

宣肺平喘方对哮喘 TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平的影响研究

杨熙芮 黎晓莉

(四川省广元市第二人民医院呼吸科, 广元, 628000)

摘要 目的:观察宣肺平喘方对哮喘患者的治疗效果,及对 TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平的影响。方法:选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月广元市第二人民医院收治的哮喘患者 80 例为研究对象,根据其治疗方式分为对照组和观察组,每组 40 例,对照组给予常规药物治疗,观察组在此基础上给予宣肺平喘方治疗。观察 2 组患者的治疗效果,比较 2 组患者治疗前后肺功能、炎症反应因子、TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平的差异。结果:观察组患者治疗的有效率为 97.50%,明显高于对照组($\chi^2=5.000, P=0.025$);2 组患者治疗前肺功能指标无差别,治疗后,观察组患者肺功能指标优于对照组;2 组患者治疗前炎症反应因子水平无差别,治疗后,观察组 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 水平均低于对照组;2 组患者治疗前 TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平无差别,治疗后,观察组 TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平均低于对照组。结论:宣肺平喘方对哮喘有较好的治疗效果,可明显改善患者的 TGF- β 1、Smad2、Smad7 表达水平和肺功能,具有良好的临床应用价值。

关键词 哮喘;宣肺平喘方;肺功能;IL-6;hs-CRP;TNF- α ;Smad2;Smad

Study on the Effect of Lung Regulating and Asthma Relieving Recipe on the Levels of TGF- β 1, Smad2 and Smad7 in Asthma

Yang Xirui¹, Li Xiaoli²

(1 Department of Respiration, Guangyuan Second People's Hospital, Sichuan Province, Guangyuan 628017, China; 2 Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect and the influence of Smad7 on the levels of TGF- β 1, Smad2 and protein in the treatment of asthma. **Methods:** Asthma patients treated in our hospital from March 2016 to March 2017 were selected as the research object, according to the treatment methods are divided into control group and observation group, the control group was given routine drug treatment, the observation group was given Xuanfei Pingchuan decoction treatment. The therapeutic effects of the two groups were observed, and the differences of lung function, inflammatory factors, TGF-beta 1, Smad 2 and Smad7 levels between the two groups before and after treatment were compared. **Results:** The effective rate of the observation group was 97.50%, which was higher than that of the control group ($\chi^2=5.000, P=0.025$); There was no difference in lung function between the two groups before treatment. After treatment, the lung function index of the observation group was better than that of the control group; Two groups of patients had no difference between the levels of proinflammatory cytokines, after treatment, the observation group IL-6, hs-CRP and TNF-alpha water were lower than those in control group; The levels of TGF-, beta 1, Smad2 and Smad7 in the two groups before treatment were not different. After treatment, the levels of TGF-, beta 1, Smad2 and Smad7 in the observation group were lower than those in the control group. **Conclusion:** The method of clearing lung and relieving asthma has better therapeutic effect on asthma. It can obviously improve the expression level of TGF-, beta 1, Smad2, Smad7 and lung function in patients with asthma, and has good clinical value.

Key Words Asthma; Xuan lung Pingchuan prescription; Lung function; IL-6; Inflammatory factor hs-CRP; TNF-alpha; Smad2; Smad Asthma; Xuan lung Pingchuan prescription; Lung function; IL-6; Inflammatory factor hs-CRP; TNF-alpha; Smad2; Smad7

