

益肺胶囊对 COPD 稳定期疗效及对 SIRT1 表达的影响

黄红铭¹ 刘 丹² 王 鹏³ 王 缘¹ 杨玉湘¹

(1 四川省凉山州第一人民医院急诊科,凉山,615000; 2 四川大学华西医院呼吸科,成都,610041; 3 四川省凉山州州一医院中医科,凉山,615000)

摘要 目的:观察益肺胶囊对 COPD 稳定期疗效及其对外周血 SIRT1 蛋白的影响。方法:将本院 70 例 COPD 稳定期患者纳入研究,随机分为对照组和治疗组,各 35 例,对照组接受 COPD 常规治疗,治疗组在此基础上口服益肺胶囊,均接受为期 3 个月的治疗,疗程结束后比较肺功能变化、生活质量以及 SIRT1 蛋白的变化。结果:1) 治疗后 2 组肺功能及生活质量有明显提高($P < 0.05$),其中治疗组提高的更为明显($P < 0.05$)。2) 治疗后 2 组患者外周血单核细胞的 SIRT1 蛋白均有所增加($P < 0.05$),其中治疗组增加的幅度更明显($P < 0.05$)。结论:益肺胶囊可以减缓 COPD 病情进展,提高患者生活质量,其可能与增加外周血 SIRT1 含量有关。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;稳定期;SIRT1

The Influence of Yifei Capsule on the Curative Effect of COPD Stable Phase and SIRT1 Expression

Hongming Huang¹, Dan Liu², Peng Wang³, Yang Wang¹, Yuxiang Yang¹

(1 Emergency Department, the First People's Hospital, Liangshan Prefecture, Liangshan 615000, China; 2 Respiratory Department, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3 department of traditional chinese medicine, the First People's Hospital, Liangshan Prefecture, Liangshan 615000, China)

Abstract Objective: To observe curative effect of Yifei Capsule in stable phase of COPD and the impact on the expression of SIRT1 protein in the peripheral blood. **Methods:** A total of 70 patients in our hospital were randomly divided into control group ($n = 35$) and observation group ($n = 35$). Routine COPD treatment was given to the control group, and Yifei Capsule was given to the observation group aside from the conventional treatment. The treatment lasts for three months, and after the treatment term, pulmonary function changes, changes in quality of life and change of SIRT1 protein during the follow-up period were recorded. **Results:** 1) After treatment, lung function and quality of life of both groups have improved significantly ($P < 0.05$). This is more obvious in the observation group. ($P < 0.05$); 2) After treatment, both groups showed an increase of peripheral blood mononuclear cells of SIRT1 protein ($P < 0.05$), and this is more significant in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yifei Capsule can slow down the progression of COPD, which may be associated with the increase in regulation of SIRT1 protein in the peripheral blood.

Key Words Chronic obstructive pulmonary disease; Stable phase; SIRT1 protein

中图分类号:R242;R256.1;R563 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.013

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)属于一种呼吸道气流受限疾病,其气流受限多呈现渐进性,即使致病因素去除或者施以强有力的治疗措施,此种进展仍无法避免的,随着疾病发展患者长期存在咳嗽、咳痰、呼吸困难,常因继发性心力衰竭、呼吸衰竭而死亡,严重影响患者生活质量,因此美国胸科协会于 2010 年倡议将提高生活质量作为 COPD 稳定期患者的管理目标^[1]。SIRT1(Sirtuin Type 1)是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的组蛋白脱乙酰酶,是 Sirtuins 家族成员之一,具有多种生物学特征,尤其是细胞的炎症反应、基因调控转录密切相关。目前,有关 SIRT1 与慢性炎症相关性的论文已在诸多杂志上连续刊出^[2,4]。

