

·中医中药·

# 扶正化痰胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子及 MMP-9、TIMP-1 的影响

张 林,白 俐

(广东药科大学附属第二医院/广州新海医院重症医学科,广东 广州 510300)

**摘 要:**目的 探讨扶正化痰胶囊对稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病患者肺功能影响及其可能机制。方法 选取我院 136 例稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病患者,随机分为对照组和实验组,每组 68 例。对照组予常规治疗,实验组在对照组基础上加用扶正化痰胶囊,持续 8 周。比较两组患者治疗前后肺功能( $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FCV$ )、血清中炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )及 MMP-9、TIMP-1 浓度。结果 治疗后,实验组  $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FCV$  分别为  $(58.17\pm 6.89)\%$  和  $(63.57\pm 7.11)$ ,高于对照组的  $(51.67\pm 5.32)\%$  和  $(57.87\pm 9.18)$ ,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );实验组 IL-6、TNF- $\alpha$  分别为  $(3.24\pm 1.69)pg/ml$  和  $(2.41\pm 0.53)pg/ml$ ,低于对照组的  $(3.63\pm 1.72)pg/ml$  和  $(2.77\pm 0.62)pg/ml$ ,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );实验组 MMP-9、TIMP-1 分别为  $(122.16\pm 16.37)ng/ml$ 、 $(10.32\pm 21.77)ng/ml$ ,低于对照组的  $(186.32\pm 15.36)ng/ml$ 、 $(140.13\pm 19.68)ng/ml$ ,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后实验组 MMP-9/TIMP-1 比值为  $(1.11\pm 0.21)$ ,较对照组的  $(1.31\pm 0.27)$  更趋于平衡,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 扶正化痰胶囊能改善稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺功能情况,其机制与降低炎症反应及胞外基质沉积相关。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病;扶正化痰胶囊;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制剂-1

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.047

文章编号:1006-1959(2018)14-0152-04

## Effect of Fuzheng Huayu Capsule on Inflammatory Factors,MMP-9 and TIMP-1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Lin,BAI Li

(The Second Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University/Department of Critical Care Medicine,Guangzhou Xinhai Hospital,Guangzhou 510300,Guangdong,China)

**Abstract:**Objective To investigate the effect of Fuzheng Huayu Capsule on pulmonary function in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease at stable stage and its possible mechanism.Methods A total of 136 patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease were randomly divided into control group and experimental group,with 68 cases in each group.The control group received routine treatment,and the experimental group was given Fuzheng Huayu Capsule on the basis of the control group for 8 weeks.The lung function ( $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FCV$ ),serum inflammatory factors (IL-6、TNF- $\alpha$ ),MMP-9 and TIMP-1 concentrations were compared before and after treatment.Results After treatment,the  $FEV_1\%$  and  $FEV_1/FCV$  of the experimental group were  $(58.17\pm 6.89)\%$  and  $(63.57\pm 7.11)$ ,respectively,which were higher than those of the control group  $(51.67\pm 5.32)\%$  and  $(57.87\pm 9.18)$ ,the difference was statistically significant( $P<0.05$ );IL-6 and TNF- $\alpha$  in the experimental group were  $(3.24\pm 1.69)pg/ml$  and  $(2.41\pm 0.53)pg/ml$ ,respectively,which was lower than that of the control group  $(3.63\pm 1.72)pg/ml$  and  $(2.77\pm 0.62)pg/ml$ ,the difference was statistically significant( $P<0.05$ );The MMP-9 and TIMP-1 in the experimental group were  $(122.16\pm 16.37)ng/ml$  and  $(10.32\pm 21.77)ng/ml$ ,respectively,which was lower than that of the control group  $(186.32\pm 15.36)ng/ml$ ,  $(140.13\pm 19.68)ng/ml$ ,the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).After treatment,the MMP-9/TIMP-1 ratio in the experimental group was  $(1.11\pm 0.21)$ ,which was more balanced than the control group  $(1.31\pm 0.27)$ ,and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).Conclusion Fuzheng Huayu Capsule can improve the lung function of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease,and its mechanism is related to the reduction of inflammatory reaction and extracellular matrix deposition.

