

金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

喻 敏, 王少飞, 王慧敏

陕西中医药大学第一附属医院 呼吸科, 陕西 咸阳 712000

摘要:目的 探讨金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效。方法 选取2017年3月—2018年8月在陕西中医药大学第一附属医院就诊的94例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各47例。对照组雾化吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂,1吸/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服金水宝胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的肺功能和免疫功能。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.72%、93.62%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的FEV1(第一秒用力呼气容积)、FEV1/FVC(用力肺活量)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% pred)、功能残气量(FRC)均明显升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后治疗组的FEV1、FEV1/FVC、FEV1% pred、FRC明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高,辅助性T细胞17(Th17细胞)、Th17细胞/调节性T细胞(Treg细胞)均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后治疗组的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,Th17细胞、Th17细胞/Treg细胞低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好的临床疗效,可改善肺功能,调节免疫功能,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 金水宝胶囊; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; 肺功能; 免疫功能

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)09-2645-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.015

Clinical study of Jinshuibao Capsules combined with budesonide and formoterol in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease

YU Min, WANG Shao-fei, WANG Hui-min

Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Jinshuibao Capsules combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (94 cases) with stable chronic obstructive pulmonary disease in the First Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from March 2017 to August 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were atomization inhalation administered with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation, 1 suction/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinshuibao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function and immune function in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.72% and 93.62%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FEV1, FEV1/FVC, FEV1% pred, and FRC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly increased, but Th17 cell, Th17 cell/Treg cell in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinshuibao Capsules combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation has clinical effect in treatment of stable chronic obstructive

收稿日期: 2019-03-13

作者简介: 喻 敏 (1981—), 女, 陕西汉中, 主治医师, 本科, 研究方向为中医呼吸血液。E-mail: xiaoyan0303@163.com

pulmonary disease, can improve pulmonary function and regulate immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinshuibao Capsules; Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation; stable chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; immune function

慢性阻塞性肺疾病是临床呼吸系统的常见多发病变, 临床主要特征为不可逆性气流受阻, 是导致肺心病、呼吸功能衰竭的重要原因, 给患者的身心健康造成极大威胁^[1]。目前西医治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期以对症治疗为主。布地奈德福莫特罗粉吸入剂是糖皮质激素和 β_2 受体激动剂混合制剂, 是慢性阻塞性肺疾病的常用治疗药物^[2]。长期的激素治疗可引起不同程度的不良反应, 易引起耐药性, 限制了其临床疗效。金水宝胶囊补肺益肾、填精益气, 常用于肺肾两虚、慢性支气管炎、高脂血症、肾功能不全等症^[3]。本研究选取在陕西中医药大学第一附属医院就诊的 94 例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象, 采用金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 分析其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2018 年 8 月在陕西中医药大学第一附属医院就诊的 94 例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象。其中男 64 例, 女 30 例; 年龄 37~73 岁, 平均年龄 (56.26±6.93) 岁; 病程 2~11 年, 平均病程 (5.21±1.50) 年; 体质量指数 (24.31±2.09) kg/m²; 肺功能 GOLD 分级分为 I 级 21 例, II 级 38 例, III 级 35 例。

纳入标准: 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中慢性阻塞性肺疾病的诊断标准^[4], 处于稳定期; 患者依从性良好, 按照医嘱进行治疗; 患者自愿参加本研究, 签订同意书。本研究所有措施符合我院伦理委员会相关规定。

排除标准: 伴有变应性鼻炎、哮喘、肺结核、支气管炎、肺肿瘤等其他呼吸系统病变; 心脑血管、肝、肾、脾、骨髓等机体重要器官严重病变者; 自身免疫性病变、内分泌病变者; 伴有其他急慢性感染者; 精神异常, 无法顺利交流者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组中男 30 例, 女 17 例; 年龄 39~71 岁, 平均 (56.19±6.98) 岁; 病程 2~11 年, 平均 (5.17±1.52) 年; 体质量指数 (24.28±2.12) kg/m²; 肺功能 GOLD 分级分为 I 级 12 例, II 级 20 例, III 级 15 例。治疗组中男 34 例, 女 13 例; 年龄 37~

