

桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作的临床研究

连晓峰, 韩鹏, 李永锋, 许志强

濮阳市安阳地区医院 呼吸与危重症医学科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2018年6月濮阳市安阳地区医院收治的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者108例,随机分成对照组(54例)和治疗组(54例)。对照组静脉滴注多索茶碱注射液,0.2 g加入100 mL葡萄糖液,1次/d。治疗组在对照组基础上餐前0.5 h口服桉柠蒎肠溶软胶囊,1粒/次,3次/d。两组患者连续治疗10 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者主要症状体征缓解时间、肺功能、血气分析指标及呼出气冷凝液中白三烯 B₄ (LTB₄)、白介素-6 (IL-6)浓度和血清 C 反应蛋白 (CRP)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为 85.2%和 96.3%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者咳嗽、咳痰、气短、肺部哮鸣音的缓解时间较对照组患者均显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量 (FVC)、每分钟最大通气量占预计值百分比 (MVV%pred)和动脉血氧分压 (pO_2)值显著升高 ($P < 0.05$),动脉二氧化碳分压 (pCO_2)值显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组患者这些肺功能和血气分析指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组呼出气冷凝液中 LTB₄、IL-6 水平及血清 CRP 浓度显著下降 ($P < 0.05$),且治疗组患者这些肺功能和血气分析指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作可明显缓解患者症状,改善肺功能和动脉血气状态,且患者耐受性良好。

关键词: 桉柠蒎肠溶软胶囊; 多索茶碱注射液; 慢性阻塞性肺疾病急性发作; 肺功能; 动脉血气; 炎症反应

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)09-2640-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.014

Clinical study on Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with doxofylline in treatment of acute attack of chronic obstructive pulmonary disease

LIAN Xiao-feng, HAN Peng, LI Yong-feng, XU Zhi-qiang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Anyang District Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with doxofylline in treatment of acute attack of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (108 cases) with acute attack of chronic obstructive pulmonary disease in Anyang District Hospital from January 2017 to June 2018 were randomly divided into control (54 cases) and treatment (54 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Doxofylline Injection, 0.2 g added into 100 mL glucose injection, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules on the basis of the control group 30 minutes before meal, 4 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the remission time of main symptoms and signs, the pulmonary function and blood gas analysis indexes, LTB₄, IL-6 concentration in exhaled gas condensate and serum CRP levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 85.2% and 96.3% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of cough, sputum, shortness of breath, wheezing in the lungs in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁%pred, FEV₁/FVC, MVV%pred and pO_2 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), pCO_2 was significantly decreased ($P < 0.05$), and the pulmonary function and blood gas analysis indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LTB₄ and IL-6 levels of

收稿日期: 2019-01-11

作者简介: 连晓峰 (1978—), 男, 副主任医师, 主要从事呼吸内科临床工作。E-mail: lianxiaofengly@163.com

the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with doxofylline in treatment of acute attack of chronic obstructive pulmonary disease can significantly relieve symptoms, improve pulmonary function and arterial blood gas status, and the patients have good tolerance.

Key words: Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules; Doxofylline Injection; acute attack of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; arterial blood gas; inflammatory reaction

慢性阻塞性肺疾病是常见呼吸系统疾病,好发于秋冬寒冷季节,以中年人居多。2007年调查数据显示慢性阻塞性肺疾病在我国40岁以上人群的患病率为8.2%,且男性高于女性(12.4% vs 5.1%),农村高于城市(8.8% vs 7.8%)^[1]。本病急性发作是指患者呼吸道症状加重,主要表现为气短和/或喘息、咳嗽、咳痰加重,有脓性或黏液脓性痰,且痰量明显增多,可伴有发热等^[2]。稳定期治疗不规范、环境或理化因素改变、气管或支气管病原体感染等多种原因均可引发慢性阻塞性肺疾病的急性发作。“尽可能减小本次急性加重的不良影响、降低未来急性加重的发生风险”是临床治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作的目标^[3]。多索茶碱属支气管扩张剂,有解除气道平滑肌痉挛、镇咳、舒张肺及全身血管、抗炎等作用,是治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作的常用药^[4]。桉柠蒎肠溶软胶囊为强效黏液溶解剂,有镇咳、降低痰液黏滞性、抗菌消炎、促排痰等作用,适用于慢性阻塞性肺疾病急性发作^[5]。因此,本研究对慢性阻塞性肺疾病急性发作采取桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年6月濮阳市安阳地区医院收治的108例慢性阻塞性肺疾病急性发作患者为研究对象,其中男69例,女39例;年龄45~70岁,平均年龄(58.9±5.4)岁;病情程度:中度60例,重度48例;病程1~16年,平均病程(9.3±2.1)年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)入组前近1个月内未有桉柠蒎肠溶软胶囊、多索茶碱使用史;(2)满足慢性阻塞性肺疾病急性发作的诊断标准^[6];(3)无肺部手术史;(4)自愿签订知情同意书;(5)意识状态正常,无昏睡、昏迷或意识模糊等表现;(6)年龄18~70岁,非过敏体质;(7)血流动力学稳定。

