



寒喘祖帕颗粒配合乙酰半胱氨酸对 COPD 患者肺功能、TGF- β 及 MMP-9 水平的影响*

葛家艳,尚靖智,任小花

庆阳市人民医院,甘肃 庆阳 745000

[摘要] 目的:探讨寒喘祖帕颗粒配合乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者肺功能、转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β)及基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein-9,MMP-9)水平的影响。方法:选取206例COPD患者,将受试者按入院顺序分为两组,每组103例。对照组接受乙酰半胱氨酸治疗,观察组在此基础上给予寒喘祖帕颗粒治疗,比较两组临床疗效、治疗前后各肺功能指标及血清TGF- β 、MMP-9水平变化情况和不良反应发生情况。结果:总有效率观察组为94.17%(97/103),对照组为77.67%(80/103),两组比较差异有统计学差异($P < 0.05$);治疗后两组一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC)呼气峰值流速(peak expiratory flow,PEF)、最大呼气中期流量(maximal mid-expiratory flow,MMEF)及FEV₁/FVC较治疗前均明显提高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组TGF- β 及MMP-9水平较治疗前均明显降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:寒喘祖帕颗粒配合乙酰半胱氨酸可有效改善COPD患者肺功能、降低TGF- β 及MMP-9水平,且安全性高。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;寒喘祖帕颗粒;乙酰半胱氨酸;肺功能;转化生长因子 β ;基质金属蛋白酶9

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2021)04-0113-04

- (2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):447-498.
- [7] 夏菊辉. 稳心颗粒联合辛伐他汀治疗心律失常的临床疗效及其对血清超敏C反应蛋白水平和血脂的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(4):91-93.
- [8] 章丽萍,唐小飞,杨佳,等. 新诊断2型糖尿病患者心律失常与相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(21):2535-2537.
- [9] MOVAHED M R,HASHEMZADEH M,JAMAL M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Heart Vessels, 2007,22(4):251-258.
- [10] 陈文韬,杜坤,刘丽华. 2型糖尿病患者心律失常的临床特点分析[J]. 岭南心血管病杂志,2012,18(4):360-363.
- [11] 成玲,张哲林,孟根托娅,等. 2型糖尿病患者血糖波动与心律失常的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(24):4672-4675.
- [12] TAKAHARA M,SHIRAIWA T,KANETO H,et al. Efficacy of sitagliptin on blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic patients with basal-supported oral therapy[J]. Endocrine Journal,2012,59(12):1131-1136.
- [13] 胡乾配,谢波,李一梅. 卡维地洛治疗慢性心力衰竭的临床研究进展[J]. 中华全科医学,2016,14(4):662-664.
- [14] 李敬,朱保月,李颖,等. 卡维地洛治疗高血压合并糖尿病患者心律失常临床疗效与安全性的随机对照试验[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(2):152-155.
- [15] 付生弟,谢辉. 卡维地洛联合胺碘酮治疗心律失常的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(7):579-581.
- [16] 高昕. 卡维地洛与比索洛尔治疗慢性心力衰竭患者的疗效及安全性对比分析[J]. 陕西医学杂志,2013,42(8):1061-1063.
- [17] 豆娟娟,李晓. 炙甘草汤临床应用举隅[J]. 山东中医杂志,2016,35(2):163-164.
- [18] 魏华民,吴红金. 中药抗心律失常的临床与基础研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(2):152-158.
- [19] 乔丹,周亚滨. 炙甘草汤在心系疾病中的临床应用[J]. 中国中医急症,2017,26(10):1775-1776.
- [20] QIU M,DONG Y H,HAN F,et al. Influence of total flavonoids derived from choerospondias axillaris folium on aconitine-induced antiarrhythmic action and hemodynamics in Wistar rats[J]. J Toxicol Environ Health Part A,2016,79(19):878-883.
- [21] 王翠霞,赵立杰,尉西岗,等. 炙甘草汤对糖尿病性心脏病心律失常发生率和心率变异性及QT离散度的影响[J]. 河北医药,2015,37(2):221-223.
- [22] 王永成,马度芳,李晓. 炙甘草汤对心律失常气阴两虚证患者心率变异性及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(11):165-170.