中图分类号:R256.12 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.025

哮喘是呼吸系统的常见疾病,以神经递质、炎症反应递质,吸入收缩性刺激物所致支气管过度收缩为特征,咳嗽、呼吸困难、肺部鸣音、胸闷为主要临床

病症,且病情反复发作,严重影响患者的日常生活与工作^[1]。临床常采用孟鲁司特治疗,是一种强效选择性白三烯受体拮抗剂,主要通过抑制白三烯生物

学活性,缓解气道阻塞,但单独使用该药物的远期疗效欠佳。宣肺平喘方作为中药汤剂,具有独特的药理机制,发挥宣肺化痰、止咳平喘之功能,有助于降低气道高反应性,改善肺功能,促进机体康复。本研究对我院 80 例哮喘患者分别采用常规西药与联合宣肺平喘方治疗,并比较分析其临床疗效、肺功能及炎性反应因子,为临床治疗提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月广元市第二人民医院收治的哮喘患者 80 例为研究对象,根据其治疗方式分为对照组和观察组,每组 40 例,对照组中男 23 例,女 17 例,年龄 32~65 岁,平均年龄(48.85±3.48)岁,病程 4~10 年,平均病程(6.89±1.15)年;观察组中男 21 例,女 19 例,年龄 30~65 岁,平均年龄(48.82±4.11)岁,病程 5~10 年,平均病程(6.91±1.21)年。2 组患者年龄、性别和病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本项研究经医院伦理委员会评审通过(批件号 2016 临审第 28 号)。

1.2 诊断标准 长期咳嗽、咳痰,喘息、胸闷,活动后呼吸困难,疾病急性发作时或疾病进入晚期、严重阶段,患者静息状态下即可能出现呼吸困难。按严重程度分为轻度:间歇短暂发作,1~2 次/周。EFV1(或 PEF)预计值的 80%,仅需间断吸入(或口服)。每月夜间发作 2 次或以下,PEF 变异率 $\leq 20\%$ β 激动剂或茶碱,两次发作间无症状,应用支气管舒张剂后 EFV1(或 PEF)在正常范围。中度:每周哮喘发作 >2 次,EFV1(或 PEF)为预计值的 60%~80%,经常需用支气管舒张剂,每月夜间哮喘发作 >2 次,PEF 变异率在 20%~30%之间,需每日吸入糖皮质激素,几乎每次发作均需吸入 β_2 激动剂,治疗后 EFV1(或 PEF)可恢复。

1.3 纳入标准 1)年龄 ≥ 18 周岁;2)符合哮喘的诊断标准^[2];3)无其他系统严重疾病;患者均对本研究表示知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)临床资料不全者;2)合并其他呼吸系统疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)患者发生严重不良事件,无法继续本研究;2)患者与其家属不愿继续参与本研究,主动要求退出者。

1.6 治疗方法 对照组 40 例患者给予常规药物治疗,口服孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130047),主要成分为孟鲁司特钠,15 岁及以上患者用药 1 次/d,10 mg/次。观察组 40 例

患者在此基础上给予宣肺平喘方治疗,该方剂中主要由麻黄 15 g、杏仁 9 g、地龙 6 g、生石膏 10 g、苏子 16 g、白芥子 22 g、浙贝母 12 g、茯苓 12 g、桔梗 8 g、甘草 5 g 组成。将上述中药混合后加入 500 mL 水,武火加热,浓缩至 250 mL 以后,调为文火,煎 2 次以后,两煎混合,于早饭、晚饭后 1 h 温服,1 剂/d。2 组患者共接受 2 个疗程治疗,15 d 为 1 个疗程。

1.7 观察指标 观察 2 组患者的治疗效果,比较 2 组患者治疗前后肺功能、炎性反应因子、TGF- β_1 、Smad2、Smad7 水平的差异。采用酶联免疫法(ELISA)检测 TGF- β_1 、IL-6 (pg/mL)、hs-CRP (mg/L)、TNF- α (ng/L),手工洗板,酶标仪为美国宝特公司生产,型号为 ELX-808。Westernblot 方式检测 Smad2、Smad7 表达水平,委托杭州迪安检验公司对样品进行检测。肺功能检测仪采用的是合肥健桥医疗电子有限责任公司生产的 FGY-200 型肺功能检测仪。

