DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.009

百令胶囊联合氨茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期效果及对Keap1-Nrf2-ARE信号通路水平作用

李伟强[1],周炜栋[2],陈升薇[1],夏斌[1],傅佳佳[1]
(1.乐清市第二人民医院,浙江 乐清 325600;2.平阳县中医院,浙江 平阳 325400)

摘要:目的 探讨百令胶囊联合氨茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)稳定期效果及对Keap1-Nrf2-ARE信号通路水平作用,为临床用药提供有效参考。方法 收集2020年2月—2023年3月就诊的COPD稳定期患者112例,随机分为联合组和对照组各56例。两组均予以常规治疗,在此基础上对照组予以氨茶碱,联合组予以百令胶囊联合氨茶碱,均治疗3个月。比较两组疗效与治疗前后6 min步行距离、变化呼吸困难指数(transition dyspnea index,TDI)、肺功能[第1秒呼气量(forced expiratory volume in the first second,FEV_1)]、用力肺活量、血清炎症因子指标、免疫功能指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)、诱导痰Keap1-Nrf2-ARE信号通路水平。结果 (1)疗效与症状改善:联合组总有效率为91.07%(51/56),高于对照组75.00%(42/56),经过治疗后TDI高于对照组($P<0.05$);(2)运动耐力及肺功能:经过治疗后两组6 min步行距离、FEV_1、FVC及FEV_1/FVC水平均较治疗前增高,且联合组高于对照组($P<0.05$);(3)炎症反应:与治疗前比较,经过治疗后两组血清高敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等炎症因子水平均明显降低,联合组降低幅度较高($P<0.05$);(4)免疫功能:经过治疗后,联合组$CD3^+$、$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$);(5)Keap1-Nrf2-ARE信号通路:经过治疗后两组Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)、核转录因子红细胞系-2p45(Nrf2)及抗氧化反应元件(ARE)蛋白表达量均增高,联合组增高更明显($P<0.05$)。结论 百令胶囊、氨茶碱联合方案治疗COPD稳定期临床效果显著,可有效促进患者症状改善,提升肺功能及运动耐力,同时减轻机体炎症反应,改善免疫功能,上调Keap1-Nrf2-ARE信号通路表达。

关键词:慢性阻塞性肺疾病稳定期;百令胶囊;氨茶碱;肺功能;炎症反应;免疫功能;Keap1-Nrf2-ARE信号通路
中图分类号:R256.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2025)08-0035-05

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(2022ZX872)
作者简介:李伟强(1984-),男,浙江乐清人,副主任医师,学士,研究方向:慢性阻塞性肺疾病和肺恶性肿瘤的诊治。
通讯作者:周炜栋(1980-),男,浙江平阳人,主任医师,学士,研究方向:慢性阻塞性肺病的中西医结合治疗。E-mail:675229146@qq.com。

