

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.18.018

甘草酸二铵佐治支气管哮喘对肺功能、气道炎症和免疫功能的影响

韩美玉, 韩志远

(山东省东营市第二人民医院, 山东 东营 257335)

摘要:目的 探讨甘草酸二铵辅助治疗支气管哮喘的疗效及肺功能改善情况,以及对炎症因子和细胞免疫功能的影响。方法 采用随机数字表法将105例支气管哮喘患者分为观察组(53例)与对照组(52例),对照组患者给予布地奈德吸入治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上加服甘草酸二铵胶囊,治疗4周。结果 观察组总有效率为92.45%,显著高于对照组的78.85% ($P < 0.05$);观察组患者治疗后第1秒用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 占预计值百分率($FEV_1\%$)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)、巨噬细胞、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平均明显高于对照组,嗜酸性粒细胞、血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗期间均无明显不良反应发生。结论 甘草酸二铵辅助治疗支气管哮喘安全有效,能明显抑制气道炎症,改善机体免疫功能及肺功能。

关键词:支气管哮喘;甘草酸二铵;肺功能;炎症因子;细胞免疫功能

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0056-03

Effect of Diammonium Glycyrrhizinate in the Adjuvant Treatment of Bronchial Asthma and Its Effect on Lung Function, Airway Inflammation and Immune Function

Han Meiyu, Han Zhiyuan

(The Second People's Hospital of Dongying, Dongying, Shandong, China 257335)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of diammonium glycyrrhizinate in the adjuvant treatment of bronchial asthma (BA) and its effect on lung function, inflammatory factors and cellular immune function. **Methods** Totally 105 patients with BA were divided into the observation group (53 cases) and the control group (52 cases) by the random number table method. The patients in the control group were treated with budesonide inhalation, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with Diammonium Glycyrrhizinate Capsules. The two groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.45%, which was significantly higher than 78.85% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), ratio of FEV_1 in predicted value ($FEV_1\%$), FEV_1 /forced vital capacity (FVC), macrophages, levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the levels of eosinophils, serum C reactive protein (CRP), interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). No obvious adverse reactions occurred in the two groups during treatment. **Conclusion** Diammonium Glycyrrhizinate is effective in the adjuvant treatment of bronchial asthma, it can significantly inhibit airway inflammation and improve immune function and lung function.

Key words: bronchial asthma; diammonium glycyrrhizinate; lung function; inflammatory factors; cellular immune function

支气管哮喘(简称哮喘)为临床常见变态反应性疾病,表现为喘息、胸闷、咳嗽等症状,夜间或凌晨发病概率高。其发病机制尚不清楚,主要由T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等分泌的多种细胞因子诱发气道炎症反应引起^[1],气道炎症、免疫功能在哮喘发生、发展过程中起重要作用^[2-3]。既往多采用吸入型激素治疗哮喘,抑炎作用强,但常难以改善机体的免疫功能,哮喘易复发。甘草酸二铵由中药甘草提取而成,具有抗炎、保护肝功能等作用,动物研究发现,其可明显减轻气道炎症反应^[4],还可调节免疫功能及抗氧化^[5]。本研究通过单用布地奈德吸入治疗比较,分析甘草酸二铵辅助治疗哮喘的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合哮喘相关诊断标准^[6],支气管激发

试验阳性;年龄18~70岁;肝、肾功能正常;研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情并签署知情同意书。

排除标准:器质性病变;入组前12周内有关激素、免疫调节药干预史;对本研究用药过敏;自身免疫性疾病。

病例选择与分组:选择我院2016年1月至2017年1月收治的哮喘患者105例,按随机数字表法分为观察组(53例)与对照组(52例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均接受平喘、抗感染等常规治疗,对照组患者吸入布地奈德混悬液(AstiaZeneca Pty Ltd公司,进口药品注册证号H20140475,规格为每支2 mL:1 mg)治疗,每次1.0~2.0 mg,每日2次。观察组患者在对照组患者治疗基础上加服甘草酸二铵胶囊(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H10940191,规格为

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	哮喘程度 (轻度/中度,例)
观察组($n=53$)	30/23	53.36 $\pm$ 4.78	23/30
对照组($n=52$)	31/21	54.00 $\pm$ 5.26	21/31
χ^2/t 值	0.098	0.493	0.098
P 值	0.754	0.624	0.754

