

清热而不伤胃,芳香透达又可祛邪,有清热解毒、疏利咽喉、消暑除烦的作用。本方在桔梗汤基础上,加用疏散风热之蝉衣、牛蒡子、薄荷以及清热解毒之银花,对于外感风热、咽痛、咳嗽、失音有良好疗效。

本观察表明,中药自拟方联合布地奈德混悬液雾化吸入缓解拔管后喉头水肿,与单纯使用布地奈德混悬液雾化吸入相比,结果发现,观察组拔管后 12 h 及 24 h PaO_2 水平明显高于对照组($P < 0.01$), PaCO_2 水平低于对照组($P < 0.01$),喉头水肿持续时间亦比对照组短($P < 0.01$),第 1 次雾化后 1h 心率及呼吸频率均较对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。说明中药可起到利咽、减轻喉头水肿的作用,可减少患者拔管后重新插管的几率,缩短其喉头水肿的时间,从而大大的

提高患者的舒适度,且安全,副作用小,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 喻文亮,钱素云,陶建平.小儿机械通气[M].上海:上海科学技术出版社,2012:367.
- [2] 朱涤非.气管插管困难致急性喉头水肿 1 例[J].西南军医,2007,2(9):19.
- [3] 丁寅君,占雅萍,方华.肾上腺素与布地奈德吸入治疗拔管后喉头水肿疗效比较[J].中国妇幼保健研究,2013,5(24):768-770.

(责任编辑:马力)

银杏叶片治疗特发性肺间质纤维化临床研究和作用机制初探

管月帆

杭州市中医院老年病科,浙江 杭州 310007

[摘要] 目的:观察银杏叶片治疗特发性肺间质纤维化的临床效果,并探讨其相关的作用机制。方法:选取 60 例特发性肺间质纤维化患者,依据随机数字表法分为对照组和治疗组各 30 例。对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加服银杏叶片,疗程为 12 周,比较 2 组的疗效。采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测 2 组患者治疗前后血清中的转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达水平。结果:对照组总有效率为 60.00%,治疗组总有效率为 83.33%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2 组 TGF- β_1 、TNF- α 和 MMP-9 的表达水平均较治疗前下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组相比,治疗组 3 项细胞因子的表达水平均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:银杏叶片治疗特发性肺间质纤维化具有良好的疗效,其作用机理可能与下调 TGF- β_1 、TNF- α 和 MMP-9 表达水平有关。

[关键词] 特发性肺间质纤维化(IPF);银杏叶片;转化生长因子- β_1 (TGF- β_1);肿瘤坏死因子- α (TNF- α);基质金属蛋白酶-9(MMP-9)

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2015)04-0078-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.04.038

Therapeutic Effect and Mechanism of Ginkgo Leaf Tablets for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

GUAN Yuefan

Abstract: Objective: To observe the therapeutic effect of Ginkgo leaf tablets for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, and to explore the relevant mechanism. Methods: Sixty cases with idiopathic pulmonary fibrosis were randomly divided into control group and treatment group, 30 cases in each group. The control group was given conventional treatment, and the treatment group was treated with Ginkgo leaf tablets based on the conventional treatment. The treatment covered 12 weeks. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was applied to detect serum transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), tumor necrosis factor alpha(TNF- α) and matrix

[收稿日期] 2014-12-06

[作者简介] 管月帆(1973-),女,副主任中医师,研究方向:老年疾病。

metalloproteinases(MMPs) expression levels in the two groups. Results: The total effective rate was 83.33% in the treatment group, and was 60.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The levels of TGF- β_1 , TNF- α and MMP-9 were decreased after treatment in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$ compared with those before treatment), and the decrease in the treatment group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Ginkgo leaf tablets are effective for idiopathic pulmonary fibrosis, and its relevant mechanism may be involved in decreasing the expression levels of TGF- β_1 , TNF- α and MMP-9.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); Ginkgo leaf tablets; Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1); Tumor necrosis factor alpha (TNF- α); Matrix metalloproteinases (MMPs)