[10] 王田,卫玮,姚蕤. 不同中医补肾汤剂序贯治疗肾气亏虚型经期延长的临床效果[J]. 山西医药杂志,2021,50(23):3298-3300.
[11] 张梅儇,刘海龙,王瑞琼,等. 黄芪化学成分和药理作用及Q-marker预测分析[J]. 中国新药杂志,2023,32(4):410-419.
[12] 李力恒,陈昌瑾,胡晓阳,等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(3):112-115.
[13] 赵婧含,李雪,吴文轩,等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(6):110-114.
[14] 刘美红,邹峥嵘. 女贞子化学成分、药理作用及药动学研究进展[J]. 热带亚热带植物学报,2022,30(3):446-460.
[15] 过七根. 传统中药旱莲草的研究进展[J]. 安徽农业科学,2012,40(24):12026-12027.
[16] 陈冬梅,郭胜,姚石安,等. 青春期黄体功能不全月经病的危险因素分析[J]. 云南中医学院学报,2022,45(1):14-18.
[17] 苗国勇. 滋肾育胎丸对黄体功能不足性月经失调患者黄体期情况及卵巢激素水平的影响[J]. 山西医药杂志,2021,50(14):2203-2205.
[18] 陈靖枝,卢星,胡运琪,等. 传统中药地骨皮化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(12):3066-3075.
[19] PICKAR J H, ARCHER D F, GOLDSTEIN S R, et al. Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review[J]. Climacteric, 2020, 23(6): 550-558.
[20] 甘琴霞,李雅静,王霞,等. 补肾固冲汤加减治疗黄体功能不足性月经失调疗效及对患者血浆cAMP/cGMP的影响[J]. 陕西中医,2021,42(3):293-296.
[21] 罗红燕,伍琴,丁维,等. 逍遥散联合针灸对肝郁脾虚型无排卵不孕症患者激素及BBT复常率的影响[J]. 中医药临床杂志,2020,32(10):1919-1923.
[22] 刘敏. 中药调周法加针刺治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕症疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2024,40(3):420-422.
[23] OZDEMIR I, OZDEMIR O, OZKOSE Z. A novel technique in the management of severe postpartum uterine atony bleeding: Three vertical uterine compression sutures[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 260: 208-211.
[24] 高勇,贺晓琪,黄艳丽,等. 子宫内膜息肉微创手术对自然妊娠的影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(10):1680-1684.
[25] 朱善芳,陈学武,张青,等. 散结镇痛胶囊辅助腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症合并的疗效及对妊娠结局的影响[J]. 世界中医药,2019,14(6):1544-1547.

Effect of Bailing Capsule(百令胶囊) Combined with Aminophylline in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Phase and Its Effect on Keap1 – Nrf2 – ARE Signal Pathway

LI Weiqiang[1], ZHOU Weidong[2], CHEN Shengwei[1], XIA Bin[1], FU Jiajia[1]
(1. Second People's Hospital of Yueqing, Yueqing 325600, Zhejiang, China;
2. Pingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pingyang 325400, Zhejiang, China)

Abstract: *Objective* To explore the effect of Bailing Capsule(百令胶囊) combined with aminophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary(COPD) in stable phase and the effect on the expression of Kelch like epichlorohydrin related protein – 1(Keap1) – nuclear transcription factor erythroid 2p45(Nrf2) – antioxidant response element(ARE) signaling pathway, so as to provide effective reference for clinical medication. *Methods* A prospective randomized controlled study of 112 patients with stable COPD in the hospital from February 2020 to March 2023 were selected and divided into combination group(56 cases) and control group(56 cases) by random number table. Both groups were given conventional treatment. On this basis, the control group was given aminophylline, and the combination group was given Bailing Capsule combined with aminophylline, both of which were treated for 3 months. The efficacy, the 6 – min walking distance, changes in dyspnea index(TDI) and lung function[expiratory volume in the first second(FEV_1), forced vital capacity(FVC), FEV_1/FVC], serum inflammatory factor indicators[tumor necrosis factor – α(TNF – α), interleukin – 6(IL – 6), high – sensitivity C – reactive protein(hs – CRP)], immune function indexes($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) and the expression of Keap1 – Nrf2 – ARE signal pathway before and after treatment of the two groups were compared. *Results* (1)Efficacy and symptom improvement: The total effective rate of the combination group was 91.07%(51/56), which was higher than that of the control group(75.00%, 42/56). After treatment, the TDI was higher than that of the control group($P<0.05$). (2)Sports endurance and lung function: After treatment, the 6 – min walking distance, the levels of FEV_1, FVC and FEV_1/FVC in both groups increased compared to those before treatment, and the indexes of the combination group were higher than those of the control group($P<0.05$). (3)Inflammatory response: Compared with those before treatment, after treatment, the serum levels of inflammatory factors such as TNF – α, IL – 6 and hs – CRP were significantly reduced, with a higher decrease in the combination group($P<0.05$). (4)Immune function: After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the combination group were higher than those in the control group($P<0.05$). (5)Keap1 – Nrf2 – ARE signaling pathway: After treatment, the expression levels of Keap1, Nrf2 and ARE proteins increased in both groups, with the combination group showing a more significant increase($P<0.05$). *Conclusion* The combination of Bailing Capsule and aminophylline has a significant clinical effect in the treatment of stable COPD, which can effectively promote the improvement of patients' symptoms, improve lung function and exercise endurance, while reducing the body's inflammatory response, improving immune function and up – regulating the expression of Keap1 – Nrf2 – ARE signaling pathway.

