

痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期急性发作的临床研究

林蕊艳, 张新, 张帅, 张虹霞*

首都医科大学附属北京潞河医院 呼吸与危重症医学科, 北京 101149

摘要: **目的** 探讨痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期急性发作的临床疗效。 **方法** 选取 2020 年 6 月—2022 年 2 月首都医科大学附属北京潞河医院收治的 100 例慢性阻塞性肺疾病患者, 按随机数字表法将 100 例分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组使用干粉吸入装置经口吸入乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂, 1 吸/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服痰热清胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。7 d 为 1 个疗程, 两组连续治疗 2 个疗程统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组症状消失时间、肺功能、血清可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白三烯 B₄ (LTB₄) 水平。 **结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 96.00%, 高于对照组的总有效率 84.00%, 组间比较有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的肺啰音、咳嗽、咯痰消失时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 1 秒用力呼气量 (FEV₁) /用力肺活量 (FVC)、一氧化碳弥散量 (DLCO)、第 1 秒用力呼气容积预测值 (FEV₁% pred) 均显著增加 ($P < 0.05$), 治疗组 FEV₁/FVC、DLCO、FEV₁% pred 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组患者的血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效确切, 能改善临床症状, 提高肺功能, 降低炎症反应。

关键词: 痰热清胶囊; 乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂; 慢性阻塞性肺疾病稳定期急性发作; 肺啰音消失时间; 一氧化碳弥散量; 可溶性 CD40 配体; 白三烯 B₄

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1769-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.014

Clinical study on Tanreqing Capsules combined with umeclidinium bromide and vilanterol trifenate in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase

LIN Rui-yan, ZHANG Xin, ZHANG Shuai, ZHANG Hong-xia

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tanreqing Capsules combined with Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenate Powder for inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase. **Methods** Patients (100 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase in Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University from June 2020 to February 2022 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were inhalation administered with Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenate Powder for inhalation, 1 suction/times, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tanreqing Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. A course of treatment had 7 days, and patients in two groups were treated for 2 course of treatment. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the symptom disappearance time, pulmonary function, and the serum levels of sCD40L, GM-CSF, and LTB₄ in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 96.00%, which was higher than 84.00% of the control group, and there

收稿日期: 2022-03-24

基金项目: 中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床研究公益基金慢阻肺专项 (2018MZFH-005)

作者简介: 林蕊艳 (1975—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为呼吸与危重症医学、慢阻肺。E-mail: lin_ruiyan@126.com

*通信作者: 张虹霞 (1970—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为呼吸与危重症医学、肺癌、肺栓塞。E-mail: lang0241@126.com

was significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of pulmonary rales, cough, and expectoration in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁/FVC, DLCO, and FEV₁% pred in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the FEV₁/FVC, DLCO, and FEV₁% pred in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of sCD40L, GM-CSF, and LTB₄ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of sCD40L, GM-CSF, and LTB₄ in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanreqing Capsules combined with Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate Powder for inhalation has clinical curative effect in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase, can improve clinical symptoms and lung function, and reduce inflammatory response.

Key words: Tanreqing Capsules; Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate Powder for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in stable phase; disappearance time of pulmonary rales; DLCO; sCD40L; LTB₄

慢性阻塞性肺疾病的主要临床特征为不完全可逆的气流受限, 呼吸道感染是导致病情急性发作的重要原因, 患者咳嗽、咯痰的症状明显加重, 并伴有喘息、呼吸困难等症状^[1]。目前临床治疗慢性阻塞性肺疾病以药物控制为主, 常用的药物包括支气管扩张剂、止咳药、祛痰药、糖皮质激素、抗氧化剂等^[2]。乌美溴铵维兰特罗是乌美溴铵和三苯乙酸维兰特罗双支气管扩张剂, 二者联合使用发挥协同作用, 不仅能增加去甲肾上腺素的释放, 还能促进气道纤毛摆动、黏液清除, 促使气道扩张, 减轻局部炎症反应, 发挥叠加的扩张支气管作用, 显著改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能^[3]。痰热清胶囊是由黄芩、金银花、连翘、熊胆粉、山羊角等中药组成的复方制剂, 能清热解毒、祛痰退热、祛痰宣散、平喘止咳、燥湿, 临床常用于慢性阻塞性肺疾病的治疗^[4]。本研究对慢性阻塞性肺疾病患者使用痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗, 获得良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 2 月首都医科大学附属北京潞河医院收治的 100 例慢性阻塞性肺疾病患者。其中男 67 例, 女 33 例; 年龄 41~78 岁, 平均年龄 (55.56±8.55) 岁; 病程 3~15 年, 平均病程 (9.21±2.22) 年; 急性发作时间 1~6 d, 平均急性发作时间 (4.19±0.87) d; 慢性阻塞性肺病防治全球倡议 (GOLD) 分级 II 级 77 例、III 级 23 例。

