

# 化痰止咳合剂对 AECOPD 患者血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$ 和肺功能的影响

陈文霖, 刘笑静(丽水市中医院, 浙江 丽水 323000)

**摘要:** 目的 研究化痰止咳合剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbations chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肺功能的影响。方法 将 60 例 AECOPD 患者按随机数字表法分为治疗组 30 例与对照组 30 例, 2 组均予常规治疗, 治疗组在此基础上加用化痰止咳合剂 30 mL, 每日 3 次, 共 14 d, 2 组均在治疗前后检测血清 SAA、IL-1 $\beta$ 、IL-6、第 1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC)、FEV1 占预计值百分比(FEV1%), 采用临床 COPD 问卷(clinical COPD questionnaire, CCQ)调查临床症状改善情况。结果 治疗前 2 组患者血清 SAA、IL-1 $\beta$ 、IL-6、FEV1/FVC 及 FEV1%、CCQ 评分分值均无统计学差异( $P>0.05$ ); 治疗后, 与治疗前比较, 2 组患者血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$ 、肺功能、CCQ 评分值有统计学意义( $P<0.05$ ); 与对照组比较, 治疗组血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$ 、CCQ 评分值差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 2 组 FEV1/FVC、FEV1%差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 化痰止咳合剂临床疗效确切, 可抑制 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  水平及改善患者临床症状, 其作用机制可能与其通过调节上述炎症因子的表达而发挥降低气道炎症反应作用有关。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 化痰止咳合剂; 血清淀粉样蛋白 A; 白介素-6; 白介素-1 $\beta$ ; 肺功能

中图分类号: R969

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)03-0432-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.030

## Clinical Study on the Effects of Huatan Zhike Mixture on the Levels of Serum SAA, IL-6, IL-1 $\beta$ and Lung Function in Acute Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

CHEN Wenlin, LIU Xiaojing(Traditional Chinese Medical Hospital of Lishui, Lishui 323000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effect of Huatan Zhike mixture on the levels of serum SAA, IL-6, IL-1 $\beta$  and lung function in acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) patients. **METHODS** Sixty patients with AECOPD were randomly assigned to the treatment group and the control group. All the patients were treated with routine western medical therapy and the patients in the treatment group were added with Huatan Zhike mixture orally, with a course of 14 days. The changes of SAA, IL-6, IL-1 $\beta$ , the pulmonary functions and CCQ scores were evaluated before treatment and after treatment. **RESULTS** Before treatment, there were no significant differences in the value of SAA, IL-6, IL-1 $\beta$ , FEV1/FVC and FEV1% between two group( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of serum SAA, IL-6, IL-1 $\beta$  and CCQ scores were significantly lower than that before treatment( $P<0.05$ ); compared with the control group, the levels of serum SAA, IL-6, IL-1 $\beta$  and CCQ scores in treatment group were decreased significantly( $P<0.05$ ); there were no significant differences between two group in the levels of FEV1% and FEV1/FVC. **CONCLUSION** Huatan Zhike mixture can reduce the levels of SAA, IL-6 and IL-1 $\beta$ , and improve the clinical symptoms in AECOPD patients. The mechanisms may be related to certain anti-inflammatory effects on improve clinical efficacy of AECOPD patients..

**KEY WORDS:** AECOPD; Huatan Zhike mixture; SAA; IL-6; IL-1 $\beta$ ; lung function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可预防和治疗常见疾病,其特征是持续性气流受限,通常为进行性,与气道和肺内对有害颗粒或气体的慢性炎症反应增强相关,急性加重和合并症影响患者整体疾病的严重程度<sup>[1]</sup>。COPD 急性加重(acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是一个急性起病的过程,其特征是患者呼吸系统症状恶化,超出日常的变异,并且导致需要改变药物的治疗<sup>[1]</sup>。COPD 的发病机制尚未

完全明了,目前普遍认为以气道、肺实质和肺血管慢性炎症为特征,其发生发展与细胞因子紊乱息息相关。本研究通过观察丽水市中医院自制化痰止咳合剂(经浙江省食品药品监督管理局批准,浙药制字 Z20100143,主要成分:麻黄、苦杏仁、石膏、炒芥子、炒莱菔子、胆南星、浙贝母、枳壳、鱼腥草、虎杖、金荞麦)对 AECOPD 患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肺功能及生活质量等方面的影响,从炎症因子角度初步探讨化痰止咳合剂治疗