中医学认为 COPD 稳定期属于“肺胀”范畴,久

病肺虚,子盗母气,病必及脾,脾虚运化失司,水湿内生,水气上渍于肺,导致肺胀。本研究使用益肺胶囊从“补肺健脾”角度进行治疗并确有理想效果,但其作用机制并未进行探析。基于此我们猜想,益肺胶囊发挥临床疗效是否与 SIRT1 表达变化有关?因此我们拟通过检测 COPD 稳定期患者在使用益肺胶囊后疗效及外周血 SIRT1 表达量的变化,以期对 COPD 患者估计预后、指导临床产生积极作用。具体如下。

1 临床资料和方法

1.1 一般资料 本研究选取 2010 年 1 月至 2014 年 2 月本院呼吸科就诊的 COPD 稳定期患者共 70 例,随机分为对照组和治疗组,各 35 例。其中对照组男性 18 例,女性 17 例,年龄 41 ~ 78 岁,平均(55.8 ± 2.8)岁,病程 3 ~ 29 年,平均(14.2 ± 1.3)

年;治疗组男性 19 例,女性 16 例,年龄 40 ~ 79 岁,平均(56.1 ± 2.2)岁,病程 2.5 ~ 30 年,平均(15.1 ± 1.4)年。2 组年龄、性别、病程构成比差异无统计学意义($P > 0.05$),基线一致,具有可比性。本研究方案经过医院伦理学委员会审查批准。

1.2 排除标准 合并心、脑、肝、肾等主要脏器原发性疾病者;合并恶性肿瘤、甲状腺亢进、重度感染者;存在认知功能障碍者;妊娠或者哺乳期者;不予签署知情同意书者。

1.3 稳定期及急性加重的判断标准^[5] 稳定期:患者咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或者症状轻微。急性加重:疾病过程中患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或者黏液脓性,可伴发热等炎症明显加重表现。

1.4 治疗方法 2 组患者均接受呼吸内科常规治疗,包括低流量氧气(1 ~ 2 L/min)吸入,纠正电解质紊乱,消炎抗感染。对照组:常规内科基础治疗基础上加用沙美特罗替卡松气雾剂(商品名:舒利迭;规格:50/500 μg 揿;批号 H2009056;厂家:Glaxo Wellcome Production),每日 1 吸,每日 2 吸。治疗组:在对照组治疗基础上加服益肺胶囊(规格:0.3 g/粒;批号 Z14021863;厂家:四川省成都市湔江制药厂),2 粒/次,2 次/d。益肺胶囊含有:炒党参 12 g,炒白术 12 g,北沙参 9 g,麦冬 9 g,茯苓 12 g,淮山药 12 g,仙鹤草 6 g,川贝母 6 g,苏梗 6 g,甘草 3 g。2 组均接受 3 个月治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能 采用便携式肺功能仪(AS-505 型,日本美能公司)为患者进行肺功能检测,令患者配合操作者口令,以最大可能吸气,然后以最大力量、最快速度呼出,注意夹住患者鼻子,嘱患者含紧口嘴,避免测试过程中漏气,以此获得 FEV1% 预计值。

1.5.2 运动功能测定 采用 6 min 步行距离试验(6MWD)^[6],试验前检测员须向患者介绍全过程及注意事项,让患者站在约 50 m 长的平地起始线上,6 min 计时开始后,患者在不受干扰的情况下,根据自己的体能决定步行速度,嘱患者行走中不说话不跑跳,折返时不犹豫;必要时允许放慢速度或停下休息。检测员每分钟报时 1 次,提前 15 s 告知患者,6 min 后试验结束。分为 4 个等级:1 级少于 300 m,2 级为 300 ~ 374.9 m,3 级为 375 ~ 449.5 m,4 级超过 450 m。级别越低心肺功能越差。达到 3 级与 4 级者,可说心肺功能接近或已达到正常。

1.5.3 生活质量测定 使用 SF-36 生活质量表进

行调查,是国际上普遍认可的生活质量测评工具,它评价健康相关生活质量(Health Related Quality of Life,HRQOL)的 8 个维度:生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)和精神健康(MH),患者的生活质量随着 SF-36 分值的升高而增加。

