

通塞颗粒对 29 例老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 T 淋巴细胞凋亡基因表达的影响

李建生¹ 李素云¹ 程先宽¹ 马利军² 李成海² 吴纪珍² 张卫华¹

摘要 目的:探讨老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期 T 淋巴细胞凋亡基因(Fas/Apo-1)表达和细胞因子的变化意义及通塞颗粒对其影响。方法:56 例 COPD 急性加重期患者分为治疗组和对照组。治疗组在对照组治疗(西医综合治疗)的基础上,口服中药通塞颗粒。检测 COPD 治疗前后和 20 例健康老年人血清 Fas/Apo-1、白介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。结果:COPD 急性加重期患者血清 Fas/Apo-1、IL-1 β 和 TNF- α 均明显高于健康老年人($P < 0.01$);治疗后,治疗组和对照组 Fas/Apo-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平均明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),治疗组降低较对照组显著($P < 0.01$)。结论:细胞凋亡和细胞因子分子的变化参与老年 COPD 急性加重期病理过程,中药通塞颗粒降低 Fas/Apo-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平可能是该方治疗老年 COPD 的主要机制之一。

关键词 肺疾病,阻塞性/中医药疗法 细胞凋亡/药物作用
④通塞颗粒剂

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是老年人常见病,其发病率、致残率、死亡率较高,严重影响老年人的生活质量。COPD 患者反复的急性加重是肺功能持续下降的主要原因,细胞凋亡和细胞因子参与 COPD 的发生发展^[1~3]。细胞凋亡与细胞因子之间有密切的关系。临床证实,中药通塞颗粒治疗 COPD 急性加重期疗效显著,本研究进一步观察该药对细胞凋亡和细胞因子的影响,以探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料:20 名健康老年人为参加河南中医学院第一附属医院的体检者,X 线胸透、B 超、心电图、血尿便常规及血生化各项检查均正常,并排除 1 个月内有感染性疾病者。其中男性 12 例,女性 8 例,年龄 60~73 岁,平均 68.8 ± 3.32 岁。符合中华医学会老年医学对健康老年人标准的建议^[4]。60 例 COPD 急性加重期患者来自 2001 年 1~10 月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的呼吸内科住院病例,根据患者年龄、病程、病情程度分层随机分

为两组,每组各 30 例。剔除资料不全、未按规定服药等 4 例,符合研究要求的共 56 例,其中男性 41 例,女性 15 例,年龄 60~73 (71.16 ± 5.89) 岁,病程 6~34 (18.90 ± 3.90) 年;治疗组 29 例,男性 21 例,女性 8 例,年龄 61~74 (71.66 ± 4.75) 岁,病程 18.38 ± 1.05 年;对照组 27 例,男性 20 例,女性 7 例,年龄 60~72 (70.63 ± 6.96) 岁,病程 19.41 ± 6.61 年。病情轻度 9 例,治疗组 5 例,对照组 4 例;中度 36 例,治疗组、对照组各 18 例;重度 11 例,治疗组 6 例,对照组 5 例。

1.2 病例选择标准:COPD 急性加重期,中医辨证符合痰(热)瘀阻肺证者。COPD 的西医诊断标准:参照中华医学会呼吸系病学会(CSRD)1997 年制定的《慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)》中的诊断标准^[5]。COPD 急性加重期诊断标准:参照中华医学会呼吸系病学会 1997 年制定的《慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)》和慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)^[6]制定。中医辨证标准:参照 1993 年卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》第 1 辑^[7]和国家中医药管理局《中医临床病证诊断疗效标准》^[8]。COPD 疾病严重程度分级标准:参照 CSRD 对 COPD 的分级标准分为 I 级、II 级、III 级^[5,6]。