作者简介: 陈文霖,男,硕士 Tel: 13645783566 E-mail: 475789645@qq.com

AECOPD 的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

参照 GOLD(2013 更新版)<sup>[1]</sup>。中医辨证参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)》<sup>[2]</sup>痰热壅肺型的辨证标准:①咳嗽或喘息气急;②痰多色黄或白黏,咯痰不爽;③发热或口渴喜冷饮;④大便干结;⑤舌质红、舌苔黄或黄腻,脉数或滑数。具备①、②2 项,加③、④、⑤中的 2 项即可诊断。

### 1.2 纳入标准

①符合 AECOPD 诊断标准;②符合肺胀痰热壅肺型诊断标准者;③急性发病病程<3 d,且院外未使用抗菌药物治疗者;④4 周内未接受糖皮质激素治疗的(吸入、口服或静脉用药);⑤经医院伦理委员会批准,签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

①合并肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;②妊娠期或哺乳期妇女,对所用药物过敏者;③合并可导致喘息、咳嗽、咳痰的其他疾病,如肺恶性肿瘤、支气管扩张、肺结核、矽肺、充血性心力衰竭、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛支气管炎、真菌感染等;④剔除住院期间使用激素治疗的患者,包括静脉、口服、吸入糖皮质激素者。

### 1.4 一般资料

60 例 AECOPD 患者均来自 2014 年 1 月—2015 年 12 月丽水市中医院呼吸科住院患者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组男 17 例,女 13 例,年龄( $66.39 \pm 11.45$ )岁,病程( $12.46 \pm 2.48$ )年,入院时临床 COPD 问卷<sup>[1]</sup>(clinical COPD questionnaire, CCQ)评分( $18.53 \pm 9.21$ )分;对照组男 18 例,女 12 例,年龄( $65.45 \pm 10.47$ )岁,病程( $11.28 \pm 2.45$ )年,入院时 CCQ 评分

( $18.56 \pm 9.14$ )分;2 组患者在性别、年龄、病程、疾病严重程度等方面无统计学差异,具有可比性。

### 1.5 治疗方法

2 组均予常规治疗,具体如下:①抗感染治疗:先予常规经验性治疗,再根据药敏结果调整;②氧疗:鼻导管、面罩吸氧,必要时机械通气;③氨溴索针祛痰;④氨茶碱针静滴、爱全乐雾化吸入解痉、平喘;⑤若体温过高( $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$ )给予退热治疗等。治疗组在常规治疗的基础上,加用化痰止咳合剂 30 mL,每日 3 次,疗程 14 d。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  的测定** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  浓度(SAA 试剂盒购自上海劲马生物科技有限公司,批号:20160113;IL-6、IL-1 $\beta$  试剂盒购自博士德生物工程有限公司,批号分别为 20160226、20160121),严格按试剂盒说明书要求测定。

**1.6.2 肺功能检测** 分别在治疗前后行肺功能检查,主要观察指标为第 1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC)及 FEV1 占预计值百分比(FEV1%)。

**1.6.3 临床症状改善情况** 治疗前后均由患者独立完成 CCQ,统计出分值。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间计量资料用独立样本  $t$  检验,组内计量资料用配对样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者治疗前后血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$ 比较

治疗前 2 组血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  水平无统计学意义;治疗后 2 组血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  与治疗前比较显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且治疗组优于对照组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。结果见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  水平比较( $n=30$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparisons of the levels of SAA, IL-6 and IL-1 $\beta$  in two groups before and after treatment( $n=30$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | SAA/pg·mL <sup>-1</sup> |                                  | IL-6/pg·mL <sup>-1</sup> |                                  | IL-1 $\beta$ /pg·mL <sup>-1</sup> |                                 |
|-----|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
|     | 治疗前                     | 治疗后                              | 治疗前                      | 治疗后                              | 治疗前                               | 治疗后                             |
| 对照组 | 89.78 $\pm$ 7.89        | 72.53 $\pm$ 7.11 <sup>1)</sup>   | 54.66 $\pm$ 3.02         | 44.03 $\pm$ 2.55 <sup>1)</sup>   | 8.59 $\pm$ 4.05                   | 6.07 $\pm$ 3.03 <sup>1)</sup>   |
| 治疗组 | 91.51 $\pm$ 7.71        | 67.98 $\pm$ 6.03 <sup>1)2)</sup> | 54.78 $\pm$ 3.16         | 41.25 $\pm$ 2.65 <sup>1)2)</sup> | 8.75 $\pm$ 3.89                   | 4.58 $\pm$ 2.13 <sup>1)3)</sup> |

注:与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ , <sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with pre-treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with control group, <sup>2)</sup> $P < 0.01$ , <sup>3)</sup> $P < 0.05$ .