1.5.4 SIRT1 浓度检测 采集治疗组及对照组人群清晨空腹外周抗凝血 2 mL,用人淋巴细胞分离液提取外周血单核细胞(PBMC, 1×10^6 /mL),加入 100 μL 裂解液,4 ℃ 持续振摇 30 min,离心(12 000 r/min,20 min)后,将上清转入预冷的离心管,考马斯亮兰法测定蛋白浓度。灌制 SDS-PAGE 凝胶,凝固后按照说明安装电泳,每孔上样等体积样品与 Marker 在 100 V 电压电泳,电泳后用 380 mA 电流将蛋白转移至硝酸纤维素滤膜,滤膜经 5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,剪膜,根据分子量分开后分别以加 1:500 稀释的一抗(SIRT1)及内参抗体(β -actin,1:3 000)室温孵育 2 h,洗膜,HRP 标记羊抗兔二抗以 1:2 000 稀释,继续孵育 2 h,TBST 漂洗,取出膜,滴加 DAB 显色液,5 min 后封膜,洗片,扫描记录结果,Gel-analyze 分析软件分析条带灰度。

1.6 统计学处理 全部数据采用 SPSS 19.0 进行统计分析,表示为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)。数据间先进行方差齐性检验及正态性检验,两项均符者采用单因素方差分析(one-way ANOVA)和 LSD-t 检验进行多样本均数间的两两比较。若有一项以上不符,则采用 Kruskal-Wallis H 检验和 Dunn's 多重检验进行统计分析。计量资料以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能变化 2 组治疗前肺功能指标无统计学意义($P > 0.05$),治疗后治疗组的 FVC、FEV 以及 FEV/FVC 均较对照组明显改善($P < 0.05$),具体见表 1。

表 1 2 组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)
治疗组 治疗前	1.34 ± 0.45	1.98 ± 0.43	62.18 ± 8.63
治疗后	1.87 ± 0.56 ^{*△}	2.58 ± 0.77 ^{*△}	74.98 ± 10.87 ^{*△}
对照组 治疗前	1.35 ± 0.42	1.91 ± 0.49	62.21 ± 8.59
治疗后	1.57 ± 0.30 [*]	2.13 ± 0.36 [*]	66.13 ± 11.21 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后运动功能的比较 治疗前 2 组运动功能各等级例数无统计学意义($P > 0.05$),治

疗后治疗组恢复至 3 级/4 级的例数明显多于对照组,具体见图 1。

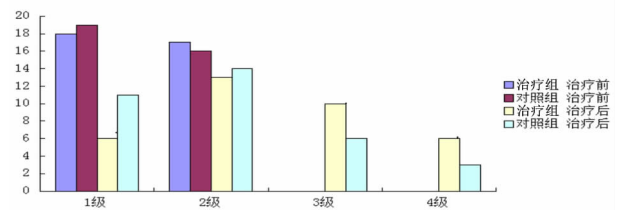


图 1 2 组运动功能比较

2.3 2 组治疗前后生活质量比较 使用 SF-36 进行生活质量评估,治疗前 2 组 SF-36 总分无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后,2 组 SF-36 总分均有所增加,其中治疗组增加的幅度更明显($P<0.05$)。具体见表 2。

表 2 2 组治疗前后生活质量情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	生理领域	心理领域	总分
治疗组 治疗前	37.45±6.46	43.15±7.83	57.45±4.18
治疗组 治疗后	52.34±9.29* [△]	62.34±9.29* [△]	76.34±10.29* [△]
对照组 治疗前	38.13±5.11	42.79±7.41	58.23±4.11
对照组 治疗后	44.26±7.02*	51.25±9.42*	64.26±7.02*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,[△]表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后 SIRT1 浓度的变化 治疗前 2 组 SIRT1 蛋白表达无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后 2 组 SIRT1 蛋白表达均有所上调,其中治疗组上调得更明显,具体见图 2。