纳入标准: (1) 满足慢性阻塞性肺疾病的诊断标准^[5], 处于稳定期急性发作; (2) 获得患者签订的知情同意书; (3) 无需机械通气治疗。

排除标准: (1) 结核、哮喘、肿瘤、肺不张等其他肺部病变; (2) 机体主要器官严重病变; (3) 对痰热清胶囊、乌美溴铵维兰特罗过敏者; (4) 近

14 d 内进行糖皮质激素、抗生素、免疫调节剂治疗; (5) 其他原因影响肺功能; (6) 合并其他部位的感染病变; (7) 意识障碍, 不能正常交流。

1.2 药物

痰热清胶囊由上海凯宝药业股份有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 20200401、20210309。乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂由英国葛兰素史克有限公司生产, 规格 (62.5 μg : 25 μg) /吸, 产品批号 20200513、20210118、20220107。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将 100 例分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组中男 35 例, 女 15 例; 年龄 42~77 岁, 平均 (55.21±8.75) 岁; 病程 3~14 年, 平均 (9.09±2.36) 年; 急性发作时间 1~6 d, 平均 (4.28±0.91) d; GOLD 分级 II 级 39 例、III 级 11 例。治疗组中男 32 例, 女 18 例; 年龄 41~78 岁, 平均 (55.90±8.36) 岁; 病程 3~15 年, 平均病程 (9.32±2.08) 年; 急性发作时间 1~6 d, 平均 (4.09±0.83) d; GOLD 分级 II 级 38 例、III 级 12 例。两组的资料比较无明显差异, 存在可比性。

对照组患者使用干粉吸入装置经口吸入乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂, 1 吸/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服痰热清胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。7 d 为 1 个疗效, 两组患者连续治疗 2 个疗程统计疗效。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

治愈: 胸片感染病灶消失, 肺功能第 1 秒用力呼气容积预测值 (FEV₁% pred) 不低于 80%, 1 秒用力呼气量 (FEV₁)/用力肺活量 (FVC) 不低于 70%, 症状体征完全消失; 好转: 胸片感染病灶部分吸收, 肺功能 FEV₁% pred、FEV₁/FVC 有好转, 症状体征基本消失; 无效: 未达到上述判定标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 记录患者肺啰音、咳嗽、咯痰消失时间。

1.5.2 肺功能指标 使用德国耶格 MasterScreen PFT System 型肺功能检测仪评估患者肺功能的变化, 记录 FEV₁/FVC、一氧化碳弥散量 (DLCO)、FEV₁% pred。

1.5.3 血清指标 抽取患者 4 mL 空腹时肘静脉血, 使用华卫德朗 DR-3518 型酶标仪采用酶联免疫法测定血清中可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白三烯 B₄ (LTB₄), 试剂盒均购自上海梵态生物有限公司。

1.6 不良反应观察

记录患者不良反应的发生情况, 包括鼻咽炎、胸痛、腹泻、消化不良、乏力等

1.7 统计学处理

使用 SPSS 24.0 软件分析数据, χ^2 检验比较组间的计数资料, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 以独立 t 检验进行组间比较, 以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 96.00%, 高于对照组的总有效率 84.00%, 组间比较有显著差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的症状消失时间比较

治疗后, 治疗组的肺啰音、咳嗽、咯痰消失时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的肺功能指标比较

治疗后, 两组的 FEV₁/FVC、DLCO、FEV₁% pred 均显著增加 ($P < 0.05$), 治疗组 FEV₁/FVC、DLCO、FEV₁% pred 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后, 两组的血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生比较

两组的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	17	25	8	84.00
治疗	50	21	27	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺啰音、咳嗽、咯痰消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lung rales, cough, and sputum between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肺啰音消失时间/d	咳嗽消失时间/d	咯痰消失时间/d
对照	50	13.58 ± 3.09	10.23 ± 2.60	11.57 ± 2.86
治疗	50	10.73 ± 2.18*	8.49 ± 1.75*	9.04 ± 2.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 FEV₁/FVC、DLCO、FEV₁% pred 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on FEV₁/FVC, DLCO, and FEV₁% pred between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV ₁ /FVC/%	DLCO/%	FEV ₁ % PRED/%
对照	50	治疗前	57.65 ± 7.30	62.46 ± 9.51	48.01 ± 9.42
		治疗后	62.36 ± 8.05*	74.87 ± 6.83*	57.83 ± 11.56*
治疗	50	治疗前	58.19 ± 7.23	63.98 ± 9.24	48.92 ± 9.25
		治疗后	71.58 ± 8.94*▲	81.52 ± 5.70*▲	67.67 ± 12.30*▲

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 4 两组血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of sCD40 L, GM-CSF, and LTB₄ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	sCD40L/(NG·ML ⁻¹)	GM-CSF/(MG·L ⁻¹)	LTB ₄ /(NG·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	2.71 ± 0.69	1.90 ± 0.34	95.40 ± 19.05
		治疗后	1.81 ± 0.42*	1.61 ± 0.27*	66.29 ± 15.73*
治疗	50	治疗前	2.78 ± 0.65	1.92 ± 0.32	97.32 ± 18.74
		治疗后	1.40 ± 0.32*▲	1.31 ± 0.20*▲	54.18 ± 11.40*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	鼻咽炎/例	胸痛/例	腹泻/例	消化不良/例	乏力/例	发生率/%
对照	50	1	2	0	1	0	8.00
治疗	50	2	1	1	0	1	10.00

