

刺五加注射液对 COPD 稳定期患者血浆 NO 和内皮素-1 的影响

宋本艳, 胡 强

作者单位: 615000 四川,凉山州第一人民医院呼吸科

作者简介: 宋本艳(1979 -),女,医学硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病的诊治。E-mail:songbenyan@163.com

[摘要] **目的** 探讨刺五加注射液治疗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者血浆中内皮素-1(endothelin,ET-1)、一氧化氮(nitric oxide,NO)的含量及肺功能的影响。**方法** 按病例编号将107例COPD稳定期患者分为治疗组和对照组,治疗组54例在西药常规治疗的基础上加用刺五加注射液治疗,对照组53例采用西药常规治疗,检测治疗前后血浆NO、ET-1水平和肺功能状况。**结果** 治疗前两组检测指标比较差异无统计学意义,治疗后治疗组血浆的NO、ET-1和肺功能改善较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 刺五加注射液可能通过改变COPD稳定期患者血浆中NO和ET-1的含量,起到改善肺功能、延缓病情进展的效果。

[关键词] 刺五加; 慢性阻塞性肺疾病; 一氧化氮; 内皮素-1; 肺功能

[中图分类号] R 56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2017)07 - 0630 - 03

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2017.07.10

Effect of Acanthopanax senticosus on ET-1 and NO in patients with stable COPD SONG Ben-yan, HU Qiang.

Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Liangshan, Sichuan 615000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of Acanthopanax senticosus injection on the levels of endothelin (ET-1) and nitric oxide(NO) and lung function in the patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD).

Methods 107 patients with stable COPD were divided into the treatment group and the control group. The treatment group($n = 54$) received the conventional treatment of western medicine plus acupuncture treatment combined with Acanthopanax senticosus. The control group($n = 53$) received the same treatment of western medicine as the treatment group. The levels of plasma NO and ET-1 and lung function were compared between the two groups. **Results** The levels of plasma NO and ET-1 and lung function in the treatment group were significantly improved, and better than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Acanthopanax senticosus may effectively improve the clinical efficacy of COPD patients with stable stage of lung function and delay the progression of the disease through changing the levels of plasma NO and ET-1.

[Key words] Acanthopanax senticosus; Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Nitric oxide(NO); Endothelin(ET-1); Lung function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种以持续气道气流受限为特征的呼吸系统疾病,发生机制主要是由于慢性支气管炎的炎性损伤导致小支气管软骨受损,支架作用丧失,气道萎陷、狭窄而形成的不完全阻塞^[1]。其发病率和病死率逐年增加,目前居全球死亡原因第3位,已成为社会关注的热点之一。发病机理主要是患者气道和肺组织对有害气体或颗粒的慢性炎症

反应增强^[2],细支气管的黏膜上皮增生、化生,杯状细胞增多、分泌旺盛和管腔分泌物增多,导致通气功能障碍且其气流受限多呈进行性发展。同时,长期缺氧致血管内皮细胞功能障碍、肺泡毛细血管床破坏、肺动脉重塑,最终导致肺血管收缩,临床出现各种心肺并发症。作为炎症反应及肺血管收缩调节的重要因子,一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)在COPD的发展中起到重要作用。本研究通过检测刺五加注

射液治疗前后 COPD 稳定期患者血浆中 NO 和 ET-1 的水平变化及肺功能改善情况,评价刺五加注射液对 COPD 稳定期患者的治疗效果并探索其作用机理。

1 对象与方法

1.1 入选对象 选取 2014-01 ~ 2016-01 我院呼吸内科收治的 COPD 患者 107 例,所有患者均按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[2] 的诊断标准要求入选。研究经医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。排除了肿瘤、心脏病、肾病、糖尿病等疾病者。依次按病例编号将双数进入对照组,单数进入治疗组。对照组 53 例,其中男 31 例,女 22 例,平均年龄(54.21 ± 7.28)岁。治疗组 54 例,其中男 34 例,女 20 例,平均年龄(53.56 ± 7.69)岁。两组患者性别、年龄、临床症状、肺功能等资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组病例均给予常规鼻饲吸氧治疗(吸氧流量 1 ~ 2 L/min),3 h/d;氨溴索 60 mg 口服,3 次/d;茶碱缓释片 0.2 g 口服,2 次/d。对照组给予生理盐水 200 ml 静脉滴注,1 次/d,连续 14 d。治疗组则给予刺五加注射液 200 ml(含总黄酮 600 mg)静脉滴注,1 次/d,连续 14 d。