Keywords: chronic obstructive pulmonary stabilization; Bailing Capsule(百令胶囊); aminophylline; lung function; inflammatory response; immune function; Keap1 – Nrf2 – ARE signaling pathway

既往临床研究发现,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)稳定期患者通气/换气功能虽可基本满足日常生活所需,但其肺功能仍呈进行性下降趋势,且伴有慢性炎症及渐进性气道重塑,存在一定急性发作及病情加重风险[1-2];且稳定期是提高肺功能、改善患者预后关键时期,此时积极予以科学有效治疗不仅可缓解患者症状,降低急性加重风险,还有利于其肺功能的提升[3]。氨茶碱是临床治疗呼吸系统疾病常用平滑肌松弛药,但对COPD稳定期患者的治疗效果不理想,仍需结合其他辅助治疗方式。除常规西医治疗外,中医也在COPD的治疗中获得了良好效果,已成为目前临床研究的重点方向[4]。百令胶囊是以发酵虫草菌糖为主要成分的中成药,可止咳化痰、滋养肺阴,且抗氧化、提升免疫功能、肺功能作用较强,已被推荐应用于多种呼吸系统疾病的辅助治疗[5]。本文首次将百令胶囊与氨茶碱联合,并分组从肺功能、炎症反应、Keap1 – Nrf2 – ARE信号通路等方面多方位分析其在COPD稳定期患者中的应用效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在2020年3月—2023年3月接受治疗的COPD稳定期患者112例进行研究,随机分为联合组及对照组。联合组及对照组患者在一般资料上比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)纳入患者符合COPD诊断标准[6]:存在慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状;存在气流受限,且不能完全逆转,即肺功能检查显示,吸入支气管舒张剂后,第1秒呼气量(forced expiratory volume in the first second,FEV_1)/用力肺活量(forced vital capacity,FVC)的固定比率<70%;(2)患者经临床查体、胸部X线片及肺功能等检查且确诊;(3)患者处于稳定期,只具有轻微的咳嗽、咳痰等症状,持续时间大于2周;(4)无精神障碍或疾病,有自主生活能力,依从性良好;对研究知情并同意,且研究征得我院伦理委员会审核批准。

1.2.2 排除标准 (1)处于急性加重期者;(2)有肺部手术史

表 1 两组 COPD 稳定期患者一般资料比较

组别	例数	性别/(男/女)	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	病程/(年,$\bar{x}\pm s$)	COPD 临床严重程度分级/[例(%)]		吸烟史/[例(%)]		BMI/(kg/m^2)
					Ⅱ级	Ⅲ级	有	无	
联合组	56	32/24	53~75(64.11±5.42)	2~11(6.32±2.12)	33(58.93)	23(41.07)	31(55.36)	25(44.64)	18.9~27.4(22.97±1.95)
对照组	56	34/22	54~76(64.97±5.34)	2~11(6.64±2.17)	30(53.57)	26(46.43)	33(58.93)	23(41.07)	18.7~26.8(22.58±1.90)
t/χ^2 值		0.148	0.846	0.789	0.327		0.146		1.072
P 值		0.701	0.400	0.432	0.568		0.703		0.286