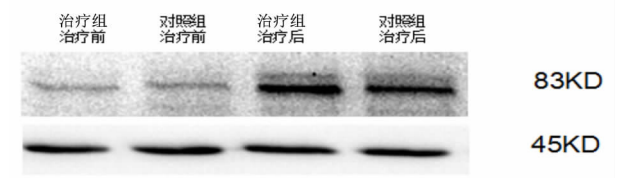


图 2 2 组 SIRT1 浓度 Western-blot 的结果

3 讨论

COPD 的患者在稳定期虽然病情较为稳定,但稍有不慎,则病情容易反复发作,“治未病”为中医治病、养生的主要指导思想,在《素问·四气调神论》就有提到:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也。夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎”。故应在稳定期及对 COPD 的患者进行治疗,以减少疾病的反复发作。

久病肺虚卫外不固,外邪侵入,气虚宣肃无权导致津液运化失司,积以成痰液,临床表现为咳嗽、咳痰^[7],正如《医学三字经》中描述:“肺为脏腑之华盖,呼之则虚,吸之则满,只受得本然之正气,受不得外来之客气”。故益肺是治疗 COPD 的根本。同时

我们认为由于脾肺为母子关系,子病盗母气,肺气的盛衰在很大程度上取决于脾气的强弱,故有“肺为主气之枢,脾为生气之源”之说。另外,脾肺两脏互相配合,共同参与水液代谢过程。如果脾失健运,水湿不化,聚湿生痰而为饮、为肿,影响及肺则肺失宣降而喘咳。其病在肺,而其本在脾。故有“脾为生痰之源,肺为贮痰之器”之说。反之,肺病日久,又可影响于脾,导致脾运化水湿功能失调,于是,故在调节治疗 COPD 在益肺的同时应该兼以健脾。本研究采用益肺胶囊,诸药合用共奏益气润肺,健脾理气化痰的功效,与陈士铎《石室秘录》中所描写的“治肺之法,正治甚难,当转治以脾,脾气有养,则土自生金”理念相吻合^[8-10]。我们比较了 2 组患者治疗前后的肺功能、运动能力及生活质量后发现,虽然经过干预后 2 组患者上述几个方面均得到提升,但是加服益肺胶囊的治疗组患者临床症状、活动能力、生活状况的改善明显优于对照组,说明益肺胶囊在一定程度上减缓了肺功能下降的速度,提升了 COPD 患者的运动功能及生活质量。

我们使用益肺胶囊得到了理想的临床疗效,为了进一步探讨治疗机制我们对 2 组患者外周血单核细胞的 SIRT1 表达量进行检测,Sirtuins^[11]是近年来新发现位于细胞核内的第Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,其中 SIRT1 是其重要成员,SIRT1 通过将转录因子的蛋白进行去乙酰化修饰而达到调控其代谢的目的,有资料^[12-13]显示 COPD 患者肺组织内 SIRT1 的表达明显较正常人群肺组织低,由于 COPD 患者体内具有免疫抑制及慢性炎症效应,巨噬细胞在炎症微环境中被趋化聚集,导致 P65 的乙酰化增强,从而促进 SIRT1 发生转译后修饰,导致酶活性化或钝化。研究中我们发现益肺胶囊显著增加了 SIRT1 的浓度,我们认为益肺胶囊提升 COPD 患者肺功能可能通过上调 SIRT1 蛋白浓度有关。

综上所述,COPD 的发病机制与 SIRT1 关系密切,而益肺胶囊可以部分减缓该疾病的发展,从而改善患者预后,临床建议推广运用。

参考文献

[1] 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 修订版)[S]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(11):255-264.

[2] Celli B R, Cote C C, Martin J M, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med,2004,350(10):1005-1012.