1.3 观察指标 治疗前、治疗 14 d、治疗 105 d 后分别抽取患者静脉血 8 ml,采用放免法测定血浆中生物因子 ET-1 的含量(药盒由天津九鼎生物有限公司提供);比色法测定血清 NO 的含量(药盒由深圳晶美公司提供)。同时,采用德国耶格肺功能检测仪检测相应时段患者肺通气功能。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量数据两因素多水平的方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血浆 NO 和 ET-1 含量比较 两组治疗 14 d、105 d 后分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗 14 d、105 d 后 NO、ET-1 与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标第一秒用力呼气容积(FEV1)/预计值及 FEV1/用力肺活量(FVC)比较 两组患者治疗前后 FEV1/预计值及 FEV1/FVC 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗 14 d、105 d 后肺功能改善与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血浆 NO 和 ET-1 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1($\mu\text{g/ml}$)
治疗组	54	治疗前	14.04 ± 2.62	4.26 ± 1.56
		治疗 14 d 后	17.13 ± 3.24*	3.17 ± 1.02*
		治疗 105 d 后	16.82 ± 3.23*	3.29 ± 0.98*
对照组	53	治疗前	13.89 ± 2.65	4.01 ± 1.54
		治疗 14 d 后	14.92 ± 1.99* Δ	3.62 ± 1.87* Δ
		治疗 105 d 后	15.37 ± 1.39* Δ	3.69 ± 1.49* Δ
$F_{\text{组间}}$	-	5.589	8.124	
$F_{\text{时点}}$	-	122.524	287.301	
$F_{\text{时点} \times \text{组间}}$	-	1.325	2.547	
$P_{\text{组间}}$	-	0.009	0.071	
$P_{\text{时点}}$	-	0.025	0.019	
$P_{\text{时点} \times \text{组间}}$	-	0.038	0.026	

注:组内与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗组同一时点比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标 FEV1/预计值及 FEV1/FVC 比较[($\bar{x} \pm s$),%]

组别	例数	时点	FEV1/预计值	FEV1/FVC
治疗组	54	治疗前	57.57 ± 9.04	55.35 ± 6.03
		治疗 14 d	67.52 ± 6.94*	66.00 ± 4.93*
		治疗 105 d	65.98 ± 6.47*	63.96 ± 4.14*
对照组	53	治疗前	55.68 ± 5.90	55.26 ± 6.23
		治疗 14 d	62.98 ± 6.11* Δ	62.47 ± 5.16* Δ
		治疗 105 d	60.30 ± 6.69* Δ	60.07 ± 5.51* Δ
$F_{\text{组间}}$	-	92.519	301.004	
$F_{\text{时点}}$	-	263.521	387.001	
$F_{\text{时点} \times \text{组间}}$	-	2.525	2.107	
$P_{\text{组间}}$	-	0.012	0.031	
$P_{\text{时点}}$	-	0.018	0.026	
$P_{\text{时点} \times \text{组间}}$	-	0.004	0.001	

注:组内与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗组同一时点比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

3.1 刺五加注射液是刺五加提取物,药理成分主要是总黄酮,研究显示,刺五加具有补益强壮,活血通络,扩张血管,修复血管内皮,促进胃肠蠕动等作用,目前已广泛应用于治疗心脑血管疾病、肺部疾病等^[3,4],并取得良好的疗效。也有文献报道,刺五加还有抗炎、止咳化痰、扩张支气管的作用^[5],在 COPD、肺心病的治疗方面,有较好的效果^[6]。文献^[7]报道通过

动态肺通气功能检测,发现患者使用刺五加注射液后 FEV1、FVC 均有明显增加,支气管通气功能和肺活量均得到明显改善。本研究肺功能测试结果也与上述文献报道相吻合。