或服用过百令胶囊者;(3)心、肝、肾等重要器官功能障碍者;(4)合并有其他呼吸系统疾病者、自身免疫功能障碍者或其他重大疾病者。

1.3 方法

两组患者均予以吸氧、吸痰等常规治疗,并根据 COPD 临床严重程度分级Ⅲ级患者予以布地奈德福莫特罗粉吸入剂(生产单位为 AstraZeneca AB,批准文号为 H20140458,规格为 160 μg,4.5 μg/吸)。用量:1 吸/次,2 次/d。注意事项:戒烟戒酒,远离有污染性的环境。

1.3.1 对照组 予以氨茶碱(生产单位为国药集团汕头金石制药有限公司,国药准字为 H44021063,规格为 0.1 g/片)治疗。用量:口服,0.1~0.2 g/次,3 次/d。疗程:3 个月。

1.3.2 联合组 予以百令胶囊(生产单位为杭州中美华东制药有限公司,国药准字为 Z10910036,规格为 0.2 g/粒)联合氨茶碱治疗。用量:口服百令胶囊,5 粒/次,2 次/d;氨茶碱用法用量同对照组。疗程:3 个月。

1.4 疗效判定标准

两组患者经过治疗后,根据临床症状、体征改善情况及肺功能复查结果对疗效进行评估。显效:临床症状、体征基本或完全消失,与治疗前比较,FEV_1 增长 10% 以上;有效:临床症状、体征显著改善,与治疗前比较,FEV_1 增长 5%~10%;无效:临床症状、体征无明显改善甚至加重,与治疗前比较,FEV_1 增长不及 5%。总有效率 =(显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.5 观察指标

(1)疗效;(2)治疗前后两组患者 6 min 步行距离:按下计时器后,使患者自行在室内走廊以日常步速 30 m 往返行走,时间为 6 min,测量总距离,当距离越长说明运动耐力越强;(3)治疗前后两组患者变化呼吸困难指数(transition dyspnea index,TDI):总分 -3~3 分,评分越高呼吸困难症状越轻;(4)治疗前后两组患者肺功能:采用肺功能测量仪(比利时麦迪,HYP'Air)测定肺功能 FEV_1、FVC,每项指标均反复测定 3 次,计算平均值作为最终测定结果,并计算 FEV_1/FVC;(5)治疗前后两组患者血清炎症因子水平:使用日立 7600 型全自动生化分析仪,采用酶联免疫吸附法测定两组患者肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素 -6(interleukin-6,IL-6)及超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)水平;(6)治疗前后两组患者免疫功能指标水平:取另 1 份外周静脉血标本,加入 $CD3^+$、$CD4^+$ 及 $CD8^+$ 抗体孵育后常规离心取血清,采用贝克曼库尔特生产的 DxFLEX 流式细胞仪测定 $CD3^+$、$CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平;(7)治疗前后两组患者诱导痰 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路水平:患者雾化吸入 7 mL 高渗盐水后,鼓励其积极咳痰,及时清理鼻腔后再收集患者痰液,痰液达到检测所需量后需停止诱导,总吸入时间控制在 20~30 min,将所得诱导痰常规离心后无上层清液,以蛋白质印迹法(免疫印迹试验)即 Western Blot 法测定 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路相关蛋白表达情况,其中有 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 -1(Keap1)、核转录因子红细胞系 -2p45(Nrf2)及抗氧化反应元件(ARE)等。

1.6 统计学处理方法

本文涉及的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验,将所得数据结果均输入 SPSS 21.0 软件进行分析,当 $P<0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效对比

联合组治疗后总有效率为 91.07%,高于对照组的 75.00%($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 COPD 稳定期患者临床疗效比较 单位:例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合组	56	31(55.36)	20(35.71)	5(8.93)	51(91.07)
对照组	56	20(35.71)	22(39.29)	14(25.00)	42(75.00)
χ^2 值					5.134
P 值					0.024