收稿日期:2020-08-27

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018319)。

作者简介:陈伟(1980—),女,主治医师。研究方向:内分泌合并心血管疾病的诊疗。

Effects of *Hanchuan Zupa* Granules and Acetylcysteine on Pulmonary Function, the Levels of TGF- β and MMP-9 in COPD Patients

GE Jiayan, SHANG Jingzhi, REN Xiaohua

Qingyang City People's Hospital, Qingyang 745000, China

Abstract Objective: To explore the effects of *Hanchuan Zupa* granules and acetylcysteine on pulmonary function, the levels of TGF- β and MMP-9 in COPD patients. Methods: All 206 patients hospitalized were chosen and allocated to two groups, 103 patients of the control group were treated by acetylcysteine, and 103 patients of the observation group took *Hanchuan Zupa* granules orally, to compare clinical effects, the indexes of pulmonary functions in different groups before and after treating, the levels of TGF- β and MMP-9 and the incidence of adverse reaction between both groups. Results: Total effective rate of the observation group was 94.17%(97/103), higher than 77.67%(80/103) of the control group, and the difference showed statistical meaning between both groups ($P<0.05$); after the treatment, FEV₁, FVC, PEF, MMEF and FEV₁/FVC of the two groups increased apparently than before treating ($P<0.05$), and the observation group was notably higher than the control group, and the difference showed statistical meaning ($P<0.05$); after the treatment, the levels of TGF- β and MMP-9 in both groups were lower compared with these before treating, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$); the difference had no statistical meaning in the incidence of adverse reaction between both groups ($P>0.05$). Conclusion: *Hanchuan Zupa* granules and acetylcysteine could improve pulmonary function of the patients effectively, reduce the levels of TGF- β and MMP-9 with high safety.

Keywords COPD; *Hanchuan Zupa* granules; acetylcysteine; pulmonary function; TGF- β ; MMP-9

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸内科疾病中的常见类型,以不完全可逆的气流受限为主要特征。近年来,随着环境恶化、老龄化程度的加剧及职业粉尘的加重,使得COPD的发生率居高不下,给患者的身心健康及生存质量带来极大的威胁^[1]。临床上治疗COPD以扩张支气管、抑制气道重塑、改善肺功能为主要原则^[2]。乙酰半胱氨酸是临床上常用的祛痰药物,该药物主要通过抑制气道炎症反应、促进细胞外基质的降解来控制病情发展,改善肺功能^[3]。近年来,中医药在临床广泛应用,有研究表明,寒喘祖帕颗粒在镇咳化痰,温肺止喘方面具有显著优势^[4]。为此,本研究选取206例COPD患者并进行研究,探讨寒喘祖帕颗粒配合乙酰半胱氨酸对COPD患者肺功能、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)及基质金属蛋白酶9(matrix metal loprotein-9, MMP-9)水平的影响,现将研究结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年8月至2018年8月在庆阳市人民医院收治的206例COPD患者,根据入院顺序将受试者分为两组。观察组103例,其中男58例,女45例;年龄51~69岁,平均(60.42 $\pm$ 4.18)岁;病程3~17年,平均(8.96 $\pm$ 1.33)年。对照组103例,其中男53例,女50例;年龄53~70岁,平均(61.23 $\pm$ 4.21)岁;病程2~16年,平均

(8.75 $\pm$ 1.26)年。两组患者性别、年龄、病程等临床资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 纳入:1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关标准^[5]者;2)近1个月内未出现急性发作,意识清楚者;3)自愿签署知情同意书者。

1.3 排除标准 排除:1)沟通障碍、有相关药物过敏史、恶性肿瘤、糖尿病、伴有阻塞性睡眠呼吸暂停症者;2)近2周服用糖皮质激素类药物者;3)有其他肺部疾病、精神病史及治疗依从性差者。

1.4 治疗方法 所有患者入院后均给予吸氧、调节免疫、扩张支气管、化痰止咳、抗感染等支持治疗。对照组在此基础上口服乙酰半胱氨酸泡腾片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,批号:B14202070534,规格:每次0.6 g)治疗,0.6 g/次,每日2次。观察组在对照组的基础上口服寒喘祖帕颗粒(新疆奇康哈博维药股份有限公司,批号:14000475224,规格:6 g/袋)治疗,6 g/次,每日2次。两组均连续治疗3个月。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效^[5] 显效:治疗后患者症状及体征评分减少80%以上,X线片显示肺部炎症基本吸收;有效:治疗后患者症状及体征评分减少50%~80%,X线片显示肺部炎症明显吸收;无效:治疗后患者症状及体征评分减少50%以下,X线片显示肺部炎症无明显变化。

1.5.2 肺功能指标 比较两组患者治疗前后一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)、最大呼气中期流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)及 FEV₁/FVC 等肺功能指标变化。

1.5.3 血清 TGF- β 及 MMP-9 水平 于治疗前后取两组患者空腹静脉血 4 mL, 静置 20 min 后离心分离血清, 采用 ELISA 法检测两组患者血清中 TGF- β 、MMP-9 水平。

1.5.4 不良反应 观察两组不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 所有数据采用 SPSS 19.0 统计

