

## 活血化痰方药对慢性阻塞性肺疾病急性加重期血瘀证患者细胞因子及内皮素的影响

李彬<sup>1</sup>, 侯政昆<sup>2</sup>, 李建生<sup>1,2</sup>, 赵君玫<sup>2</sup>, 陈萍<sup>2</sup>, 李素云<sup>1</sup>, 王明航<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医学院老年医学研究所, 河南 郑州 450008)

**【摘要】** 目的 从细胞因子及内皮素-1(ET-1)水平变化,探讨活血化痰方药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)血瘀证的作用机制。方法 采用随机、双盲、安慰剂对照的临床设计,选取符合入选标准的AECOPD患者65例,按随机数字表法分为试验组(34例,血瘀兼痰热证19例,血瘀兼痰湿证15例)和对照组(31例,血瘀兼痰热证21例,血瘀兼痰湿证10例)。两组均给予常规治疗,试验组加用活血化痰方药,每日1剂,对照组给予安慰剂,7d为1个疗程,共观察2个疗程。于治疗前后采用放射免疫分析法测定外周血肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、白细胞介素-8(IL-8)、ET-1、降钙素基因相关肽(CGRP)水平;并且以50例健康体检者作为健康对照。结果 与健康组比较,AECOPD组TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8及ET-1水平均明显升高(均 $P < 0.01$ ),CGRP水平明显降低( $P < 0.01$ )。两组治疗后TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8及ET-1水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),CGRP水平均明显升高(均 $P < 0.01$ );且试验组较对照组改善显著(均 $P < 0.05$ )。结论 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8、ET-1和CGRP等参与了AECOPD的病理过程,活血化痰方药可能通过降低TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8和ET-1水平,升高CGRP水平,对AECOPD血瘀证发挥治疗作用。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;血瘀证;细胞因子;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;细胞间黏附分子1;白细胞介素-8;内皮素-1;降钙素基因相关肽

中图分类号:R285.6;R256.1 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.001

Effects of traditional Chinese medicinal herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis (活血化痰) on cytokines and endothelin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and blood stasis syndrome (血瘀证) LI Bin\*, HOU Zheng-kun, LI Jian-sheng, ZHAO Jun-mei, CHEN Ping, LI Su-yun, WANG Ming-hang. \* The Geriatric Department of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China  
Corresponding author: LI Jian-sheng, Email: li\_js8@163.com

**【Abstract】** Objective To explore the mechanism of herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis (活血化痰) in treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and blood stasis syndrome (血瘀证) by detecting changes of cytokines and endothelin-1 (ET-1) levels. Methods The research was designed with randomized double-blind placebo control methods. Sixty-five patients who met the inclusion criteria were randomly divided into control group [31 cases, 21 cases with blood stasis and phlegm-heat syndrome (血瘀兼痰热证), 10 cases with blood stasis and phlegm damp syndrome (血瘀兼痰湿证)] and experimental group (34 cases, 19 cases with blood stasis and phlegm-heat syndrome, 15 cases with blood stasis and phlegm damp syndrome). The patients in the two groups were both treated with a conventional therapy. The experimental group was additionally given herbal decoction for promoting blood circulation and removing blood stasis, one dose daily for two weeks, while the patients in the control group were given a placebo for the same period. Before and after treatment, the peripheral blood was collected to detect the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin-8 (IL-8), ET-1, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and the results were compared with those of the healthy people ( $n=50$ ). Results Compared with the healthy people, the levels of the TNF- $\alpha$ , ICAM-1, IL-8 and ET-1 were markedly higher, and the level of the CGRP was significantly lower (all  $P < 0.01$ ) in AECOPD patients. The levels of the TNF- $\alpha$ , ICAM-1, IL-8 and ET-1 were obviously decreased, and the level of the CGRP was remarkably increased after treatment in both groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The improvement in the above level changes in the experimental group was more significant than that in the control group (all  $P < 0.05$ ). Conclusion The cytokines of TNF- $\alpha$ , ICAM-1, IL-8, ET-1 and CGRP are involved in the pathological process of AECOPD. Herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis can decrease the levels of TNF- $\alpha$ , ICAM-1, IL-8, ET-1 and increase the level of CGRP. That might play a role in the mechanism for the herbs in treatment of patients with AECOPD and blood stasis syndrome.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Syndrome of blood stasis; Cytokine; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Intercellular adhesion molecule-1; Interleukin-8; Endothelin-1; Calcitonin gene-related peptide