2.2 6 min 步行距离和 TDI 对比

两组治疗前 6 min 步行距离和 TDI 相比,差异无统计学意义($P>0.05$);经过 3 个月治疗后,联合组患者 6 min 步行距离和 TDI 高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 COPD 稳定期患者 6 min 步行距离和 TDI 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	6 min 步行距离/(m)	TDI
治疗前	联合组	56	324.76±24.58	0.34±0.08
	对照组	56	321.69±22.64	0.32±0.06
	t 值		0.688	1.497
	P 值		0.493	0.137
治疗后	联合组	56	435.46±31.15[a]	0.75±0.17[a]
	对照组	56	368.70±28.23[a]	0.48±0.13[a]
	t 值		11.884	9.441
	P 值		<0.001	<0.001

注:a 与本组治疗前相比,$P<0.05$。

2.3 肺功能对比

两组在治疗前肺功能的水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$);经过 3 个月治疗后,联合组患者肺功能(FEV_1、FVC 及 FEV_1/FVC)水平高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清炎症因子指标对比

联合组与对照组治疗前血清 TNF-α、IL-6 及 hs-CRP 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$);经过 3 个月治疗后,联合组患者血清 TNF-α、IL-6 及 hs-CRP 水平优于对照组($P<0.05$)。见表 5。

2.5 血清免疫功能指标对比

两组治疗前血清 $CD3^+$、$CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$);经过 3 个月治疗后,联合组患

者血清免疫功能指标(CD3$^+$、CD4$^+$及 CD4$^+$/CD8$^+$)水平高于对照组($P<0.05$)。见表 6。

表 4 两组 COPD 稳定期患者肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	FEV_1/(L)	FVC/(L)	FEV_1/FVC/(%)
治疗前	联合组	56	1.29±0.28	2.27±0.37	56.83±6.95
	对照组	56	1.34±0.26	2.31±0.40	58.01±6.62
	t 值		0.979	0.549	0.920
	P 值		0.330	0.584	0.360
治疗后	联合组	56	2.32±0.47[a]	3.24±0.53[a]	71.60±8.32[a]
	对照组	56	1.96±0.38[a]	2.92±0.46[a]	67.12±7.80[a]
	t 值		4.457	3.412	2.940
	P 值		<0.001	0.001	0.004

注:a 与本组治疗前相比,$P<0.05$。

表 5 两组 COPD 稳定期患者血清炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	TNF-α/(ng/L)	IL-6/(ng/L)	hs-CRP/(mg/L)
治疗前	联合组	56	3.85±0.79	20.93±5.18	3.82±0.65
	对照组	56	3.90±0.83	21.25±5.72	3.96±0.74
	t 值		0.327	0.310	1.064
	P 值		0.745	0.757	0.290
治疗后	联合组	56	2.06±0.28[a]	12.24±2.83[a]	1.85±0.26[a]
	对照组	56	2.95±0.37[a]	17.01±3.29[a]	2.63±0.42[a]
	t 值		14.354	8.225	11.817
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 与本组治疗前相比,$P<0.05$。

表 6 两组 COPD 稳定期患者血清免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	CD3$^+$/(%)	CD4$^+$/(%)	CD4$^+$/CD8$^+$
治疗前	联合组	56	58.26±6.64	32.72±5.23	0.93±0.24
	对照组	56	57.49±7.18	33.25±5.04	0.96±0.22
	t 值		0.589	0.515	0.690
	P 值		0.557	0.608	0.492
治疗后	联合组	56	73.19±8.20[a]	45.38±6.72[a]	1.45±0.31[a]
	对照组	56	68.42±7.57[a]	41.16±6.35[a]	1.26±0.28[a]
	t 值		3.199	3.416	3.404
	P 值		0.002	0.001	0.001

注:a 与本组治疗前相比,$P<0.05$。

2.6 诱导痰 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路水平对比

两组治疗前诱导痰 Keap1、Nrf2、ARE 蛋白表达量相比,差异无统计学意义($P>0.05$);经过 3 个月治疗后,联合组诱导痰 Keap1、Nrf2 及 ARE 蛋白表达量高于对照组($P<0.05$)。见表 7。

