

文章编号 1006-8147(2019)05-0481-03

论著

# 参附注射液对慢性阻塞性肺疾病的临床观察及其对免疫功能的影响

冯冉冉<sup>1,2</sup>, 孙海柏<sup>2</sup>, 冯爽<sup>2</sup>, 白虹<sup>1</sup>

(1.天津医科大学免疫学系,天津 300070;2.天津市海河医院检验科,天津 300350)

**摘要** 目的:探讨参附注射液对慢性阻塞性肺疾病的临床治疗效果及其对免疫反应的影响。方法:筛选我院收治的符合标准的160例病人,根据随机数字表法,随机分为对照组和试验组,对照组给予基础西医治疗,试验组在对照组相同的治疗基础上加参附注射液,治疗周期为14 d。根据临床症状评价疗效,同时采用免疫比浊法检测治疗前后血清中免疫球蛋白IgA、IgM、IgG的含量。利用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群CD4、CD8的水平。结果:和对照组比较,试验组的总有效率显著增加,疗效显著。参附注射液试验组可以增加血清中免疫球蛋白IgA、IgM、IgG的水平,差异显著。和对照组比较,试验组增加T淋巴细胞亚群CD4,降低了CD8的水平。结论:参附注射液可以显著增加慢性阻塞性肺疾病的治疗效果,增加免疫球蛋白的表达,增强免疫功能。

**关键词** 参附注射液;慢阻肺;免疫功能;临床疗效

中图分类号 R563

文献标志码 A

## Clinical observation of shenfu injection on chronic obstructive pulmonary disease and its effect on immune response

FENG Ran-ran<sup>1,2</sup>, SUN Hai-bai<sup>2</sup>, FENG Shuang<sup>2</sup>, BAI Hong<sup>1</sup>

(1.Department of Immunology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;2.Department of Clinical Laboratory, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China)

**Abstract Objective:** To investigate the clinical effect of shenfu injection on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its effect on immune response. **Methods:** One hundred and sixty patients meeting the standard in our hospital were selected and randomly divided into control group and experimental group according to the random number table method. The control group was treated with basic western medicine. In the experimental group, shenfu injection was used in addition to basic treatment and the treatment period was 14 days. The efficacy was evaluated according to clinical symptoms. And the levels of immunoglobulin IgA, IgM and IgG in serum before and after treatment were detected by immunoturbidimetry. The levels of CD4 and CD8 of T lymphatic subsets were detected by flow cytometry. **Results:** Compared with the control group, the total effective rate and curative effect of the experimental group were significantly increased. In the experimental group of shenfu injection, IgA, IgM and IgG levels of immunoglobulin in serum were increased, with significant differences. The experimental group increased the T lymphatic subgroup CD4 and decreased the level of CD8. **Conclusion:** Shenfu injection may significantly increase the therapeutic effect of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), increase the expression of immunoglobulin and enhance the immune function.

**Key words** shenfu injection; chronic obstructive pulmonary disease(COPD); immune function; clinical curative effect

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是目前呼吸系统常见病多发病,死亡率和发病率逐年增加,据美国对2010-2015年死亡原因的调查发现,慢阻肺是目前死亡原因仅次于心血管疾病和癌症的第三的死亡原因<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织预测,在2030年,慢阻肺将成为全球死亡的第三大原因。由于生活环境的恶化,不良的生活习惯等使得越来越多的人患有慢性阻塞性肺

疾病,发病初期没有明显症状,随着病情的发展,病情复杂多变,发病机制不明确。目前临床上有多种可能的治疗策略,大多没有获得明显的治疗效果。西药治疗方案中主要以抗生素、舒张支气管药,糖皮质激素类药物的使用为主,因此耐药菌容易产生,同时其他不良反应增加<sup>[3-5]</sup>。

参附注射液是由人参(红参)、附片(黑附子)提取制成的中药注射剂,主要活性物质为乌头类生物碱和人参皂苷,现代药理学研究显示参附注射液能够综合调节机体免疫系统,改善免疫功能<sup>[6]</sup>。本研究分析了参附注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的临床

