

止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺证)患者T细胞17/调节性T细胞平衡的调节作用[△]

热依汗古丽·阿肯^{1*}, 阿仙古丽·吐拉洪²(1. 新疆医科大学第八附属医院呼吸与危重症医学科, 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆医科大学第八附属医院急诊科, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R932;R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0407-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.005

摘要 目的:探讨止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺证)患者T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg细胞)平衡的调节作用。方法:选取2018年6月至2020年6月该院收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺证)患者100例,采用随机信封法分为对照组和观察组,每组50例。两组患者均给予常规治疗,在此基础上对照组患者雾化吸入噻托溴铵吸入粉雾剂,1次18 μg,1日1次。观察组患者在对照组的基础上肌内注射止喘灵注射液2 mL,1日2次。两组患者的治疗时间为14 d。对两组患者的临床疗效、中医症状积分、肺功能、Th17/Treg细胞相关因子变化、圣乔治量表评分和不良反应发生情况进行比较。结果:观察组患者的总有效率为96.00%(48/50),与对照组(84.00%,42/50)比较显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者8项中医症状积分与对照组比较显著降低,第1秒用力呼气容积占预计值百分比与对照组比较显著升高,第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比与对照组比较显著降低,血清IL-10水平、Th17/Treg细胞比值与对照组比较显著升高,血清IL-17水平与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者圣乔治量表各维度(症状、活动和影响)评分与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为6.00%(3/50)、4.00%(2/50),差异无统计学意义($\chi^2=0.21, P=0.65$)。结论:止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰浊阻肺证)患者的效果显著,能明显改善其临床症状及肺功能,纠正Th17/Treg细胞的免疫失衡,提高生活质量。

关键词 止喘灵注射液;噻托溴铵吸入粉雾剂;慢性阻塞性肺疾病;T细胞17/调节性T细胞

Regulating Effects of Zhichuanling Injection Combined with Tiotropium Bromide Powder for Inhalation on T cell 17 and Regulatory T cells Balance in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(Phlegm Obstructing Lung Syndrome)[△]

REIHANGULI Aken¹, ASHANGULI Tulahun²(1. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China; 2. Dept. of Emergency, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the regulating effects of Zhichuanling injection combined with tiotropium bromide powder for inhalation on T cell 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg) balance in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) (phlegm obstructing lung syndrome). **METHODS:** A total of 100 patients with AECOPD (phlegm obstructing lung syndrome) admitted into this hospital from Jun. 2018 to Jun. 2020 were divided into the control group and the observation group via the random envelope method, with 50 cases in each group. Both groups were given conventional treatment, on that basis, the control group was given tiotropium bromide powder for inhalation, 18 μg/ times for once a day. The observation group was given intramuscular injection of 2 mL Zhichuanling injection for twice a day on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy, TCM symptom integral, pulmonary function, changes of Th17/Treg related factors, St. George's respiratory questionnaire and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of treatment group was 96.00% (48/50), significantly higher than 84.00%

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81660885)

* 主治医师。研究方向:呼吸科。E-mail: rayhangul1113@163.com

(42/50) of control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, totally 8 items of TCM symptom integral in the observation group were significantly low than those of the control group, the percentage of forced expiratory volume in 1s accounted for the expected value was significantly higher in the observation group than the control group, the percentage of forced expiratory volume in 1s accounted for the forced vital capacity was significantly lower in the observation group than the control group, the serum IL-10 level and Th17/Treg ratio were significantly higher in the observation group than the control group, and the serum IL-17 level was significantly lower in the observation group than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the scores of all dimensions (symptoms, activities, influences) of St. George's respiratory questionnaire in the observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidences of adverse drug reactions of control group and observation group were respectively 6.00% (3/50) and 4.00% (2/50), the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.21, P = 0.65$). CONCLUSIONS: The efficacy of Zhichuanling injection combined with tiotropium bromide powder for inhalation in the treatment of AECOPD (phlegm obstructing lung syndrome) is remarkable, which can obviously improve the clinical symptoms and pulmonary function of patients, correct the immune imbalance of Th17/Treg and promote quality of life.