1.3 病例排除标准:合并有结核、真菌、肿瘤及其它肺部原发性疾病;合并严重心功能不全者(心功能 III 级以上);合并其它疾病如心血管、泌尿、消化、造血、内分泌代谢系统等严重并发症,肝、肾功能不全,精神病患者;对本药过敏者;不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全影响疗效或安全性判断者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组均根据病情及痰培养情况,给予支气管扩张剂(氨茶碱 0.5g 静脉滴注,每日 1 次)、抗菌药物(头孢哌酮 4.0g/d 联合左旋氧氟沙星 0.3g/d 静脉滴注,每日 1 次)、控制性氧疗等综合治疗,患者出现嗜睡或意识模糊、呼吸困难,动脉血氧分压 $< 50\text{mmHg}$ 、二氧化碳分压 $< 70\text{mmHg}$ 以及 $\text{pH} < 7.30$ 时给予机械通气治疗(其中治疗组 2 例,对照组 3 例)。治疗前 15 天及观察期间不使用糖皮质激素。治疗组在以上治疗的基础上,口服中药通塞颗粒。本颗粒剂由河南中医学院第一附属医院药剂科提供,批号:01346。由

基金项目:河南省高校创新人才培养基金(2000-10),河南省科学技术攻关项目(001170711)

1 河南中医学院老年医学研究所,郑州市金水大道东段(450003)

2 河南省人民医院老年病中心

收稿日期:2003-07-07

附表 两组治疗前后血清 Fas/Apo-1、IL-1 β 、TNF- α ($\pm$ s)水平比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Fas/Apo-1	TNF- α	IL-1 β
健康组	20	19.575 $\pm$ 2.162	55.115 $\pm$ 3.628	54.915 $\pm$ 3.428
COPD 组	56	184.245 $\pm$ 37.124 [*]	210.234 $\pm$ 43.523 [*]	199.125 $\pm$ 26.578 [*]
治疗组 治疗前	29	181.862 $\pm$ 34.932	212.003 $\pm$ 12.803	197.918 $\pm$ 26.575
治疗后	29	50.448 $\pm$ 22.124 Δ ▲	75.310 $\pm$ 18.340 Δ ▲	127.162 $\pm$ 25.91 Δ ▲
对照组 治疗前	27	186.722 $\pm$ 39.904	209.589 $\pm$ 44.504	200.400 $\pm$ 26.737
治疗后	27	105.315 $\pm$ 33.011 Δ	137.259 $\pm$ 21.797 Δ	171.815 $\pm$ 20.586 Δ

与健康组比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

葶苈子、地龙、赤芍、川贝母、生晒参、麦冬、炙麻黄、制大黄、石菖蒲等组成, 每克颗粒剂相当于原生药 5.78g, 每次 6g, 每日 3 次; 对照组单纯西药治疗。7 天为 1 个疗程, 共观察 2 个疗程。

2.2 观察指标: 取清晨空腹静脉血制备血清, 置 -40℃ 低温冰箱保存, 待测有关指标。T 淋巴细胞凋亡基因(Fas/Apo-1)测定、白介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)测定均采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测, 试剂盒购于上海森雄科技实业有限公司。单位以 pg/ml 表示。

2.3 统计学处理: 所有数据采用 SPSS10.0 统计分析软件进行处理, 组间比较采用 t 检验。

3 治疗结果

COPD 急性加重期患者血清 Fas/Apo-1、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显高于健康组($P < 0.01$)。两组患者治疗前 3 项指标均值差异无显著性($P > 0.05$), 治疗后 Fas/Apo-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平均较本组治疗前明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 治疗组治疗后 Fas/Apo-1、IL-1 β 、TNF- α 水平的降低较对照组更为显著($P < 0.01$)。见附表。

4 讨论

COPD 患者存在着不同程度的肺实质细胞破坏、消失, 炎症细胞浸润及气道、血管结构重建^[9], 具有细胞增殖与凋亡平衡失调的病理特征, 细胞凋亡参与了 COPD 的发病过程, 在 COPD 发病中具有重要作用^[3]。Kasahara 等^[9]的研究表明, 肺气肿患者肺血管内皮细胞及气道上皮细胞凋亡较正常对照组增多, 由于吸烟、慢性缺氧等因素导致 COPD 患者肺实质细胞凋亡增多, 同时诱发基于细胞凋亡的血管内皮细胞增殖, 导致肺血管结构的重建, 引起肺泡间隔破坏、消失, 肺毛细血管前动脉丛集紊乱, 结果在肺部表现为肺气肿、肺大泡、肺动脉高压等 COPD 的病理生理改变^[2]。此外, 蛋白酶增加亦可诱导肺实质细胞发生凋亡。Segura-Valdez^[10]的研究表明, COPD 患者肺内胶原酶 1、2, 明胶酶 A、B 水平增高, 同时有肺内血管内皮细胞及气道上皮细胞凋亡。COPD 是一种慢性炎症, 以小气道为中

