩汤能明显改善支气管扩张症患者的中医证候和生活质量,临床使用安全^[1-2]。本研究探讨桔芩汤对支气管扩张症患者促炎因子、氧自由基及肺功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1—9 月在上海健康医学院附属嘉定区中心医院门诊确诊的痰热壅肺型支气管扩张症患者 70 例,按随机数字表法分为实验组和对照组。实验组 35 例,男 20 例,女 15 例,平均年龄 (57.8 ± 9.1) 岁,平均病程 (6.3 ± 3.9) 年。对照组 35 例,男 19 例,女 16 例,平均年龄 (58.0 ± 8.6) 岁,病程 (6.3 ± 4.2) 年。2 组患者性别、年龄、病程、病情等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。研究过程中,无病例脱落。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均已自愿签署知情同意书。纳入标准:符合西医支气管扩张症的诊断标准 (结合既往史、临床表现、高分辨率 CT 等)^[3],病情处于稳定期;符合中医痰热壅肺证的证候标准,症见频频咳嗽,咳吐黄黏痰,重者胸憋气短,时伴咯血,口干,大便秘结,或发热,舌质红,苔黄腻,脉滑数者^[4];年龄 25 ~ 70 岁,男女不限。排除标准:肺部肿瘤、肺结

核、哮喘等其他肺部疾病;合并有心、脑、肝、肾、血液等系统严重疾病者;高热、大咯血、呼吸衰竭等重症支气管扩张症患者;对本研究用药过敏者。

1.2 治疗方法

对照组采用单纯西医常规治疗,主要为体位引流排痰,厄多司坦胶囊口服化痰, 0.3 g/次, 2 次/d (西安海欣制药,国药准字 H20030907);必要时采用阿奇霉素肠溶胶囊口服进行抗感染治疗, 0.5 g/次, 1 次/d (华润三九制药,国药准字 H20090152);若有急性加重,短期内予以阿奇霉素注射液静滴加强抗感染治疗, 0.5 g/d (东北制药,国药准字 H20000426), 并采用氨溴索注射液静滴 90 mg/d 加强化痰 (常州四药,国药准字 H20031344), 并进行对症支持治疗。

实验组在上述治疗基础上加服桔芩汤,方剂组成:桔梗 20 g, 黄芩 15 g, 鱼腥草 30 g, 杏仁 12 g, 侧柏叶 20 g, 炙甘草 10 g, 1 剂/d, 水煎取汁,分早晚 2 次温服。2 组疗程均为 30 d。

1.3 观察指标

分别于治疗开始及结束时检测下述各项观察指标。① 促炎因子和氧自由基:清晨采集患者空腹肘静脉血液 8 mL,低温离心后取上清液,采用双抗体夹心酶联免疫法 (ELISA) 测定血清 IL-8、TNF- α 、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平,试剂盒生产厂家为上海世彦生物科技有限公司 (批号 20170928),操作过程严格按照试剂盒要求进行。② 肺功能测定:采用德国耶格 MasterScreen 肺功能仪检测用力肺活量占预计值的百分比 ($FVC\% \text{ pred}$)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比 ($FEV_1\% \text{ pred}$)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV_1/FVC)、一氧化碳弥

散量占预计值百分比(DLCO% pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA% pred)等参数,操作步骤严格按照肺功能质控要求执行。③ 不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促炎因子和氧自由基变化

治疗前,2组患者血清促炎因子和氧自由基指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,2组治疗后血清 IL-8、TNF- α 、MDA 水平均显著降低($P < 0.01$),SOD 水平仅实验组显著升高

($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,实验组血清 IL-8、TNF- α 、MDA 水平降低更显著($P < 0.05$),实验组 SOD 水平升高更显著($P < 0.05$),见表 1。

2.2 肺功能变化

治疗前,2组肺功能各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组 FVC% pred、FEV₁% pred、FEV₁/FVC 水平均较治疗前显著改善($P < 0.01$),实验组改善程度较对照组更显著($P < 0.05$)。治疗后,实验组 DLCO% pred、DLCO/VA% pred 较治疗前改善显著($P < 0.05$),但 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应