1.8 疗效判定标准 临床控制:哮喘症状完全缓解,PEF 增加量 $>35\%$,PEF 昼夜波动 $<20\%$;显效:哮喘发作较前明显减轻,PEF 增加量 25%~35%,或治疗后 PEF 昼夜波动 $>20\%$;好转:哮喘症状有所减轻,PEF 增加量 15%~24%,仍需糖皮质激素或支气管扩张剂治疗;无效:临床症状和 PEF 值无改善或加重^[3]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。计数和计量资料分别采用例数和均数 $\pm$ 标准差表示。2 组患者治疗效果的比较采用卡方检验进行分析,2 组患者治疗前后肺功能、炎性反应因子、TGF- β_1 、Smad2、Smad7 水平的比较采用 t 检验进行统计学处理。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗效果的比较 观察组患者治疗的有效率为 97.50%,明显高于对照组($\chi^2=5.000$, $P=0.025$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果的比较

组别	临床控制 (例)	显效 (例)	好转 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
对照组($n=40$)	9	11	13	7	82.50
观察组($n=40$)	12	12	15	1	97.50
χ^2					5.000
P					0.025

2.2 2 组患者治疗前后肺功能指标的比较 2 组患者治疗前肺功能指标无差别,治疗后,观察组患者肺功能指标优于对照组。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后肺功能指标的比较

组别	FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)	MMEF(L/s)	PEF(L/s)
对照组(<i>n</i> = 40)					
治疗前	1. 97 ± 0. 41	1. 47 ± 0. 18	48. 56 ± 6. 12	1. 35 ± 0. 52	4. 38 ± 0. 57
治疗后	2. 32 ± 0. 54 *	2. 19 ± 0. 53 *	64. 28 ± 8. 46 *	2. 27 ± 0. 58 *	6. 24 ± 0. 56 *
观察组(<i>n</i> = 40)					
治疗前	1. 95 ± 0. 43	1. 45 ± 0. 35	49. 14 ± 7. 74	1. 33 ± 0. 55	4. 37 ± 0. 43
治疗后	2. 69 ± 0. 65 *△	2. 52 ± 0. 48 *△	72. 14 ± 9. 35 *△	2. 83 ± 0. 67 *△	7. 15 ± 0. 62 *△

注:与治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组比较,△*P* < 0. 05

2.3 2 组患者治疗前后炎性反应因子水平的比较

2 组患者治疗前炎性反应因子水平无差别,治疗后,观察组 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 水平均低于对照组。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后炎性反应因子水平的比较

组别	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)
对照组(<i>n</i> = 40)			
治疗前	38. 62 ± 6. 13	20. 58 ± 3. 12	30. 15 ± 3. 48
治疗后	21. 33 ± 3. 41 *	13. 22 ± 2. 05 *	25. 32 ± 3. 02 *
观察组(<i>n</i> = 40)			
治疗前	38. 65 ± 6. 22	20. 55 ± 2. 78	30. 18 ± 4. 21
治疗后	12. 68 ± 2. 42 *△	10. 54 ± 2. 34 *△	20. 11 ± 2. 96 *△

注:与治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组比较,△*P* < 0. 05

2.4 2 组患者治疗前后 TGF-β1、Smad2、Smad7 水平的比较

2 组患者治疗前 TGF-β1、Smad2、Smad7 水平无差别,治疗后,观察组 TGF-β1、Smad2、Smad7 水平均低于对照组。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 TGF-β1、Smad2、Smad7 水平的比较

组别	TGF-β1 (%)	Smad2 (%)	Smad7 (%)
对照组(<i>n</i> = 40)			
治疗前	4. 25 ± 1. 01	85. 67 ± 5. 68	87. 25 ± 7. 65
治疗后	2. 63 ± 0. 72 *	32. 18 ± 4. 02 *	28. 35 ± 4. 33 *
观察组(<i>n</i> = 40)			
治疗前	4. 22 ± 0. 98	85. 65 ± 3. 12	87. 28 ± 9. 11
治疗后	1. 75 ± 0. 38 *△	16. 75 ± 2. 64 *△	18. 26 ± 3. 45 *△