表 7 两组 COPD 稳定期患者诱导痰 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数	Keap1	Nrf2	ARE
治疗前	联合组	56	98.49±7.63	102.17±8.94	99.31±9.54
	对照组	56	97.04±8.15	101.05±9.26	98.27±9.06
	t 值		0.972	0.651	0.592
	P 值		0.333	0.516	0.555
治疗后	联合组	56	135.28±11.12[a]	152.36±15.70[a]	145.24±16.28[a]
	对照组	56	108.97±9.40[a]	112.74±13.29[a]	107.65±11.52[a]
	t 值		13.422	14.414	14.105
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 与本组治疗前相比,$P<0.05$。

3 讨论

COPD 是以气流不完全可逆性受限为主要特征的临床常见慢性炎症性呼吸系统疾病,处于病情稳定期患者仍存在一定程度气道炎症,易对气道软骨组织、黏膜等产生持续性损伤,同时使患者肺功能进行性降低,易在气道病原菌感染下急性加重,进而对其身体健康构成严重威胁[7-8]。

稳定期 COPD 患者仍需积极予以干预治疗,西医多通过支气管扩张、抗炎等对症药物控制气道相关病理改变,但最新研究发现,对症治疗方案无法将气道病变完全控制于停滞状态,在肺功能改善方面效果不理想,且长期大剂量用药会增加其他脏器不良反应风险,整体治疗效果欠佳[9-10]。中医理论中,COPD 属“喘病”“肺胀”范畴,多种肺系疾病反复发作,迁延不愈是其主要病机,进而使患者出现肺气胀满、肺失敛降等病症,早期病位在肺,后可及肾,肺肾亏虚是其传变及恶化的关键[11-12]。而百令胶囊是补肺益肾的治疗呼吸系统疾病常用中成药,韩颖明[13]相关研究指出,在异丙托溴铵等常规西医治疗基础上联合应用百令胶囊可有效促进 COPD 稳定期患者肺功能提升,降低急性发作次数,进而有效维护其生命健康,提高其生存质量。本文将其与氨茶碱联合应用于 COPD 稳定期患者的治疗,结果显示,联合方案临床疗效显著,可有效促进患者症状改善,提升肺功能及运动耐力。氨茶碱可通过扩张支气管增加肺活量,且药物作用持久,是临床缓解 COPD 患者气道高反应性常用药物,可一定程度改善其呼吸困难程度,提高肺功能[14]。百令胶囊是将冬虫夏草菌丝经过生物工程方法精制萃取的中药制剂,此药可帮助患者止咳化痰,还有益精气、降虚火及补肺肾的作用。现代药理学研究发现,百令胶囊可有效舒张支气管平滑肌,降低气道阻力,其中甘露醇、氨基酸、核酸等成分还具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节等多重药理活性[15-16]。由此可见,百令胶囊、氨茶碱联合应用可发挥协同作用,使支气管平滑肌得到充分舒张,进而减轻患者气道症状,提高肺功能。

本文同时观察了联合组和对照组两组患者治疗后机体的炎症反应及免疫功能的变化情况。TNF-α、IL-6、hs-CRP 均可在支气管哮喘、COPD 等气道炎症性疾病中发挥重要作用,是反映炎症程度的指标[17-19]。CD3$^+$属成熟 T 淋巴细胞,其水平降低即表示机体免疫功能减弱,CD4$^+$属辅助性 T 淋巴细胞,是机体免疫应答的主要细胞,而 CD4$^+$/CD8$^+$变化可有效反映机体免疫平衡状态的改变[20-21]。本文结果中,经过 3 月治疗后,联合组血清在 TNF-α、IL-6、hs-CRP 等炎症因子水平上均低于对照组,CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平高于对照组($P<0.05$),提示百令胶囊、氨茶碱联合治疗在控制患者的炎症反应和提高免疫力等方面起着积极的作用。百令胶囊可对 T 淋巴细胞发挥保护作用,提高其受到刺激时的转换率,加强单核-巨噬细胞系统吞噬功能,进而提升机体免疫力,且可发挥抗炎作用减轻气道炎症反应[22-23]。而氨茶碱可通过抗炎作用抑制炎症细胞集聚与黏附,进而在减轻炎症的同时使免疫功能得到一定程度提高,但其属局部用药,百令胶囊可作用于全身免疫调节系统,增强抗炎能力,联合用药后可从不同机制促进炎性因子水平降低,同时提高患者免疫能力,进而在 COPD 稳定期患者的治疗中发挥一定优越性[24-25]。