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种肺间质炎症性改变, 导致肺组织发生进行性的损伤和纤维化的过程, 肺泡壁呈现慢性炎症和间质纤维化^[1]。该病的主要临床表现为进行性呼吸困难、咳嗽、紫绀, 属中医学咳嗽、喘证、肺痿、痰饮、短气等范畴。本病属本虚标实, 本虚为肺肾气阴两虚, 标实为痰热蕴肺, 但以本虚为主^[2]。IPF 机理复杂, 现代医学多采用糖皮质激素类药物, 但副作用明显且疗效不确定, 而中医药已成为重要的临床治疗手段。文献 [3~4] 报道, 中医治疗 IPF 具有良好的疗效。为了探寻更有效的治疗方法, 本研究通过观察银杏叶片对 IPF 的临床治疗效果, 研究其对 IPF 患者血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达水平的影响, 探讨其作用机制, 为临床治疗提供理论依据。

1 临床资料

选取 2012 年 6 月—2013 年 12 月本院收治的 60 例 IPF 患者, 均符合 IPF 的诊断标准^[5]; 排除肺结核哮喘、尘肺、弥漫性肺支气管炎、肺部肿瘤等患者, 或有其他严重疾病、精神障碍、参与其他临床试验的患者。所有研究对象签署知情同意书。依据随机数字表法将 IPF 患者分为对照组和治疗组各 30 例。对照组男 16 例, 女 14 例; 年龄 35~68 岁, 平均 (52.5±9.1) 岁; 病程 1.0~6.5 年, 平均 (4.9±1.9) 年。治疗组男 17 例, 女 13 例; 年龄 33~65 岁, 平均 (49.6±8.7) 岁; 病程 0.6~5.5 年, 平均 (4.6±1.6) 年。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规治疗、控制感染等; 强的松 [东芝堂药业(安徽)有限公司] 15~30 mg, 每天 1 次, 口服。临床症状改善后逐步减量, 每天 5 mg 维持数周后, 减量为每天 1 mg 直至停用。治疗 12 周。

2.2 治疗组 在对照组常规治疗的基础上给予银杏叶片 (浙江康恩贝制药股份有限公司, 总黄酮醇苷 9.6 mg、萜类内酯 2.4 mg) 口服治疗, 每次 0.25 g, 每天 3 次。连续治疗 12 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 2 组患者在治疗前、治疗 12 周后检查血常规、肺总量 (TLC)、肺活量 (VC)、一氧化碳弥散量 (DLco)、动脉血氧分压 (PaO₂)、胸部 X 线片、高分辨 CT。在治疗前、治疗 12 周后分别抽取静脉血 4 mL, 1500 r/min, 离心半径 3 cm, 离心 20 min, 分离血清后置于 -20℃ 保存待测。应用酶联免疫吸附法 (ELISA) (武汉博士德生物工程有限公司) 检测治疗前后 IPF 患者血清中的 TGF- β_1 、TNF- α 和 MMP-9 水平, 实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。中医症状积分根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6] 相关标准评定。

3.2 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6] 拟定。症状体征积分减少率依据尼莫地平评分法 [积分减少率 = (治疗后得分 - 治疗前得分) / 治疗前得分 × 100%] 计算。

痊愈: 症状体征积分减少 > 95%, DLco、PaO₂ 水平基本正常, 肺间质纤维化影像基本吸收; 显效: 症状体征积分减少 70%~95%, DLco、PaO₂ 水平增加 > 15%, 肺间质纤维化影像大部分吸收; 有效: 症状体征积分减少 30%~69%, DLco、PaO₂ 水平增加 6%~15%, 肺间质纤维化影像有所吸收; 无效: 症状体征无明显改善, DLco、PaO₂ 水平增加 < 6%, 肺间质纤维化影像无明显改善。

4.2 2 组疗效比较 见表 1。对照组总有效率为 60.00%, 治疗组总有效率为 83.33%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	30	0	2	16	12	60.00
治疗组	30	0	6	19	5	83.33
χ^2 值						4.022
P 值						0.045

4.3 2 组治疗前后细胞因子表达水平比较 见表 2。治疗后,

2组 TGF- β_1 、TNF- α 和 MMP-9 的表达水平均较治疗前下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组相比,治疗组3项细胞因子的表达水平均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后细胞因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TGF- β_1 (ng/mL)	TNF- α (ng/L)	MMP-9(ng/mL)
对照组	30	治疗前	112.85 \pm 10.82	61.80 \pm 4.95	261.55 \pm 20.86
		治疗后	77.75 \pm 3.61	29.26 \pm 1.38	170.75 \pm 7.85
治疗组	30	治疗前	115.25 \pm 9.97	60.83 \pm 3.43	252.14 \pm 19.52
		治疗后	53.75 \pm 3.46	21.40 \pm 1.56	143.19 \pm 4.12

