

苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿的临床研究

叶 琳

沈阳二四二医院 呼吸内科, 辽宁 沈阳 110034

摘要: **目的** 探讨苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效和作用机制。**方法** 选取沈阳二四二医院2012年7月—2014年1月收治的慢性阻塞性肺气肿患者56例,随机分成对照组和治疗组,每组各28例。对照组在常规治疗的基础上口服多索茶碱片200 mg/次,2次/d;治疗组在对照组治疗的基础上加服苏子降气丸,6 g/次,2次/d。两组均连续治疗14 d,进行肺功能指标第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)以及比值(FEV_1/FVC),血气动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)和血氧饱和度(SaO_2)分析,观察两组患者的临床疗效,比较两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-8 (IL-8)的水平变化,并进行不良反应的监测。**结果** 治疗后治疗组的FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 优于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组 PaO_2 和 SaO_2 明显高于对照组, $PaCO_2$ 明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组和对照组的总有效率分别为85.71%、75.00%,两组总有效率比较的差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后较治疗前血清中IL-4、IL-8、TNF- α 水平均显著下降($P<0.05$ 、 0.01),并且治疗组血清中IL-4、IL-8、TNF- α 水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗过程中两组患者均未见明显的不良反应。**结论** 苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿的疗效显著,安全可靠。可能与提高患者的肺功能、减轻炎症反应,改善缺氧及二氧化碳潴留的情况有关。

关键词: 苏子降气丸;多索茶碱片;慢性阻塞性肺气肿;疗效

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)02-0166-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.012

Clinical study on Suzi Jiangqi Pills combined with Doxofylline Tablets in treatment of chronic obstructive emphysema

YE Lin

Department of Respiratory Medicine, Shenyang 242 Hospital, Shenyang 110034, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy and mechanism of Suzi Jiangqi Pills combined with Doxofylline Tablets in treatment of elderly patients with chronic obstructive emphysema. **Methods** The patients with chronic obstructive emphysema (56 cases) of Shenyang 242 Hospital from July 2012 to January 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 28 cases. The patients in the control group were *po* administered with Doxofylline Tablets on the basis of conventional therapy, 200 mg/time, twice daily. The patients in the treatment group were given Suzi Jiangqi Pills on the basis of control group, 6 g/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 14 d. Pulmonary function (FVC, FEV_1 , and FEV_1/FVC), blood gas analysis (PaO_2 , $PaCO_2$, and SaO_2) were analysed. The clinical efficacies of the two groups were observed. The changes in the serum level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-8 (IL-8) were compared, and adverse reactions of the two groups were monitored. **Results** After treatment, FVC, FEV_1 , and FEV_1/FVC values of treatment group were higher than those of control group ($P<0.05$). $PaCO_2$ and SaO_2 of treatment group were higher than those of control group, but $PaCO_2$ was on the contrary after treatment ($P<0.05$). The efficacies in the control and treatment groups were 85.71% and 75.00%, respectively, and there were differences between the two groups ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-4, and IL-8 in both groups were significantly reduced than before treatment, and the treatment group was significantly lower than those in the control group with statistically significant difference before treatment ($P<0.01$). There were no adverse reactions in two groups. **Conclusion** Suzi Jiangqi Pills combined with Doxofylline Tablets has good clinical effect in treatment of chronic obstructive emphysema, and no adverse reaction occurred. The mechanism is likely to relate to enhance lung function in patients, reduce inflammation, and improve oxygen and carbon dioxide retention.

Key words: Suzi Jiangqi Pills; Doxofylline; chronic obstructive emphysema; efficacy

收稿日期: 2014-12-19

作者简介: 叶琳,女,副主任医师,硕士,研究方向为老年慢阻肺的研究、肺纤维化研究。Tel: 13700020911 E-mail: yelinhere@sohu.com

