

## 黄芪对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响\*

王旭,陈宝华<sup>△</sup>,张彩娣,董乔菁,史建平

(南通大学第三附属医院呼吸科,江苏无锡 214041)

**[摘要]** 目的 探讨黄芪对急性加重期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者免疫功能的影响。方法 将2014年4月至2015年8月该院明确诊断的急性加重期COPD患者随机数字表法分成治疗组和对照组,均接受临床常规治疗,治疗组加用黄芪治疗,于入院1d(治疗前)、7d及14d检测免疫细胞(Th、Tc、NK、Treg及B细胞),同时在吸入支气管扩张剂后予肺功能检测,记录指标一秒用力呼气容积(FEV1)和流速(FEV1/FVC),观察以上指标的改变。结果 治疗组及对照组NK、B细胞及Th/Tc均较治疗前有显著升高( $P<0.05$ ),而Treg较治疗前显著下降( $P<0.05$ );同时治疗组Th/Tc比值、NK细胞显著高于对照组( $P<0.01$ ),Treg较对照组显著降低( $P<0.01$ ),而B细胞较对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组及对照组肺功能指标FEV1和FEV1/FVC在治疗14d时与治疗前比较均显著增高( $P<0.05$ ),且治疗组均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结论 黄芪能改善急性加重期COPD患者的免疫功能。

**[关键词]** 肺疾病,慢性阻塞性;黄芪;呼吸功能试验;免疫功能

**[中图分类号]** R562.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4779-03

The effects of Astragalus membranaceus(Huang Qi) on immune function in patients with acute exacerbated acute chronic obstructive pulmonary disease\*

Wang Xu, Chen Baohua<sup>△</sup>, Zhang Caidi, Dong Qiaojing, Shi Jianping

(Department of Respiration, the Third Affiliated Hospital of Nantong University, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Astragalus membranaceus(Huang Qi) on immune function in patients with acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 73 patients with AECOPD treated in our hospital from April, 2014 to August, 2015 were randomly divided into treatment group and control group. Before and 7 d and 14 d after the course, Th(CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> cells), Tc(CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells), NK(CD3<sup>-</sup>/CD16/56<sup>+</sup> cells), Treg(CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup> cells) and B-lymphocytes(CD3<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup> cells) were measured by flow cytometry respectively. Post bronchodilator FEV1 and FEV1/FVC were tested. **Results** NK, B-lymphocytes and Th/Tc ratio increased significantly in patients treated with Astragalus membranaceus compared with those in control subjects. Treg decreased significantly compared with those before the course( $P<0.01$ ). FEV1 and FEV1/FVC results were improved in 14 d after treatment both in the groups( $P<0.05$ ). **Conclusion** Astragalus membranaceus can improve the disorder of immune function in AECOPD.

**[Key words]** pulmonary disease, chronic obstructive; astragalus membranaceus; respiratory function tests; immune function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以不完全可逆性气流阻塞,呈进行性发展为特征的慢性支气管炎和肺气肿所引起的疾病,是世界范围内严重危害民众身体健康的常见病<sup>[1-2]</sup>。累及肺实质、气道及肺血管的慢性炎症是病情发展的基础。在COPD急性加重期(AECOPD),免疫细胞参与炎症过程。调节免疫功能,控制炎症反应,改善肺功能,对提高COPD患者的生活质量有着重要意义<sup>[3-5]</sup>。黄芪作为中医学中的补气良药,现代医学认为其具有显著地改善机体免疫功能作用<sup>[6-8]</sup>。本研究依据中医理论,以黄芪结合常规方法治疗AECOPD患者,观察其对机体免疫状态回稳的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014年4月至2015年8月在本院诊治的AECOPD患者82例,按随机数字表方式(按照入院顺序编

