

- [11] Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD [J]. *Respirology*, 2015, 20(2): 209-218.
- [12] Luo X T, Zhang J F, Castelberg R, et al. The effects of traditional Chinese exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161564.
- [13] Pavord I D. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 1983-1991.
- [14] Barnes P J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(7): 454-466.
- [15] Roos A B, Stampfli M R. Targeting Interleukin-17 signalling in cigarette smoke-induced lung disease: Mechanistic concepts and therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 123-131.
- [16] Di Stefano A, Coccini T, Roda E, et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1691-1700.
- [17] Zhang M, Tang J, Yin J, et al. The clinical implication of serum cyclophilin A in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 357-363.
- [18] Hu R C, Ouyang Q, Dai A G, et al. Heat shock protein 27 and cyclophilin an associate with the pathogenesis of COPD [J]. *Respirology*, 2011, 16(6): 983-993.

枸杞黄颗粒联合维生素 D、布地奈德气雾剂对儿童哮喘患者的临床疗效

程培培, 任 磊, 李 亮, 周启立, 张丽然, 刘 伟
(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨枸杞黄颗粒联合维生素 D 对儿童哮喘患者的临床疗效。方法 116 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 58 例, 2 组均给予布地奈德气雾剂, 同时对对照组给予枸杞黄颗粒, 观察组在对照组基础上加用维生素 D, 疗程 2 个月。检测临床疗效、肺功能指标 (PEF%pred、FEV1%pred、FeNO) 及不同 25 (OH) D3 水平下临床疗效、肺功能指标, 并分析其相关性。结果 观察组良好控制率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 PEF%pred、FEV1%pred 高于对照组, FeNO 更低 ($P<0.05$)。不同 25 (OH) D3 水平下临床疗效分布及肺功能指标均有显著差异 ($P<0.05$)。25 (OH) D3 水平与临床疗效、PEF%pred、FEV1%pred 呈正相关 ($P<0.05$), 与 FeNO 呈负相关 ($P<0.05$)。结论 在枸杞黄颗粒治疗儿童哮喘患者过程中, 补充维生素 D 能有效控制症状, 改善肺功能, 其水平与肺功能、临床疗效密切相关。

关键词: 枸杞黄颗粒; 维生素 D; 布地奈德气雾剂; 儿童哮喘

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2066-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.064

哮喘是儿童时期最常见慢性呼吸道疾病, 近年来其发病率、死亡率呈持续增高状态, 成为全球公共健康问题^[1]。近年来发现, 许多中药具有缓解哮喘的作用, 其中枸杞黄颗粒是由枸杞子、槐耳菌质、黄精组成的益气养阴中成药, 对减轻哮喘患儿临床症状具有一定效果^[2]。目前, 关于哮喘的病因具有多种假说, 其中一种为维生素 D 假说, 认为其缺乏可能会造成肺顺应性不足, 导致免疫功能障碍, 而且其血清水平与哮喘发病和严重程度密切相关^[3], 并以 25 羟维生素 D3 [25 (OH) D3] 形式存

在^[4], 故补充维生素 D 能显著提高哮喘临床疗效^[5]。本研究探讨枸杞黄颗粒联合维生素 D 对儿童哮喘患者的临床疗效及与血清 25 (OH) D3 水平的相关性, 以期为相关治疗提供科学依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 3 月至 2020 年 3 月收治于承德医学院附属医院的 116 例儿童哮喘患者, 按照随机、平行临床试验方法和 1:1 试验设计原则, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 58 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异

收稿日期: 2022-01-06

基金项目: 河北医学科学项目 (201701A074)

作者简介: 程培培 (1984—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为维生素 D 与儿童支气管哮喘。Tel: 18830435989, E-mail: dengjian177246@163.com

无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会审批通过 (2027-01-44)。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=58$)

项目	观察组	对照组
[性别(男/女)]/例	32/26	35/23
年龄(平均年龄)/岁	3~12(8.10±1.56)	2~13(7.98±1.65)
病程(平均病程)/年	0.5~5.0(3.15±0.52)	0.3~6.5(3.32±0.63)
哮喘家族史/[例(%)]		
有	9(15.52)	12(20.69)
无	49(84.48)	46(79.31)
过敏史/[例(%)]		
有	13(22.41)	16(27.59)
无	45(77.59)	42(72.41)
哮喘发作频率(平均哮喘发 作频率)/(次·月 ⁻¹)	1~5(3.01±0.63)	1~6(3.12±0.58)

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 住院接受治疗; (2) 年龄 2~13 岁; (3) 患者家属了解本研究, 签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 合并心功能不全; (2) 合并先天性心肺部疾病; (3) 合并自身免疫缺陷性疾病; (4) 病情严重, 需机械通气。