阻塞性肺气肿是由于吸烟、感染、大气污染等有害因素的刺激,引起终末细支气管远端(呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡)的气道弹性减退,过度膨胀、充气和肺容量增大,并伴有气道壁的破坏^[1]。慢性阻塞性肺气肿属于中医的“肺胀”范畴。阻塞性肺气肿随病情发展,可出现多种并发症,如呼吸衰竭或慢性肺源性心脏病、心力衰竭等,预后较差。西医治疗主要是改善呼吸功能,控制症状,延缓病情发展,同时进行病因、并发症的防治。药物治疗主要是给予祛痰、平喘药物,若发生感染时应早期、足量使用抗生素^[2]。中西药结合治疗可以有效地改善临床症状,减缓和控制病情,在临床上应用较广泛。本研究选取沈阳二四二医院2012年7月—2014年3月收治的56例慢性阻塞性肺气肿患者,对苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取沈阳二四二医院2012年7月—2014年3月收治的慢性阻塞性肺气肿患者56例,其中男39例,女17例,年龄48~78岁,平均年龄 (65.5 ± 7.2) 岁,病程4~28年,平均 (19.8 ± 9.4) 年。对照组28例,其中男17例,女11例,年龄48~74岁,平均年龄 (64.3 ± 5.2) 岁,病程4~25年,平均 (17.8 ± 7.4) 年;治疗组28例,其中男15例,女13例,年龄57~78岁,平均年龄 (69.8 ± 9.4) 岁,病程5~28年,平均 (18.7 ± 10.5) 年。两组患者在年龄、性别、病程等方面比较差异没有统计学意义,具有可比性。所有纳入研究的患者均签署了知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组2002年制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中有关阻塞性肺气肿的诊断标准^[3]: (1) 具有吸烟史、职业性粉尘接触、空气污染、感染等因素的病史; (2) 慢性咳嗽和咳痰常先于气流受限多年而存在,具有气流阻塞特点的慢性支气管炎、肺气肿; (3) 肺功能检查,以第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)以及比值(FEV_1/FVC)衡量;未出现咳嗽、咳痰症状,仅 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值,也可诊断;吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 80\%$ 预计值,确定不完全可逆性。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医内科学》(第6版)^[4]、《中药新药治疗慢性支气管炎、慢性肺心病的临床研究指导原则》^[5]中有关慢性肺气肿的诊断标准。中医辨证为痰浊壅肺证: (1) 咳嗽; (2) 咯痰; (3) 痰多色白黏腻或呈泡沫; (4) 短气喘急; (5) 胸膈满闷; (6) 倦怠乏力; (7) 脘痞纳少; (8) 舌质暗淡; (9) 舌苔薄腻或浊腻; (10) 脉滑。上述症候(8)+(9)+(10)并兼有(1)~(7)中3项或以上即可诊断。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 符合《中药新药治疗慢性支气管炎、慢性肺心病的临床研究指导原则》的慢性肺气肿诊断标准,证候符合痰浊壅肺证; (2) 符合2002年制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》慢性阻塞性肺气肿诊断标准; (3) 年龄在48~78岁; (4) 自愿参加本研究。

1.3.2 排除标准 (1) 年龄 > 78 岁或 < 50 岁; (2) 肺脓肿、尘肺、肺囊性纤维化、弥漫性泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎及肺肿瘤等其他疾病为病理表现的气流受限疾病; (3) 支气管哮喘患者; (4) 合并有心、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病等系统严重疾病者; (5) 妊娠及哺乳期妇女; (6) 精神病或严重意识障碍患者; (7) 过敏体质,对使用药物有过敏者。

1.4 药物及试剂

多索茶碱片(黑龙江福和华星制药集团股份有限公司,批号120710,规格200 mg/片); 苏子降气丸(吉林紫鑫药业股份有限公司,批号120602,规格6 g/丸)。人肿瘤坏死因子 α (TNF- α) ELISA试剂盒、人白细胞介素-8(IL-8)和人白细胞介素-4(IL-4)检测试剂盒均购自北京方程生物科技有限公司。

1.5 治疗方法

随机分成对照组和治疗组,每组各28例。给予卧床休息、持续低流量吸氧等常规治疗;合并呼吸道感染时,应用有效的抗生素、祛痰剂等对症治疗;如有过敏因素存在,可适当选用糖皮质激素;指导缩唇呼气及腹式呼吸进行呼吸肌锻炼,以提高机体免疫功能。对照组口服多索茶碱片200 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上加服苏子降气丸,6 g/次,2次/d。14 d为1个疗程,两组均连续治疗14 d,观察两组患者的临床疗效。

1.6 观察指标

1.6.1 临床检测指标 56例患者治疗前后均行肺

功能检测、血气检查。采用美国森迪斯 MHG4-V_{max} 肺功能测试仪监测 FEV₁/FVC、FEV₁%。血气检查使用美国 OPTI CCA 干式血气分析仪观察动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 和血氧饱和度 (SaO₂) 值。