号)分为对照组( $n=41$ ,男21例,女20例,年龄51~90岁)及治疗组( $n=41$ ,男22例,女19例,年龄46~93岁)。纳入标准:(1)AECOPD的诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的COPD诊治指南(2007年修订版)的定义标准<sup>[9]</sup>;(2)入组前3个月内未使用局部及全身激素;(3)入院时能够接受肺功能检测。排除标准:所有患者排除COPD以外的其他呼吸系统疾病、左心室收缩或舒张功能不全、血液病、恶性肿瘤、全身性自身免疫性疾病、其他感染性疾病以及严重的内分泌、肝、肾疾病和近期手术。该研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 治疗组所有患者均按照中华医学会制定的COPD诊治指南(2007年修订版)的要求,常规予解痉、化痰、平喘、抗感染治疗,治疗组加用黄芪颗粒剂(江阴天江药业集

团),每日 2 次,每次 20 g 冲服,均连续治疗 14 d。

**1.2.2 肺功能检测** 治疗组及对照组患者均于入院当日及第 7、14 天清晨于清醒状态下吸入支气管扩张剂特布他林 5 mg 15 min 后,应用肺功能仪(MasterScreen 系列肺功能仪,德国耶格公司产品)测肺功能 3 次,取最佳一次并记录指标 FVC、FEV1 和 FEV1/FVC。

**1.2.3 免疫细胞检测** 实验组及对照组患者均于入院当日及第 7、14 天清晨空腹抽取静脉血 5 mL 分置 1 支 EDTA 抗凝试管(当日做免疫细胞检测)。免疫细胞包括 Th(CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>)、Tc(CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、NK(CD3<sup>-</sup>/CD16/56<sup>+</sup>)、Treg(CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>)及 B(CD3<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup>)细胞,采用流式细胞术,试剂盒购自美国 BD 公司,检测仪器为 FACSCalibur 流式细胞仪(BD USA),具体操作按照仪器及试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS10.0 统计软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,对于对照组及治疗组的组内不同时间点的比较采用两相关样本的 *t* 检验,组间相同时间点两组间的比较采用两独立样本的 *t* 检验,两组定性资料的比较采用四格表资料的  $\chi^2$  检验,所有假设检验的假设水准定为  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究对象数量分析** 列入研究的 82 例 COPD 患者,治疗中对照组及治疗组分别有 6 例和 3 例患者因数据遗漏、更换治疗方式或提前出院等原因被剔除,共计 73 例患者(对照组 35 例,治疗组 38 例)进入结果分析。

**2.2 治疗组及对照组的基线资料比较** 纳入的 73 例 COPD 患者的基线资料中,治疗组及患者的年龄[(73.18±10.79)岁 vs. (74.17±10.20)岁;  $t=0.388, P=0.699$ ]与性别(男/女: 20/18 vs. 16/19,  $\chi^2=0.349, P=0.555$ )差异无统计学意义;治疗组及对照组患者肺功能指标:FEV1[(52.34±7.13)% vs. (51.57±7.53)%;  $t=0.443, P=0.659$ ]和 FEV1/FVC [(56.75±9.44)% vs. (57.49±9.08)%;  $t=0.341, P=0.734$ ]组间差异无统计学意义;两组治疗前的免疫学指标的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

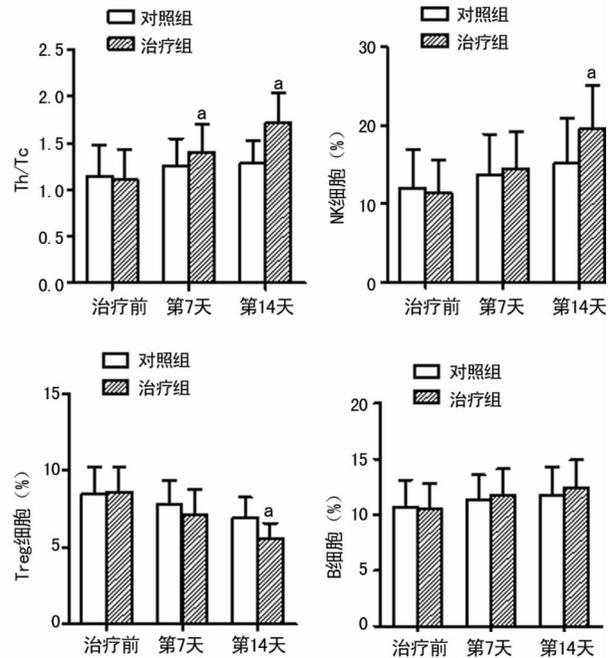
表 1 两组治疗前免疫学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Treg(%)	Th/Tc	NK(%)	B cell(%)
对照组	35	8.42±1.79	1.15±0.33	12.08±4.83	10.72±2.41
治疗组	38	8.55±1.68	1.11±0.32	11.47±4.10	10.61±2.21
<i>t</i>		0.311	0.542	0.581	0.219
<i>P</i>		0.756	0.590	0.563	0.828

