

止喘灵注射液雾化治疗慢性阻塞性肺疾病 急性加重期疗效观察

张利云 刘利利 王 伟

(开封市第二人民医院急诊科, 开封, 475002)

摘要 目的:观察止喘灵注射液雾化治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效。方法:随机选取2016年1月1日至2017年1月1日,于开封市第二人民医院呼吸科住院部就诊的COPD急性加重期患者60例,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组30例。对照组COPD急性加重期的基础治疗,常规抗炎、平喘化痰、吸氧等。观察组在对照组基础上予以肌肉注射止喘灵注射液2 mL,2次/d,连续用药7 d。进行临床疗效评估和BODE多维评价系统评估患者生命质量,治疗前后采血检测WBC(白细胞)、hs-CRP(超敏C反应蛋白),并采用流式细胞仪检查辅助性T细胞17(Th17)。结果:观察组显效率(70.00%)明显高于对照组(50.00%)($P < 0.05$);治疗后2组BODE多维评分系统评分明显降低,观察组降低程度明显优于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组COPD患者治疗后WBC和hs-CRP的表达均显示下降($P < 0.05$);治疗后观察组WBC和hs-CRP的表达均比对照组低($P < 0.05$)。以全血制备流式细胞仪样本,经流式细胞仪检测显示,观察组治疗后CD4+IL-17+T细胞百分率为(0.94 ± 0.21)%,显著低于对照组的(2.57 ± 0.47)%,组间比较差异有统计学意义($t = 4.11, P = 0.002$)。结论:止喘灵注射液可明显缓解COPD急性发作症状,其作用机制与Th17细胞密切相关,为指导临床治疗提供参考。

关键词 止喘灵注射液;慢性阻塞性肺;急性加重期;临床疗效

Clinical Observation on Atomized Zhichuanling Injection for the Treatment of 60 Cases with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Zhang Liyun, Liu Lili, Wang Wei

(Emergency Department, Kaifeng Second People's Hospital, Kaifeng 475002, China)

Abstract **Objective:** To observe the clinical curative effect of atomized Zhichuanling injection for 60 patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** Sixty inpatient cases of acute exacerbation of COPD who had treatment in Department of Respiration of the hospital were selected from January 1, 2016 to January 1, 2017 and randomly divided into the observation group and the control group, with 30 cases in each group. Patients in the control group received conventional anti-inflammatory and anti-asthmatic expectorant treatment, oxygen absorption etc., while patients in the observation group additionally received intramuscular injection of 2 mL Zhichuanling injection, twice a day, with 7-day successive treatment. Clinical curative effect was evaluated and BODE multidimensional evaluation system was used to evaluate the quality of life of patients before and after treatment. Blood samples were collected to detect WBC (white blood cells) and hs-CRP (high sensitivity C reactive protein), and flow cytometry was used to detect the T helper 17 (Th17). **Results:** The effective rate of the observation group (70%) was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the BODE scores of the two groups were significantly lower, but more obvious in the observation group ($P < 0.05$). The expression of WBC and hs-CRP in the two groups of patients with COPD were decreased, compared with those before the treatment ($P < 0.05$) and the expression of WBC and hs-CRP in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). In the preparation of whole blood flow cytometry samples by flow cytometry, the percentage of CD4+IL-17+T cells (0.94 ± 0.21)% of the observation group after the treatment was significantly lower than that of the control group (2.57 ± 0.47)%, showing that there was significant difference between the groups ($t = 4.11, P = 0.002$). **Conclusion:** Zhichuanling injection can significantly relieve the symptoms of acute exacerbations of COPD and the mechanisms is closely related to Th17 cells, which may provide reference for guiding clinical treatment.