**Key words:**Chronic obstructive pulmonary disease;Fuzheng Huayu Capsule;Interleukin -6;Tumor necrosis factor - $\alpha$ ;Matrix metalloproteinase-9;Matrix metalloproteinase inhibitor-1

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续性气流受限为特征的肺部疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道和

肺组织对有害物质的异常慢性炎症反应相关。COPD 是呼吸系统的常见病,据世界银行/世界卫生组织发表的研究,预计至 2020 年时 COPD 将占世界疾病经济负担的第五位<sup>[1]</sup>。因此,寻找合适药物和方法治疗 COPD 意义重大。近年来随着中医药发展,发现不少

作者简介:张林(1983.1-),男,贵州兴义人,本科,主治医师,研究方向:中药对慢性阻塞性肺病的作用

中成制药可改善 COPD 患者症状,提高其生活质量。本实验旨在研究扶正化痰胶囊对 COPD 患者疗效及其机制,为治疗 COPD 提供新的临床思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月~2017 年 12 月在广东药科大学附属第二医院门诊治疗的 COPD 患者 136 例,该临床实验经广东药科大学附属第二医院伦理委员会批准。按随机数字表法分为对照组和实验组,每组 68 例。对照组中男 46 例,女 22 例,年龄 50~75 岁,平均年龄(62.42±7.13)岁,病程 5~27 年,平均病程(12.36±6.15)年,吸烟支数 413~806 支/年,平均吸烟支数(531.74±79.38)支/年;肺功能Ⅱ级 32 例,Ⅲ级 36 例;呼吸困难症状 mMRC 分级 1 级 10 例,2 级 40 例,3 级 18 例。实验组中男 49 例,女 19 例,年龄 50~75 岁,平均年龄(62.81±9.07)岁,病程 4~29 年,平均病程(12.59±5.93)年,吸烟支数 398~827 支/年,平均吸烟支数(535.03±76.82)支/年;肺功能Ⅱ级 30 例,Ⅲ级 38 例;呼吸困难症状 mMRC 分级 1 级 8 例,2 级 39 例,3 级 21 例。两组患者性别、年龄、病程、吸烟情况、临床症状、肺功能等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊断标准<sup>[1]</sup>,病情均处于稳定期,无 COPD 并发症,患者依从性好,且  $30\% \leq FEV_1\% < 80\%$ 。②所有患者均自愿参与实验,签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** ①合并间质性肺炎、肺结核、支气管扩张等原发肺疾病;②其他引起血清中 MMP-9、TIMP-1 水平异常的疾病,如冠心病、肝硬化、肿瘤等;③近期使用免疫增强剂或合并有自身免疫性疾病患者;④合并有严重的多种器官病变或有意识不清的患者;⑤治疗期间病情急性加重的患者。

## 1.3 方法

**1.3.1 对照组** 接受常规治疗,包括吸氧(1~2 L/min, 6 h/d),盐酸氨溴索片(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,国药准字 H20030360,规格 30 mg/片),30 mg/次,3 次/d;茶碱缓释胶囊(上海爱的发制药有限公司生产,国药准字 H20010412,规格 0.1 g/粒),0.2 g/次,2 次/d;万托林气雾剂(苏州葛兰素史克制药有限公司生产,国药准字 J20140104,规格 100 μg/揅)吸入治疗,100 μg/次,3 次/d;4 周为 1 个疗程,观察 2 个疗程。