实验组 1 例出现恶心,之后自行缓解。2 组治疗过程中均未发现高热、皮疹、吐泻、大咯血等明显不良反应。

表 1 2 组患者治疗前后促炎因子和氧自由基变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	IL-8/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	SOD/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)
实验组($n=35$)	治疗前	62.18 \pm 10.53	12.37 \pm 2.52	111.41 \pm 12.86	4.87 \pm 0.33
	治疗后	52.72 \pm 9.42 * **	9.56 \pm 2.27 * **	125.28 \pm 10.41 * **	4.41 \pm 0.25 * **
对照组($n=35$)	治疗前	63.07 \pm 10.22	11.85 \pm 2.63	115.07 \pm 10.20	4.76 \pm 0.50
	治疗后	57.98 \pm 9.38 * *	10.66 \pm 2.25 * *	119.68 \pm 9.59	4.56 \pm 0.31 * *

IL-8: 血清白细胞介素-8; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛。

与治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗前后肺功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FVC% pred	FEV ₁ % pred	FEV ₁ /FVC	DLCO% pred	DLCO/VA% pred
实验组($n=35$)	治疗前	70.68 \pm 10.56	61.23 \pm 10.53	63.26 \pm 11.01	62.36 \pm 10.13	62.21 \pm 10.28
	治疗后	80.98 \pm 6.01 * **	72.36 \pm 9.56 * **	73.32 \pm 10.41 * **	67.17 \pm 9.73 *	66.89 \pm 9.05 *
对照组($n=35$)	治疗前	71.01 \pm 10.12	62.15 \pm 10.07	62.88 \pm 12.67	63.08 \pm 10.13	63.21 \pm 9.93
	治疗后	76.39 \pm 12.20 * *	67.36 \pm 11.19 * *	68.40 \pm 9.83 * *	67.12 \pm 10.12	67.09 \pm 10.32

FVC% pred: 用力肺活量占预计值的百分比; FEV₁% pred: 第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比;

FEV₁/FVC: 第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比; DLCO% pred: 一氧化碳弥散量占预计值百分比;

DLCO/VA% pred: 单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比。

与治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前,支气管扩张症的诊治面临较大的挑战,临床侧重于急性加重期的抗感染治疗,没有充分重视支气管扩张症稳定期的管理^[5]。桔苓汤治疗支气管扩张症疗效肯定,且组方精简。本研究从影响气道促炎因子和氧自由基的角度,深入探讨桔苓汤治疗支气管扩张症稳定期的作用机制。

支气管扩张症的炎症反应主要是由细菌、真菌、病毒等引起的一系列炎症反应。气道内炎性细胞的浸润,这种炎性细胞可释放包括 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等多种促炎因子,进一步引起

白细胞激活,特别是中性粒细胞的浸润、激活,继而导致支气管黏膜上皮细胞受损。同时,气道纤毛功能受损,容易造成细菌定植在下呼吸道,导致反复慢性感染,进一步加重气道阻塞,最终引发支气管扩张症^[6-7]。本研究基线调查显示,入组患者血清 IL-8、TNF- α 、MDA 水平均有不同程度升高,而 SOD 水平均有不同程度下降。IL-8、TNF- α 作为促炎因子,启动气道炎症反应,促进肺损伤; MDA 作为脂质过氧化反应的主要产物,使生物膜变性,诱导细胞衰老死亡; SOD 作为清除氧自由基的蛋白酶,可降低 MDA 的水平,避免细胞受到过氧化物的损害^[8]。