**2.3 治疗组及对照组 NK、Treg、B 细胞及 Th/Tc 的改变比较** 研究终点时治疗组及对照组 NK、B 细胞及 Th/Tc 均较治疗前有显著升高( $P<0.05$ ),而 Treg 较治疗前显著下降( $P<0.05$ );组间比较, Th/Tc 比值在治疗 7 d 时差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组升高更多;治疗组 NK 细胞比率在治疗 14 d 时显著高于对照组( $P<0.05$ ),Treg 细胞比率在治疗 14 d 时显著低于对照组( $P<0.05$ ),而 B 细胞比率在治疗 14 d 时两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图 1。

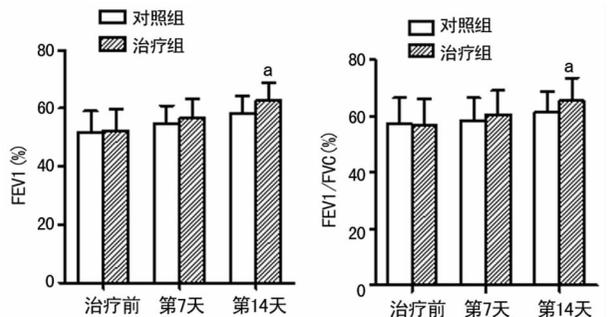
**2.4 治疗组及对照组肺功能 FEV1 和 FEV1/FVC 的改变**

治疗组及对照组肺功能 FEV1 和 FEV1/FVC 在治疗 7 d 和 14 d 时与治疗前比较均显著增高( $P<0.05$ );在组间比较上,治疗 14 d 时治疗组 FEV1 和 FEV1/FVC 显著高于对照组( $P<0.05$ ),见图 2。



$a: P<0.05$ ,与对照组比较。

图 1 治疗组及对照组治疗后 Th/Tc、NK、Treg 及 B 细胞的比较



$a: P<0.05$ ,与对照组比较。

图 2 治疗组及对照组随治疗时间肺功能 FEV1 和 FEV1/FVC 比较

**2.5 不良反应** 治疗组 2 例出现轻度腹泻症状,1 例出现腹胀,对症处理后缓解,对照组未见不良反应。

## 3 讨论

COPD 患者免疫功能紊乱,尤其对病毒或细菌感染均显示出较差的抵抗力,存在免疫失衡<sup>[10]</sup>,表现为体现细胞免疫能力的 Th/Tc 比值、NK 细胞、B 细胞等出现降低<sup>[11-12]</sup>;而中性粒细胞(PMN)、Treg 细胞应激性增高,这些紊乱的免疫细胞参与炎症反应,形成促进 COPD 持续进展的内在网络<sup>[13-15]</sup>。

黄芪具有多种生物学作用,为良好的免疫调节剂<sup>[16-18]</sup>,能够调节 T 淋巴细胞功能,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,使呼吸道黏膜的 SIgA 含量增高,调节机体的体液免疫表达,减轻支气管黏膜的炎性水肿,从而控制 COPD 患者的临床症状;黄芪还能抑制氧自由基生成,阻止其作用于膜脂质生成脂质过氧化物,减少对