注:与治疗前比较,**P* < 0. 05;与对照组比较,△*P* < 0. 05

3 讨论

哮喘是一种慢性呼吸道疾病,因淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等多种炎性反应细胞导致气道高反应性,出现可逆性气流受阻,诱发临床病症,影响患者生命质量^[4-5]。中医认为哮喘属于“咳嗽”“喘证”“肺胀”范畴,其病理机制主要为风痰痹阻、肺热气逆,发病多为外邪侵犯入肺、肺气郁阻、肺失宣畅、气上逆行而发^[6-7]。临床常采用西药治疗,孟鲁司特作为一种新型的非甾体类抗炎药,可以有效稳定患者病情,改善临床病症,但远期疗效不理想^[8-9]。因此,本研究在西药基础上联合宣肺平喘

方,以提高临床疗效。

宣肺平喘方作为中药制剂,具有独特的中医特征,该方剂中麻黄,健脾固本、补气养阴;杏仁,养阴敛肺、润肺化痰;地龙,理气宽中、补肾纳气;生石膏,泻火解毒、燥湿利水;苏子,祛风解表、开窍豁痰;白芥子,清泻肺热、祛风通窍;浙贝母,清肺通络、温肺定喘;茯苓,健脾益气、止咳化痰;桔梗,固肾平喘、理气化痰;甘草,清热嫉妒、缓急止痛;诸药相伍,标本兼治,共奏宣肺化痰、止咳平喘之功效。现代药理学指出,宣肺平喘方能够快速修复破损、感染发炎的气管黏膜,利于黏膜细胞再生,保护气管黏膜,舒张平滑肌,消除支气管痉挛,利于痰液排出体外,促进患者肺功能恢复正常^[10-11]。本研究中观察组患者接受治疗后的临床总有效率高于对照组患者,且肺功能优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0. 05),这佐证了上述分析,同时也提示哮喘患者应用西药联合宣肺平喘方的治疗效果优于单纯使用西药,显著缓解临床病症,改善患者肺功能,更值得临床应用。

IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 是机体内常见的炎性反应因子,刺激嗜酸性粒细胞增生,导致气道满血炎性反应增高,增加黏液分泌物,形成气道狭窄、气流受阻等病理生理变化^[12]。其水平变化与哮喘病情严重程度具有密切联系^[13]。本研究发现,观察组患者治疗后机体内 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 水平均低于对照组患者,且差异有统计学意义(*P* < 0. 05),其原因为宣肺平喘方与西药具有协同性,可以有效控制炎性反应递质释放,减少其在气道黏膜浸润,减少气道黏液分泌量,增强上皮细胞、纤毛细胞的均衡能力,改善缺氧、二氧化碳潴留,预防气道重塑,改善气道力学环境。

TGF-β1 在不同细胞中发挥调节细胞生长分化、基质形成、诱导细胞凋亡的生物学作用^[14];Smad2、Smad7 蛋白是 TGF-β1 与其细胞膜上受体结合后的细胞内激酶底物,介导 TGF-β1 的细胞内信号传导,发挥促纤维化效应,增厚气道平滑肌,过度分泌基底

膜胶原,炎症细胞浸润与腺体增生肥大,导致气道高反应性与不可逆气流阻塞^[15-16]。为进一步明确宣肺平喘方的治疗效果,本研究观察 2 组患者的以上指标,结果显示,治疗后,观察组患者 TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平均低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因为宣肺平喘方能够减轻肺泡渗出与间质水肿,改善肺部血流状态,提高肺泡换气功能,减少肺间质纤维化,改善肺部微循环,调节患者机体阴阳平衡与肺腑功能,减少哮喘发作次数,减轻哮喘发作程度。

本研究创新性在于突破单纯的西药治疗思路,采用中医辨证施治原则与中药灵活配伍的特征,通过临床疗效、肺功能、血清炎症反应因子、TGF- β 1、Smad2、Smad7 水平等具体的实验数据证实宣肺平喘方显著的治疗效果。但本文忽略了复发率、患者生命质量,有待于深入探究。

