

# 百令胶囊对中重度慢性阻塞性肺病患者肺功能、气道炎症以及氧化应激的影响

杜 强<sup>1</sup>, 崔 进<sup>1</sup>, 蔡健康<sup>1</sup>, 朱成华<sup>1</sup>, 黄 茂<sup>2</sup>, 查王健<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第二附属医院呼吸科, 江苏 南京 210011; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院呼吸科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 评价百令胶囊对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能、气道炎症以及氧化应激的影响。方法: 60 例中重度 COPD 患者随机分成对照组和治疗组, 每组 30 例。对照组常规使用布地奈德/福莫特罗复方干粉吸入剂(信必可都保)吸入, 治疗组使用信必可都保吸入联合百令胶囊口服, 在治疗前和治疗后第 24 周分别进行肺功能检查、诱导痰中炎性细胞分类检测以及血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和总抗氧化能力(TAOC)的检测。结果: 对照组和治疗组治疗后第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>% )以及 FEV<sub>1</sub>占用力肺活量百分比(FEV<sub>1</sub>/FVC%)均显著改善( $P < 0.001$ ), 且治疗组疗效优于对照组( $P < 0.05$ ); 两组治疗后诱导痰中性粒细胞比例下降, 巨噬细胞比例升高, 与治疗前相比有统计学意义( $P < 0.001$ ), 且治疗组疗效优于对照组( $P < 0.001$ ); 对照组和治疗组治疗后血清 SOD 和 TAOC 升高、MDA 下降, 与治疗前相比有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且治疗组疗效优于对照组( $P < 0.001$ )。结论: 百令胶囊可改善 COPD 患者肺功能, 减轻气道炎症反应, 抑制机体氧化应激。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 信必可都保; 百令胶囊; 氧化应激

**[中图分类号]** R563

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)01-058-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150112

## Effects of Bailing capsule on pulmonary function, airway inflammation and oxidative stress in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease

Du Qiang<sup>1</sup>, Cui Jin<sup>1</sup>, Cai Jiankang<sup>1</sup>, Zhu Chenghua<sup>1</sup>, Huang Mao<sup>2</sup>, Zha Wangjian<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effects of bailing capsule on pulmonary function, airway inflammation and oxidative stress in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Sixty patients with moderate to severe COPD were randomly divided into two groups: the control group and the treatment group. Every group contained 30 patients. The control group was treated with symbicort turbuhaler, and the treatment group was treated with symbicort turbuhaler plus bailing capsule. The pulmonary function and the inflammatory cells classification in induced sputum were measured before and after treatment (24 weeks). Serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAOC) in serum were detected in the two groups. **Results:** Forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>% and FEV<sub>1</sub>/forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>/FVC%) were significantly improved after treatment in the control group and the treatment group compared to pretreatment (all  $P < 0.001$ ), and all were better in the treatment group than that of the control group (all  $P < 0.05$ ); The percentage of neutrophils was decreased and the percentage of macrophages was increased in induced sputum after treatment in both groups compared with pretreatment (all  $P < 0.001$ ), and the changes are more significant in the treatment group compared to the control group (all  $P < 0.001$ ); The levels of SOD and TAOC were enhanced, and level of MDA was reduced after treatment in the control group and treatment group compared to pretreatment (all  $P < 0.05$ ), and the changes are more remarkable in the treatment group compared to the control group (all  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Bailing capsule could improve pulmonary function, reduce airway inflammation and inhibit oxidative stress in COPD patients.

**[Key words]** COPD; symbicort turbuhaler; Bailing capsule; oxidative stress

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(01):058-061]

**[基金项目]** 江苏省卫生厅面上科研项目(H201205)

\*通信作者: (Corresponding author), E-mail: dr.ken@126.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种慢性气道炎症性疾病,氧化应激是其重要的发病机制之一<sup>[1]</sup>。COPD 患者机体存在氧化/抗氧化系统失衡,加重气道非特异炎症反应,导致患者病情的进展<sup>[2]</sup>。本实验观察了百令胶囊对 COPD 患者肺功能、气道炎症以及氧化应激的影响,探讨百令胶囊治疗 COPD 的临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2011 年 1 月~2013 年 12 月在南京医科大学第二附属医院呼吸科门诊的中重度 COPD 稳定期患者 80 例,失访 20 例,共 60 例完成了整个研究。诊断标准参照 2013 年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(2013 年修订版)<sup>[3]</sup>。所有 COPD 患者吸入支气管舒张剂沙丁胺醇 200  $\mu\text{g}$ , 30 min 后行肺功能检查,肺功能满足  $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ ,  $\text{FEV}_1$  占预计值百分比( $\text{FEV}_1\%$ ) $< 50\%$ ,且支气管舒张试验阴性。随机分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组:男 18 例,女 12 例;年龄 53~77 岁,平均(64.5  $\pm$  5.9)岁;病程 8~25 年,平均(14.9  $\pm$  4.2)年;对照组:男 20 例,女 10 例;年龄 51~75 岁,平均(64.7  $\pm$  5.6)岁;病程 7~23 年,平均(13.8  $\pm$  4.0)年。两组间性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。排除标准:自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病、糖尿病、急性肺部感染、活动性结核、肿瘤、严重心脑血管疾病、严重肝肾疾病。