与治疗前比较,① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,③ $P < 0.05$

5 讨论

银杏叶提取物是一种作用广泛、副作用较少的天然药物,银杏的主要成分有黄酮类、萜类等,现代药理学认为其具有抑制血小板聚集,改善血液流变状态,抑制炎症,抗过敏和免疫调节等作用,中医学认为其具有活血止痛,敛肺平喘的作用。而 IPF 属中医学肺痿范畴,有文献报道瘀血是本病的主要病理基础,认为活血化瘀药物应早期、全程、足量地应用于此疾病的治疗中^[7]。本研究结果显示,加用银杏叶片的治疗组,其总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

IPF 机理复杂,细胞因子参与了肺泡上皮细胞的损伤和纤维化^[8]。TGF- β_1 被称为细胞因子系统中的“开关”,可调控肺纤维化的发生和发展过程,其具有很强的导致纤维化的作用,可诱导上皮细胞凋亡,刺激间质细胞的增殖,上调成纤维生长因子 2(FGF-2)的表达水平,促进肺部组织纤维化^[9-11]。测定其含量可对肺组织损伤状态进行评估^[12]。TNF- α 作为 TGF- β_1 的上游因子,有学者报道 TNF- α 等因子的高表达与肺纤维化有直接的关系,可作用于单核细胞、中性粒细胞来刺激炎症反应,并通过聚集炎症细胞导致纤维化^[13]。本研究结果显示,治疗后,治疗组 TGF- β_1 和 TNF- α 的表达水平显著低于对照组,提示银杏叶片可下调 TGF- β_1 和 TNF- α , 阻断下游信号传导通路发挥抗纤维化的作用。

IPF 的细胞外基质代谢紊乱,肺内基质部分的沉积可导致肺组织的纤维化,有研究指出,基质金属蛋白酶在肺部组织损伤早期可降解细胞外基质,后期对肺组织的修复重塑起关键作用,而外基质重塑是肺纤维化的主要表现, MMP-9 是基质金属蛋白酶中的主要成分^[14-15]。本研究结果显示,与对照组相比,治疗组治疗后 MMP-9 的表达水平显著下降,提示银杏叶片可下调 MMP-9 的表达水平,抑制肺部早期基底膜的损伤,控制纤维化的发生。

综上所述,银杏叶片可有效提高 IPF 的疗效,改善患者的肺功能,并通过下调 TGF- β_1 、TNF- α 和 MMP-9 的表达水平而发挥药理作用,值得在临床上推广应用。

[参考文献]

- [1] 刘鹏. 中医治疗肺纤维化临床疗效研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(19): 167-168.
- [2] 杨成林. 中医药防治肺纤维化的研究进展[J]. 中医学报, 2011, 26(11): 1293-1294.
- [3] 吕园园, 李国林, 张念志. 中西医结合治疗特发性肺间质纤维化临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(1): 18-20.
- [4] 张晓梅, 孙雪松, 姜良铎. 芪红汤治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(1): 9.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断及治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-388.
- [6] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 邱颂平. 活血化瘀药治疗肺纤维化之思考[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(4): 8.
- [8] Gharaee-Kermani M, Phan S. Molecular mechanisms of and possible treatment strategies for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11 (3): 3943-3971.
- [9] Bergeron A, Soler P, Kambouchner I, et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF- β and IL-10[J]. Eur Respir J, 2003, 22(1): 69-76.
- [10] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, Pathophysiology and therapy [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8(3): 235-253.
- [11] 芮炜玮, 易祥华. 转化生长因子 β_1 及相关细胞因子在肺纤维化发生中的作用[J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31(3): 133-136.
- [12] 魏晓群, 李时悦. 人工冬虫夏草对 IPF 上皮间充质转分化过程中 Sm ad3 核转位和下游靶基因的干预作用[J]. 广东医学, 2013, 34(2): 194-195.
- [13] 崔冰, 胡卓伟. 抗肺纤维化药物治疗研究进展[J]. 生理科学进展, 2008, 39(3): 233-236.
- [14] Connor CM, Fitz Cerld MX. Matrix metalloproteinase and lung disease[J]. Thorax, 1994, 49(6): 602-609.
- [15] 文露洁. 特发性肺纤维化患者血清基质金属蛋白酶-9 水平及其与肺功能相关意义[J]. 中国疗养医学, 2008, 17(2): 106-107.

(责任编辑: 刘淑婷, 吴凌)