心的炎症细胞浸润是 COPD 发病的中心环节。肺部的炎症细胞在活化和增殖的同时发生细胞凋亡, 从而维持肺内炎症细胞数量上稳定、群体平衡, 如果炎症细胞增殖水平过高, 或者凋亡水平过低, 均可引起肺内异常的炎症细胞浸润, 在发挥其免疫防御功能的同时, 导致免疫损伤。

Fas/Apo-1, Fas 又称 Apo-1, 即 CD95 分子, 广泛分布于各种组织细胞中, 参与机体的一系列生理过程。Fas/Apo-1 及其配体均属于肿瘤坏死因子家族成员。Fas/Apo-1 介导的凋亡对维持机体的正常免疫功能起着非常重要的作用。目前研究认为, FasL 是死亡因子, Fas 是 FasL 的受体。当一个细胞的 FasL 与另一个细胞的 Fas 结合时, 可导致表达 Fas 的细胞凋亡。FasL 不仅表达于活化的 T 淋巴细胞, 中性粒细胞也可产生和释放 FasL^[1]。Fas 与 FasL 作用后, 导致 Fas 死亡域自聚或交联, 从而激活多种蛋白酶或内源性核酸内切酶, 引起细胞凋亡。Fas 与 FasL 均为促凋亡因子。细胞因子对不同的细胞凋亡产生不同的调节作用, 其中 TNF- α 和 IL-1 β 受到关注^[10]。Keatings 等^[11]报道 COPD 患者痰中的 TNF- α 和 IL-8 均明显增高, 认为在 COPD 气道炎症过程中, TNF- α 可能是作为强有力的诱导剂使 IL-8 的合成和释放增加, 而 IL-8 水平升高, 作用于气道管腔中性粒细胞使其聚集, 并使管壁 T 淋巴细胞浸润和活性增加, 从而在 COPD 气道炎症的发生和发展以及气道阻塞中发挥重要作用。IL-1 β 是重要的炎症介质, 它能刺激大量的免疫和炎症应答细胞作为效应剂促进骨髓释放中性粒细胞, 诱导单核细胞和多核粒细胞趋化浸润到炎症局部。IL-1 β 和 TNF- α 同时还可调节细胞凋亡。本研究结果表明, 老年人 COPD 急性加重期患者 Fas/Apo-1、IL-1 β 、TNF- α 明显高于健康人, 提示炎症细胞因子水平增高, 促进肺脏组织损伤和细胞凋亡。

老年人 COPD 急性加重期的病机为痰(热)瘀互阻、气阴两虚, 两者相互影响, 加重期以痰(热)瘀互阻为病机关键, 中药通塞颗粒具有清热涤痰活血、宣肺降气平喘作用。本组资料表明, 在西医治疗基础上, 通塞

颗粒明显降低 Fas/Apo-1、IL-1 β 、TNF- α 水平,降低的幅度较西医基础治疗明显。表明通塞颗粒可能是通过抑制 Fas 的表达和降低 IL-1 β 、TNF- α 的水平,以减轻炎症因子的损伤和阻抑肺实质细胞的凋亡而发挥临床疗效的,其作用机制有待进一步研究。

参考文献

- 1 Wyllie AH. Apoptosis and the regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissue; an overview. *Cancer Metastasis Rev*, 1992, 11(2): 95-103.
- 2 Aoshiba K, Tamaoki J, Nagai A. Acute cigarette smoke exposure induces apoptosis of alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(6): L1392-1401.
- 3 Aoshiba K, Nagai A. Apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Nippon Rinsho*, 1999, 57(9): 1972-1975.
- 4 中华医学会老年医学学会. 中华医学会老年医学学会对健康老年人标准的建议(修订案). *中华老年医学杂志*, 1996, 15(1): 9.
- 5 中华医学会呼吸病分会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20(4): 199-203.

- 6 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(5): 1256-1276.
- 7 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第1辑). 1993: 1-5.
- 8 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 4-5.
- 9 Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, et al. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3 Pt 1): 737-744.
- 10 余传霖, 叶天星, 陆德源, 等. 现代医学免疫学. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 305.
- 11 Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am J Respir Care Med*, 1997, 155(4): 449-453.