生物膜的损伤<sup>[19]</sup>,抑制血小板黏附作用。

在本研究中,两组 COPD 患者急性加重期在给予解痉、化痰、平喘、抗感染治疗 14 d 后,免疫细胞中 NK、B 细胞及 Th/Tc 均较治疗前有显著升高( $P < 0.05$ ),Treg 较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),说明该种治疗策略的优点还是很明确的,在宏观上也表现出肺功能指标 FEV1 和 FEV1/FVC 的显著改善。研究还发现,治疗组(加用黄芪组)Th/Tc 比值、NK 细胞显著高于对照组( $P < 0.01$ ),Treg 较对照组出现显著降低( $P < 0.01$ )。这说明黄芪通过其具有的多种活性组份更多地干涉了急性加重期 COPD 患者的体液免疫表达,显著促进 Th 细胞和 NK 细胞的增殖活化以及 Treg 细胞的回归,从而削弱了炎症反应,提高了机体的抗感染能力,达到治疗效果的更好转归。同样治疗组较对照组更高的 FEV1 和 FEV1/FVC 检测值也说明了该点。

综上所述,在解痉、化痰、平喘、抗感染治疗的基础上联用黄芪能更好地平衡急性加重期 COPD 患者的体液免疫、细胞免疫及促进肺功能的改善。

#### 参考文献

- [1] Laniado-Laborin R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2009, 6(1): 209-214.
- [2] Issac MS, Ashur W, Mousa H. Genetic Polymorphisms of Surfactant Protein D rs2243639, Interleukin (IL)-1beta rs16944 and IL-1RN rs2234663 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Healthy Smokers, and Non-Smokers [J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(3): 343-354.
- [3] 陈谨,王浩彦,夏成青,等.慢性阻塞性肺疾病急性期免疫状况与药物干预[J]. *中国实用内科学杂志*, 2006, 26(9): 676-678.
- [4] Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Agusti A, et al. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(3): 603-613.
- [5] Shen LL, Liu YN, Shen HJ, et al. Inhalation of glycopyrronium inhibits cigarette smoke-induced acute lung inflammation in a murine model of COPD[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 358-364.
- [6] 黄家林,张勇.黄芪多糖抗炎免疫作用机制研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1374-1376.
- [7] 赵志强,贾丽霞,张庆波,等.黄酮对免疫功能影响的体内研究[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(1): 49-51.
- [8] 赵福东,董竞成,谢瑾玉,等.补肾、益气中药对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8): 715-719.
- [9] 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(2007年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17.
- [10] Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema[J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 567-569.
- [11] 黄茂,黄峻,殷凯生,等.慢性肺源性心脏病急性加重期细胞免疫功能变化的研究[J]. *南京医科大学学报*, 2000, 20(2): 107-109.
- [12] Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, et al. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (immunoferon) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1578-1583.
- [13] Roos-Engstrand E, Ekstrand-Hammarstrom B, Pourazar J, et al. Influence of smoking cessation on airway T lymphocyte subsets in COPD[J]. *COPD*, 2009, 6(2): 112-120.
- [14] Barcelo B, Pons J, Ferrer JM, et al. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 555-562.
- [15] Profita M, Sala A, Bonanno A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and neutrophil infiltration: role of cigarette smoke and cyclooxygenase products[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(2): 261-269.
- [16] Jin M, Zhao K, Huang Q, et al. Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 257-266.
- [17] Li W, Sun YN, Yan XT, et al. NF-kappaB inhibitory activity of sucrose fatty acid esters and related constituents from *Astragalus membranaceus* [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(29): 7081-7088.
- [18] Chen X, May B, Di YM, et al. Oral Chinese Herbal Medicine Combined with Pharmacotherapy for Stable COPD: A Systematic Review of Effect on BODE Index and Six Minute Walk Test [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91830.
- [19] Wang T, Sun Y, Jin L, et al. Enhancement of non-specific immune response in sea cucumber (*Apostichopus japonicus*) by *Astragalus membranaceus* and its polysaccharides [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2009, 27(6): 757-762.

(收稿日期:2016-04-28 修回日期:2016-08-06)