基金项目 天津市卫生和计划生育委员会资助项目(2013kz042)

作者简介 冯冉冉(1986-),女,初级检验技师,硕士在读,研究方向:感染免疫;通信作者:白虹, E-mail: hongbai25@163.com。

疗效及其对免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

1.1 入选与排除标准 入选标准: (1) 所有慢阻肺急性加重期患者诊断均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2017年修订版)》; (2) 合并呼吸衰竭者。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能障碍者; (2) 合并恶性肿瘤者; (3) 合并免疫系统功能障碍者; (4) 近 1 月用过抗凝药物者; (5) 合并心功能不全者; (6) 存在认知功能障碍或精神疾病的患者。

一般资料: 本研究全部患者为 2017 年 5 月—2018 年 7 月收治在天津市海河医院的慢性肺阻塞性疾病(COPD)患者 160 例, 根据随机数字表法随机分为两组, 对照组 80 例, 男 38 例, 女 42 例, 年龄 52~75 岁, 平均年龄( $67.38 \pm 6.71$ )岁, 病程 3~10 年, 平均病程( $5.21 \pm 1.07$ )。呼吸困难严重程度等级: I 级: 37 例, II 级: 23 例, III 级: 20 例; 病情严重程度分级: COPD II 级 53 例, COPD III 级 27 例; 合并疾病主要有高血压 14 例, 冠心病 10 例, 糖尿病 11 例, 高脂血症 21 例。试验组 80 例, 男 40 例, 女 40 例, 年龄 50~72 岁, 平均年龄( $66.81 \pm 5.89$ )岁, 病程 3~10 年, 平均病程( $5.04 \pm 1.35$ )年。呼吸困难严重程度分级: I 级 40 例, II 级 18 例, III 级 22 例; 病情严重程度分级: COPD II 级 39 例, COPD III 级 41 例; 合并疾病为高血压 23 例、冠心病 12 例、糖尿病 8 例, 高脂血症 13 例。两组患者的一般资料比较没有显著性差异( $P > 0.05$ ), 见表 1。

## 1.2 临床治疗方法

1.2.1 对照组治疗方法 对照组对病人采取常规临床治疗模式, 根据病人病情的相关情况, 采用常规西医治疗措施, 包括采用支气管舒张剂、祛痰药、糖皮质激素, 抗生素等控制病情。

1.2.2 试验组治疗方法 试验组在对照组治疗的基础之上加用参附注射液(产地: 华润三九药业有限公司; 批号: 国药准字 Z51020664)治疗, 每次 40 mL, 每天 1 次, 加入葡萄糖溶液(5%)250 mL, 采取静脉滴注给药。治疗周期为 14 d。

1.3 临床治疗效果评价标准 查阅文献<sup>[7]</sup>结合临床经验, 临床评价标准如下。治愈: 气喘、心慌、呼吸不畅, 咳嗽以及咳痰等临床症状完全消失, 肺部无哮鸣音, 日常生活能够自理; 显效: 气喘、心慌、咳痰以及咳嗽等相关临床症状有明显改善, 肺部哮鸣音明显改善, 其生活自理好转情况在 60% 以上; 有效: 气喘、心慌、咳痰以及咳嗽等相关临床症状有一定改善, 肺部哮鸣音有一定减轻, 其生活自理好转

情况在 30% 以上; 无效: 其临床症状无任何改善, 肺部哮鸣音严重, 日常生活不能自理。

表 1 两组患者的基本疾病相关资料( $n=80$ )

Tab 1 The data related basic disease of patients in the two groups ( $n=80$ )

组别	项目	分组	频数/例
对照组	性别	男	38
		女	42
	呼吸困难程度	I 级	37
		II 级	23
		III 级	20
	COPD 严重等级	II 级	53
		III 级	27
	合并其他疾病	高血压	14
		冠心病	10
		糖尿病	11
试验组	性别	男	40
		女	40
	呼吸困难程度	I 级	40
		II 级	18
		III 级	22
	COPD 严重等级	II 级	39
		III 级	41
	合并其他疾病	高血压	23
		冠心病	12
		糖尿病	8
		高脂血症	13

