

• 论著 •

银杏叶对哮喘患者细胞因子水平及疗效的影响

付爱双, 王玲, 赵雅宁, 王红阳

(河北联合大学附属医院呼吸科, 河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 观察银杏叶提取物对哮喘患者细胞因子水平及临床疗效的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,选择河北联合大学附属医院呼吸科住院的哮喘患者 112 例,用随机数字表法将患者分为银杏叶组(58 例)和常规治疗组(54 例)。两组均按照全球哮喘防治倡议(GINA)给予常规治疗,银杏叶组在常规治疗基础上加用银杏叶提取物 2 片(每片 40 mg)口服,每日 3 次,疗程为 2 周。采用放射免疫法检测两组患者治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-10)水平,并观察患者肺功能的变化。**结果** 两组治疗后血清细胞因子 IL-6、IL-8 及 TNF- α 均较治疗前明显降低,IL-10 较治疗前明显升高,且以银杏叶组的变化更显著[IL-6 ($\mu\text{g/L}$): 0.15 ± 0.05 比 0.23 ± 0.12 , IL-8 ($\mu\text{g/L}$): 0.51 ± 0.24 比 1.42 ± 0.54 , IL-10 ($\mu\text{g/L}$): 69.18 ± 13.12 比 32.61 ± 12.51 , TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 1.35 ± 0.59 比 2.14 ± 1.52 , 均 $P < 0.05$]。两组患者治疗后肺功能指标均较治疗前明显升高,且以银杏叶组升高更显著[1 秒用力呼气容积占预计值的百分比($\text{FEV}_1\%$): $(68.12 \pm 0.38)\%$ 比 $(55.32 \pm 0.24)\%$, $\text{FEV}_1/\text{用力肺活量}(\text{FEV}_1/\text{FVC})$: $(71.32 \pm 0.59)\%$ 比 $(56.56 \pm 0.42)\%$, 呼气峰流速占预计值的百分比($\text{PEF}\%$): $(63.28 \pm 0.24)\%$ 比 $(52.14 \pm 0.24)\%$, 均 $P < 0.05$]。**结论** 银杏叶可能通过影响哮喘患者血清 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 水平,改善哮喘患者气道炎症。

【关键词】 银杏叶; 支气管哮喘; 细胞因子; 气道炎症

The effect of ginkgo biloba on cytokine levels and clinical efficacy in treatment of patients with asthma

Fu Aishuang, Wang Ling, Zhao Yaning, Wang Hongyang. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Hebei Union University, Tangshan 063000, Hebei, China

Corresponding author: Wang Hongyang, Email: tsmwhy2010@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of extract of ginkgo biloba (EGB) on cytokine levels and clinical efficacy of patients with asthma. **Methods** A prospective randomized control trial was conducted. 112 patients with asthma in Department of Respiratory Medicine of Affiliated Hospital of Hebei Union University were enrolled. The patients were divided into ginkgo lamina group (58 cases) and conventional therapy group (54 cases) by random number table. According to the Global Initiative for Asthma (GINA) Prevention and Treatment, both groups received conventional therapy, and in addition, every patient in ginkgo lamina group took 2 tablets once of EGB (40 mg/tablet) orally, 3 times a day for 2 weeks. The radioimmunoassay was used to detect the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-8, IL-10) in patients of two groups before and after treatment, and the changes of pulmonary functions were observed. **Results** After treatment, serum IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly decreased and IL-10 was increased in patients of both groups, the above changes of indexes in ginkgo lamina group being more obvious compared with those in conventional therapy group [IL-6 ($\mu\text{g/L}$): 0.15 ± 0.05 vs. 0.23 ± 0.12 , IL-8 ($\mu\text{g/L}$): 0.51 ± 0.24 vs. 1.42 ± 0.54 , IL-10 ($\mu\text{g/L}$): 69.18 ± 13.12 vs. 32.61 ± 12.51 , TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 1.35 ± 0.59 vs. 2.14 ± 1.52 , all $P < 0.05$]. After treatment, the pulmonary function indexes of patients in the two groups were increased obviously, and the increase in ginkgo biloba group being more significant compared with that in conventional therapy group [percentage of 1 second forced expiratory volume/predicted value ($\text{FEV}_1\%$): $(68.12 \pm 0.38)\%$ vs. $(55.32 \pm 0.24)\%$, $\text{FEV}_1/\text{forced vital capacity}(\text{FEV}_1/\text{FVC})$: $(71.32 \pm 0.59)\%$ vs. $(56.56 \pm 0.42)\%$, percentage of peak expiratory flow rate/predicted value ($\text{PEF}\%$): $(63.28 \pm 0.24)\%$ vs. $(52.14 \pm 0.24)\%$, all $P < 0.05$]. **Conclusion** Ginkgo biloba may improve the airway inflammation in patients with asthma by affecting the levels of serum IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α .