**1.3.2 治疗组** 在治疗组基础上加服扶正化痰胶囊(上海黄海制药有限责任公司生产,国药准字 Z20020073,规格 0.3 g/粒),5 粒/次,3 次/d,4 周为 1 个疗程,观察 2 个疗程。

## 1.4 观察指标

**1.4.1** 根据《中药新药研究指导原则》<sup>[2]</sup>观察两组治疗前后患者咳嗽、咳痰、喘息等症状改善情况,填写中医证候积分表,分为四级:①临床控制:临床症状和体征基本消失,证候积分减少  $\geq 95\%$ ;②显效:临床症状和体征大部分消失,证候积分减少  $\geq 70\%$ ;③有效:临床症状和体征部分好转,证候积分减少  $\geq 30\%$ ;④无效:临床症状和体征未有好转或加重,证候积分减少  $< 30\%$ ,用于临床疗效评价,总有效率=1-无效率。

**1.4.2** 采用广东药科大学附属第二医院同一型号肺功能仪检测患者治疗前后肺通气功能,包括用力肺活量(FVC)、第一秒呼气容积占预计值百分比( $FEV_1\%$ )、第一秒呼气容积与用力肺活量之比( $FEV_1/FVC$ )。

**1.4.3** 血清炎症因子采用 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及 MMP-9、TIMP-1 水平。ELISA 试剂盒由上海索尔生物技术公司提供,操作严格按试剂盒说明书执行。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS11.8 统计软件分析,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,两组比较采用  $t$  检验;计数资料以(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。非正态分布采用非参数检验。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 实验组治疗总有效率高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较(n,%)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	68	7	30	13	18	73.53
实验组	68	10	37	15	6	91.18

**2.2 两组患者肺功能比较** 两组患者肺功能( $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ )治疗前组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者组内比较, $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$  用药后较用药前升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组间比较,实验组患者  $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$  较对照组增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FEV <sub>1</sub> %		FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	47.51±7.67	51.67±5.32	51.39±7.83	57.87±9.18
实验组	68	46.67±9.32	58.17±6.89	51.28±5.96	63.57±7.11

2.3 两组患者炎症因子及 MMP-9、TIMP-1 比较 两组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  及 MMP-9、TIMP-1 水平治疗前组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明两组之间基线一致。用药后,实验组患者 IL-6、TNF-

$\alpha$  水平较对照组下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。用药后,实验组 MMP-9、TIMP-1 水平较对照组下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),MMP-9/TIMP-1 比值较对照组更接近平衡,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3,表 4。

表 3 两组患者炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/ml)

组别	n	IL-6		TNF- $\alpha$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	4.05±1.66	3.63±1.72	3.16±0.97	2.77±0.62
实验组	68	3.99±1.91	3.24±1.69	3.08±0.87	2.41±0.53

表 4 两组患者 MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-9(ng/ml)		TIMP-1(ng/ml)		MMP-9/TIMP-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	261.84±16.22	186.32±15.36	178.76±22.47	140.13±19.68	1.53±0.36	1.31±0.27
实验组	68	263.03±14.28	122.16±16.37	177.39±24.53	110.32±21.77	1.54±0.43	1.11±0.21

### 3 讨论

扶正化痰胶囊由丹参、虫草菌粉、桃仁、绞股蓝、松花粉和五味子组成,自 2002 年经食药监局批准上市后,临床广泛用于治疗肝纤维化及肝硬化,其机制包括抑制细胞凋亡、免疫调节、抑制炎症反应、阻止基质沉积等<sup>[3,4]</sup>。近年也有研究证实扶正化痰胶囊在抗肺纤维化及心肌纤维化方面效果显著<sup>[5,6]</sup>。本研究结果显示:与对照组相比,在常规治疗基础上加用扶正化痰胶囊,治疗总有效率及肺功能改善情况均明显提高,改善患者咳嗽、咳痰、喘息等临床症状效果显著,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与张炜等人研究结果一致<sup>[6]</sup>。提示扶正化痰胶囊能改善 COPD 患者临床症状及肺通气功能,提高治疗有效率。而对于其治疗 COPD 的机制,本研究也作了初步探索。COPD 的发病机制虽未完全明确,但慢性炎症反应、氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失调、自身免疫等都是可能导致 COPD 发病的机制之一<sup>[7]</sup>。IL-6、IL-8、IL-32、TNF- $\alpha$  等多种细胞因子参与 COPD 的炎症反应。有研究显示,COPD 患者诱导生成痰液及血清所含的 IL-6、TNF- $\alpha$  明显高于正常人<sup>[8]</sup>。IL-6、TNF- $\alpha$  是 COPD 病情严重程度的重要的分子标志物,其浓度是预测患者预后的独立因素<sup>[9]</sup>。在 COPD 发病机制中,IL-6、TNF- $\alpha$  作为炎症细胞趋化因子,导致大量中性粒细胞和淋巴细胞在气管表面聚集,增强局部炎症反应,从而导致小支气管闭塞或失去张力<sup>[10,11]</sup>;另 IL-6 还可延缓中性粒细胞凋亡,使炎症反应持续<sup>[12]</sup>。还有研究表明,在 COPD 患者呼吸道中 IL-8、IL-6 浓度的升高,介导呼吸道内非特异性炎