排除标准:(1)伴有心律失常、窦性心动过速或甲亢等不宜使用多索茶碱治疗者;(2)有药物过

敏史者;(3)伴有骨骼肌功能障碍、骨质疏松、心血管疾病、焦虑抑郁或代谢综合征等慢性合并症者;(4)肝肾功能不全者;(5)伴有严重胃肠胀气者;(6)合并活动性胃、十二指肠溃疡者;(7)确诊为肺炎、气胸、肺栓塞、心律失常、胸腔积液等与慢性阻塞性肺疾病急性发作症状相似的其他疾病者;(8)极度肥胖者;(9)需有创机械通气者。

1.3 药物

多索茶碱注射液由宁波市天衡制药有限公司生产,规格10 mL:0.1 g,产品批号20161007、20171205;桉柠蒎肠溶软胶囊由北京九和药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号20160904、20171015。

1.4 分组和治疗方法

随机将这108例患者分成对照组(54例)和治疗组(54例),其中对照组男33例,女21例;年龄45~70岁,平均年龄(58.5±5.1)岁;病情程度:中度28例,重度26例;病程2~16年,平均病程(9.5±2.0)年。治疗组男36例,女18例;年龄46~70岁,平均年龄(59.1±5.5)岁;病情程度:中度32例,重度22例;病程1~16年,平均病程(9.1±2.2)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的对症支持治疗,包括支气管扩张、维持水电解质平衡、抗炎、适当的呼吸支持治疗、抗感染及补充营养等。对照组在此基础上静脉滴注多索茶碱注射液,0.2 g加入100 mL葡萄糖液,1次/d。治疗组在对照组基础上餐前0.5 h口服桉柠蒎肠溶软胶囊,1粒/次,3次/d。连续治疗10 d后观察两组疗效。

1.5 疗效判定标准^[7]

临床控制:症状体征(咳嗽、咳痰、气短、肺部哮鸣音等)恢复至急性发作前水平;减轻:咳嗽、咳痰等症状及肺部哮鸣音有好转,但仍未达发作前水平;无效:急性发作后1个月内以上症状体征仍未及发作前水平。

总有效率=(临床控制+减轻)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 主要症状体征缓解时间 统计两组患者主要症状体征（咳嗽、咳痰、气短、肺部哮鸣音）的缓解时间。

1.6.2 肺功能检查 患者在吸入 400 μg 沙丁胺醇后测定肺功能参数第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 占预计值百分比 (FEV1%pred)、FEV1 与用力肺活量 (FVC) 比值 (FEV1/FVC)、每分钟最大通气量占预计值百分比 (MVV%pred), 仪器选用意大利 MIR, 型号 spirolab III 肺功能仪。

1.6.3 血气分析 患者于非吸氧状态下采 2 mL 股动脉血, 采取血气分析仪 (南京普朗医疗, 型号 PL2000) 测量动脉血气指标动脉血氧 ($p\text{O}_2$)、二氧化碳分压 ($p\text{CO}_2$)。

1.6.4 呼出气冷凝液中相关指标测定 将改进后的 EcoScreen 冷凝器 (原产自德国 JAEGER 公司) 串联在呼吸机管道呼气端, 平静呼吸 20 min 后可收集约 2 mL 的呼出气冷凝液, 置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 的冰箱中冻存待检; 利用酶标仪 (北京普朗, 型号 DNM-9602A) 及酶联免疫法 (北京万泰生物) 分析白三烯 B4 (LTB4)、白介素 (IL) -6 水平, 操作按说明书。

1.6.5 C 反应蛋白 (CRP) 检测 采患者静脉血 2 mL, 制备血清标本, 使用特定蛋白分析仪 (深圳普门, 型号 PA-900) 测定 CRP 水平, 检测方法为免疫比浊法 (北京九强生物)。

1.7 不良反应观察

监测患者可能发生的上腹部疼痛、头痛、失眠等药物副反应。

1.8 统计学分析

采取统计软件 SPSS 23.0 处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者临床控制 17 例, 减轻 29 例, 无效 8 例, 总有效率为 85.2%; 治疗组患者临床控制 21 例, 减轻 31 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.3%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组主要症状体征缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者咳嗽、咳痰、气短、肺部哮鸣音的缓解时间较对照组患者均显著缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能和血气分析指标比较