1.4 观察指标 收治患者入院后, 分别于治疗前后, 采集受试患者静脉血 5 mL, 分离血清, 采用免疫比浊法检测血清中免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)的浓度; 采集 5 mL 静脉血于枸橼酸抗凝管中, 利用流式细胞术检测 T 淋巴细胞亚群 CD4、CD8 的水平。

1.5 统计学分析 采用 SPSS15.0 软件包进行分析处理, 计数资料采用( $n, \%$ )表示, 两组间比较采用配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效比较 试验组病人收集的 80 例, 其中治愈 37 例、显效 29 例、有效 11 例、无效 3 例, 总体有效率为 96.3%; 对照组病人 80 例, 其中治愈 21 例、显效 33 例、有效 16 例、无效 10 例、总有效率为 87.5%, 实验结果表明, 试验组临床治疗效果明显优于对照组, 两组差异显著具有统计学意义( $P < 0.05$ ),

见表 2。

表 2 两组患者临床治疗效果比较( $n=80$ )

Tab 2 The comparison of clinical therapeutic effect between the two groups( $n=80$ )

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
实验组	37	29	11	3	96.3
对照组	21	33	16	10	87.5
$P$					0.002

2.2 免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 的比较分析 治疗前,两组血清中免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 的浓度没有显著性差异( $P>0.05$ )。治疗后,和对照组比较试验组血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 显著增加,差异显著均有统计学意义( $P<0.05$ ),且浓度高于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清中免疫球蛋白的含量变化( $\bar{x}\pm s$ , g/L,  $n=80$ )

Tab 3 Changes of serum immunoglobulin before and after treatment in the two groups( $\bar{x}\pm s$ , g/L,  $n=80$ )

组别	时间	IgA	IgM	IgG
实验组	治疗前	1.65 $\pm$ 0.31	1.30 $\pm$ 0.18	9.02 $\pm$ 0.33
对照组	治疗前	1.68 $\pm$ 0.58	1.33 $\pm$ 0.22	9.17 $\pm$ 0.71
$P$		0.53	0.17	0.34
实验组	治疗后	1.86 $\pm$ 0.25	1.94 $\pm$ 0.37	11.3 $\pm$ 0.56
对照组	治疗后	1.72 $\pm$ 0.83	1.62 $\pm$ 0.44	10.5 $\pm$ 0.47
$P$		0.049	0.003	0.041
$P^*$		0.002	0.037	0.028

$P$  分别为治疗前后的统计结果, $P^*$  为治疗后实验组与对照组比较的统计学检验值

2.3 T 细胞亚群 CD4、CD8 水平的变化 治疗前和对照组比较,试验组 T 细胞亚群 CD4、CD8 水平没有显著性差异;治疗后和对照组比较,试验组 T 细胞亚群 CD4 水平显著增加,CD8 水平降低,差异显著具有统计学意义,见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 T 细胞亚群 CD4、CD8 水平的变化( $\bar{x}\pm s$ , %,  $n=80$ )

Tab 4 Changes of T cell subsets CD4 and CD8 levels before and after treatment in the two groups( $\bar{x}\pm s$ , %,  $n=80$ )

组别	时间	CD4/%	CD8/%
实验组	治疗前	32.73 $\pm$ 6.81	41.30 $\pm$ 3.46
对照组	治疗前	33.05 $\pm$ 5.94	42.19 $\pm$ 4.21
$P$		0.13	0.07
实验组	治疗后	36.21 $\pm$ 3.18	33.27 $\pm$ 4.07
对照组	治疗后	34.31 $\pm$ 2.91	38.12 $\pm$ 6.31
$P$		0.04	0.009
$P^*$		0.008	0.01