73 岁, 平均 (56.32±6.90) 岁; 病程 2~10 年, 平均 (5.29±1.47) 年; 体质量指数 (24.36±2.04) kg/m²; 肺功能 GOLD 分级分为 I 级 9 例, II 级 18 例, III 级 20 例。两组比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组雾化吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (阿斯利康制药有限公司生产, 规格 160 μ g : 4.5 μ g, 产品批号 20170210、20180109), 1 吸/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服金水宝胶囊 (江西济民可信金水宝制药有限公司生产, 规格 0.33 g/粒, 产品批号 20170129、20171197), 3 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

治愈: 临床主要症状体征全部消退, FEV₁ (第 1 秒用力呼气容积)/FVC (用力肺活量) $\geq 70\%$ 和 FEV₁ 预计值 $\geq 80\%$, X 线胸片显示肺部炎症病变消失; 好转: 临床主要症状体征基本消失, FEV₁/FVC 和 FEV₁ 预计值改善, X 线胸片显示肺部炎症病变部分吸收; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能 使用意大利科迈公司 ZJ81 Micro QuarK 型肺功能检测仪检查两组患者肺功能指标, 包括 FEV₁、FEV₁/FVC、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁% pred)、功能残气量 (FRC)。

1.4.2 免疫功能水平 采集患者空腹静脉血 4~9 mL, 使用美国贝克曼 FACS Calibur 型流式细胞仪检测血清中 T 淋巴细胞水平, 包括 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、辅助性 T 细胞 17 (Th17 细胞)、Th17 细胞/调节性 T 细胞 (Treg 细胞)。

1.5 不良反应观察

记录两组的不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

本研究所有的数据录入 SPSS 20.0 统计分析, 组间的计数资料比较行 χ^2 检验, 计量资料运用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内对比行配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 19 例, 好转 18 例, 总有效率为 78.72%; 治疗组治愈 21 例, 好转 23 例, 总有效率为 93.62%, 两组总有效率比较差异有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能比较

治疗后, 两组的 FEV1、FEV1/FVC、FEV1% pred、FRC 均明显升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 FEV1、FEV1/FVC、FEV1% pred、FRC 均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能比较

治疗后, 两组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高, Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组, Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	19	18	10	78.72
治疗	47	21	23	3	93.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 2 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	FEV1/L	FEV1/FVC/%	FEV1% pred/%	FRC/L
对照	治疗前	1.22 ± 0.34	63.50 ± 4.21	49.25 ± 7.41	3.20 ± 0.49
	治疗后	1.63 ± 0.38*	68.38 ± 4.59*	64.38 ± 8.15*	3.61 ± 0.41*
治疗	治疗前	1.20 ± 0.31	63.29 ± 4.15	49.02 ± 7.35	3.17 ± 0.48
	治疗后	1.97 ± 0.42* [▲]	72.06 ± 4.80* [▲]	69.10 ± 9.87* [▲]	3.89 ± 0.66* [▲]

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

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17 细胞/%	Th17 细胞/Treg 细胞
对照	治疗前	32.76 ± 5.31	1.18 ± 0.31	2.91 ± 0.75	2.57 ± 0.79
	治疗后	38.95 ± 6.40*	1.49 ± 0.36*	2.04 ± 0.58*	1.15 ± 0.31*
治疗	治疗前	32.09 ± 5.14	1.13 ± 0.28	2.97 ± 0.72	2.64 ± 0.75
	治疗后	43.18 ± 6.57* [▲]	1.72 ± 0.40* [▲]	1.68 ± 0.39* [▲]	0.82 ± 0.21* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

两组均无明显不良反应发生。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是常见的呼吸系统慢性炎症病变, 常发生于中老年人, 具有较高的致残率和致死率, 给社会和家庭带来了沉重的负担^[6]。如何提高慢性阻塞性肺疾病的临床疗效成为广大医师研究的焦点。布地奈德福莫特罗粉吸入剂是由布地奈德和福莫特罗组成的复方制剂, 一方面具有强效的抗炎作用, 能有效抑制炎症介质的释放, 减轻气道高