每粒 50 mg),每日 150 mg,每日 3 次。两组均治疗 4 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:肺功能,治疗前后分别通过肺功能仪测定患者第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值百分率(FEV₁%)、FEV₁/用力肺活量(FVC)等指标;气道炎症,治疗前后分别采集患者痰液标本,通过痰细胞学方法测定嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等指标;血清炎症因子,治疗前后分别于清晨抽取两组患者空腹外周静脉血 3 mL,血清分离提取后通过免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定白细胞介素 4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;免疫功能,治疗前后分别采患者空腹外周静脉血 3 mL,肝素抗凝,通过流式细胞仪测定 CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺等细胞免疫功能指标,计算 CD₄⁺/CD₈⁺;治疗前后行肝、肾功能,血常规等相关检查,并观察治疗期间的药品不良反应。

临床疗效:治疗结束后 1 个月评价。显效为治疗后哮喘未发作,偶有轻度感冒;好转为哮喘偶有发作,但程度轻;无效为治疗后,哮喘症状未改变或加重。总有效 = 显效 + 好转。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。两组均无肝、肾功能异常等严重不良反应发生。观察组患者治疗期间出现轻度恶心呕吐等消化系统症状 3 例,停药后均自行好转;对照组患者无不良反应发生。

3 讨论

临床治疗哮喘以吸入型激素为主,如布地奈德混悬液,对局部炎症反应有明显的抑制作用,能有效减轻气道反应,疗效较好,但激素难以改善患者的免疫功能,且大剂量使用可能引发不良反应,故选择更安全、可靠的

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	好转	无效	总有效
观察组($n=53$)	27(50.94)	22(41.51)	4(7.55)	49(92.45)*
对照组($n=52$)	21(40.38)	20(38.46)	11(21.15)	41(78.85)

注:与对照组比较, $\chi^2=3.969$, $*P=0.046 < 0.05$ 。

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FEV ₁ (L)		FEV ₁ % (%)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	1.78 $\pm$ 0.69	3.92 $\pm$ 1.10*	65.34 $\pm$ 8.25	81.57 $\pm$ 9.32*	63.89 $\pm$ 7.64	80.02 $\pm$ 8.13*
对照组($n=52$)	1.80 $\pm$ 0.72	2.87 $\pm$ 0.80*	65.69 $\pm$ 8.30	75.83 $\pm$ 8.84*	64.00 $\pm$ 7.82	74.78 $\pm$ 8.34*
t 值	0.145	5.585	0.217	3.237	0.073	3.260
P 值	0.885	<0.001	0.829	0.002	0.942	0.001

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者气道炎症相关指标比较($\bar{X} \pm s$,%)

组别	嗜酸性粒细胞		中性粒细胞		巨噬细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	14.22 $\pm$ 3.39	4.47 $\pm$ 2.25*	32.11 $\pm$ 10.34	25.27 $\pm$ 10.12*	40.36 $\pm$ 10.04	61.45 $\pm$ 11.54*
对照组($n=52$)	14.19 $\pm$ 3.40	6.58 $\pm$ 2.53*	32.20 $\pm$ 11.23	27.50 $\pm$ 10.94*	40.50 $\pm$ 11.08	55.68 $\pm$ 12.84*
t 值	0.045	4.946	0.043	1.084	0.068	2.423
P 值	0.964	<0.001	0.966	0.281	0.946	0.017

表5 两组患者血清炎症指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-4(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	5.33 $\pm$ 2.14	1.85 $\pm$ 0.67*	32.12 $\pm$ 10.31	22.29 $\pm$ 10.11*	11.30 $\pm$ 3.07	4.91 $\pm$ 2.28*
对照组($n=52$)	5.34 $\pm$ 2.01	3.30 $\pm$ 1.69*	32.20 $\pm$ 11.30	27.55 $\pm$ 10.93*	11.28 $\pm$ 2.84	8.15 $\pm$ 3.21*
t 值	0.025	5.799	0.038	2.561	0.035	5.972
P 值	0.980	<0.001	0.970	0.012	0.972	<0.001

表6 两组患者细胞免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=53)	50.65 ± 6.36	65.21 ± 7.18*	30.36 ± 4.05	38.19 ± 4.40*	28.08 ± 4.76	24.05 ± 4.31*	1.08 ± 0.32	1.59 ± 0.55
对照组(n=52)	51.26 ± 6.78	53.65 ± 6.91	29.93 ± 4.26	32.68 ± 4.03*	28.10 ± 4.25	26.58 ± 3.90	1.06 ± 0.26	1.23 ± 0.30*
t 值	0.475	8.403	0.530	6.688	0.023	3.152	0.351	4.152
P 值	0.635	<0.001	0.597	<0.001	0.982	0.002	0.726	<0.001