对照组快,2 组痊愈率分别为 75%、52%,差异有统计学意义;2 组有效率分别为 90%、64%,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.81, P < 0.05$)。治疗组痊愈率及有效率明显高于对照组。见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率
治疗组	50	28(56)	15(30)	7(14)	0(0.00)	86
对照组	40	12(30)	14(35)	10(25)	4(10)	65
χ^2						5.48
P 值					<0.05	

2.2 不良反应 治疗组 5-氟尿嘧啶局部注射时感觉疼痛,2 例出现皮肤局部干裂,4 例出现皮肤色素沉着,对症处理后短期消退。

3 讨论

疣是由人类乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)引起的常见皮肤病。疣的发生和消退与机体免疫功能有关,并且细胞免疫对疣的防御机制起重要作用^[1]。该病目前治疗方法很多,现多以局部用药、微波、CO₂ 激光、冷冻或腐蚀药物等局部治疗,均有一定疗效,但因创伤大、治疗痛苦、复发率高、时间长等各种原因不易被患者接受。

5-氟尿嘧啶为细胞周期特异性药物,能显著抑

制病毒 DNA 生物合成。疣体内注射 5-氟尿嘧啶可抑制过度增生疣体角质形成细胞 DNA 合成,从而使疣组织坏死脱落^[3]。中成药玉屏风胶囊与玉屏风散具有相同的药物组成。玉屏风散的现代研究表明其对细胞免疫功能具有很好的调节作用,玉屏风散中的黄芪含有黄芪苷、多糖、黄酮类等成分,能增强 T 淋巴细胞的活性,提高免疫,可以增强病毒诱导干扰素的能力,并增强巨噬细胞吞噬能力^[4]。白术也有增强机体免疫功能的作用。

通过临床观察,5-氟尿嘧啶皮损内注射联合口服玉屏风胶囊治疗多发性跖疣具有较好的疗效,而且在治疗过程中不良反应少,痛苦小,易被患者接受,值得临床推广应用。

参考文献

[1]赵辨.临床皮肤病学[M].3 版.南京:江苏科学技术出版社,2001;312-314.
[2]刘学清,曹抗,兰海梅.平阳霉素皮损内注射治疗多发性跖疣疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2006,6(35):375.
[3]顾伟程,刘彤.新编皮肤科用药手册[M].北京:北京医科大学/中国协和医科大学联合出版社,1997;208.
[4]宋玉清.玉屏风散的现代研究进展[J].中国中医药信息杂志,2010,17(s1):93-94.

(2015-06-08 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 1019 页)

[3]Hallin R, Gudmundsson G, Suppliulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Respir Med, 2007, 1(9): 1954-1960.
[4]Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 591-597.
[5]苗丽君,张瑞霞.慢性阻塞性肺疾病患者长期预后与体质指数关系的研究[J].中华老年医学杂志,2014,33(1):35-38.
[6]TheCelli BR, MacNee W, Arusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATSERSposition paper[J]. EurRespir J, 2004, 23: 932-946.
[7]黄波贞.补肺益阳化痰中药对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者痰液炎症细胞 IL-10, IL-8 的影响[J].中国中医药现代远程教育, 2010, 8(22): 144.

[8]吴蕾,林琳,许银姬,等.健脾益肺Ⅱ号治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 178 例临床研究[J].中医杂志,2011,52(17):1465-1468.
[9]柴廉明.补肺健脾汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 30 例临床观察[J].中医药导报,2011,17(4):46-48.
[10]周维,钟云青,杨红梅,等.中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期随机对照试验的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(3):311.
[11]Rahman I, Kinnula VI, Gorbunova V, et al. SIRT1 as atherapeutic target in inflammation of the pulmonary disease[J]. Prey Med, 2012, 54: 20-28.
[12]陈平,许光兰,罗清,等.加味补中益气汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J].辽宁中医杂志,2009,36(12):2104-2106.
[13]肖义萍.补中益气汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响[J].世界中医药,2013,8(9):1071-1072.

(2015-03-06 收稿 责任编辑:徐颖)