$P$  分别为治疗前后的统计结果, $P^*$  为治疗后实验组与对照组比较的统计学检验值

2.4 不良反应 两组患者在治疗过程中均未有明显不良反应,安全性较好。

### 3 讨论

慢阻肺是一类广泛发病的慢性呼吸道及具有破坏性的肺部疾病,作为呼吸系统的常见病,慢阻肺严重降低患者生活质量的同时,其死亡率却一直居高不下。慢阻肺患者反复发病,极易导致死亡,诱发其急性加重的原因是细菌、病毒感染或空气污染等<sup>[8]</sup>。近年来国内外多项研究表明:慢阻肺患者存在免疫功能异常,呼吸道感染引起的固有免疫反应、特异性免疫反应及中性粒细胞浸润。目前中药复方制剂对慢阻肺干预的治疗效果还没有广泛研究,因此开展中药治疗慢阻肺的临床研究很有必要。

中医理论认为 COPD 的病因是肺脏长期受到外邪侵袭,功能失常,日久肺气受损<sup>[9]</sup>。肺虚日久,肺脾两虚,耗伤肾气,最终导致肺脾肾俱虚,无力推动血行,瘀阻血脉。痰瘀互结,阻遏气机,肺气郁闭,气体交换受阻,清气不能输送、濡养全身,浊气难以排出而滞于胸中,渐成肺胀<sup>[10]</sup>。因此考虑采用中药从整体顺气通肺,增强机体免疫功能,祛痰镇咳。

参附注射液源自中医传统方剂参附汤,具有益气固脱功效,主要用于阳气暴脱、阳虚等喘咳<sup>[11]</sup>。随着研究的深入,参附注射液逐渐在各个领域广泛应用,包括免疫系统、脑损伤、心血管系统、感染性休克等,均疗效显著<sup>[12]</sup>。

本研究探讨了参附注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效,结果显示试验组临床总有效率显著增加。和对照组比较,试验组血清中免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 显著增加。参附注射液具有抗炎、增加免疫球蛋白、增强免疫调节、补益肺肾、增强机体免疫力、止咳化痰的作用<sup>[13-14]</sup>。CD4 通过分泌细胞因子和表达的表面分子调节免疫网络中其他细胞的生物活性,CD8 具有杀伤靶抗原作用<sup>[15]</sup>。流式细胞术结果显示试验组可以增加 CD4,减少 CD8 的表达,这进一步提示参附注射液可以提高机体免疫功能,有利于改善 COPD 患者呼吸、咳嗽、咳痰、胸胀等症状。

#### 参考文献:

- [1] Kochanek K D, Xu J, Murphy S L, et al. Deaths: preliminary data for 2009[J]. Natl Vital Stat Rep, 2011,59(4):1
- [2] Novosad S A, Barker A F. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013,19(2): 133
- [3] 韩利红,张国俊.老年慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子及细胞免疫的水平及意义[J].中国老年学杂志,2014,34(21): 6065
- [4] 徐浩,陆晓东,冯胜春.铜绿假单胞菌致糖尿病并肺结核患者肺部感染的耐药特征分析[J].中国微生态学杂志,2014,26(12): 1431

(下转第 487 页)



评分均低于对照组,提示PPI对于结肠癌患者的病情改善作用。通过汇集不同的相关文献,笔者认为PPI对于生活质量的改善,主要由于其下列几个方面的作用<sup>[13-14]</sup>:(1)PPI能够通过提高FOLFOX化疗药物的细胞毒性,提高化疗的敏感性,进一步促进癌细胞的坏死;(2)PPI能够通过对于肠道黏膜屏障的稳定作用,降低过度的毒素吸收导致的全身不良反应的发生,提高了患者的生活质量水平。赵加应等<sup>[8]</sup>研究者也发现,PPI联合治疗后,结肠癌患者的生活质量评分可平均上升25%以上,特别是在PPI治疗时机较早或治疗周期较长的患者中,其生活质量的改善程度更为明显。部分研究者认为,PPI可能增加肝肾功能损伤的风险<sup>[15]</sup>。在本研究中发现,PPI治疗的临床安全性较为可靠,无明显的血液系统或肝肾功能损害的表现。考虑可能与随访观察时间或FOLFOX方案的治疗周期的不同有关。