消炎止痛膏在消化科临床应用举隅

黄朝阳¹ 周英武² 孙晓娜¹

消炎止痛膏系河南省中医院院内制剂,由大黄、冰片、醋延胡索、制乳香、制没药、阿魏等药组成。上药用适当比例制成粉末,用蜂蜜调和成膏状备用。具有行气活血祛瘀、消炎散结止痛之功。主要用于气滞血瘀、瘀痰互结所致的疼痛等病症。我们用本方外敷治疗消化系统炎症性疼痛,屡获良效,兹举几例。

1 胆石症

谢某,男,50岁,2003年10月30日就诊。患者有慢性胆囊炎、胆结石病史7年,曾服利胆片等无效。现复发,感右胁部持续性刺痛,痛处拒按,伴胸闷、烦躁、善太息,夜间或生气后明显加重。舌质暗,脉弦紧。B超:胆结石并胆囊炎、脂肪肝。肝功能及白细胞升高。此患者胁痛日久,瘀血内停,病在阴分,夜为阴时,故见晚间痛重;郁怒致气滞加重,故生气后病症加重;舌脉皆现气滞血瘀之征。治宜活血祛瘀,行气止痛。给予消炎止痛膏外敷胆囊区,每日1贴,外敷2贴而痛减,连敷7贴配合保肝消炎药物治疗获愈,后经随访未见复发。

2 急性胃炎

李某,男,30岁,酗酒后出现胃脘部刺痛难忍,在门诊给予654-2针剂10mg肌肉注射后不能缓解,伴恶心,干呕,舌质红,苔黄厚,脉弦滑。即刻给予消炎止痛膏外敷胃脘部,疼痛渐缓解,3贴后未再复发。

3 肝癌

吴某,男,66岁,2004年1月4日入院。患者乙肝病史30余年,右胁部疼痛伴纳差、乏力、腹胀1个月。B超、CT检查:

(1)肝脏多发实性占位病变;(2)胆囊炎症表现合并结石;(3)脾大;(4)中等量腹水。张某,男,65岁,2003年9月20日入院。患者胃脘部近心窝处疼痛,吞咽梗阻,饮食难下3个月。伴干呕,面色暗黑,大便干结难下,形体消瘦,舌质紫暗,脉细涩。胃镜检查示:贲门癌。以上两位患者住院期间疼痛难忍,分别肌肉注射强痛定50mg、杜冷丁50mg,缓解时间较短,给予消炎止痛膏外敷阿是穴,每日1贴,第3天疼痛缓解,继续外敷,疼痛控制比较理想。至2004年3月仍在住院治疗,未再应用其它镇痛药。

4 胰腺炎

毛某,男,23岁,2003年1月3日初诊。患者慢性胰腺炎史2年,平素酒食不节,间断发作,现左上腹部疼痛1天余,加重8小时。血、尿淀粉酶升高,B超示胰腺炎症表现,伴纳差、乏力,口渴不欲饮,夜眠欠佳,大便干结,小便正常。舌质红,有瘀点,脉弦涩。此乃久痛入络,气血不畅,不通则痛,故见上腹部疼痛;瘀滞化火,扰动心神,故夜眠欠佳;舌脉均为气滞血瘀之征。治宜活血祛瘀、通络止痛。外用消炎止痛膏外敷左上腹部,1贴疼痛大减,继续外敷7贴疼痛消失。

5 体会

疼痛为消化科十分常见的症状。在临床治疗过程中,不论疾病寒热虚实、病位上下内外、病程长短久暂,气滞血瘀,不通则痛是其基本病机,运用同一方剂治疗,充分体现了中医学辨证论治的异病同治原则。消炎止痛膏既能行气活血祛瘀,又能消炎散结止痛。经过近10年的临床实践,对消化科及其它各种疼痛均有良效。但皮肤过敏者慎用。本方功专止痛,效专力宏,使用方便,值得在临床中进一步推广应用,其作用机理有待进一步研究。

1 河南省中医院,郑州市东风路中段6号(450002)

2 河南中医学院2002级研究生

收稿日期:2004-03-10