1.3 治疗手段 2 组均采用布地奈德气雾剂 (鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H20030987, 20 mg/200 揲)。同时, 对照组采用槐杞黄颗粒 (启东盖天力药业有限公司, 国药准字 B20020074, 10 g) 口服, 每次 10 g/次, 每天 2 次; 观察组在对照组基础上采用维生素 D [国药控股星鲨制药 (厦门) 有限公司, 国药准字 H35021450, 400 IU] 口服, 每次 800 IU, 每天 1 粒。2 组均连续治疗 2 个月。

1.4 疗效评价 参考文献 [6] 报道, (1) 良好控制, 无日间症状或每周发作 ≤ 2 d, 无夜间症状与憋醒状态, 未使用应急缓解药物或每周使用次数 ≤ 2 次, 无活动受限; (2) 部分控制, 日间症状每周发作 ≤ 2 d, 但多次出现憋醒或夜

间症状, 每周使用应急缓解药物次数 >2 次, 活动受限; (3) 未控制, 日间症状每周发作次数 ≥ 3 次, 多次出现憋醒或夜间症状, 活动受限。总有效率= [(良好控制例数+部分控制例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.5 指标检测 (1) 采用肺功能检测仪检测肺功能指标, 包括呼气流速峰值占预测值比例 (PEF% pred)、第 1 秒用力呼气容积占预测值比例 (FEV1% pred)、呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平; (2) 抽取患者空腹静脉血, 送于医院化验室检测血清 25 (OH) D3 水平^[7], ≤ 15 ng/mL 表示维生素 D 缺乏, 16~20 ng/mL 表示维生素 D 不足, 21~100 ng/mL 表示维生素 D 正常, >100 ng/mL 表示维生素 D 过量, 根据上述结果分为缺乏组、不足组、正常组, 评估其临床疗效及肺功能指标; (4) 考察 25 (OH) D3 与临床疗效、肺功能之间的相关性。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验; 相关性分析采用 Pearson 法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组、对照组总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但前者良好控制率高于后者 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%), $n=58$]

组别	良好控制	部分控制	未控制	总有效
观察组	41(70.69) *	15(25.86)	2(3.45)	56(96.55)
对照组	30(51.72)	23(39.66)	5(8.62)	53(91.38)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 肺功能指标 治疗后, 2 组 PEF% pred、FEV1% pred 升高 ($P<0.05$), FeNO 水平降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 2 组肺功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=58$)

时间	组别	PEF% pred/%	FEV1% pred/%	FeNO ($\times 10^{-9}$)/(mol $\cdot$ L ⁻¹)
治疗前	观察组	76.67±2.19	79.54±2.61	20.45±3.79
	对照组	77.25±2.34	80.12±2.54	19.62±4.28
治疗后	观察组	90.03±3.51 **	93.34±3.11 **	13.24±3.42 **
	对照组	85.78±4.25 *	90.08±4.27 *	16.17±2.89 *

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

2.3 不同 25 (OH) D3 水平下临床疗效分布 3 组临床疗效分布比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 不同 25(OH)D3 水平下 3 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数/例	良好控制	部分控制	未控制
正常组	42	34(58.62)	8(13.79)	0(0)
不足组	38	26(44.83) *	11(18.97)	1(1.72)
缺乏组	36	11(18.97) **	19(32.76) **	6(10.34)

注: 与正常组比较, * $P<0.05$; 与不足组比较, # $P<0.05$ 。

2.4 不同 25 (OH) D3 水平下肺功能指标 3 组 PEF% pred、FEV1% pred、FeNO 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 PEF% pred、FEV1% pred 依次为缺乏组 $<$ 不

足组 $<$ 正常组, FeNO 水平依次为缺乏 $>$ 不足 $>$ 正常 ($P<0.05$), 见表 5。

2.5 相关性分析 Spearman 相关性分析显示, 25 (OH) D3 水平与临床疗效呈正相关 ($r=0.415$, $P<0.001$); Pearson 相关性分析显示, 25 (OH) D3 水平与 PEF% pred ($r=0.576$, $P<0.001$)、FEV1% pred ($r=0.667$, $P<0.001$) 呈正相关, 与 FeNO 水平呈负相关 ($r=-0.595$, $P<0.001$)。

3 讨论

近年来对维生素 D 的深入研究发现, 它除了具有维持骨骼稳定状态外、调节钙盐代谢的作用外, 还参与了机体宿主防御、免疫调节、炎症及修复等系列生理病理过程,

表 5 不同 25 (OH) D3 水平下 3 组肺功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	PEF% pred/%	FEV1% pred/%	FeNO ($\times 10^{-9}$)/(mol·L ⁻¹)
正常组	42	90.03±2.68	95.26±2.30	12.01±2.18
不足组	38	88.14±3.06*	91.87±3.09*	14.38±2.05*
缺乏组	36	85.19±2.97*#	87.24±2.86*#	16.47±2.30*#