## 2.2 各组治疗前后肺功能结果比较

对照组和治疗组治疗前 FEV1%、FEV1/FVC 差异无统计学意义, 治疗组治疗后 FEV1%、FEV1/FVC 与治疗前比较有统计学意义( $P<0.01$ ), 但与对照组治疗后比较无统计学意义。结果见表 2。

表 2 2 组治疗前后 FEV1%、FEV1/FVC 比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparisons of FEV1% and FEV1/FVC in two groups before and after treatment( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | FEV1%                    | FEV1/FVC                 |
|-----|-----|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 60.58±3.66               | 54.32±3.95               |
|     | 治疗后 | 66.39±3.56 <sup>1)</sup> | 57.62±4.31 <sup>1)</sup> |
| 治疗组 | 治疗前 | 59.77±6.03               | 54.11±4.12               |
|     | 治疗后 | 66.91±4.21 <sup>1)</sup> | 57.96±3.78 <sup>1)</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.01$ 。

Note: Compared with pre-treatment, <sup>1)</sup> $P<0.01$ .

## 2.3 2 组治疗前后 CCQ 评分分值比较

治疗前, 2 组 CCQ 评分差异无统计学意义。治疗后, 2 组 CCQ 评分与治疗前比较均有显著差异( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ), 治疗组治疗后与对照组治疗后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后 CCQ 量表评分比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparisons of two groups before and after treatment of CCQ score( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 治疗前        | 治疗后                        |
|-----|------------|----------------------------|
| 对照组 | 18.32±6.21 | 14.85±5.01 <sup>2)</sup>   |
| 治疗组 | 18.58±7.52 | 11.83±6.32 <sup>1)3)</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.01$ , <sup>2)</sup> $P<0.05$ ; 与对照组比较, <sup>3)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with pre-treatment, <sup>1)</sup> $P<0.01$ , <sup>2)</sup> $P<0.05$ ; compared with control group, <sup>3)</sup> $P<0.05$ .

## 3 讨论

祖国医学把 COPD 归属“肺胀”范畴, 治疗肺胀有上千年的历史, 积累了丰富的临床经验。王至婉等<sup>[3]</sup>对 1 046 名 AECOPD 患者进行症候分析, 研究表明 AECOPD 常见症候有痰热壅肺、痰湿阻肺、痰瘀阻肺、肺肾气虚等 8 种, 其中痰热壅肺是最常见的一种。肺胀痰热壅肺证病机关键为肺脏反复感受外邪, 痰热互结, 肺气郁闭, 肺失宣降, 肺气壅滞, 导致肺体胀满, 张缩无力, 不能敛降而成为肺胀。基于上述病机, 遵循急则治其标的原则, 且中药具有多靶点、多环节的作用特点, 因此笔者选用化痰止咳合剂治疗

AECOPD 痰热壅肺证患者, 化痰止咳合剂为院内制剂, 由麻杏石甘汤合三子养亲汤加减而成, 其成分主要为麻黄、杏仁、石膏、白芥子、莱菔子、胆南星、鱼腥草、金荞麦等, 方中麻黄、杏仁辛凉相配, 两者合用既能宣肺透邪, 又能清肺, 杏仁降肺气而平喘, 与麻黄相配, 则宣降相因, 与石膏相配则清肃协同, 白芥子、莱菔子温肺化痰, 降气消食, 胆南星善于清肺化痰, 鱼腥草、金荞麦清泻肺热, 全方共奏清热化痰, 降逆平喘之功。