目前临床对 COPD 的研究多集中于肺功能、慢性炎症反应

等方面,但对全身和局部抗氧化失衡这方面的研究却不多。Keap1 – Nrf2 – ARE 信号通路是近年来发现的抗氧化作用及化学刺激的防御保护性转导通路,其相关蛋白表达情况可直接反映 COPD 患者机体自我防御能力及病情转归情况[26-27]。其中 Nrf2 属转录因子 CNC 家族的转录调节因子,活力较强,其激活障碍或缺失时可使细胞对应激原敏感性升高,同时可延长炎症修饰;ARE 属特异性 DNA – 启动子结合序列,Keap1 是 Nrf2 关键性调节因子,正常状态下两者可结合存在于细胞浆内,在受到刺激时可相互解离进入胞核,同时还可使 Nrf2 活化,并与 Maf 蛋白形成异二聚体,并与 ARE 结合后启动二相解毒酶基因转录,进而抵御外界有害刺激[28-29]。本文结果显示,百令胶囊、氨茶碱联合治疗方案可有效提升 COPD 稳定期患者诱导痰中 Keap1、Nrf2、ARE 蛋白表达量。由此分析,联合治疗可通过激活 Keap1 – Nrf2 – ARE 信号通路调节机体抗氧化作用,进而有效抵抗外界有害刺激,对病情康复发挥积极作用。

综上可知,百令胶囊、氨茶碱联合治疗方案可通过控制机体炎症反应、提高免疫功能、激活 Keap1 – Nrf2 – ARE 信号通路等多途径对 COPD 稳定期患者发挥良好治疗作用,进而有效促进其症状改善,同时提高其肺功能及运动耐力,是可靠的临床治疗方案。