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与不足组比较,# $P<0.05$ 。

从而被广泛应用于临床治疗^[8]。研究显示,维生素 D 作用于维生素 D 受体(VDR)后,能调节机体多种细胞信号通路,如 Toll 样受体(TLR)、细胞间信号通路等,通过调节这些炎症通路能有效控制或预防哮喘发生^[9-11]。本研究在槐杞黄颗粒的基础上加用维生素 D,发现观察组良好控制率明显高于对照组,肺功能更优,与前期报道一致,表明补充维生素 D 能有效控制患者哮喘,改善肺功能。

25(OH)D3 是维生素 D 活性形式,对免疫系统有着广泛的调节作用,机体缺乏可能会造成过敏性疾病的发生发展^[12]。大量研究证实,维生素 D 能调节免疫系统,抑制气道重塑,其缺乏或不足可能参与了儿童哮喘的发生^[13-14];本研究发现,不同 25(OH)D3 水平哮喘患儿的临床疗效、肺功能水平存在明显差异,而且与临床疗效、PEF% pred、FEV1% pred 呈正相关,与 FeNO 呈负相关。维生素 D 发挥生物活性必须经过 2 次转化,首先肝脏线粒体和微粒体经过 25-羟化酶作用生成 25(OH)D3,后者是血循环中的主要存在形式,水平高而稳定,可代表体内维生素 D 贮备水平,常作为维生素 D 营养状态指标^[15]。

目前,哮喘治疗药物以具有扩张支气管作用的 β_2 受体激动剂和减轻炎症的糖皮质激素为主,但仍有 5%~10% 的患者对激素不敏感,调节性 T 细胞不能充分发挥功能或数量减少可能是主要原因,若 T 细胞数量减少,其分泌的抑制性细胞因子白介素-10(IL-10)与转化生长因子 β 相应减少,难以产生免疫抑制作用,使炎症不能得到有效控制^[16-17]。维生素 D 能直接补充调节性 T 细胞和 IL-10 数量的不足,进一步增加哮喘患者对激素治疗的敏感性,从而提高临床疗效,减轻症状。

前期报道,包括哮喘在内的一些肺部疾病与维生素 D 缺乏和不足密切相关^[18-19]。VDR 属于核受体超家族中的一员,能与 25(OH)D3 结合形成具有调节靶基因转录、刺激基因表达的激素-受体复合物,通过 VDR 途径,将维生素 D 转变为活性维生素 D,参与并调节气道免疫,抑制组织纤维化和气道炎症,对肺部疾病治疗、肺功能恢复具有重要作用^[20]。

综上所述,在槐杞黄颗粒治疗儿童哮喘的过程中注重维生素 D 缺乏现象并及时进行合理补充,能有效增强患者免疫力,减少发作频次,更好地控制症状,降低对生长发育的影响,在一定程度上改善生活质量。

参考文献:

[1] 李丽香,林淑珍,张任攀,等.中国农村儿童哮喘患病情况的 Meta 分析[J].中国当代儿科杂志,2020,22(4):

380-386.

[2] 赵德育,刘红霞,田曼,等.槐杞黄颗粒联合吸入糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘有效性的随机对照多中心临床研究[J].中国实用儿科杂志,2020,35(5):355-358.

[3] Pfeffer P E, Hawrylowicz C M. Vitamin D in asthma: Mechanisms of action and considerations for clinical trials[J]. *Chest*, 2018, 153(5): 1229-1239.

[4] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656.

[5] Brustad N, Eliassen A U, Stokholm J, et al. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years[J]. *J Am Med Assoc*, 2019, 321(10): 1003-1005.

[6] 肖华志.槐杞黄颗粒辅助治疗哮喘患儿的疗效及对免疫指标的影响[J].慢性病学杂志,2019,20(7):980-983.

[7] 胡小红,田军,俞涟芳.400 例 0~6 岁婴幼儿血清 25-羟维生素 D 水平与相关免疫指标的相关性分析[J].现代实用医学,2019,31(7):912-913.

[8] 张磊,董砚虎.维生素 D 抗感染机制研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(2):168-171.

[9] McNally J D, Nama N, O'Hearn K, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2017, 23(1): 287.

[10] Alonso M A, Mantecón L, Santos F. Vitamin D deficiency in children: a challenging diagnosis! [J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(5): 596-601.

[11] 李芳,阿选德,马明铭,等.补充维生素 D 对重度支气管哮喘患者气道重塑的影响[J].国际呼吸杂志,2020,40(23):1761-1765.

[12] 袁丽伟,张晶,冯宏娟,等.维生素 C 和维生素 D₃ 水平对女性抗氧化能力影响[J].中国公共卫生,2019,35(4):451-454.