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是临床可预防、可治疗的慢性呼吸道病变,我国 40 岁以上的人群发病率约为 13.7%,随着年龄增加,发病率明显上升^[7]。慢性阻塞性肺疾病可引起肺功能下降,出现缺氧、二氧化碳潴留等症状,若不及时有效地救治,可引起呼吸衰竭、缺氧血症、休克等严重并发症的发生,甚至危及患者生命健康^[8]。

乌美溴铵维兰特罗中活性成分为乌美溴铵和三苯乙酸维兰特罗,是长效胆碱受体拮抗剂和长效 β₂ 受体激动剂组成的复方制剂,具有较强的扩张支气管作用,能抑制迷走神经兴奋和气道张力,减轻气道分泌物的产生,具有高度选择性及可逆性,自 2018 年进入我国临床后,广泛用于慢性阻塞性肺疾病的治疗^[9]。中医将慢性阻塞性肺疾病归为“咳嗽”“喘证”的范畴,与脾、肺等关系密切,患者体弱,气血亏虚,外感六淫,首犯肺脏,肺气宣发失司,阻塞气道,郁久引起脾肺气虚,则痰浊内生,蒙蔽清窍,发为此症^[10]。痰热清胶囊由黄芩、山羊角、雄胆粉等精制而成,能清热解毒、祛痰止咳,符合慢性阻塞性肺疾病的病机,还具有明确的抗病毒、抗菌作用,能降低气道炎症反应,促进痰液排出,显著改善慢性阻塞性肺疾病的临床症状^[11]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,且症状消失时间明显短于对照组,提示痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效确切,能提高疗效,可进一步改善临床症状。

气道慢性炎症反应是慢性阻塞性肺疾病的主要

病理过程,大量的炎症介质可损伤肺组织细胞,诱发病情急性加重^[12]。sCD40L 属于 II 型膜糖蛋白,参与慢性阻塞性肺疾病的炎症反应,能介导基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子、E-选择素的分泌,加剧局部炎症反应,参与血小板活化,促进病情加重^[13]。LTB₄ 是一种强力趋化因子,能促使中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞向炎症部位聚集,诱导多种炎症因子的释放,促进气道平滑肌收缩,加剧咳嗽症状^[14]。GM-CSF 主要是由发生炎症损伤的内皮细胞所释放,参与慢性阻塞性肺疾病的发生、发展,能促进单核巨噬细胞增殖、分化,与病情的严重程度密切相关^[15]。本研究结果显示,治疗组患者血清 sCD40L、GM-CSF、LTB₄ 水平明显低于对照组,且肺功能指标改善优于对照组。提示痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗有助于提高慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能,其主要机制可能与降低炎症反应有关。本研究中,两组的药物不良反应发生率未见明显差异,提示痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的安全性较好,没有增加不良反应风险。

综上所述,痰热清胶囊联合乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效确切,能改善临床症状,提高肺功能,降低炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏春华,温明春,杜继斌. COPD 患者急性加重期细菌感染状况与肺功能的关系 [J]. 山东医药, 2002, 42(19): 45.

- [2] 周新. 慢性阻塞性肺病急性加重的诊断与药物治疗进展 [J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(4): 319-320.
- [3] 兰瑛, 徐敏, 陆一菱, 等. 乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价/Meta 分析再评价 [J]. 中国药房, 2022, 33(1): 96-103.
- [4] 彭波, 张念志, 季红燕, 等. 痰热清对 COPD 急性加重期痰热阻肺证肺功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(12): 1456-1457.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 张绍敏, 孙丽, 张俊丽. 社区 COPD 流行病学调查及健康教育对策 [J]. 解放军护理杂志, 2007, 24(11): 20-22.
- [8] 周新. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断与治疗进展 [J]. 上海医学, 2007, 30(9): 649-651.
- [9] 李嘉琪, 张海霞, 陈杏凯, 等. 糠酸氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗三联粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的 meta 分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(12): 2054-2059.
- [10] 赵娜, 乔惠萍, 张玉龙. COPD 急性加重期中医辨证分型与肺功能血气分析呼吸困难量表的相关性研究 [J]. 河北医学, 2019, 25(5): 838-841.
- [11] 乔志羽. 痰热清辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 46 例疗效探讨 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(21): 27.
- [12] 邓清洋, 孙建, 冯晓丽, 等. COPD 患者血清炎症指标与气道炎症的关系 [J]. 西部医学, 2020, 32(1): 69-72.
- [13] 潘磊, 闫俊红, 杨渝浩, 等. CD40L 在慢性阻塞性肺疾病中的检测及临床意义 [J]. 遵义医学院学报, 2010, 33(5): 431-433.
- [14] 钱梦星, 杨瑜汀. 血清 Cav-1、LTB4 和 Corin 检测对慢性阻塞性肺病患者肺动脉高压的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3537-3540.
- [15] 马建国, 姚加平, 赵兴国, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者治疗前后血清相关指标检测的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(24): 3113-3114.

[责任编辑 解学星]