基金项目:国家自然科学基金项目(30772797)

通信作者:李建生,Email:li\_js8@163.com

作者简介:李彬(1982-),男(汉族),河南省人,医师。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见疾病。

近年来随着对COPD气道炎症的不断研究,发现在

COPD 急性加重期(AECOPD)有多种炎性细胞及细胞因子参与,特别在白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、内皮素-1(ET-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)研究方面取得了一定进展<sup>[1-3]</sup>。基于临床上采用活血化瘀方药治疗 AECOPD 血瘀证取得较好疗效的基础上,本研究中通过检测患者治疗前后外周血中相关细胞因子及 ET-1 水平变化,探讨活血化瘀方药治疗 AECOPD 血瘀证的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象及方法:70 例在河南中医学院第一附属医院和河南省人民医院老年病研究中心呼吸内科住院患者,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(2007 年修订版)》<sup>[4]</sup>和 2006 年 COPD 全球防治指南(GOLD)<sup>[5]</sup>制定的诊断标准确诊为 AECOPD。以同期河南省人民医院健康体检中心 50 例健康体检者作为健康对照。研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验方法,剔除资料不全、未按规定服药的 5 例,共 65 例符合研究要求,按随机数字表法将患者分为对照组 31 例,试验组 34 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 1),有可比性。

表 1 两组 AECOPD 患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	血瘀兼痰 热证(例)	血瘀兼痰 湿证(例)
		男	女			
对照组	31	19	12	63.62 $\pm$ 6.87	21	10
试验组	34	23	11	64.43 $\pm$ 6.73	19	15

1.2 治疗方法:两组均给予西医常规治疗及对症处理。试验组加活血化瘀方药(川芎 12 g、赤芍 10 g、桃仁 10 g、红花 12 g、莪术 10 g 等),并根据兼痰热证、痰湿证的不同配伍清热化痰药物(全瓜蒌 10 g、姜半夏 6 g、川贝母 6 g、桑白皮 20 g、黄芩 10 g 等)或燥湿化痰药物(姜半夏 6 g、厚朴 6 g、橘红 6 g、薤白 10 g、茯苓 20 g 等),折合成中药免煎颗粒的剂量,其中活血化瘀方 54 g,兼痰热证 106 g,兼痰湿证 102 g,每日 1 剂,共 2 周;对照组加用安慰剂。药物和安慰剂均由江阴天江药业有限公司提供。

1.3 检测指标及方法:于治疗前后取外周血,检测血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 水平及血浆 ET-1、CGRP 水平。试剂由北京普尔伟业科技有限公司提供,采用放射免疫分析法,操作按照说明书进行。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计分析软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,若数据不服从正态分布做非参数检验,采用 Mann-

Whitney  $U$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 IL-8 的变化比较(表 2):AECOPD 患者血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 水平明显高于健康组(均  $P < 0.01$ )。两组 AECOPD 患者治疗后 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 水平均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );且试验组降低程度较对照组显著(均  $P < 0.05$ )。

表 2 健康组及 AECOPD 患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	ICAM-1( $\mu$ g/L)	IL-8( $\mu$ g/L)
健康组	50	0.88 $\pm$ 0.37	5.22 $\pm$ 0.79	0.44 $\pm$ 0.08
AECOPD 组	65	1.51 $\pm$ 0.60 <sup>a</sup>	6.74 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.59 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
对照组				
治疗前	31	1.45 $\pm$ 0.62	6.72 $\pm$ 1.43	0.59 $\pm$ 0.16
治疗后	31	1.11 $\pm$ 0.27 <sup>c</sup>	5.98 $\pm$ 1.43 <sup>c</sup>	0.43 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>
差值		0.35 $\pm$ 0.50	0.70 $\pm$ 0.84	0.10 $\pm$ 0.12
试验组				
治疗前	34	1.55 $\pm$ 1.29	6.89 $\pm$ 0.97	0.61 $\pm$ 0.11
治疗后	34	0.92 $\pm$ 0.56 <sup>c</sup>	5.53 $\pm$ 0.95 <sup>b</sup>	0.45 $\pm$ 0.16 <sup>c</sup>
差值		0.63 $\pm$ 0.52 <sup>d</sup>	1.32 $\pm$ 1.11 <sup>d</sup>	0.16 $\pm$ 0.15 <sup>d</sup>