### 1.2 方法

对照组给予信必可都保吸入(布地奈德/福莫特罗复方干粉吸入剂,160  $\mu\text{g}$ /4.5  $\mu\text{g}$ /吸),1 吸/次,2 次/d,疗程 24 周;治疗组给予信必可都保吸入联合百令胶囊口服(杭州中美华东制药有限公司),每次 5 片,每天 3 次,疗程 24 周。两组患者同时予常规健康教育,主要是劝导患者戒烟,脱离污染环境。急性加重期可以短期使用抗生素、茶碱类药物、抗胆碱能药物以及全身使用糖皮质激素。

#### 1.2.1 肺功能检测

采用德国 JAEGER 肺功能仪测定肺通气功能。包括第 1 秒用力呼气容积( $\text{FEV}_1$ )、 $\text{FEV}_1\%$ 以及  $\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$ 。在每天上午的相同时间段进行。每次测量时吸入沙丁胺醇 200  $\mu\text{g}$ , 30 min 后进行肺功能检查。

#### 1.2.2 痰液的收集和处理

诱导痰液的收集与处理参照既往文献<sup>[4-5]</sup>,使用

3%高渗生理盐水雾化吸入 30 min,在诱导痰之前吸入短效  $\beta_2$  受体激动剂沙丁胺醇 200  $\mu\text{g}$ 。在诱导痰的操作过程中注意监测肺通气功能( $\text{FEV}_1$ 、 $\text{FEV}_1\%$ )的变化。诱导后收集的痰液在 2 h 内处理,将 1 倍体积的诱导痰液与 4 倍体积的 0.1%二硫苏糖醇(DTT)混匀后在 37 $^\circ\text{C}$ 条件下孵育 15 min。给予痰液过滤、离心、重悬、涂片以及瑞氏染色,观察诱导痰中炎性细胞的分类及比例。

#### 1.2.3 血清氧化应激指标检测

全部患者治疗前后清晨空腹抽取静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,置-80 $^\circ\text{C}$ 低温冰箱检测氧化应激指标。超氧化物歧化酶(SOD)测定使用黄嘌呤氧化法,丙二醛(MDA)测定使用硫代巴比妥比色法,总抗氧化能力(TAOC)测定使用化学比色法,以上试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按说明书进行检测。

### 1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS12.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组内均数比较采用配对  $t$  检验,组间均数比较采用独立样本  $t$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后肺功能比较

两组治疗前  $\text{FEV}_1$ 、 $\text{FEV}_1$  预计值 (%)、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  差异均无统计学意义;治疗后两组患者  $\text{FEV}_1$ 、 $\text{FEV}_1$  预计值(%)和  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  均升高,与治疗前相比差异有统计学意义(图 1);治疗组治疗后  $\text{FEV}_1$ 、 $\text{FEV}_1$  预计值和  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  均高于对照组(均  $P < 0.001$ )。

### 2.2 两组患者治疗前后诱导痰中炎性细胞比例比较

两组治疗前炎性细胞分类差异无统计学意义;治疗后两组患者诱导痰中中性粒细胞比例均下降,巨噬细胞比例均升高,有统计学意义(图 2);治疗组治疗后诱导痰中中性粒细胞比例低于对照组,巨噬细胞比例高于对照组( $P < 0.001$ )。

### 2.3 两组患者治疗前后血清 SOD、MDA 比较

两组治疗前血清 SOD、MDA 和 TAOC 差异无统计学意义;治疗后两组患者血清 SOD 和 TAOC 均升高,MDA 均下降,有统计学意义(图 3);治疗组治疗后血清 SOD、TAOC 高于对照组 MDA 低于对照组( $P < 0.001$ )。