1.6.2 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]判定疗效。显效：呼吸困难消失，咳嗽、发绀、咳痰等症状明显改善，肺部哮鸣音消失，血气指标恢复正常；有效：呼吸困难改善，咳嗽、发绀、咳痰等症状减轻，肺部哮鸣音减弱，血气指标好转。无效：上述症状以及体征、血气指标无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6.3 两组血清中 IL-4、IL-8、TNF-α 治疗前后的比较 于治疗前后分别抽取患者空腹静脉血 10 mL, 3 000 r/min 离心 15 min。收集上清于 EP 管中, -80 °C 保存待测。采用 ELISA 双抗体夹心法检测两组患者外周血血清 TNF-α、IL-4 及 IL-8 水平。

1.6.4 安全性评价 实验过程中对照组和治疗组患者均进行不良反应观察, 并进行两组实验前后三大常规、肝功能、肾功能检查。

1.7 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 数据以

$\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能变化

两组治疗前 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 经统计学分析差异均无统计学意义, 提示两组治疗前肺功能差异不显著。治疗后, 两组患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 均明显增加, 与治疗前比较差异具有显著性 ($P < 0.05$), 且治疗组在改善肺功能方面疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后动脉血气变化

两组治疗前 PaO₂、PaCO₂ 和 SaO₂ 经统计学分析差异均无统计学意义, 提示两组治疗前动脉血气比较差异不显著。治疗组、对照组治疗后较治疗前 PaO₂、PaCO₂ 和 SaO₂ 均显著改善 ($P < 0.05$ 、 0.01), 组间比较显示治疗组 PaO₂ 和 SaO₂ 明显高于对照组, PaCO₂ 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组显效 10 例, 有效 14 例, 总有效率 85.71%; 对照组显效 8 例, 有效 13 例, 总有效率 75.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组治疗前后肺功能变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

Table 1 Changes in lung function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

组别	观察时间	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ /FVC/%
对照	治疗前	0.94 ± 0.42	1.75 ± 0.42	0.54 ± 0.20
	治疗后	1.12 ± 0.38*	1.85 ± 0.39*	0.60 ± 0.19*
治疗	治疗前	1.09 ± 0.55	1.79 ± 0.38	0.61 ± 0.14
	治疗后	1.33 ± 0.49* [▲]	1.93 ± 0.44** [▲]	0.69 ± 0.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后动脉血气变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

Table 1 Changes in arterial blood gas between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

组别	观察时间	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	SaO ₂ %
对照	治疗前	52.14 ± 9.42	51.75 ± 9.42	94.54 ± 1.45
	治疗后	63.29 ± 8.38*	44.85 ± 8.30*	95.18 ± 1.51
治疗	治疗前	51.13 ± 7.55	53.79 ± 9.25	94.60 ± 1.34
	治疗后	75.33 ± 8.49* [▲]	35.93 ± 8.14** [▲]	97.59 ± 1.41* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	28	8	13	7	75.00
治疗	28	10	14	4	85.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 治疗前后的比较

两组治疗前血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 经统计学分析差异均无统计学意义,提示两组治疗前血清细胞因子比较差异不显著。治疗组、对照组治疗后

较治疗前血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 水平均显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01),组间比较显示治疗组血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗前后血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

Table 4 Comparison of IL-4、IL-8、TNF- α levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

组别	观察时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	61.66 $\pm$ 7.33	63.25 $\pm$ 2.40	16.26 $\pm$ 1.78
	治疗后	24.64 $\pm$ 7.37*	54.25 $\pm$ 2.16*	12.82 $\pm$ 2.04*
治疗	治疗前	58.18 $\pm$ 13.14	64.19 $\pm$ 1.25	15.38 $\pm$ 2.19
	治疗后	18.62 $\pm$ 11.39* [▲]	48.91 $\pm$ 2.14* [▲]	8.04 $\pm$ 1.98* [▲]