治疗后, 两组患者 FEV1%pred、FEV1/FVC、MVV%pred 和 $p\text{O}_2$ 值均显著升高, $p\text{CO}_2$ 值显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些肺功能和血气分析指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组呼出气冷凝液中相关指标比较

治疗后, 两组呼出气冷凝液中 LTB4、IL-6 水平和血清 CRP 浓度均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	减轻/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	17	29	8	85.2
治疗	54	21	31	2	96.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要症状体征缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on remission time of main symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽缓解时间/例	咳痰缓解时间/例	气短缓解时间/例	肺部哮鸣音缓解时间/%
对照	54	5.59 ± 1.64	6.42 ± 1.90	3.46 ± 0.82	6.91 ± 2.13
治疗	54	$3.61 \pm 1.15^*$	$4.17 \pm 1.28^*$	$2.35 \pm 0.67^*$	$5.06 \pm 1.48^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肺功能和血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on pulmonary function and blood gas analysis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1%pred/%	FEV1/FVC/%	MVV%pred/%	pO ₂ /mmHg	pCO ₂ /mmHg
对照	54	治疗前	40.25 ± 11.83	45.38 ± 10.29	49.26 ± 13.29	47.94 ± 10.85	61.30 ± 14.87
		治疗后	58.71 ± 14.29*	56.37 ± 12.65*	62.77 ± 15.53*	76.26 ± 6.49*	45.28 ± 10.33*
治疗	54	治疗前	39.02 ± 12.32	43.72 ± 11.08	51.02 ± 12.68	46.27 ± 11.30	59.54 ± 15.22
		治疗后	71.36 ± 10.64* [▲]	63.86 ± 9.37* [▲]	74.68 ± 11.62* [▲]	85.07 ± 5.72* [▲]	40.17 ± 6.48* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 4 两组呼出气冷凝液中 LTB₄、IL-6 浓度和血清 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on LTB₄, IL-6 concentration in exhaled gas condensate, and serum CRP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LTB ₄ /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	23.05 ± 4.19	0.58 ± 0.15	23.69 ± 5.37
		治疗后	19.68 ± 3.24*	0.43 ± 0.11*	8.53 ± 2.32*
治疗	54	治疗前	22.47 ± 3.87	0.63 ± 0.17	22.48 ± 5.03
		治疗后	17.30 ± 2.54* [▲]	0.36 ± 0.09* [▲]	5.27 ± 1.46* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者均无明显副作用发生。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病已成为与糖尿病、高血压等基础疾病“等量齐观”的、可防治的慢性疾病,以不完全可逆的、持续进行性发展的气流受限为主要特征,且该气流受限是由小气道疾病与肺实质破坏共同作用所致。近年来该病的患病率与病死率呈明显上升趋势,在我国 40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病的患病率在 2015 年为 9.9%,到 2018 年则已高达 13.7%,且截至 2018 年我国这类慢性病患者人数已近 1 亿,其年病死率亦远高于国内肺癌,是导致我国生命年损失的主要疾病^[8]。该病急性发作时患者咳嗽、咳痰等呼吸道症状加重,肺功能亦呈持续、快速恶化态势,需数周方可恢复,可对患者生活质量造成严重损害,同时其住院病死率较高,会加重患者及其家庭和社会的经济负担,故而在慢性阻塞性肺疾病病程中急性发作是其重要组成部分。目前临床处理该病急性发作的原则是增加支气管剂种类与剂量、使用激素和茶碱、抗生素治疗、无创机械通气等,旨在迅速稳定患者病情,减少气管插管及住院天数,降低死亡率^[9]。