【Key words】 Ginkgo biloba; Bronchial asthma; Cytokines; Airway inflammation

支气管哮喘(哮喘)是一种严重影响人类健康的慢性呼吸道疾病,其发病机制复杂,一般认为是由多种免疫活性细胞如肥大细胞等及其产生的细胞因子共同引起的气道慢性炎症性疾病^[1]。目前已知有诸多细胞因子与哮喘发病有关,如肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)、白细胞介素-5 (IL-5) 等^[2]。针对哮喘不同机制而研制的各种新药成为人们研究的热点^[3-5]。大量研究证实,银杏叶具有保护脑损伤神经、清除氧自由基、拮抗炎症介质等广泛的药理学作用,对于治疗脑损伤后惊厥、老年肺心病及糖尿病肾病等有效^[6-8];同时银杏叶也广泛用于支气管哮喘的治疗,可有效减轻哮喘时的气道炎症反应,缓解支气管哮喘的发作^[4-10]。本研究通过观察银杏叶治疗

后对哮喘患者血清白细胞介素 (IL-6、IL-8、IL-10) 和 TNF- α 水平的影响,探讨其在改善哮喘患者气道炎症中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料:采用前瞻性随机对照研究方法,选择在本院住院治疗的 112 例哮喘患者,全部符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的支气管哮喘防治指南诊断标准^[11]。采用随机数字表法将患者分为常规治疗组 (54 例) 和银杏叶组 (58 例)。两组性别、年龄、哮喘发病时间等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表 1), 有可比性。

表 1 两组哮喘患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
常规治疗组	54	26	28	35.0 $\pm$ 8.2	10.0 $\pm$ 7.2
银杏叶组	58	28	30	34.0 $\pm$ 7.8	11.0 $\pm$ 6.4

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗取得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方案:按照全球哮喘防治倡议 (GINA) 方案^[12-13]的原则制定治疗方案。两组均给予舒利迭 (沙美特罗 / 丙酸氟替卡松为 50 μ g/250 μ g), 每次 2 喷吸入, 每日 2~3 次; 口服舒弗美 (茶碱缓释片) 0.1 g, 每 12 h 1 次; 睡前口服帮备 (盐酸班布特罗) 10 mg, 每日 1 次。依据喘息的严重程度酌情加用博利康尼雾化剂 (5 mg 吸入), 每日 2~3 次。银杏叶组在常规治疗的基础上口服银杏叶提取物 2 片 (每片 40 mg), 每日 3 次。两组疗程均为 2 周。

1.3 检测指标及方法:采集患者住院当日 (零时后禁食水, 晨起采血) 及治疗 2 周后肘静脉血, 置于 37 $^{\circ}$ C 恒温水箱中 30 min, 3000 r/min (离心半径 5 cm) 离心 15 min, 提取血清, 置于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱内

储存备用。采用放射免疫法检测两组哮喘患者治疗前后血清 IL-6、IL-8、IL-10 及 TNF- α 的水平。IL-6、IL-8 及 IL-10 检测试剂盒购自北京北方生物技术研究所, TNF- α 检测试剂盒购自北京原子高科核技术应用股份有限公司, 检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。同时观察两组患者的肺功能变化。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清细胞因子水平的比较 (表 2):两组治疗前 IL-6、IL-8、IL-10 及 TNF- α 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 治疗后 IL-6、IL-8 及 TNF- α 均较治疗前明显降低, 且银杏叶治疗组降低更显著 (均 $P<0.05$); 而 IL-10 则较治疗前明显升高, 且以银杏叶治疗组升高更显著 (均 $P<0.05$)。