KEYWORDS Zhichuanling injection; Tiotropium bromide powder for inhalation; Chronic obstructive pulmonary disease; T cell 17/regulatory T cells

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的特征为肺气肿、小型气道疾病和支气管炎,与肺动脉高压有关。急性损伤导致慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重,其中典型的病因包括感染、病毒、细菌及环境^[1]。目前,临床通常采用抗感染、祛痰和支气管扩张等手段治疗COPD,但长期服用相关西药会出现不良反应及耐药性,从而降低患者治疗依从性,不利于后期治疗。该病属于中医“肺胀”“痰饮”等范畴,痰浊阻肺证为其常见辨证分型,宜采用化痰祛浊、止咳平喘的治法^[2]。中医药具有不良反应小、安全性高、无依赖性和疗效显著等优势,近年来被逐渐应用于COPD的临床治疗^[3]。止喘灵注射液具有宣肺平喘、祛痰止咳的功效,主要用于治疗喘息性支气管、支气管哮喘等病症。目前,已有研究结果证实止喘灵注射液治疗COPD的疗效^[4]。但较少研究探讨其具体作用机制。本研究旨在探讨止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂对AECOPD患者辅助性T细胞(Th17)/调节性T细胞(Treg细胞)平衡的调节作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年6月至2020年6月我院收治的AECOPD患者100例。西医诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[5];中医诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》中的痰浊阻肺证^[6]。纳入标准:符合上述诊断标准;急性加重期;年龄50~80岁;自愿参与本研究,且签订知情同意书。排除标准:合并免疫系统疾病及肝肾功能严重受损者;对本研究涉及药物过敏者;合并呼吸衰竭者;妊娠期或哺乳期妇女。本研究经我院医学伦理委员会批准[审批号为(2018)伦申033]。采用随机信封法分为对照组和观察组,每组50例。对照组患者年龄50~79岁,平均(62.5±4.8)岁;男性29例,女性21例;病程5~18年,平均(10.4±5.5)年;有吸烟史者14例。观察组患者年龄51~80岁,平均(63.2±4.6)岁;男

性27例,女性23例;病程7~20年,平均(10.8±5.3)年;有吸烟史者16例。两组患者的一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

对照组患者给予噻托溴铵吸入粉雾剂(带吸入装置)(规格:18 μg),1次18 μg,1日1次。观察组患者在此基础上肌肉注射止喘灵注射液(规格:每支装2 mL),1次2 mL,1日2次。两组患者的治疗时间为14 d。

1.3 观察指标

(1)中医症状积分:中医症状包括喘息、咳嗽、咳痰、气短、纳呆、腹胀、便溏和自汗共8项,分为4个等级,即无、轻、中及重,分别计为0、1、3及5分。(2)肺功能指标:分别于治疗前及治疗14 d结束次日测定第1秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$)和第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC),在入组前后需分别测定3次,所得到的数据均值为最终结果。(3)实验室指标:分别于治疗前及治疗14 d结束次日早晨抽取空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素17(IL-17)水平,以流式细胞仪检测Th17/Treg细胞比值。(4)圣乔治量表:分别于治疗前及治疗14 d结束次日进行圣乔治量表评估,该量表信度系数为0.945,改问卷包括3个功能区(症状、活动及影响),3个功能区得分为0~100分,得分越低表示生活质量越好^[7]。(5)不良反应发生情况:治疗期间患者出现恶心、呕吐及头晕症状,且与药物有关,即可判定为药品不良反应。

1.4 疗效评定标准

治疗14 d结束次日进行疗效评估,临床控制:临床症状完全消失,治疗后中医症状积降低 $\geq 95\%$;显效:临床症状明显改善,治疗后中医症状积降低 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$;好转:临床症状有所好转,治疗后中医症状积降低 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$;无效:临床症状无改善或恶化,治疗后中医症状积降低 $< 30\%$ ^[8]。总有效率=临床控制率+显效率+好转率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,临床疗效、不良反应等计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验;中医症状积分等计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 96.00%(48/50),与对照组(84.00%,42/50)比较明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 2 两组患者治疗前后中医症状积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of TCM symptom integral between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	时间	中医症状积分							
		咳嗽	咳痰	喘息	气短	自汗	纳呆	腹胀	便溏
观察组($n=50$)	治疗前	3.62±0.27	3.50±0.31	3.82±0.36	3.46±0.32	3.28±0.29	3.49±0.32	3.72±0.35	3.31±0.24
	治疗后	2.02±0.19 [△]	2.12±0.24 [△]	2.18±0.27 [△]	2.06±0.23 [△]	2.10±0.21 [△]	2.14±0.28 [△]	1.82±0.17 [△]	2.05±0.18 [△]
对照组($n=50$)	治疗前	3.58±0.25	3.53±0.32	3.79±0.35	3.51±0.33	3.32±0.28	3.53±0.30	3.75±0.37	3.35±0.26
	治疗后	3.06±0.21 [*]	2.97±0.24 [*]	3.14±0.28 [*]	2.85±0.27 [*]	2.84±0.25 [*]	2.97±0.26 [*]	2.84±0.26 [*]	2.84±0.22 [*]