Key Words Zhichuanling injection; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Clinical curative effect

中图分类号: R256.12 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.020

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一类不同诱因导致不完全性气流受阻为临床表现的慢性呼吸道炎性反应, 临床工作者经过长期的临床研究发现即使即使去除诱因或者施予强有力治疗措施, 仍无法避免 COPD 的进展, 最终继发循环系统或呼吸系统的衰竭而亡。查阅大量文献我们可知在 COPD 发病发展过程中中性粒细胞发生明显趋势聚集及活化, Th17 是近年来发现的 CD4⁺ 淋巴细胞亚群, 是招募中性粒细胞的主要调节因子, 有研究证实 COPD 急性发作时患者机体 Th17 浓度明显, 因此我们认为如果下调 Th17 的表达则可控制 COPD 急性发作期症状。止喘灵作为纯中药制剂被频繁运用于缓解 COPD 急性发作症状, 并确取得了理想的疗效, 但其作用机制众说纷纭。基于此我们提出想法: 止喘灵改善 COPD 急性发作病情是否与 Th17 有关? 因此本研究对 60 例患者进行治疗观察, 以期对 COPD 预后评估及临床治疗产生积极作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 1 月 1 日在我院呼吸科住院部就诊的 COPD 急性加重期患者 60 例, 根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 30 例, 观察组中男 26 例, 女 4 例, 其中有吸烟史的有 15 例, 年龄 48 ~ 79 岁, 平均年龄 (64.51 ± 11.31) 岁, 平均病程 (7.43 ± 2.55) 年; 对照组中男 25 例, 女 5 例, 有吸烟史的有 17 例, 年龄 46 ~ 78 岁, 平均年龄 (65.04 ± 12.42) 岁, 平均病程 (7.50 ± 2.62) 年。2 组患者在年龄、性别、吸烟史和病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 所有纳入的受试者诊断标准, 西医参照《2014 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议: COPD 诊断、治疗与预防全球策略》的诊断标准中符合 COPD 肺疾病急性加重期。中医参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》的痰浊阻费证^[1]。

1.3 纳入标准 1) 符合上述中医和西医的诊断标准, 年龄 40 ~ 80 岁; 2) 纳入患者近期的症状较过往有明显加重的咳嗽、咳痰、呼吸困难等; 3) 基础治疗抗生素的使用药物和剂量不调整; 4) 受试者自愿并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 1) 不符合上述诊断标准和纳入标准的患者; 2) 年龄 < 40 岁; 3) 伴有呼吸衰竭的患者; 4) 对止喘灵注射液过敏的患者; 5) 合并肝肾等其他原发性疾病。

1.5 治疗方法 对照组 COPD 急性加重期的基础

治疗, 常规抗炎、平喘化痰、吸氧等。观察组在对照组基础上予以肌肉注射止喘灵注射液 2 mL, 2 次/d (江苏苏中药业集团股份有限公司生产, 国药准字 Z10910007)。连续用药 7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 血液检测 患者分别于治疗前后, 采用无抗凝剂离心管, 各采集 1 次血, 离心分装冻存待查。1) 采集待测血样, 应用 ACL-200 全自动生化分析仪 (日立公司), 根据购自上海谷研实业有限公司生化试剂盒说明进行操作, 检测 WBC (白细胞)、hs-CRP (超敏 C 反应蛋白)。2) 采集待测血样, 制备样本, 按照要求, 分别向已编好号的试管中加入 20 μL 单克隆抗体和同型对照, 加入混匀的 100 μL 抗凝血, 混匀室温孵育 30 min 并避光, 按照流式细胞仪溶血剂说明书溶血, 洗、离心、流式细胞仪 (Guava Easy-Cyte™ 8HT, 美国) 上机测样, 检测辅助性 T 细胞 17 (Th17)。