3.2 NO 作为最重要调节肺血管张力的内皮衍生因子,通过扩张肺血管,调节血管张力,维持肺血管正常结构和肺循环的低阻力状态,对肺循环生理和病理过程起到重要的调节作用^[8,9],其主要是在血管内皮膜上形成保护层并干扰黏附因子的作用而减少血小板对内皮细胞间的黏附,维持正常血流,抑制血小板聚集与黏附。当 NO 减少时血小板发生黏附、聚集并释放 5-羟色胺(5-HT)、腺苷二磷酸(ADP)、血栓素及血小板源生长因子等引起血管收缩、动脉内血栓形成,造成管腔狭窄、阻塞。同时,NO 还可中和氧自由基,并通过提高内皮细胞内环磷鸟苷(cGMP)水平使内皮细胞舒张,内皮细胞间隙变窄而降低血管通透性和抑制炎性渗出。研究^[10]已证实 COPD 患者 NO 合成减少,从而造成肺血管张力增加、阻力增大。本实验通过检测刺五加治疗前后患者血浆中 NO 的含量,对比发现治疗后 NO 含量明显高于治疗前,差异有统计学意义,提示刺五加有促进 NO 合成的功效,其最终改善肺功能的机理之一可能是通过促进 COPD 患者的 NO 合成从而修复血管内皮,扩张肺血管。

3.3 内皮素(ET)是日本学者 Yanagisawa 等 1988 年从猪的主动脉内皮细胞分离纯化出来的血管活性肽,由 21 个氨基酸组成,是迄今所知作用最强和持续最久的缩血管多肽,可以促使肺脏血管收缩、提高血管阻力,其缩血管作用具有浓度依赖和时间依赖性,是一种内源性的长效致血管收缩因子。目前为止发现的内皮素共有三种,其中以 ET-1 缩血管作用最强。ET-1 能促进细胞分裂及血管生成,同时,它也被认为是促炎因子,介导纤维化和各种炎症机制,促进血管平滑肌细胞的增生及成纤维细胞肥大增生,这也是肺动脉高压病理演变中的重要机制。田俊等^[11]研究报道刺五加注射液在不含钙或含钙的 K-H 液中,均能浓度依赖地对抗 ET-1 的收缩动脉血管的作用。本研究结果也显示,治疗后 COPD 患者

血浆中 ET-1 含量较治疗前明显下降,差异有统计学意义,提示刺五加在缓解 COPD 患者血管痉挛、降低肺动脉压力方面可能起到一定作用,这也为刺五加注射液改善肺动脉高压、延缓肺心病提供了进一步研究的可能。

综上所述,本研究结果提示刺五加注射液能明显改善 COPD 患者肺功能,其通过促进 NO 合成及降低 ET-1 含量从而修复内皮、降低肺动脉压力可能是其作用机理之一。本研究为刺五加注射液在临床应用 COPD 稳定期患者改善肺功能并延缓其并发症肺心病等的发生发展提供了一个新的思路。

参考文献

- 1 李小伟,薛见珍,刘 栩. 噻托溴铵联合信必可都保治疗稳定期 COPD 的疗效观察[J]. 中国临床新医学,2015,8(11):1049 - 1051.
- 2 中华医学会呼吸病学慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[M]. 全科医学临床与教育,2013,11(5):484 - 492.
- 3 冯 丹,万 宇,倪光华. 刺五加注射液对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护机制[J]. 中国卫生工程学,2013,12(6):449 - 454.
- 4 李国峰,陈金秀. 刺五加注射液对糖尿病大鼠血管内皮的保护作用[J]. 中国老年医学杂志,2014,38(15):4259 - 4260.
- 5 王星力,杨立宇,张晓宁. 刺五加注射液的临床应用研究进展[J]. 中国实用乡村医生杂志,2011,18(5):56 - 58.
- 6 吴柏林,杨 直. 刺五加注射液治疗肺心病概况[J]. 实用中医药杂志,2003,19(1):50.
- 7 张劲农,张建初,陶晓南. 刺五加对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能康复的短期疗效观察[J]. 临床内科杂志,2004,21(11):754 - 756.
- 8 Welsh DJ,Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation[J]. High Alt Med Biol,2013,14(2):111 - 116.
- 9 Gitto E,Pellegrino S,Aversa S,et al. Oxidative stress and persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide and different oxygen concentrations[J]. Matern Fetal Neonatal Med,2012,25(9):1723 - 1726.
- 10 陈亚红,王 辰. 2015 更新版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(2):35 - 39.
- 11 田 俊,张道亮,彭海东. 刺五加注射液拮抗内皮素-1 的缩血管作用实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(5):416 - 417.

[收稿日期 2016 - 10 - 13][本文编辑 杨光和]