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$;与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. the control group, [△] $P<0.05$; vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗后,观察组患者 FEV₁% 与对照组比较显著升高,FEV₁/FVC 与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of pulmonary function indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FEV ₁ %/%	(FEV ₁ /FVC)/%
		观察组($n=50$)	治疗前
	治疗后	2.21±0.56 [△]	71.20±3.56 [△]
对照组($n=50$)	治疗前	1.67±0.68	75.52±4.85
	治疗后	1.86±0.87 [*]	73.65±4.18 [*]

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$;与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. the control group, [△] $P<0.05$; vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后 Th17/Treg 细胞相关因子及其比值比较

治疗后,观察组患者血清 IL-10 水平、Th17/Treg 细胞比值与对照组比较显著升高,血清 IL-17 水平与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 Th17/Treg 细胞相关因子及其比值比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of Th17/Treg-related factors and their ratios between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-10/(ng/mL)	IL-17/(ng/mL)	Th17/Treg 细胞
		观察组($n=50$)	治疗前	58.82±10.37
	治疗后	82.37±13.31 [△]	24.83±3.76 [△]	32.18±2.72 [△]
对照组($n=50$)	治疗前	58.94±10.42	33.85±4.52	24.73±3.15
	治疗后	70.34±10.05 [*]	29.35±4.06 [*]	27.86±2.92 [*]

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$;与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. the control group, [△] $P<0.05$; vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后圣乔治量表评分比较

治疗后,观察组患者圣乔治量表各维度(症状、活动和影

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups[cases (%)]

组别	临床控制	显效	好转	无效	总有效
观察组($n=50$)	23 (46.00)	19 (38.00)	6 (12.00)	2 (4.00)	48 (96.00)
对照组($n=50$)	15 (30.00)	17 (34.00)	10 (20.00)	8 (16.00)	42 (84.00)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. the control group, [△] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

治疗后,观察组患者 8 项中医症状积分与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

响)评分与对照组比较显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后圣乔治量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 5 Comparison of St. George's respiratory questionnaire score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	时间	圣乔治量表评分		
		症状	活动	影响
观察组($n=50$)	治疗前	62.58±12.65	43.85±12.81	68.86±15.57
	治疗后	45.78±14.57 [△]	30.53±13.82 [△]	47.34±10.51 [△]
对照组($n=50$)	治疗前	62.55±12.63	43.89±12.92	69.12±16.19
	治疗后	53.78±13.15 [*]	36.28±13.27 [*]	54.32±11.35 [*]

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$;与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. the control group, [△] $P<0.05$; vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组患者发生呕吐 1 例,头晕 2 例,不良反应发生率为 6.00%;观察组患者发生恶心 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 4.00%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.21, P=0.65$)。

3 讨论

AECOPD 多见痰浊阻肺证,其病机为痰浊内停,导致肺失宣发肃降,属于本虚标实之证,本虚在于肺脾气虚,标实在于痰浊内停,且虚实夹杂。肺虚则津液失布,痰阻气道,肃降无权,卫气不固,则易遭外邪内侵,肺失其宣发肃降则喘;肺病日久致脾气虚弱,肺脾俱虚,痰浊内停,每因情志不畅、体虚劳倦、外邪侵袭或饮食不节致本病发作,痰瘀互结,壅塞气道,宣肃失常,则咳喘加重,故治疗应注重降气祛痰,止咳平喘。止喘灵注射液为中药制剂,方中麻黄具有发汗解表、宣肺平喘和利水消肿之功效;洋金花性温,功效为镇痛解痉、止咳平喘;杏仁降气止咳、祛痰平喘;连翘清热解毒、消肿散结。现代药理学研究结果

表明,麻黄碱可明显松弛支气管平滑肌,还能改善小气道阻塞^[9];洋金花生物碱可对支气管平滑肌痉挛发挥解痉作用^[10];苦杏仁的有效成分苦杏仁苷能抑制支气管平滑肌细胞的增殖^[11]。噻托溴铵具有较长的作用时间,弥补了第1代抗胆碱药需要频繁服药的局限。相关研究结果表明,与安慰剂相比,每日服用1次噻托溴铵可以改善支气管扩张、呼吸困难评分和健康状况评分,并减少AECOPD恶化和住院。本研究中,观察组患者的总有效率(96.00%)与对照组(84.00%)比较显著升高,观察组患者治疗后中医症状积分与对照组比较显著降低,提示止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂治疗AECOPD的效果显著,能明显改善患者临床症状。肺功能是反应AECOPD患者通气功能及气道受限程度的重要指标,一般表现为FEV₁%、FEV₁/FVC等指标异常。本研究中,观察组患者治疗后的FEV₁%与对照组比较显著升高,FEV₁/FVC与对照组比较显著降低,与孙志芬等^[12]的研究结果相似,提示止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂能明显改善AECOPD患者的肺功能。