## 3 讨论

COPD 是一种常见的慢性气道炎症性疾病,我国约有 4 000 万以上的 COPD 患者。在 COPD 的发

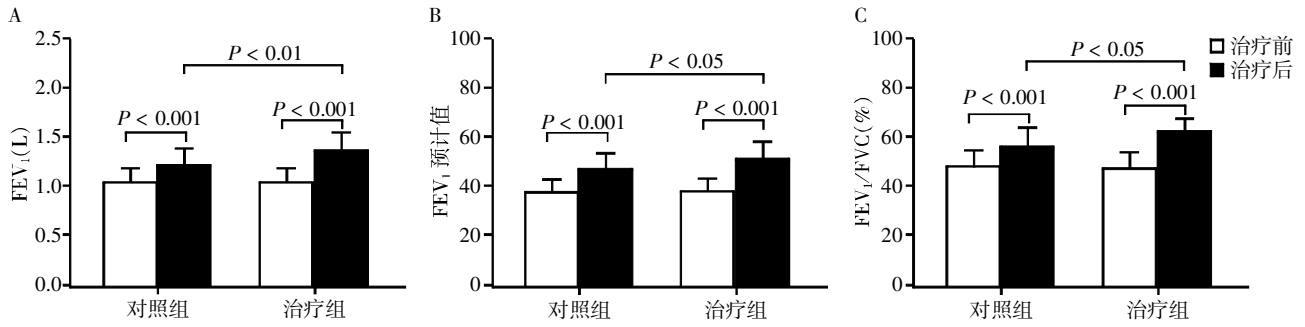


图 1 两组患者治疗前后肺功能比较

Figure 1 Comparison of lung function in the two groups before and after treatment

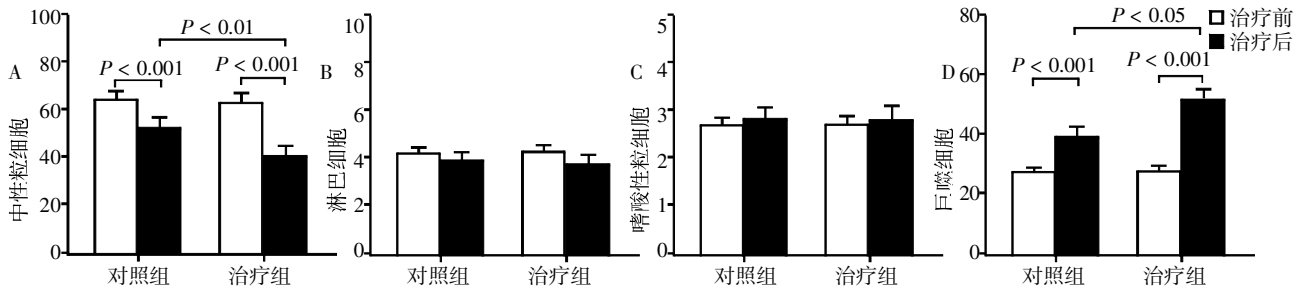


图 2 两组治疗前后诱导痰中炎性细胞比例比较

Figure 2 Comparison of inflammatory cell ratios in induced sputum in the two groups before and after treatment

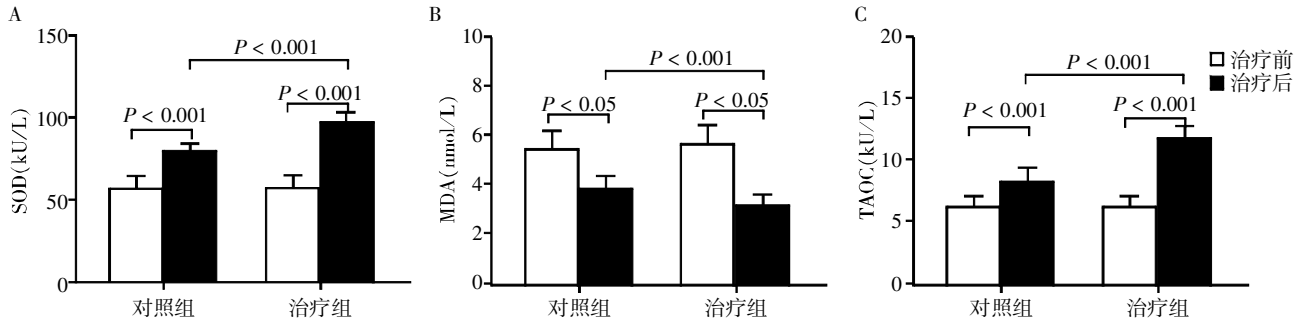


图 3 两组治疗前后血清氧化应激指标比较

Figure 3 Comparison of serum levels of oxidative stress indicators in the two groups before and after treatment