症反应,并与 COPD 气道的重塑和气流受限有相关性<sup>[13]</sup>。已有研究证实,稳定期 COPD 患者体内仍存在持续炎症反应,血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显高于健康人群<sup>[14]</sup>。而在实验中发现,两组患者用药后,IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较用药前下降,而扶正化痰组患者血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平与对照组相比更进一步下降,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),故我们认为扶正化痰胶囊通过降低 COPD 患者体内炎症趋化因子 IL-6、TNF- $\alpha$  表达,抑制炎症细胞在气管内聚集,减少气道内炎症反应,改善小气道通气功能,抑制气道重塑发生,使扶正化痰组治疗总有效率及肺通气功能均明显改善。故考虑扶正化痰胶囊通过抑制炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  而降低全身及局部炎症反应对 COPD 发挥作用。

COPD 患者气道重塑及气流受限的一个重要因素就是蛋白酶-抗蛋白酶失衡。基质金属蛋白酶类(MMPs)及组织型金属蛋白酶抑制物(TIMPs)在此过程中发挥重要作用。其中 MMP-9 作为 MMPs 超家族中的明胶酶类蛋白,可降解细胞外基质中的多种蛋白质成份。TIMPs 为 MMPs 的内源性抑制剂,常由分泌 MMPs 的同一细胞分泌。目前已发现四种同源的 TIMPs。其中 TIMP-1 作为 MMP-9 的抑制剂,与其酶原或活化后酶的催化区特异性结合形成复合物,从而特异性抑制 MMP-9 的活性<sup>[15,16]</sup>。正常情况下其与 MMP-9 成 1:1 结合,使细胞外基质破坏及修复维持平衡,从而保证组织结构稳定性。在 COPD 发病机制中,MMP-9 的过量表达可破坏肺泡基质,致弹性纤维断裂融合,进而降低肺泡的弹性回缩力,致

肺组织结构破坏后造成气体潴留,形成肺气肿。另一方面,通过介导炎症细胞聚集和破坏上皮/内皮结构,使炎症细胞在气道腔及气道壁中聚集,加重局部的炎症反应,导致气流阻塞,气道重塑<sup>[17,18]</sup>。

而随着 MMP-9 增多, TIMP-1 表达增多, TIMP-1/MMP-9 比例失衡,干扰组织修复,从而导致胞外基质在气道内过度沉积,引起气道重塑<sup>[19]</sup>。COPD 是一种全身性疾病,有研究证实 COPD 患者痰液及血清 MMP-9、TGF- $\beta$  的水平均高于健康对照人群,说明 COPD 患者炎症反应不仅在局部,而包括全身<sup>[20]</sup>。故本实验比较两组血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化,与用药前相比,用药后两组患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 表达下降, MMP-9/TIMP-1 比值接近平衡;而实验组与对照组相比, MMP-9 及 TIMP-1 表达更进一步降低, MMP-9/TIMP-1 比值更接近平衡,其差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),故我们得出扶正化痰胶囊通过降低 MMP-9、TIMP 表达,使其比值接近平衡,抑制气道重塑,保证肺结构稳定性,另抑制 MMP-9 表达可抑制炎症细胞在气道内聚集,减少局部炎症反应及气流受阻,改善肺功能。