参考文献

[1] 席彩霞, 张文静. FeNO 检测在慢阻肺中的应用与研究进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(16): 2733 – 2735.
[2] 苗同艳, 吴瑞, 张辉, 等. 中医解毒祛瘀法综合治疗慢阻肺合并肺动脉高压痰热蕴肺证 47 例[J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1659 – 1663.
[3] 张源. 慢阻肺急性加重患者短期预后不良影响因素的病例对照研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2022.
[4] 詹钊, 肖明艳. 特布他林联合氨茶碱、布地奈德治疗老年慢性阻塞性肺疾病的效果及对肺功能的影响[J]. 中国当代医药, 2022, 29(26): 63 – 65, 69.
[5] 李竺宜, 彭俊杰, 杨从意, 等. 氨茶碱联合百令胶囊对稳定期慢性阻塞性肺疾病气道功能及相关指标的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(5): 181 – 186.
[6] 王妍, 闫巍, 柯楠. 慢性阻塞性肺疾病前期特征、潜在诊断方法及干预策略[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2023, 31(10): 1 – 5.
[7] 韩慧,徐平,宋卫东. 慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症反应、肺功能与生化指标相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(10): 1358 – 1361,1366.
[8] 林宇挺, 李伟坚, 黄培楷. LFA – 1 在慢性阻塞性肺疾病中性粒细胞性炎症反应的作用探讨[J]. 河北医学, 2021, 27(12): 1974 – 1979.
[9] QIAN F, VAN DEN BOOM W, SEE K C. Different oxygenation targets for stable COPD and acute exacerbations in the ICU. Author's reply[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(11): 1430 – 1432.
[10] SNÈNE H, RAFRAFI R, SALAH N, et al. Anxiety and depression in Tunisian patients with COPD[J]. Tunis Med, 2021, 99(6): 623 – 631.
[11] 曾晓华. 小青龙汤合三子养亲汤对表寒里饮型 COPD 患者 FeNO 及血清细胞因子水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(20): 3468 – 3470.
[12] 顾瞻, 陆海雯, 吴勇汇, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的中医证候要素分布规律研究[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(10): 13 – 17.
[13] 韩颖明. 百令胶囊对慢阻肺稳定期生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 177 – 178.
[14] 陆小华, 张学会, 沈静妍, 等. 氨茶碱与多索茶碱对老年慢性阻塞性肺疾病患者气道重塑及血清激活素 A、转化生长因子 β1 水平影响的对比研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(7): 70 – 73.
[15] 郝颖, 杨少朋, 于超, 等. 百令胶囊联合布地奈德吸入气雾剂治疗稳定期 COPD 患者的临床效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(16): 71 – 73.
[16] 缪勇, 冯华, 唐文静, 等. 百令胶囊联合罗氟司特治疗老年支气管哮喘的效果及对免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(1): 96 – 99.
[17] PAVORD I D, LETTIS S, LOCANTORE N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long – acting β – 2 agonist efficacy in COPD[J]. Thorax, 2016, 71(2): 118 – 125.
[18] 陈伟云, 梁炳辉, 詹伟杰. 金匮肾气丸联合穴位敷贴治疗肾阳虚证型慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效及对免疫功能的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2018(16): 1231 – 1235.
[19] 王丽峰, 张春芳, 田霞, 等. 百令胶囊对频繁发作 COPD 病人免疫功能和肺功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(4): 388 – 390, 393.
[20] 嵇利芳, 翁佰琴, 姚萍丽, 等. COPD 合并肺部真菌感染外周血(1 – 3) – β – D 葡聚糖和淋巴细胞 $CD_3^+CD_4^+$、$CD_3^+CD_8^+$ 水平变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(13): 1960 – 1964.
[21] 张妍琦. 布地格福治疗中重度支气管哮喘的临床疗效及 CRTh2、CysLT1R、H1R 在支气管哮喘 $CD3^+CD56^+$ NKT 细胞上的表达[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
[22] 肖鉴峰. 支气管哮喘患者 BALF 中 T 淋巴细细胞、TGF – β_1 及 IL – 6 的水平变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(21): 3144 – 3147, 3151.
[23] 夏天, 王欣, 李洪. 麻黄附子细辛汤对哮喘患者 Th1、Th2 型细胞因子及淋巴细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(10): 153 – 156, 255.
[24] 方强. 氨茶碱治疗慢阻肺稳定期患者的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(34): 127 – 129.
[25] 陈茜, 刘伟, 姜华, 等. 参苓白术散联合氨茶碱片治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J]. 西部中医药, 2020, 33(6): 95 – 97.
[26] 杨丽梦, 熊旭东. 通腑平喘方对脓毒症急性肺损伤大鼠 Keap1 – Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 209 – 212, 247.
[27] SIRAJ M A, ISLAM M A, AL FAHAD M A, et al. Cancer chemopreventive role of dietary terpenoids by modulating Keap1 – Nrf2 – ARE signaling system—a comprehensive update[J]. Appl Sci, 2021, 11(22): 10806.
[28] LIAO D H, SHANGGUAN D G, WU Y, et al. Curcumin protects against doxorubicin induced oxidative stress by regulating the Keap1 – Nrf2 – ARE and autophagy signaling pathways[J]. Psychopharmacology (Berl), 2023, 240(5): 1179 – 1190.
[29] LI X, ZHOU D Y, YANG D, et al. Isoquercitrin attenuates osteogenic injury in MC3T3 osteoblastic cells and the zebrafish model *via* the Keap1 – Nrf2 – ARE pathway[J]. Molecules, 2022, 27(11): 3459.