病机制中，过度氧化应激造成的氧化/抗氧化系统失衡是导致其病情进展的重要因素之一。内源因素(如中性粒细胞等促炎细胞的呼吸爆发)和外源因素(如污染、吸烟等)都可使 COPD 患者的氧化负荷增加。氧化应激能够激活机体的转录因子如核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和激活蛋白-1 等,使致炎因子的表达进一步上调,进而加重 COPD 患者肺部的炎症反应。因此,拮抗机体的氧化应激对于 COPD 机体具有重要的保护作用。信必可都保是治疗 COPD 的常用药物,主要用于肺功能在 III~IV 级的患者<sup>[3]</sup>。信必可都保吸入能够有效地改善 COPD 患者的肺功能,延缓肺功能的下降,减轻急性加重。然而部分 COPD,尤其是中重度 COPD 患者,尽管规律性使用信必可都保吸入,病情仍然得不到有效控制,因此,

寻求新的补充或替代药物治疗 COPD 具有重要意义。

百令胶囊主要成分为发酵虫草菌粉。虫草具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种药理学特性<sup>[6-8]</sup>,已广泛用于临床多种疾病的治疗。国内有学者使用百令胶囊治疗 COPD 患者能够改善患者肺功能与活动耐量<sup>[9]</sup>。然而百令胶囊能否抑制 COPD 患者的气道炎症尚不清楚。有研究表明虫草能够抑制肺上皮细胞、巨噬细胞的 NF- $\kappa$ B 途径发挥抗炎作用<sup>[6-7]</sup>。在本研究中,单独使用信必可都保吸入能够有效地抑制 COPD 患者诱导痰中中性粒细胞比例,升高巨噬细胞比例,而在联合使用百令胶囊和信必可都保治疗后这种抗炎作用更加明显,百令胶囊抑制 COPD 患者气道炎症是否与抑制 NF- $\kappa$ B 途径有关值得进一步探讨。

多项研究亦表明长期使用抗氧化剂可以提高 COPD 患者肺功能,延缓其下降,改善生活质量,减少 COPD 急性加重的次数<sup>[10-11]</sup>。SOD、MDA 和 TAOC 是 COPD 氧化应激的重要指标。MDA 是脂质过氧化物氧化最终产物之一,由不饱和脂肪酸分解而来,其含量的高低反映患者体内自由基氧化损伤的程度,SOD 是唯一具有抗超氧化物自由基活性的蛋白酶超家族成员之一,是维持体内氧化/抗氧化平衡重要的抗氧化酶。研究表明 COPD 患者血浆 MDA 水平升高,SOD 水平降低,而 TAOC 水平降低,其中血浆 MDA 水平与 FEV<sub>1</sub> 密切相关<sup>[12-14]</sup>。在本研究中,百令胶囊联合信必可都保吸入治疗能够进一步降低 COPD 患者血清中 MDA 水平,上调 SOD 和 TAOC 水平,提示百令胶囊具有重要的抗氧化作用。经百令胶囊治疗后 COPD 患者肺功能对支气管舒张剂的反应性明显好转,其肺功能改善可能与气道氧化应激得到进一步抑制有关。此外,该药在长达 24 周的使用过程中,未产生明显的不良反应。

综上所述,百令胶囊联合信必可都保治疗中、重度 COPD 患者,能够显著抑制气道炎症与氧化应激,改善肺功能,取得了比单用信必可都保更加明显的疗效。

#### [参考文献]

- [1] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273
- [2] Drost EM, Skwarski KM, Saulea J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD [J]. *Thorax*, 2005, 60(4): 293-300
- [3] 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[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264
- [4] Wang F, He B. CCR1 and CCR5 expression on inflammatory cells is related to cigarette smoking and chronic obstructive pulmonary disease severity [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(23): 4277-4282
- [5] Costa C, Rufino R, Traves SL, et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD [J]. *Chest*, 2008, 133(1): 26-33
- [6] Kim HG, Shrestha B, Lim SY, et al. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by the suppression of NF-kappaB through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 545(2-3): 192-199
- [7] Singh M, Tulsawani R, Koganti P, et al. Cordyceps sinensis increases hypoxia tolerance by inducing heme oxygenase-1 and metallothionein via Nrf2 activation in human lung epithelial cells [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 569206
- [8] Wang SH, Yang WB, Liu YC, et al. A potent sphingomyelinase inhibitor from Cordyceps mycelia contributes its cytoprotective effect against oxidative stress in macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 471-469
- [9] 金晨慈, 蒋欢欢, 蒋龙翔. 舒利迭联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的对比研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2010, 34(4): 515-516
- [10] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 187-194
- [11] De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2013, 8: 569-579
- [12] Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(8): 1104-1109
- [13] Arja C, Surapaneni KM, Raya P, et al. Oxidative stress and antioxidant enzyme activity in South Indian male smokers with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2013, 18(7): 1069-1075
- [14] Gencer M, Aksoy N, Dagli EC, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25(1): 8-13

[收稿日期] 2014-05-23