1.6.2 BODE 多维评分系统 BODE 多维评分系统包括综合体质指数 (the Bodymass Index, B)、气流阻塞程度 (the Degree of Airflow Obstruction, O)、呼吸困难 (Dyspnea, D) 及运动能力 (Exercise Capacity, E)。对 COPD 患者的预后及其生命质量进行评价, 有助于我们更加客观的了解患者预后。BODE 指数可根据 BODE 指数评分标准计算 BODE 指数分值, 总分为 10 分, 分值越高, 情况越差, 并可分为 4 级: 1 级: 0 ~ 2, 2 级: 3 ~ 4, 3 级: 5 ~ 6, 4 级: 7 ~ 10。见表 1。

表 1 BODE 多维评分系统

指标	0 分	1 分	2 分	3 分
FEV1% 预计值	≥65	50 ~ 64	36 ~ 49	≤35
6MWD (m)	≥350	250 ~ 349	150 ~ 249	≤149
MMRC (级)	0 ~ 1	2	3	4
BMI (kg/m ²)	>21	≤21		

1.7 疗效判定标准 显效: 1) 咳嗽、咳痰等症状恢复到稳定期水平, 且不伴有呼吸困难和发热症状; 2) 肺部啰音减少且白细胞和心功能基本正常; 3) 影像学提示肺部炎性反应吸收或者基本吸收。有效: 显效中第 1 项和剩余 2 项中的其中 1 项。无效: 治疗前后差异无统计学意义。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验, 不齐采用秩和检验; 组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数卡方等检验。相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组显效率(70.00%)明显高于对照组(50.00%) ($\chi^2 = 21.7, P = 0.000$) ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 COPD 急性加重期患者疗效比较(例,%)					
组别	例数	显效	有效	无效	显效率(%)
观察组	30	21	7	2	70.00 *
对照组	30	15	10	5	50.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 2 组 COPD 患者治疗前后 BODE 多维评分系统比较 治疗后 2 组组 BODE 多维评分系统评分明显降低,观察组降低程度明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 COPD 患者治疗前后 BODE 多维评分系统比较($\bar{x} \pm s$,分)					
组别	例数	BODE 多维评分系统		t	P
		治疗前	治疗后		
观察组	30	5 $\pm$ 2.33	1 $\pm$ 2.25 * Δ	3.94	0.005
对照组	30	5 $\pm$ 3.01	3 $\pm$ 1.95 Δ	3.78	0.011

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 2 组 COPD 患者治疗前后 WBC 和 hs-CRP 比较 与治疗前比较,2 组 COPD 患者治疗后 WBC 和 hs-CRP 的表达均显示下降($P < 0.05$);治疗后观察组 WBC($t = 2.31, P = 0.033$)和 hs-CRP($t = 4.87, P = 0.001$)的表达均比对照组低($P < 0.05$)。见图 1。