随着对 COPD 研究的深入, 目前普遍认为 COPD 是以肺部炎症为核心同时伴有全身炎症反应的综合征。研究表明, 在 COPD 患者中 CRP、SAA、肿瘤坏死因子、表面活性蛋白 D、炎症因子 IL-8、IL-6 等生物学标志高表达<sup>[4]</sup>。IL-1 $\beta$  作为初级促炎症反应因子, 在炎症反应中刺激二级促炎症反应细胞因子 IL-6 和急性时相蛋白 SAA 等的产生, 加速 COPD 急性加重期炎症反应的发生发展<sup>[5]</sup>。SAA 作为一种来源与肝脏的急性时相蛋白, 首次被 Bozinovski 等<sup>[5]</sup>提出可作为 AECOPD 的血清标志物, 在 COPD 患者病情变化及疗效评估等方面具有重要临床意义, 贺小玉等<sup>[7]</sup>研究表明 SAA 参与慢阻肺患者病情发展, 在 COPD 患者肺部病变的变化及治疗后转归等方面具有重要临床意义。IL-6 是由机体多种细胞产生的具有多种生物学活性的细胞因子, 正常情况下可调节机体免疫应答, 病理状态下参与诱导 TNF- $\alpha$ 、SAA 等的产生<sup>[8]</sup>, 产生一系列的炎症级联反应, 赵晓琴<sup>[9]</sup>研究发现, IL-6 可以用于 AECOPD 患者的早期诊断, 且对患者病情的严重程度有一定的评估作用。IL-1 $\beta$  是一个刺激肺泡巨噬细胞分泌炎症因子的细胞因子, 在 COPD 患者体内高表达, 范春红等<sup>[10]</sup>研究证实 AECOPD 组血清 IL-1 $\beta$  浓度较稳定组、健康对照组显著升高。Singh 等<sup>[11]</sup>报道 COPD 患者体内 IL-1 $\beta$  水平显著高于健康对照组, 且 IL-1 $\beta$  与 FEV1 呈负相关, 表明 IL-1 $\beta$  与 COPD 病情程度密切相关。本研究结果显示治疗 14 d 后治疗组 and 对照组患者血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  水平及 CCQ 评分分值均显著下降, 且治疗组的下降幅度大于对照组, 表明化痰止咳合剂对 AECOPD 患者血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  及临床症状改善情况方面均有显著影响, 而治疗后 2 组肺功能的变化无显著差异。

综上所述,化痰止咳合剂能有效降低 AECOPD 患者血清 SAA、IL-6、IL-1 $\beta$  水平及改善 COPD 患者临床症状,推测其作用机制可能与减轻抑制气道炎症反应有关,为临床应用化痰止咳合剂治疗 AECOPD 提供参考依据,但是化痰止咳合剂抑制炎症介质的更深入机制还有待进一步深入研究。

## REFERENCES

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013) [EB/OL]. <http://www.goldcopd.org/guideline-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
- [2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 80-84.
- [3] WANG Z W, LI J S, YU X Q, et al. Clinical investigation of syndrome and characteristic of COPD in acute exacerbation saltage [J]. China J Tradit Chin Med(中华中医药杂志), 2010, 25(4): 504-509.
- [4] AGUSTI A G, NOGUERA A, SAULEDA J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. EurRespir J, 2003, 21(2): 347-360.
- [5] WANG Y L, LIU Z Q, YANG J J, et al. Association of oxidant/antioxidant imbalance and inflammation reaction during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Tianjin Med J(天津医药), 2013, 41(4): 327-329.
- [6] BOZINOVSKI S, HUTCHINSON A, THOMPSON M, et al. Serum amyloid is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(3): 269-278.
- [7] HE X Y, TIAN Y X. Correlation analysis of SAA and IP-10 with inflammatory factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Kunming Med Univ(昆明医科大学学报), 2015, 36(4): 64-66.
- [8] DE CICCIO F, REVERCHON E, ADAMI R, et al. In situ forming antibacterial dextran blend hydrogel for wound dressing: SAA technology vs. spray drying [J]. Carbohydr Polym, 2014, 101(2): 1216-1224.
- [9] ZHAO X Q. Expression and correlation of serum C-reactive protein and interleukin-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD [J]. Proceed Clin Med(临床医疗实践), 2015, 24(3): 173-175.
- [10] FAN C H, LI S Y, LI M, et al. The clinical significance of IFN- $\gamma$ , IL-32, IL-1 $\beta$  in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Foreign Med Treat(中外医疗), 2011(19): 21-23.
- [11] SINGH B, ARORA S, KHANNA V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1 beta [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2010, 73(2): 86-87.

收稿日期: 2016-05-19

(本文责编: 曹粤锋)