2.2 两组哮喘患者治疗前后肺功能的变化比较 (表 3):两组治疗前 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比 (FEV₁%)、FEV₁/用力肺活量 (FEV₁/FVC) 及呼气峰流速占预计值的百分比 (PEF%) 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 治疗后 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 PEF% 均较治疗前升高, 且银杏叶治疗组升高更显著 (均 $P<0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘是一种由多种因素引起的免疫变态反应性疾病, 主要以可逆性气道阻塞、气道炎症及气道高反应性为特征, 其中气道炎症是哮喘的本质^[5]。哮喘的病因与发病机制复杂, 其中免疫学机制在哮喘的发生发展中起到了重要作用, 与气道炎症密切相关^[14]。诱发哮喘的免疫因素包括免疫球蛋白、免

表 2 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (μ g/L)		IL-8 (μ g/L)		IL-10 (μ g/L)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	54	0.29 $\pm$ 0.01	0.23 $\pm$ 0.12 ^a	1.72 $\pm$ 0.52	1.42 $\pm$ 0.54 ^a	27.87 $\pm$ 10.24	32.61 $\pm$ 12.51 ^a	2.91 $\pm$ 1.10	2.14 $\pm$ 1.52 ^a
银杏叶组	58	0.25 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.05 ^{ab}	1.74 $\pm$ 0.49	0.51 $\pm$ 0.24 ^{ab}	26.64 $\pm$ 11.35	69.18 $\pm$ 13.12 ^{ab}	3.01 $\pm$ 1.02	1.35 $\pm$ 0.59 ^{ab}

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与常规治疗组比较, ^b $P<0.05$

表 3 两组哮喘患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	FEV ₁ (%)		FEV ₁ /FVC (%)		PEF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	54	45.72 $\pm$ 0.45	55.32 $\pm$ 0.24 ^a	48.23 $\pm$ 0.54	56.56 $\pm$ 0.42 ^a	40.83 $\pm$ 0.38	52.14 $\pm$ 0.24 ^a
银杏叶组	58	44.42 $\pm$ 0.72	68.12 $\pm$ 0.38 ^{ab}	47.63 $\pm$ 0.68	71.32 $\pm$ 0.59 ^{ab}	41.62 $\pm$ 0.58	63.28 $\pm$ 0.24 ^{ab}

注: 与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与常规治疗组比较, ^b $P<0.05$

疫活性细胞(如嗜酸粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞等)及诸多细胞因子。在哮喘的发病过程中,细胞因子的免疫调节作用处于重要地位^[15]。目前发现的细胞因子达 50 种,多数参与了气道慢性炎症的形成。按产生的细胞因子类型及其功能的差异,将 CD4⁺T 淋巴细胞分为辅助性 T 细胞(Th1)和 Th2 两大类。Th1 主要分泌 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-2、IL-12 等细胞因子;而 Th2 主要分泌 IL-3、4、5、6、13、粒/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。正常情况下,Th0 细胞按一定比例分化成 Th1 和 Th2 细胞,维持机体正常的体液和细胞免疫功能,Th1/Th2 免疫失衡在哮喘发病中起着重要作用^[16]。支气管哮喘患者 Th1 功能相对抑制、Th2 功能相对亢进,过度释放的 IL-4、IL-5、IL-6 等 Th2 类细胞因子促进 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白 E(IgE),导致肥大细胞、嗜碱粒细胞脱颗粒、气道内炎症区域嗜酸粒细胞聚集、浸润和活化,引起过敏反应和以嗜酸粒细胞浸润为主的慢性炎症^[3]。

银杏为银杏科银杏属植物,其叶和果实均有重要的药用价值。银杏叶具有敛肺止咳平喘的作用,早在宋朝就有用其治疗哮喘的记载。在应用银杏叶片加小剂量茶碱治疗轻中度哮喘临床疗效观察中证实,银杏叶片在哮喘的临床控制上起到了重要的作用^[17]。既往的研究表明,银杏叶提取物可以通过拮抗核转录因子- κ B(NF- κ B)的转录激活作用,来缓解和治疗哮喘的发作^[9]。通过查阅文献得知,银杏叶在哮喘的治疗中发挥了抗炎作用,如银杏叶提取物能够通过下调 IL-13 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,从而使气道炎性细胞浸润减少,进而减轻气道炎症反应^[18]。吕剑平等^[19]证实,银杏叶片治疗哮喘患儿能降低嗜酸粒细胞数及 IL-5 的表达,起到抗炎作用。银杏叶提取物也被证实能降低 IL-6、TNF- α 水平,从而延缓糖尿病肾病的发生发展^[8]。本研究显示,与常规治疗组比较,银杏叶组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 均明显降低,IL-10 明显升高,提示银杏叶通过减轻气道炎症反应来改善哮喘患者肺功能、控制临床症状。