学软件进行处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 总有效率观察组为 94.17%(97/103), 对照组为 77.67%(80/103), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 肺功能指标 治疗后两组 FEV₁、FVC、PEF、MMEF 及 FEV₁/FVC 较治疗前均明显提高($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 TGF- β 及 MMP-9 水平 治疗后两组 TGF- β 及 MMP-9 水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表1 两组临床疗效比较

组别	例数	显效		有效		无效		总有效	
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	率(%)
观察组	103	60	58.25	37	35.92	6	5.83	97	94.17*
对照组	103	50	48.54	30	29.13	23	22.33	80	77.67

注:*表示与对照组比较, $P < 0.05$

表2 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FEV ₁ (mL)	FVC(mL)	PEF (mL/s)	MMEF (mL/s)	FEV ₁ /FVC(%)
观察组	103	治疗前	1.79 $\pm$ 0.20	2.54 $\pm$ 0.38	3.47 $\pm$ 0.42	1.21 $\pm$ 0.18	70.47 $\pm$ 5.26
		治疗后	2.71 $\pm$ 0.36* Δ	3.01 $\pm$ 0.59* Δ	6.57 $\pm$ 0.49* Δ	2.99 $\pm$ 0.51* Δ	90.03 $\pm$ 4.68* Δ
对照组	103	治疗前	1.77 $\pm$ 0.21	2.55 $\pm$ 0.43	3.49 $\pm$ 0.43	1.20 $\pm$ 0.20	69.41 $\pm$ 5.45
		治疗后	2.38 $\pm$ 0.32*	2.79 $\pm$ 0.55*	5.53 $\pm$ 0.38*	1.98 $\pm$ 0.47*	85.30 $\pm$ 4.37*

注:*表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$; Δ 表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表3 两组治疗前后血清 TGF- β 及 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TGF- β (ng/L)	MMP-9(ng/mL)
观察组	103	治疗前	100.02 $\pm$ 9.76	263.85 $\pm$ 82.65
		治疗后	80.79 $\pm$ 9.52* Δ	127.12 $\pm$ 37.23* Δ
对照组	103	治疗前	99.24 $\pm$ 10.26	265.48 $\pm$ 81.52
		治疗后	89.31 $\pm$ 9.57*	173.65 $\pm$ 39.65*

注:*表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$; Δ 表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.4 不良反应 观察组发生头痛 1 例, 皮疹 2 例, 恶心 2 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 5.83%(6/103); 对照组发生头痛 2 例, 皮疹 2 例, 恶心 1 例, 不良反应发生率为 4.85%(5/103)。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 且停药后均自行缓解, 不影响治疗效果。

3 讨论

COPD 是临床常见病、多发病, 其主要诱发因素为气道炎症反应、氧化应激、黏液分泌过多

等^[6]。有研究表明, COPD 发生及发展的主要机制为气道炎症及氧化-抗氧化失衡影响气道功能所引发的一系列症状^[7]。乙酰半胱氨酸可有效减少氧化物生成, 直接或间接发挥抗氧化作用, 抑制机体炎症反应, 且可溶解痰液, 对改善 COPD 患者的肺功能具有促进意义^[8]。

祖国医学认为, COPD 属于中医“喘证”“咳嗽”“肺胀”范畴, 其病机多因长期遭受多种内伤、五邪入侵肺脏而导致的肺部宣泄功能障碍^[9]。随着病情进一步发展, 则会损伤肺气, 进而因肺虚而伤及脾肾, 以心肾脾肺不足为本, 以血瘀痰浊阻滞为标的本虚标实之证, 因此应以扶正固本、化痰祛瘀、温肺止咳为治疗大法^[10]。寒喘祖帕颗粒是由中药神香草、铁线蕨、甘草浸膏、小茴香、芹菜子、胡芦巴、芸香草、玫瑰花、荨麻子制成的纯中药制剂, 方中芸香草、玫瑰花止咳平喘、渗湿散寒; 铁线蕨、荨麻子、胡芦巴镇咳化痰、祛湿散寒, 可有效吸收及软化黏性液体; 神香草可镇咳平喘, 清除异常黏

液;甘草浸膏可止咳化痰、燥湿平喘,促进炎性介质吸收;芹菜子润肺止咳、调节免疫;小茴香温肾散寒。诸药联用共奏化痰祛瘀、温肺止咳、祛湿散寒之功效^[11-13]。在乙酰半胱氨酸的基础上应用可协同改善患者的临床症状及肺功能,且不增加不良反应。