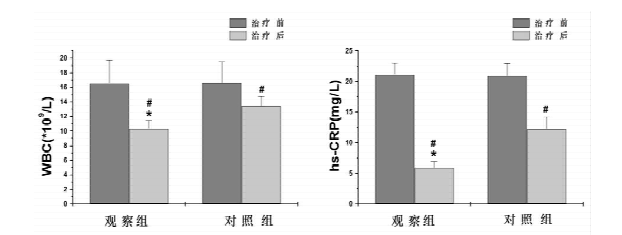


图 1 2 组患者治疗前后 WBC 和 hs-CRP 比较

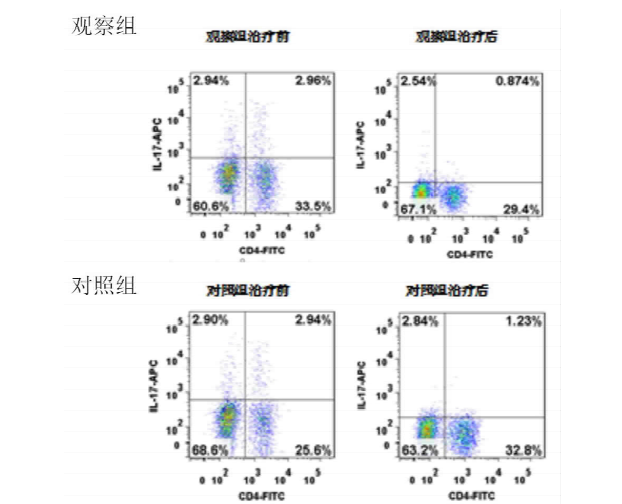


图 2 2 组患者外周血中 CD4⁺ Th17 细胞百分率变化。

2.4 2 组 COPD 患者治疗前后流式 Th17 比较 以全血制备流式细胞仪样本,经流式细胞仪检测显示,观察组治疗后 CD4⁺ IL-17 + T 细胞百分率为(0.94 $\pm$ 0.21)%,显著低于对照组的(2.57 $\pm$ 0.47%),组间比较差异有统计学意义($t = 4.11, P = 0.002$)。见图 2。

3 讨论

一项最新流行病学调查研究发现,每年全球因 COPD 致死的人数近 300 万,且数据呈上升趋势,已然成为威胁人类生命的重要公共卫生问题^[2]。关于本病的发病机制西医认为与机体内多种细胞因子平衡失调有关,继而导致肺功能逐渐下降,因此稳定内环境是缩短 COPD 病程,减少急性发作次数的核心要求。中医学认为 COPD 属于“喘证”“咳嗽”“肺胀”等范畴,中医认为该病乃本虚标实,先天不足致肺脾肾 3 脏俱虚,肺住宣发肃降,是全身气机调畅的重要脏腑,肺吸入自然界清气与脾运化得来的水谷之精所化之谷气相结合,生成宗气,肺气充沛,宗气旺盛,气机条畅,则呼吸匀称。肾主纳气,收纳自然界之清气,保持呼吸深度。人体之气息赖以肺气的宣发及肃降,但吸入之清气在肺气肃降作用下达肾,必再经肾气的摄纳潜藏,其其保持一定深度,如《类证治裁》一书中记载:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和”。一旦肺脾肾虚损,外邪、血瘀及痰浊则致标实之征象,导致患者出现吸气困难、呼多吸少或动则气喘的临床表现^[3]。止喘灵注射液是由麻黄、洋金花、苦杏仁、连翘等提取而成的中药制剂,麻黄主入肺经,是重要的发散风寒药物,有发汗散寒,宣肺平喘,利水消肿之功效,对呼吸道疾病有理想疗效,现代药理学证实麻黄可通过抑制组胺或者乙酰胆碱的分泌,从而缓解平滑肌,减少呼吸道阻力。洋金花有定喘、止咳的作用,《外科十三方考》《陆川本草》2 书中均详细记载该药可治肺疾。洋金生物碱可通过抑制乙酰胆碱的分泌而对痉挛的支气管平滑肌产生解痉效应,此外,其还可阻断 M 胆碱受体与相关靶点的结合,抑制呼吸道腺体分泌,扩张气管,增加了肺通气量。苦杏仁亦入肺经,有镇咳平喘的功效,味苦能降,且兼疏利开通之性,降肺气之中兼有宣肺之功而达止咳平喘,为治咳喘之要药,此外,苦杏仁中主要成分苦杏仁苷可在下消化道中被分解而产生微量氢氰酸,抑制 COPD 发作时过度兴奋的呼吸中枢^[5-7]。本研究旨在研究止喘灵注射液对 COPD 急性发作的临床疗效,2 组患者入组时一般资料相仿,无统计学差

异,经过一段时间治疗后 2 组患者的肺功能及生命质量均较治疗前有明显改善,但加用止喘灵注射液的观察组患者不论是在肺功能改善还是多维评分系统测量方面均明显高于对照组,故止喘灵乃改善 COPD 急性发作病情的有效药物。