多索茶碱为甲基黄嘌呤的衍生物,能直接通过抑制平滑肌细胞内的磷酸二酯酶(PDE)活性,降

低环磷酸腺苷(cAMP)分解速度,并可减少过敏介质释放,使气道平滑肌痉挛得以有效解除,从而发挥平喘作用,还可通过阻断多种细胞因子、炎症介质的释放,抑制气道慢性炎症反应,此外还能通过增强气道纤毛运动、提高黏膜纤毛转运速度的方式,促进排痰,进而利于通气功能的改善,另外本品还具有改善呼吸肌功能、降低气道高反应性、镇咳、增加水钠排出、改善心搏出量等作用^[10]。慢性阻塞性肺疾病急性发作患者气道内常伴有大量黏液分泌物,其不仅影响气道通畅,亦是继发感染的重要诱因,因此在其治疗过程中辅以祛痰药对气道引流通畅、改善通气功能等具有积极作用。桉柠蒎肠溶软胶囊作为祛痰药,是慢性阻塞性肺疾病急性发作重要的辅助治疗药物,以 α -蒎烯、柠檬烯、桉油精为主要成分。药理研究表明桉柠蒎肠溶软胶囊具有降低黏液黏滞度、解热镇痛、刺激纤毛摆动、镇咳平喘、恢复黏液毯比例、抗菌消炎、全面解除黏液纤毛清除系统(MCS)障碍、促进呼吸道腺体分泌、舒张支气管、增加黏液移动速度、通气引流、重建 MCS 的清除防御机制、增强纤毛活性、打破炎症反应的恶性循环等多靶点药理作用,可见本品可从根本上治疗气道慢性炎症性疾病^[11]。

肺功能检查能客观反映慢性阻塞性肺疾病急性发作患者气流受限状况,其中 FEV1%pred 是判断

中、重度气流受限的良好参数, FEV1/FVC 则是检出轻度气流受限的一项敏感指标, 而 MVV%pred 是衡量通气储备能力的重要指标^[12]。由于慢性阻塞性肺疾病急性发作患者气道阻塞、通气不畅及肺功能的恶化, 会引起机体血气改变, 主要表现为血中 O₂ 浓度下降, 而 CO₂ 浓度升高, 因此监测动脉血气有助于指导氧疗, 还能客观反映患者内环境变化及通气情况^[13]。气道慢性炎症反应在慢性阻塞性肺疾病的发病中起重要作用, 吸入有毒气体或颗粒可致气道炎症反应增强, 主要以巨噬细胞浸润为特征, 并可伴有活化的淋巴细胞、中性粒细胞等, 这类激活的炎性细胞会通过释放 LTB₄、IL-6 等多种炎症介质, 放大炎症过程, 且急性发作时机体炎症反应会更明显, 进而加速黏液高分泌、气道重塑、纤毛功能失调、肺组织结构破坏等病理生理改变^[14]。CRP 作为急性时相蛋白, 是可靠反映慢性阻塞性肺疾病急性发作患者机体细菌感染、组织损伤及全身炎症反应状况的经典标志物^[15]。本研究中治疗组总有效率达 96.3%, 显著高于对照组的 85.2%, 而主要症状体征的缓解时间亦均显著更短。治疗后肺功能和血气指标的改善较对照组同期也均显著更优, 同时呼出气冷凝液中 LTB₄、IL-6 水平及血清 CRP 浓度亦均显著降低, 且患者耐受性均较好。可见桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作是安全有效的。

综上所述, 桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作能有效减轻患者症状, 改善肺功能和血气状况, 抑制气道及全身炎症反应, 稳定病情, 疗效确切, 安全可靠, 值得临床应用。

参考文献

- [1] Zhong N S, Wang C, Yao W Z, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
- [2] 黄友明, 查日田, 殷梨华. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病 286 例临床分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(9): 1221-1222, 1225.
- [3] 蔡柏蕃. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗 [J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(3): 169-172.
- [4] 赵宁民, 赵红卫, 秦玉花, 等. 多索茶碱的研究进展. 2011 年中国药学会暨第 11 届中国药师周论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2011: 790-795.
- [5] 向海洋. 强效黏液促排药—桉柠蒎肠溶软胶囊 [J]. 中南药学, 2010, 8(3): 237-239.
- [6] 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.
- [7] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定 (标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 142-145.
- [8] Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [9] 刘映灵, 赵立波. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗进展 [J]. 按摩与康复医学, 2013, 4(5): 43-45.
- [10] 李丽. 多索茶碱的药理学研究概述 [J]. 国外医药: 合成药·生化药·制剂分册, 2001, 22(2): 100-102.
- [11] 詹瑾, 耿维凤, 鄢学芬. 桉柠蒎的药理作用与临床评价 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(24): 26-28.
- [12] 黄立搜, 刘文兵, 徐慧连, 等. 肺功能检测在慢性阻塞性肺疾病诊断中的意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(23): 1779-1781.
- [13] 范骏, 金杯. 血气分析在慢性阻塞性肺疾病治疗中的临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(10): 1600.
- [14] 董肖琦, 沈茜, 姚一楠, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者呼出气冷凝液中白细胞介素-6 与白三烯 B₄ 的检测及其临床意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(2): 114-117.
- [15] 王红阳, 付爱双, 王袁. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的检测及临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(26): 109-112.