T淋巴细胞参与AECOPD的炎症过程,尤其是辅助T细胞在该过程中发挥了重要作用^[13-14]。Th17是辅助T细胞亚群,具有强大的促炎能力^[15]。Th17亚群与Treg细胞密切相关,Treg细胞表面表达CD4和CD25,并通过特征性转录因子FOXP3的核表达来识别^[16]。Treg细胞通过直接接触和分泌抗炎细胞因子(主要是转化生长因子 β 和IL-10),在维持外周免疫耐受中发挥重要作用。相关研究结果发现,COPD患者气道中持续存在的炎症可能与Treg细胞或Th17反应异常有关。Zhang等^[17]发现,AECOPD患者外周血Th17/Treg细胞比例与健康者比较明显降低。因此,本研究通过观察AECOPD患者治疗前后Th17/Treg细胞相关因子表达及其比值的变化以探究止喘灵注射液改善AECOPD病情的机制,结果发现,观察组患者治疗后血清IL-10水平及Th17/Treg细胞比值与对照组比较显著升高,血清IL-17水平与对照组比较显著降低,提示喘灵注射液能明显纠正AECOPD患者Th17/Treg细胞的免疫失衡。

本研究中采用圣乔治量表评估AECOPD患者的生活质量,该问卷最早由Jones等4位学者于1991年设计并用于评价慢性气流受限性疾病对生活质量的影 响。陈浩等^[18]的研究结果显示,AECOPD患者中FEV₁与圣乔治量表各维度得分及总分呈负相关,在急性加重期与稳定期患者中随着临床症状的改善,圣乔治量表各维度得分及总分均降低。本研究中,观察组患者治疗后的圣乔治量表各维度评分与对照组比较显著降低,提示喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂能明显改善AECOPD患者的生活质量。此外,本研究观察了治疗期间两组患者的不良反应发生情况,发现两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),提示两者联合治疗安全可靠。

综上所述,止喘灵注射液联合噻托溴铵吸入粉雾剂治疗AECOPD的效果显著,能明显改善患者的临床症状及肺功能,

纠正Th17/Treg细胞的免疫失衡,提高生活质量。

参考文献

- [1] 高恒兴,温中梅,袁海波,等.慢性阻塞性肺病发病机制研究的最新进展[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5668-5670.
- [2] 陈云坤,王玮,王杰,等.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J].中国中医急症,2020,29(6):1125-1128.
- [3] 陈振翼,方邦江,闫诏,等.宽胸理肺汤对痰浊壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子的影响:一项多中心前瞻性研究[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(3):310-313.
- [4] 张利云,刘利利,王伟.止喘灵注射液雾化治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].世界中医药,2017,12(7):1562-1565.
- [5] 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(2013年修订版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):67-79,80.
- [6] 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.
- [7] 郑晓璐,童银红,徐佩红.中医情志护理对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者生活质量的影响[J].新中医,2019,51(8):288-290.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:26-353.
- [9] 刘志刚,柴程芝.基于药性结合药理学的麻黄药证研究[J].中国中药杂志,2019,44(18):3883-3889.
- [10] 井佳楠,吕邵娃,王秋红,等.洋金花化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2016,47(19):3513-3521.
- [11] 赵玉升,胡杰,吴佳妹,等.苦杏仁炮制方法及药理作用研究进展[J].中医药导报,2021,27(3):175-180.
- [12] 孙志芬,曲桂红,张媚霞,等.阿奇霉素联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].中国药师,2016,19(7):1311-1313.
- [13] 任振军,华玮,居培红,等.百令胶囊对COPD患者T淋巴细胞亚群及炎症因子的影响[J].海南医学,2020,31(7):832-834.
- [14] 陈博,蒋永亮,胡瑞成,等.调节性T细胞在COPD的免疫机制研究进展[J].国际呼吸杂志,2017,37(9):711-716.
- [15] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
- [16] DING M, BRENGDAHL J, LINDQVIST M, et al. A phenotypic screening approach using human Treg cells identified regulators of forkhead box p3 expression [J]. ACS Chem Biol, 2019, 14(3): 543-553.
- [17] ZHANG F, LI M Y, LAN Y T, et al. Imbalance of Th17/Tregs in rats with smoke inhalation-induced acute lung injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21348.
- [18] 陈浩,王莹.圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值[J].安徽医学,2014,35(8):1052-1054.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2022-01-05)