[13] 蒋筠斐,钟政荣.血清维生素 D、IL-31 和 hs-CRP 水平与哮喘严重程度的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(7):1105-1107;1111.

[14] 宋荟琴,路海荣.哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制、肺功能及免疫功能的相关性研究[J].检验医学与临床,2019,16(16):2335-2338.

[15] 鲁玉敏.支气管哮喘急性发作期儿童 25-羟维生素 D₃ 水平与细胞免疫功能的关系[J].中国妇幼保健,2019,34(4):843-845.

[16] Sobieraj D M, Weeda E R, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control

- in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Med Assoc*, 2018, 10(14): 1485-1496.
- [17] O' Byrne P, Fabbri L M, Pavord I D, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids[J]. *Eur Respir J*, 2019, 18(1): 1900491.
- [18] 张 译, 王 冲, 刘靖雷. 支气管哮喘儿童血清维生素 D 水平与肺功能相关性研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(17): 2265-2268.
- [19] 沙影丽, 姜慧轶, 闫雯雯. 婴幼儿哮喘血清维生素 D 及 T 细胞亚群变化研究[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6): 1142-1145.
- [20] 辜建伟, 李 芸, 杨云凤, 等. 活性维生素 D3 对咳嗽变异型哮喘大鼠气道炎症及骨桥蛋白表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(10): 754-759.

消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者的临床疗效

邓 昆¹, 陈碧君², 陈永东³

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院药学部, 广东 广州 510095; 2. 广州市胸科医院药剂科, 广东 广州 510095; 3. 广州医科大学附属肿瘤医院胸外综合三科, 广东 广州 510095)

摘要: **目的** 探讨消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者的临床疗效。**方法** 86 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 43 例, 对照组给予吉非替尼, 观察组在对照组基础上加用消癌平注射液, 疗程 3 个月。检测临床疗效、CT 灌注参数 (BV、BF、MTT)、凝血功能指标 (APTT、PT、D-D、FIB)、免疫功能指标 (CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、miR-224、miR-195、生存率变化。**结果** 观察组总有效率及治疗后 1、2 年生存率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 BV、BF、miR-224 低于对照组 ($P<0.05$), MTT 更长 ($P<0.05$), D-D、FIB、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、miR-195 更高 ($P<0.05$), APTT、PT 更短 ($P<0.05$)。**结论** 消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者临床疗效显著, 其机制可能为调节血清 miR-224、miR-195 水平, 改善凝血功能, 调控肿瘤细胞血供, 增强机体抵抗力。

关键词: 消癌平注射液; 吉非替尼; 晚期肺癌

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2069-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.065

流行病学调查显示, 随着环境污染日益加剧、吸烟人群持续扩大、人口老龄化趋势加重, 肺癌发病率与病死率不断增长, 其 5 年生存率在 25.0% 以下^[1-2], 手术切除是首选治疗方案, 但大部分患者确诊时已发展为晚期, 丧失最佳手术时机^[3]。随着肿瘤分子生物学研究的不断深入, 靶向药物为晚期肺癌治疗提供了新途径, 其中吉非替尼作为第 2 代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 现已逐渐成为临床常用抗癌药物^[4], 但它易增加患者静脉血栓栓塞发生危险性。

中医治疗癌症时, 注重抗肿瘤与扶正相结合, 在稳定瘤灶、增强机体免疫功能、延长生存时间方面具有独特疗效^[5-6], 消癌平注射液提取自通关藤, 是临床应用广泛的抗肿瘤中成药, 具有活血祛瘀、清热解毒、利尿软坚等作用。有学者指出^[7], 微小 RNA (miR) 表达异常可能参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移等病理过程中, 包括 miR-224、miR-195。本研究探讨消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者生存获益、CT 灌注参数及血清 miR-224、miR-195 水平的影响, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治于广州医科大学附属肿瘤医院的 86 例晚期肺癌患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 43 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会审核批准 [批号 (2016) 伦审第 (3) 号]。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版)》^[8] 相关标准, 并经组织病理学或细胞学确诊为晚期肺癌; (2) 临床分期 IIIb~IV 期; (3) 预计生存期 > 6 个月; (4) 患者了解本研究, 签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 存在吉非替尼、消癌平注射液过敏史; (2) 病灶不可测量; (3) 肿瘤脑转移; (4) 合并其他部位恶性肿瘤; (5) 合并凝血机制紊乱或活动性出血; (6) 长期服用免疫抑制剂、激素或其他抗凝药物; (7) 合并严重精神性疾病、智力障碍或无正常民事行为能力; (8) 治疗依从性差, 难以坚持参加研究。

收稿日期: 2021-07-01

作者简介: 邓 昆 (1977—), 男, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: 18602021120, E-mail: DKUN21120@126.com