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 安全性评价

治疗过程中治疗组和对照组患者均未见明显的不良反应。两组治疗前后三大常规、肝功能、肾功能检查均未发现异常。

3 讨论

慢性阻塞性肺气肿由慢性支气管炎或其他原因逐渐引起的细支气管不完全阻塞而狭窄,终末细支气管远端气腔过度充气,并伴有气腔壁膨胀、破裂而产生,临床上常继发于慢性支气管炎、支气管哮喘和支气管扩张等,尤以慢性支气管炎最为多见^[6]。慢性阻塞性肺气肿患者常给予卧床休息、抗感染、扩张支气管、降低气道阻力、糖皮质激素、化痰等常规治疗。支气管扩张剂是缓解慢性阻塞性肺气肿症状的主要治疗措施,气管扩张剂主要包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物和甲基黄嘌呤类药物^[7]。多索茶碱片为黄嘌呤类药物,药理实验表明该药松弛支气管平滑肌痉挛的作用较氨茶碱强,另外对组胺诱发的豚鼠咳嗽具有镇咳作用,对磷酸二酯酶也有显著抑制作用,适用于支气管哮喘、慢性喘息型支气管炎和慢性阻塞性肺气肿,缓解由其引起的可逆性支气管痉挛^[8]。茶碱类药物松弛支气管平滑肌的作用机制主要是:抑制磷酸二酯酶,使 cAMP 分解

减少而升高 cAMP 水平,引起支气管舒张。抑制过敏介质释放。阻断腺苷受体,对抗内源性腺苷诱发的支气管平滑肌收缩^[9]。

慢性阻塞性肺气肿的主要临床症状是慢性咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难、喘息和胸闷。中医主要根据其症状将其归入“咳嗽”、“喘证”及“肺胀”范畴。本病病位在肺,累及脾肾。病性多为本虚标实,肺脾肾虚是本,痰饮、瘀血、气逆等是标。复感外邪则虚中夹实。病程日久,则脾肾虚损更加严重,终致喘脱。苏子降气丸由紫苏子(炒)、厚朴、前胡、甘草、姜半夏、陈皮、沉香、肉桂、当归组成,降气平喘、止咳化痰,适用于痰浊壅肺证。方中苏子、半夏、厚朴、前胡降气平喘、法痰止咳,治上实;肉桂温补下元以治下虚;当归一则辛散调血治咳逆之气,二则养血补肝肉桂温补下元,三则防止半夏、厚朴之温燥伤阴;甘草和中调药。诸药合用,标本兼顾,上下并治,而以治上治标为主^[10]。

炎症机制在慢性阻塞性肺气肿的发生发展中起着重要作用。慢性阻塞性肺气肿的气道炎症部位主要在小气道,其气道炎症是涉及多种炎症细胞相互作用的一种慢性炎症。激活的炎症细胞释放多种介

质,包括 IL-4、IL-8、TNF- α 和其他介质。这些介质能破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应^[11-13]。本研究发现,苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿,使患者的肺功能和血气分析指标均得到了改善,且治疗组在改善肺功能方面疗效优于对照组。两组治疗后较治疗前比较,血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 水平均显著下降,组间比较显示治疗组血清中 IL-4、IL-8、TNF- α 水平明显低于对照组。

综上所述,苏子降气丸联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺气肿的疗效优于多索茶碱片治疗,且安全可靠。可能与提高患者的肺功能、减轻炎症反应,改善缺氧及二氧化碳潴留的情况有关。

参考文献

- [1] Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania N A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014, 5(5): 212-227.
- [2] 李 青. 中西医结合医学 [M]. 昆明: 云南出版集团公司, 2008: 24-26.
- [3] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 453.
- [4] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 126-134.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58, 360.
- [6] Abdool-Gaffar M S, Ambaram A, Ainslie G M, *et al*. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease--2011 update [J]. *S Afr Med J*, 2011, 101(1 Pt 2): 63-73.
- [7] Glaab T, Vogelmeier C, Hellmann A, *et al*. Guideline-based survey of outpatient COPD management by pulmonary specialists in Germany [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 101-108.
- [8] Akram M F, Nasiruddin M, Ahmad Z, *et al*. Doxofylline and theophylline: A comparative clinical study [J]. *JCDR*, 2012, 6 (10): 1681-1684.
- [9] 毛理纳. 药理学 [M]. 第2版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2012: 195.
- [10] 杨柏灿. 方药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 111.
- [11] Dasgupta A, Neighbour H, Nair P. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3): 213-222.
- [12] Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, *et al*. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(10): 443-449.
- [13] Du Y J, Yang C J, Li B, *et al*. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 46: 141-152.