本研究只从炎症反应及蛋白酶-抗蛋白酶失衡方面研究了扶正化痰胶囊对 COPD 的作用机制,但其在抗氧化应激、免疫调节等方面对 COPD 患者的作用尚未见到相关实验,可于后期进行相关研究。另本研究为小样本实验,结果有一定局限性,可进一步扩大样本量证实实验结论,为其临床用于 COPD 治疗提供依据。

#### 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 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [2]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:56-58.
- [3]赵长青,徐列明.扶正化痰胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展[J].世界中医药,2014,9(5):561-566.
- [4]陈晗,杨碧伟,袁满,等.扶正化痰胶囊对肝纤维化大鼠的防治作用及对结缔组织生长因子表达的影响[J].四川大学学报(医学版),2016,47(2):197-202.
- [5]祁轶斐,任学娇,姜利霞,等.扶正化痰胶囊对心肌梗死后心肌纤维化大鼠细胞外基质代谢的影响[J].中医杂志,2018,59(7):607-611.
- [6]张炜,毕小利,包蓓倩,等.扶正化痰胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J].辽宁中医杂志,2008,36(8):1174-1175.

[7]Tse HN,Tseng CZ.Update on the pathological processes, molecular biology and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease [J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2014(9):825-836.

[8]潘阳新,陈人生,李艳丽,等.他汀类药物对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的影响[J].慢性病学杂志,2017,18(2):188-189,192.

[9]Garvin P,Nilsson E,Ernerudh J,et al.The joint subclinical elevation of CRP and IL-6 is associated with lower health related quality of life in comparison with no elevation or elevation of only one of the biomarkers [J].Qual Life Res,2016,25(1):213-221.

[10]杨柳,谢丽华,孙圣华.慢性阻塞性肺疾病全身炎症表型的特点[J].国际呼吸杂志,2014,34(5):390-394.

[11]吕华亮,李洪涛,张天托,等.吸烟对轻度 COPD 患者血清中氧化应激及炎症因子的影响[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(6):681-685.

[12]孙杰,韩敏娟.哮喘宁胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道炎症细胞及炎性介质的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(9):21-23.

[13]易辉,王树立,崔江禹.COPD 患者 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6 临床研究[J].现代生物医学进展,2011,11(3):534-537.

[14]任静.血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  与慢性阻塞性肺疾病患者病情分级、呼吸功能的关系[J].国际检验医学杂志,2017,38(13):1781-1783.

[15]Higashimoto Y,Yamagata Y,Iwata T,et al.Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase -1 in COPD patients[J].Eur Respir J,2005,25(5):885-890.

[16]Ko FW,Diba C,Roth M,et al.A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase -9 activity among normal subjects,asthmatic patients,and patients with asthmatic mucus hypersecretion[J].Chest,2005,127(6):1919-1927.

[17]赵雪峰,王红阳,杨万杰.COPD 患者血细胞因子水平与肺功能的相关性分析[J].安徽医学,2010,31(6):559-562.

[18]郝艳萍.慢阻肺患者血清中 MMP-9、TIMP-1 及 ICAM-1 的相关作用研究[J].临床肺科杂志,2013,18(3):500-501.

[19]辛晓峰,赵明,李子玲,等.支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰中基质金属蛋白酶及其抑制剂与气道炎症及气流受限[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(3):192-196.

[20]高蔚,翁婷.慢性阻塞性肺疾病患者血清及痰中基质金属蛋白酶-9、转化生长因子-13 水平及意义[J].实用医学杂志,2011,27(18):3355-3357.

收稿日期:2018-4-16;修回日期:2018-5-4

编辑/杨倩