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与本组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与对照组差值比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$

2.2 各组血浆 ET-1 和 CGRP 的变化比较(表 2):AECOPD 患者血浆 ET-1 水平明显高于健康组,CGRP 水平明显低于健康组(均  $P < 0.01$ )。两组 AECOPD 患者治疗后 ET-1 水平明显降低,CGRP 水平明显升高(均  $P < 0.01$ );且试验组指标变化程度较对照组显著(均  $P < 0.05$ )。

表 3 健康组及 AECOPD 患者治疗前后血浆 ET-1、CGRP 的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ET-1(ng/L)	CGRP(ng/L)
健康组	50	129.81 $\pm$ 33.60	115.60 $\pm$ 56.90
AECOPD 组	65	190.55 $\pm$ 74.26 <sup>a</sup>	79.31 $\pm$ 16.51 <sup>a</sup>
对照组			
治疗前	31	186.32 $\pm$ 81.56	76.29 $\pm$ 15.11
治疗后	31	164.77 $\pm$ 76.22 <sup>c</sup>	107.28 $\pm$ 49.31 <sup>c</sup>
差值		22.39 $\pm$ 61.47	31.02 $\pm$ 46.22
试验组			
治疗前	34	193.58 $\pm$ 61.29	81.55 $\pm$ 16.97
治疗后	34	140.16 $\pm$ 24.23 <sup>c</sup>	88.97 $\pm$ 16.53 <sup>c</sup>
差值		50.59 $\pm$ 49.66 <sup>d</sup>	11.25 $\pm$ 7.64 <sup>d</sup>

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与本组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组差值比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.05$

3 讨论

中医学认为 COPD 病程较长,反复发作,所以无论在急性发作期、慢性迁延期或缓解期,瘀血是 COPD 的重要病机之一。我们以往研究显示,血瘀证为 AECOPD 主要病机环节,并随着病期不同有所侧重<sup>[6]</sup>。针对急性加重期的基本病机,我们采用活血化瘀方药治疗 AECOPD 血瘀证患者,并根据兼痰热或痰湿而辨证加减治疗,取得了明显的临床疗效。

细胞因子 IL-8 是重要的白细胞趋化因子,主要吸引中性粒细胞,通过与中性粒细胞表面特异性受体结合,导致其趋化、变形,特别是急性加重期,细胞内游离  $Ca^{2+}$  一过性升高、脱颗粒释放,又能诱导气道上皮细胞 IL-8 基因表达,使 IL-8 进一步分泌,形成气道内的“炎性循环”<sup>[7]</sup>,造成组织损伤,引起气道壁增厚和管腔狭窄,导致气流阻塞。在许多肺部疾病中,IL-8 都表现为升高趋势,在 COPD 患者中 IL-8 水平升高更显著<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  能诱导炎症反应,增加气道中性粒细胞数目,促进中性粒细胞黏附而加强细胞外弹性蛋白溶解活性,在 COPD 的疾病发展中起重要作用<sup>[9]</sup>。AECOPD 患者机体受到各种诱因等刺激,激活肺泡巨噬细胞、单核细胞等释放 TNF- $\alpha$  增多, TNF- $\alpha$  是前炎症反应因子之一,作为一种主要的炎症介质、促炎因子,可激活中性粒细胞,刺激 IL-8 释放<sup>[10]</sup>。ICAM-1 是重要的黏附分子之一,在众多免疫反应中起着重要的作用,特别表现在抗原识别、呈递,淋巴细胞杀伤及聚集和靶向等方面。ICAM-1 可能在中性粒细胞由血循环向气道腔内游出以及 T 淋巴细胞在气道壁浸润中发挥重要作用,从而参与 COPD 气道炎症形成过程。