本研究结果表明,总有效率观察组显著高于对照组,治疗后两组FEV₁、FVC、PEF、MMEF及FEV₁/FVC较治疗前均明显提高,且观察组显著高于对照组,提示寒喘祖帕颗粒有助于抑制气道重塑,改善患者的临床症状及体征,促进肺功能的恢复^[14]。TGF- β 可促进炎症细胞的生长及分化,迅速引起肺损伤而导致肺功能下降,其水平与肺功能呈负相关^[15]。MMP-9可破坏肺泡基质成分,减弱肺泡弹性,进而破坏肺组织结构,是临床上监测COPD严重程度及恶化的主要评价指标,MMP-9水平升高会促进炎症因子聚集、移行,损伤气道而导致气道重塑,肺功能下降^[16-18]。本研究结果还表明,治疗后两组TGF- β 及MMP-9水平较治疗前均明显降低,且观察组低于对照组,说明寒喘祖帕颗粒可有效清除血清TGF- β 及MMP-9,抑制机体炎性反应及气道重塑,对改善肺功能具有积极意义^[19-20]。另外,两组不良反应发生率比较无统计学差异,提示寒喘祖帕颗粒不仅可提高治疗效果,且安全性较高。

综上所述,寒喘祖帕颗粒配合乙酰半胱氨酸可有效改善COPD患者肺功能、降低TGF- β 及MMP-9水平,疗效显著,安全性较高。

参考文献

- [1] 郭晓燕,腾飞,张惠勇.川芎平喘合剂治疗慢性阻塞性肺疾病的随机对照研究[J].西部中医药,2018,31(1):1-4.
- [2] 李雪琴,韩宁林,徐桂琴.中医药治疗COPD急性加重期临床研究进展[J].中国中医急症,2014,23(1):95-97.
- [3] 赵丽,武忠.乙酰半胱氨酸联合丹红注射液对IPF患者肺功能及血清TNF- α 、TGF- β 1的影响[J].海南医学院学报,2016,22(23):2811-2813.
- [4] 杨娟.布地奈德气雾剂与异丙托溴铵气雾剂联合吸入用乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺病患者肺功能及生活质量的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(3):164-166.
- [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].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 王艳,王艳,杨莎莎.寒喘祖帕颗粒治疗喘憋性肺炎的临床疗效及安全性研究[J].检验医学与临床,2016,13(19):2806-2808.
- [7] 余霓雯,王玉婷.塞托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清TGF- β 、MMP-9、TIMP-1水平的影响[J].东南国防医药,2017,19(2):183-186.
- [8] 王玉娟,薛亚妮,陈伟,等.痰热清注射液对COPD患者血清TGF- β 与MMP-9水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(22):135-139.
- [9] 李林静,李华旭,闫东星,等.N乙酰半胱氨酸联合有氧运动对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、生活质量及血清氧化因子的影响[J].新乡医学院学报,2018,35(5):407-410.
- [10] 涂晶,苗润丰,邹晓东,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿患者血清炎症因子及肺功能的影响分析[J].疑难病杂志,2017,16(12):1221-1224.
- [11] 张彦丽,贾占红,吴金英,等.寒喘祖帕颗粒对寒性乃致来所致咳嗽及异常粘液质性哮喘的实验研究[J].现代中药研究与实践,2016,30(1):36-38+41.
- [12] 严德斌,杨志明,孙炜佳.N-乙酰半胱氨酸对COPD患者血清炎症因子、免疫功能及肺功能的影响[J].海南医学院学报,2015,21(12):1627-1629.
- [13] 郭义娟,朱晖,王颖,等.寒喘祖帕颗粒联合布地奈德福莫特罗治疗支气管哮喘的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(3):523-527.
- [14] TSE H N, RAITERI L, WONG K Y, et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD[J].Chest,2014,146(3):611-623.
- [15] 孟伟,姜健,沈沛成,等.益气固本调免方对IgA肾病患者外周血TGF- β -表达的影响[J].西部中医药,2018,31(4):7-10.
- [16] AYFER AYTEMUR Z, BAYSAK A, OZDEMIR O, et al. N-acetylcysteine in patients with COPD exacerbations associated with increased sputum[J].Wiener Klinische Wochenschrift,2015,127(7-8):1-6.
- [17] CLARK T W, MEDINA M J, BATHAM S, et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD[J].European Respiratory Journal,2015,45(1):76-86.
- [18] 闫香桂,吴国芳,黄芬,等.中医药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病研究进展[J].中医学报,2016,31(9):1284-1288.
- [19] 王文俊.乙酰半胱氨酸对COPD稳定期患者氧化应激及细胞因子的影响[J].皖南医学院学报,2017,36(3):221-223.
- [20] 王艳.寒喘祖帕颗粒联合沙丁胺醇治疗喘憋性肺炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(11):1729-1731.

收稿日期:2020-02-28

*基金项目:甘肃省科技厅青年科技基金(1506RJYM325)。

作者简介:葛家艳(1969—),女,副主任医师。研究方向:呼吸系统疾病的临床诊治。