反应性, 另一方面可促进支气管扩张, 改善肺通气功能, 有效减轻呼吸困难症状^[7]。

中医学认为慢性阻塞性肺疾病属于“咳嗽”“喘证”范畴, 属于本虚标实证, 以肺肾气虚为本、痰热郁结为标, 主要病机为肺气亏虚、肾气不纳^[8]。金水宝胶囊主要是由冬虫夏草中提取的发酵虫草菌粉组成, 具有补肾益精、补肺止咳、扶正固本等功效, 能抑制炎症因子水平, 降低气道高反应性, 抗血小板聚集, 改善血液流变学水平, 促进支气管扩张, 改善肺通气功能, 还能增强机体免疫功能, 提

高抗感染能力^[9]。金水宝胶囊能够提高老年慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效,通过调节患者外周血 Treg 细胞水平,改善免疫功能紊乱的状态^[10]。金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗高风险慢性阻塞性肺疾病的疗效确切,能有效减轻氧化应激反应和炎症反应,提高患者的肺功能^[11]。研究表明,金水宝胶囊可提高慢性阻塞性肺疾病的疗效,降低急性加重的次数,改善肺功能^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率(93.62%)明显高于对照组(78.72%)。治疗后治疗组的 FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、FRC 比对照组高。结果提示,联合金水宝胶囊可进一步提高慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效,改善患者的肺功能。

慢性阻塞性肺疾病的发生、发展、预后与患者免疫功能关系密切。T 淋巴细胞是机体免疫功能最重要的组成部分。CD4⁺是辅助性 T 细胞,能辅助和诱导机体免疫应答反应。CD8⁺是抑制性 T 细胞,能抑制免疫反应。CD4⁺与 CD8⁺之间相互作用,相互影响,维持机体免疫反应的平衡;当 CD4⁺/CD8⁺比值降低时,表明机体免疫功能出现紊乱,免疫功能受到抑制^[13]。CD4⁺活化后可分化为 Th17 细胞、Treg 细胞。Th17 细胞是介导机体炎症反应的重要细胞,可通过介导 IL-17、IL-22 等多种炎症细胞因子提高自身免疫应答反应,加剧局部炎症反应。Treg 细胞是种负性调节的 T 细胞,可分为自然 Treg 细胞和适应性 Treg 细胞,与自身免疫性病变关系密切,能抑制机体免疫应答反应,减轻气道炎症反应^[14]。Th17 细胞/Treg 细胞平衡失调与慢性阻塞性肺疾病患者肺功能受损密切相关^[15]。本研究结果显示,治疗后治疗组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比对照组高, Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞比对照组低。结果提示,布地奈德福莫特罗粉吸入剂联用金水宝胶囊可进一步调节慢性阻塞性肺疾病稳定期患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞水平,有助于改善患者的免疫功能,调节呼吸道免疫应答反应,这可能是其发挥疗效的作用机制。

综上所述,金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好的临床疗效,可改善肺功能,调节免疫功能,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017 GOLD 报告)解读 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 6-17.
- [2] 杜雪霞, 吴明清, 陈小龙, 等. 布地奈德联合福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及其对炎性递质的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(2): 38-41.
- [3] 李冬生, 陈 娟. 金水宝胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者 SOD、TNF- α 和免疫功能的影响 [J]. 天津中医药, 2012, 29(5): 436-437.
- [4] 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.
- [5] 孙 明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 129-130.
- [6] 刘娅钦, 马 丽, 刘 琳. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1113-1117.
- [7] 张 琼. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂在稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(5): 735-737.
- [8] 王明航, 李建生. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效评价研究现状 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 258-261.
- [9] 彭 丹, 张宇祥, 高建全, 等. 金水宝胶囊联合 AVAPS 通气技术治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20): 2178-2181.
- [10] 黄 芪, 黄 鸿, 刘先玲. 金水宝胶囊联合西药对老年 COPD 稳定期患者外周血 Treg 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 836-837.
- [11] 朱 嵘, 杜 强. 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗高风险慢性阻塞性肺疾病的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(10): 114-117.
- [12] 都艳洁, 雷建华. 金水宝胶囊联合氟替卡松沙美特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3486-3487.
- [13] 郭庆玲. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞和 GDF-15 水平与其血清炎症因子水平的关系 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 597-599.
- [14] 王华英, 翁跃颂, 应华娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 Th17/Treg 细胞失衡与肺功能相关性研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(7): 527-533.
- [15] 李志芳, 张 倩, 吴世满. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 Th17、CD4⁺ Treg 细胞的检测及意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 31-35.