综上所述,宣肺平喘方对哮喘有较好的治疗效果,可明显改善患者的 TGF- β 1、Smad2、Smad7 表达水平和肺功能,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] Linneberg A, Henrik NN, Frølund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study[J]. Allergy, 2002, 57(11): 1048-1052.
- [2] 李冀,王艳丽,李志军,等. 中医药治疗哮喘的研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(1): 114-117.
- [3] 张同文,郭敏. 硫酸镁注射液联合孟鲁司特治疗支气管哮喘的效果及机制[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 60-62.
- [4] 张炯,赵雪琴. 孟鲁司特联合布地奈德治疗儿童哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1169-1171.
- [5] Turner MO, Johnston PR, Pizzichini E, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol compared with beclomethasone in eosinophilic mild exacer-

berations of asthma: a randomized, placebo controlled trial[J]. Can Respir J, 1998, 5(4): 261-268.

- [6] 李献超. 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘急发期的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 35(1): 292-293.
- [7] 郑贵浪,吴家兴. 孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的临床疗效及肺功能和细胞因子变化研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(12): 1387-1389, 1395.
- [8] 徐哲,石平,曾茹,等. 舒利迭气雾剂吸入及氟替卡松气雾剂吸入联合孟鲁司特口服治疗哮喘比较观察[J]. 山东医药, 2017, 57(11): 80-83.
- [9] 张业清,苏克雷,庞中化,等. 宣肺平喘方对哮喘小鼠气道炎症反应及 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 11(6): 119-123.
- [10] 薛晓明,王洋,赵勤萍,等. 宣肺平喘胶囊对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 37(2): 120-125.
- [11] 王瑶瑶,杨莲芳,蒋丽芳. 小儿哮喘炎症反应因子测定与免疫和气道功能的关系探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 12(5): 677-679.
- [12] 阮晓琳,周星星,彭来君,等. 气阴双补中药对哮喘大鼠肺组织 TGF- β 1 及 Smad2/3 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 10(3): 1271-1275.
- [13] 王海亮,赵威,高志卿,等. 益肾化痰方含药血清对 NRK52E 细胞转分化过程中 p-Smad2/3、Smad7 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 15(12): 4482-4485.
- [14] 方向明,王智星,邹锡琴. 平喘宁对哮喘大鼠肺组织 TGF- β 1、CyclinD1 及 p-ERK1/2mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 296-299.
- [15] 冯佳,向阳,夏燕,等. 益气养阴方对大鼠肺纤维化的干预作用及对 Smad2、Smad7 蛋白的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 334-338.
- [16] 佟雷,孙琳林,刘金丽,等. 不同补肾阴方药对慢性哮喘气道重构的调节作用及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1585-1590.

(2017-10-13 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2765 页)

- [18] 王重农,赵京伟. 中医辨证施治糖尿病视网膜病变[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(15): 23.
- [19] 胡艳丽. 糖尿病视网膜病变的中医治疗进展[J]. 河北中医, 2006, 28(6): 478-480.
- [20] Yan LH, Mu B, Guan Y, et al. Assessment of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(6): 889-894.
- [21] 郑志. 糖尿病视网膜病变临床防治:进展、挑战与展望[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(3): 209-214.

- [22] Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator[J]. Exp Eye Res, 2013, 114: 120-127.
- [23] Dragunow M. Meningeal and choroid plexus cells--novel drug targets for CNS disorders[J]. Brain Res, 2013, 1501: 32-55.
- [24] Lin X, Wang J, Yun L, et al. Association between LEKR1-CCNL1 and IGSF21-KLHDC7A gene polymorphisms and diabetic retinopathy of type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population[J]. J Gene Med, 2016, 18(10): 282-287.

(2017-07-18 收稿 责任编辑:芮莉莉)