Th17 属于不同于 Th1 或 Th2 的淋巴细胞亚群,它的存在与机体免疫及炎症反应关系密切,目前大量临床资料已经证实 COPD 患者存在自身免疫抑制,并且机体处于慢性炎症反应环境中,幼稚 CD4⁺ 细胞在白细胞介素家族的趋化下逐渐聚集,并最终在 IL-6 作用下分化成 Th17,并且分泌 IL-17,而早在 90 年代初 IL-17 即已被视为重要的促炎因子,且源自 T 淋巴细胞,其可与多种细胞相结合进一步诱导分化出多类促炎因子,调控机体炎症反应^[8-12]。本研究将各组单核细胞分离后进行检测,结果显示 COPD 患者 Th17 的比例明显高于正常人群,而经过为期 14 d 的治疗后 2 组患者在临床症状改善的同时出现 Th17 比例下降,而使用止喘灵观察组患者下降的趋势更为明显,这提示该药减缓 COPD 患者肺功能下降的趋势可能与通过下调 Th17 细胞浓度有关。

综上所述,止喘灵注射液可明显缓解 COPD 急性发作症状,其作用机制与 Th17 细胞密切相关,为指导临床治疗提供参考。

参考文献

[1] 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(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,

36(4):255-264.

- [2] 余国辉,陈敏. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的发展状况[J]. 临床肺科杂志,2010,15(1):72-74.
- [3] 刘海燕,陈福忠. 慢性阻塞性肺病的中医药研究综述[J]. 光明中医,2013,28(2):426-429.
- [4] 王翠茹,李玲,韩云霞,等. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 当代医学,2011,17(32):19-20.
- [5] 张艳秋,刘昊. 止喘灵口服液辅助治疗急性喘息性支气管炎疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(11):1224-1226.
- [6] 姜巍,姜立峰,王宏. 止喘灵治疗儿童哮喘急性发作 50 例临床观察[J]. 中国医药指南,2009,7(11):219-220.
- [7] 郭琰,杨斌,洪晓华,等. 苦杏仁和桔梗祛痰作用的配伍研究[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(1):38-43.
- [8] 王丽,谭焰,谷伟,等. 慢性阻塞性肺病缓解期患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的研究[J]. 临床肺科杂志,2011,16(6):835-836.
- [9] Crim C; Calverley PMA; Anderson JA. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. [J] Am J Respir Crit Care Med,2012,23(7):91-92.
- [10] Gan WQ; Man SFP; Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2009,4(11):321-335.
- [11] Ong KC, Lu SJ, Sheh CS. Does the multidimensional sputum Adinssystem (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2011,1(1):91-96.
- [12] 孟聪. COPD 稳定期患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平测定及分析[J]. 山东医药,2011,51(3):58-59.

(2017-03-06 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1561 页)

- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南-皮肤病与性病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:109.
- [7] van de Kerkhof PC. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion[J]. Br J Dermatol,1997,137(4):661-662.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1993:198.
- [9] 闫玉红,卢传坚,姚丹霓,等. 寻常型银屑病中医基本证候与疾病分期及病情的相关性探讨[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(4):358-362.
- [10] 詹志来,胡峻,刘谈,等. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [11] 孟庆芳,李衍滨. 土茯苓及其单体落新妇苷的免疫抑制作用

[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(10):94-95.

- [12] Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis[J]. J Drugs Dermatol,2013,12(5):515.
- [13] Endong L, Shijie J, Sonobe Y, et al. The gap-junction inhibitor carbenoxolone suppresses the differentiation of Th17 cells through inhibition of IL-23 expression in antigen presenting cells[J]. J Neuroimmunol,2011,240-241:58-64.
- [14] 吉苏云,臧志军,马寒,等. Wnt5a、Sfrp5 水平与寻常型银屑病及肥胖的相关性分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2015,22(4):281-284.
- [15] 黄朝卫,杨洋,刘新庭. 瘦素及瘦素受体在银屑病皮损中的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30(9):556-558.

(2017-04-12 收稿 责任编辑:王明)