综上所述,临床试验证实,银杏叶片在缓解、治疗支气管哮喘上发挥着重要作用,该药物使用方便,价格便宜,无明显毒副反应,因此可能是一种新型预

防和治疗哮喘的药物,值的进一步研究和推广。本研究结果表明,银杏叶提取物通过下调 IL-6、IL-8、TNF- α 和上调 IL-10 的表达,进而减轻了气道炎症反应,从而为治疗哮喘的应用提供了新的理论依据。有关银杏叶提取物对细胞因子水平变化的具体机制将是我們下一步进行深入研究的内容。

参考文献

- [1] 刘颀,王立民,王红阳,等.阿奇霉素对支气管哮喘疗效及细胞因子水平的影响[J].河北医药,2013,35(13):2032-2033.
- [2] 徐磊,李智伯,高心晶,等.连续性血液净化治疗危重哮喘的研究[J].中国危重病急救医学,2012,24(11):665-669.
- [3] 徐艳,何成诗.支气管哮喘的免疫治疗进展[J].实用临床医学,2011,12(3):121-124.
- [4] 魏晓阳.大蒜素对气道平滑肌细胞 α -平滑肌肌动蛋白表达的抑制作用及其机制研究[J].中华危重病急救医学,2013,25(3):164-166.
- [5] 刘正.甲磺司特联合布地奈德对支气管哮喘的疗效[J].医学信息,2012,25(1):261.
- [6] 毛定安,谭传梅,刘利群,等.银杏叶提取物对惊厥性脑损伤大鼠天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 表达的影响及意义[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(2):81-84.
- [7] 蒋军广,谭伟丽,王丽华,等.银杏叶提取物对老年肺心病患者抗脂质过氧化损伤的影响[J].中国危重病急救医学,2006,18(4):246-247.
- [8] 荆小莉,王东平,李欣,等.银杏叶提取物对糖尿病肾病的防治作用与机制研究[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):282-285.
- [9] 雷秀霞,衣艳梅,徐邦牢,等.银杏叶提取物在哮喘治疗中的分子机制探讨[J].中国热带医学,2007,7(7):1080-1082.
- [10] 林益平,李昌崇,胡野,等.银杏叶提取物对支气管哮喘大鼠气道炎症的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):57-58.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185.
- [12] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention:GINA executive summary[J]. Eur Respir J,2008,31(1):143-178.
- [13] 李明华,殷凯生,蔡映云.哮喘病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:3-5.
- [14] 白敏,刁晓源,张湘燕,等.支气管哮喘发病机制研究进展[J].医学综述,2009,15(15):2294-2297.
- [15] Desai D, Brightling C. Cytokines and cytokine-specific therapy in asthma[J]. Adv Clin Chem,2012,57:57-97.
- [16] 曲政海,谢宁,车淑玉,等.昆布多糖对急性哮喘小鼠气道炎症及重塑影响的研究[J].中国危重病急救医学,2009,21(4):230-233.
- [17] 白智勇,高秀玲.银杏叶片加小剂量茶碱治疗轻中度哮喘临床疗效观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(25):6028-6029.
- [18] 胡娜,王红,吕兵,等.银杏叶提取物拮抗哮喘大鼠气道炎症的机制探讨[J].实用医学杂志,2009,25(16):2546-2548.
- [19] 吕剑平,吕进泉,忻悦,等.银杏叶片联合布地奈德吸入治疗对哮喘儿童气道炎症和辅助 T 细胞亚群的影响[J].江苏医药,2008,34(12):1215-1217.

(收稿日期:2014-03-12)

(本文编辑:李银平)