中医认为支气管扩张症稳定期虽表象平静,但实为正气受损,御邪力弱,肺脾两虚,肺失宣降,脾失健运,水液停聚,酿湿生痰,致痰伏于肺而咳嗽多痰,终成肺痈。若遇风热之邪侵袭肌腠,邪易入里,引动伏痰,壅而不去,郁而化热,痰热内壅,常见痰色黄黏稠;若灼伤肺络,则见咯血。痰为百病之母,肺为贮痰之器,痰证贯穿于支气管扩张症的各个阶段,围绕病机、辨证析因,唯痰热得清,方肺气得宣,故支气管扩张症的首要治则就是清热化痰。本研究中桔芩汤由桔梗、黄芩、鱼腥草、杏仁、侧柏叶、炙甘草配伍而成,源于《金匱要略》中的经典验方“桔梗汤”。方中重用桔梗,入肺经,既善宣肺气又兼祛痰排脓,乃治肺痈之圣药^[9]。黄芩为臣药,善清肺与大肠之火,除上焦中焦湿热,长于清热燥湿、泻火解毒、止血。鱼腥草清解透达,专入肺经,擅清热解毒、排脓消痈;杏仁入肺与大肠经,上能降肺气以止咳喘,下能润肠燥以通大便;侧柏叶苦寒清泄,既凉血收敛止血,又清肺化痰止咳,三者同为佐药。炙甘草为使药,调和药性,兼可补中益气、润肺止咳。现代药理学研究^[10]证实,上述 6 味药的有效成份均有不同程度的祛痰、止咳、抗微生物、抗感染、抗脂质过氧化及增强机体免疫力的作用。桔梗皂苷通过抑制核因子 κB (NF- κB) 激活,能减轻小鼠气道炎症,阻止气道高反应性,防治气道重塑;黄芩有效成分对多条主要的炎症通路有调节和阻断作用,从而减少炎症介质的释放,抑制炎症反应^[11];鱼腥草素钠能有效抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成,尤其对耐药菌株具有抑菌作用^[12];侧柏叶多糖清除超氧阴离子自由基活性能力明显,具有很强的抗氧化活性^[13];苦杏仁苷具有免疫调节、抗纤维化、抗氧化、止咳等药理作用^[14];甘草有良好的体外抗氧化活性,经炮制后抗氧化作用更强^[15]。

本研究结果证实,辨证运用上述清热改善化痰类中药治疗支气管扩张症,可改善患者气道黏液高分泌状态,减少痰液堵塞,抑制促炎因子释放,减轻全身炎症反应,提升 SOD 水平,降低 MDA 含量,减少或清除氧自由基,从而抑制支气管扩张症气道中的慢性炎症,保护气道黏膜上皮,缓解临床症状。FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 是肺通气功能的综合指标,DLCO、DLCO/VA 代表肺换气功能,DLCO/VA 用于矫正肺容积对弥散量的影响^[16]。

研究表明,入组支气管扩张症患者的基线肺通气、肺换气指标均有不同程度降低,桔芩汤不

但能缓解支气管扩张症患者炎症及过氧化状态,而且能够部分阻止或减缓肺功能下降,但需要更长期和前瞻性的研究以进一步确定其有效性和耐受性。

参考文献

- [1] 赵明,王玉彩. 支气管扩张患者营养风险与疾病严重程度相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 60-62, 66.
- [2] 孙锦贤,余静珠,屠春林,等. 桔芩汤对支气管扩张患者生活质量及肺功能影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 3047-3050.
- [3] Smith M P. Diagnosis and management of bronchiectasis[J]. J De L'association Med Can, 2017, 189(24): E828-E835.
- [4] 李建生. 支气管扩张症中医辨证治疗概要[J]. 中医学报, 2017, 32(10): 1867-1869.
- [5] Lin J L, Xu J F, Qu J M. Bronchiectasis in China. Ann Am Thorac Soc. 2016, 13(5): 609-616.
- [6] Dente F L, Bilotta M, Bartoli M L, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 642503.
- [7] Ayhan G, Tas D, Yilmaz I, et al. Relation between inflammatory cytokine levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and gene polymorphism in young adult patients with bronchiectasis[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(6): 684-693.
- [8] Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 112-117.
- [9] 王凯,张伯礼,崔远武,等. 桔梗“载药上行”探寻与评议[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 271-275.
- [10] Choi J H, Jin S W, Kim H G, et al. Saponins, especially platyconic acid A, from Platycodon grandiflorum reduce airway inflammation in ovalbumin-induced mice and PMA-exposed A549 cells[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(5): 1468-1476.
- [11] 王沛明,陈文,孟宪丽. 黄芩有效成分在炎症通路中的作用靶点研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 193-197.
- [12] 张家超,查长森,欧翊. 鱼腥草素钠联合聚维酮碘对铜绿假单胞菌生物被膜的作用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1993-1995.
- [13] 李远辉,文全泰,张照平,等. 侧柏叶多糖的提取及其抗氧化活性的研究[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 40-42, 47.
- [14] 王彬辉,章文红,张晓芬,等. 苦杏仁苷提取工艺及药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(2): 381-384.
- [15] 胡晓慧,代向东,李来来,等. 生甘草与炙甘草的抗氧化能力比较研究[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 114-117.
- [16] King P T, Holdsworth S R, Freezer N J, et al. Lung diffusing capacity in adult bronchiectasis: a longitudinal study[J]. Respir Care, 2010, 55(12): 1686-1692.