药物或联合其他药物治疗哮喘至关重要。

哮喘发病机制复杂,与嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞等多种细胞参与的气道炎性反应密切相关,其中嗜酸性粒细胞被认为是哮喘发病的主要炎性细胞之一^[17]。嗜酸性粒细胞趋化因子——Eotaxin等经由结合于嗜酸性粒细胞、T细胞表面趋化因子受体,致使嗜酸性粒细胞等堆积于气道,导致气道炎性反应。辅助性T淋巴细胞(Th₁/Th₂)因子失衡在哮喘发病过程中发挥重要作用,其中Th₁细胞反应减弱,Th₂细胞反应增强,致使气道慢性炎症发生,从而引发哮喘。IL-4主要由Th₂细胞分泌,对IgE受体有一定的调节作用,可增强IgE介导的免疫反应,同时,IgE易导致肥大细胞脱颗粒发生,为速发型气道反应的主要发病因素之一。IL-4能有效促进成纤维细胞分泌Eotaxin及其他炎性因子,诱导嗜酸性粒细胞活化^[18],引发气道炎性反应,导致哮喘发病。另外,T淋巴细胞亚群功能异常与气道反应有关,表现为CD₄⁺细胞减少,CD₈⁺细胞增加,机体免疫功能下降^[9-10]。

目前,甘草酸二铵多用于治疗非酒精性脂肪性肝炎、急性肺损伤、急性肝衰竭等^[11-13],抑炎作用强。本研究表明,相比布地奈德吸入治疗,加以甘草酸二铵辅助治疗后,哮喘患者肺功能改善更明显,能显著降低嗜酸性粒细胞水平,增强吞噬细胞的吞噬功能,显著抑制CRP,IL-4,TNF-α水平,同时能明显提高CD₄⁺和CD₄⁺/CD₈⁺值,改善患者的免疫功能。甘草酸二铵由中药甘草提取而成,结构类似于肾上腺皮质激素,拥有肾上腺皮质激素样作用,但不存在激素相关副反应,且对肝组织、再灌注损伤有不同程度的保护作用,安全性高。甘草酸二铵具有抗炎、抗氧化等多种作用,且其作用机制可能与上调过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPAR-γ)表达有关^[14]。李祖敏等^[15]的研究也发现,甘草酸二铵辅助治疗能明显缓解变异性哮喘的临床症状及气道高反应性,抑炎作用明确。

综上所述,甘草酸二铵辅助治疗哮喘疗效明确,能明显抑制气道炎性反应,降低IL-4等炎性因子水平,显著改善机体免疫功能,且安全可靠。但目前甘草酸二铵治疗哮喘相关报道少,且其用药说明书对于儿童用药剂量及不良反应不确定,其治疗儿童哮喘的效果及安全性有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 阎显升,汤渝玲. 支气管哮喘患者血清IL-37、IL-25、IgE的变化及意义[J]. 医学临床研究,2015,32(5):1014-1016.
- [2] 贾建厚,郭岩,刘丹,等. 孟鲁司特钠辅助治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(6):45-47.
- [3] 吕燕青,詹平,谷红梅,等. 泛福舒胶囊辅助治疗儿童支气管哮喘疗效及其对细胞免疫和炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志,2016,15(11):1170-1173.
- [4] 吴巧珍,汤颖,赵光明,等. 甘草酸对实验性哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 江苏医药,2015,41(4):383-387.
- [5] 吴巧珍,黄建安. 甘草酸免疫调节机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2013,36(4):276-280.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.
- [7] Hanania NA. Targeting airway inflammation in asthma: current and future therapies[J]. Chest,2008,133(4):989-998.
- [8] Naik SR, Wala SM. Inflammation, allergy and asthma, complex immune origin diseases; mechanisms and therapeutic agents[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov,2013,7(1):62-95.
- [9] Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome[J]. Cell Host Microbe,2015,17(5):592-602.
- [10] 陈丽燕,唐颖,张俐,等. 支气管哮喘患者外周血中白细胞介素22水平的检测及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2017,43(2):349-352.
- [11] 张辉,张小节,陈炯,等. 甘草酸二铵联合黄连素治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J]. 肝脏,2017,22(6):532-535.
- [12] 张剑锋,李超乾,磨静佳,等. 甘草酸二铵对急性肺损伤大鼠肺组织糖皮质激素受体及核因子κB表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(3):245-249.
- [13] 任志元,李德旭,金俊硕,等. 甘草酸二铵对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(5):995-997.
- [14] Song HY, Mao ZM, Yang LL, et al. Dangfei liganning capsules attenuate the susceptibility of rat nonalcoholic fatty liver to Carbon tetrachloride toxicity[J]. J Tradit Chin Med,2011,31(4):327-333.
- [15] 李祖敏,黄铮铮. 甘草酸二铵辅助治疗咳嗽变异性哮喘发作期的临床研究[J]. 西部医学,2012,24(11):2081-2083.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-04-04)