综上所述,PPI联合FOLFOX治疗,能够显著改善结肠癌术后患者的胃肠道黏膜屏障,改善患者的生活质量,降低胃肠道反应的发生率。

#### 参考文献:

- [1] 梁鸿,张辉,田鹏,等.艾迪联合FOLFOX4方案治疗Ⅲ期结肠癌患者术后效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):196
- [2] 秦琼,杨林,孙永琨,等.老年结肠癌患者根治术后辅助化疗疗效及影响预后的多因素分析[J].中华老年医学杂志,2016,35(3):296
- [3] 郑桁,张伟,王康.完整肠系膜切除手术治疗Ⅲ期结肠癌的效果及安全性分析[J].中国普通外科杂志,2016,25(4):487
- [4] 刘光艺,黄镇,王子卫.第8版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌TNM分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241
- [5] 祝朝富.FOLFOX4方案联合小牛脾提取物注射液对结肠癌术后患者临床疗效评价[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(3):191
- [6] Huang C, Huang M, Ma C, et al. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy combined with radiotherapy followed by radical resection in patients with locally advanced colon cancer[J]. Rad Oncol,2017,12(1):45
- [7] 翟蒙蒙,李志刚,沈杰,等.质子泵抑制剂对进展期胃癌化疗方案临床疗效的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(8):933
- [8] 赵加应,蔡元坤,殷琛庆,等.奥美拉唑联合FOLFOX方案应用于结肠癌根治术后辅助化疗的疗效研究[J].中华普通外科杂志,2015,30(8):650
- [9] Tsai Y, Lin J, Chen W, et al. Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough[J]. Springer Plus,2016,5(1):103
- [10] Cespedes Feliciano E M, Lee V S, Prado C M, et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study[J]. Cancer,2017,123(24):4868
- [11] Ji W B, Hong K D, Kim J, et al. Effect of a Shortened Duration of FOLFOX Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Stage II and III Colon Cancer[J]. Chemotherapy,2018,63(1):8
- [12] 唐承薇,马骁,黄志寅.质子泵抑制剂与肠道微生态[J].中华消化杂志,2016,36(2):139
- [13] 雷招宝.关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药[J].世界华人消化杂志,2016,24(23):3468
- [14] 贝宴屏,张欢乐,陆妙珍.不同辅助化疗方案治疗结肠癌的疗效比较[J].中国现代医生,2017,55(6):82
- [15] 史晓晓,郑松柏.质子泵抑制剂长期应用的安全性研究进展[J].中国新药与临床杂志,2016,35(6):387

(2018-07-10 收稿)

(上接第483页)

- [5] 罗娟,许晓琼,杨浩军.痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗小儿支气管肺炎的系统评价和Meta分析[J].实用预防医学,2012,19(10):1547
- [6] 何青青,沈美华,肖光华.参附注射液的应用概况[J].中国中医急症,2012,21(11):1808
- [7] 中国人民解放军总后勤部卫生部.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].人民军医出版社,1987
- [8] Angel Martinez-Garcia M, Jose Soler-Cataluna J, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD[J]. Chest, 2011, 140(5):1130
- [9] 宋凤,付义.慢性阻塞性肺疾病中医药临床研究进展[J].中医研究,2018,31(11):65
- [10] 吴明亮,朱婉萍,孔繁智.中医药调节慢性阻塞性肺疾病免疫功能的应用研究概况[J].浙江中医杂志,2014,49(1):67
- [11] 张圆,任长虹,吴晓丹,等.参附注射液的临床应用及药理机制研究进展[J].药物评价研究,2018,41(6):211
- [12] 朱晨晨.参附注射液临床应用的研究进展[J].海峡药学,2016,28(8):115
- [13] Zhuo S M, Li N, Zheng Y, et al. Expression of the lymphocyte chemokine XCL1 in lung tissue of COPD mice, and its relationship to CD4(+)/CD8(+) ratio and IL-2[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2):505
- [14] Freeman C M, Han M K, Martinez F J, et al. Cytotoxic potential of lung CD8+T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15[J]. J Immunol, 2010,184(11):6504
- [15] 郑隸.淋巴细胞趋化因子(XCL1)在COPD小鼠模型肺组织中的表达及其与CD4+、CD8+T淋巴细胞、IL-2的相关性分析[D].遵义医学院,2014

(2019-01-03 收稿)