本研究资料显示, AECOPD 患者血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 IL-8 含量均明显高于健康体检者,表明其可能参与了 AECOPD 的炎症反应过程。两组 AECOPD 患者治疗 2 周后血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 IL-8 水平明显下降,以试验组下降明显,提示活血化瘀方药可明显下调血清 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 IL-8 水平,从而抑制炎症细胞趋化、浸润,抑制和减轻炎症反应。活血化瘀方药可能通过上述途径在 AECOPD 治疗中发挥作用。治疗后患者 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 水平仍高于健康组,表明患者急性期后炎症介质的水平仍呈升高趋势,慢性炎症持续存在可能为 COPD 呈缓慢进展的原因。

CGRP 在体内广泛分布,能够增强呼吸道的分泌和炎症反应,同时 CGRP 还可以介导慢性支气管炎的气道神经源性炎症<sup>[11]</sup>。ET-1 是一种生物活性多肽,主要由血管内皮细胞分泌,具有强烈、持久收缩血管、致支气管平滑肌痉挛的作用<sup>[12]</sup>。肺泡低氧、炎症等可使其大量释放过量的 ET-1,导致气管、支气管、肺血管强烈收缩,使气道和肺循环阻力增大;而 CGRP 等松弛平滑肌因子水平降低则加剧了这种作用,使机体的缩血管因素占优势。肺损伤患者血中 CGRP 含量明显降低, ET-1 与 CGRP 的这种平衡失调可能是患者病情加重的一个重要机制<sup>[13]</sup>。本

研究结果显示,与健康组相比, AECOPD 患者血浆 ET-1 水平升高, CGRP 水平下降。ET-1 可使血管平滑肌和支气管收缩,使疾病进一步加重;而 CGRP 可扩张平滑肌、降低肺动脉压,在机体调节上起重要作用。两组 AECOPD 患者治疗 2 周后血浆 ET-1 水平降低, CGRP 水平升高,以试验组变化明显,提示活血化瘀方药可明显抑制和下调血浆 ET-1 水平及提高 CGRP 水平,尽可能恢复收缩/舒张因子平衡,减轻呼吸道平滑肌收缩,抑制炎症反应,从而在 AECOPD 治疗中发挥作用。

综上所述, AECOPD 患者外周血中 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8、ET-1 水平增高, CGRP 水平降低,提示上述细胞因子参与了 AECOPD 的病理过程。活血化瘀方药阻抑 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、IL-8 等细胞因子的反应,调节 ET-1 与 CGRP 平衡,可能是其治疗 AECOPD 血症证患者的作用机制之一。

参考文献

- [1] 张旆,许楚宏,林德访. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征患者病程的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(7): 437-438.
- [2] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms. Eur Respir, 2003, 22(4): 672-688.
- [3] 陈宝文,曹洁. 白细胞介素-13 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  在慢性阻塞性肺疾病中的意义. 中国危重病急救医学, 2007, 19(9): 557.
- [4] 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(2007 年修订版). 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
- [5] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[EB/OL]. [2007-09-01]. www. goldcopd. com/Guidelineitem. asp? l1 = 2&l2 = 1&intId=1815.
- [6] 欧雪梅,董碧蓉. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期处理的循证证据. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 453-456.
- [7] 张彦红,徐军,钟南山. 前炎因子对气道上皮细胞核因子  $\kappa$ B 的激活及地塞米松的抑制作用. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(5): 296-299.
- [8] 李卫青,柯新桥,孙幼松,等. 固本防喘胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗作用的研究. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(2): 76-79.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006). 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- [10] 张念志,周宝银,张一萌,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型制备及参七虫草胶囊对肺组织超微结构的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(6): 323-326.
- [11] 林允信,王育敏,王月华. 肺心病患者血浆内皮素-1 和降钙素基因相关肽的水平. 第四军医大学学报, 2000, 21(6): 666.
- [12] 张国梁,李明. 中西医结合治疗对老年肺心病急性发作期患者血浆内皮素和心钠素含量的影响. 中国中西医结合急救杂志, 1996, 3(10): 450-451.
- [13] 王万铁,徐正补,吴成云,等. 左旋精氨酸对实验性肺缺血/再灌注损伤中内皮素和降钙素基因相关肽的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(6): 373-374.

(收稿日期: 2010-02-05)

(本文编辑: 李银平)