

## 丹参多酚酸盐注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

伍北寿, 黄氏强

上海市嘉定区南翔医院 呼吸内科, 上海 201802

**摘要:** **目的** 观察注射用丹参多酚酸盐对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期的临床疗效。**方法** 选取上海市嘉定区南翔医院 2014 年 4 月—2015 年 4 月收治的慢性阻塞性肺病患者 76 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组患者给予常规治疗, 治疗组患者在对照组治疗基础上加用注射用丹参多酚酸盐 200 mg, 溶于 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。评价两组患者治疗后的临床疗效, 并比较两组治疗前后的各血清炎症因子水平和平均肺动脉压。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 81.6%, 显著高于对照组的 70.1%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清白介素-18 (IL-18)、C 反应蛋白 (CRP) 水平均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 治疗组血清 IL-18、CRP 水平降低程度均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组肺动脉压水平均显著下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组治疗后的下降程度明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用丹参多酚酸盐治疗 COPD 急性加重期具有很好的临床疗效, 可降低血清炎症因子 IL-18 和 CRP 水平以及平均肺动脉压, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸盐; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; IL-18; CRP; 平均肺动脉压

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)12-1498-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.016

## Clinical study on Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WU Bei-shou, HUANG Min-qiang

Department of Respiratory, Shanghai Jiading Nanxiang Hospital, Shanghai 201802, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection on the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Patients (76 cases) with acute exacerbation of COPD in Shanghai Jiading Nanxiang Hospital from April 2014 to April 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. The patients in the control group were given conventional treatment. The patients in the treatment group were iv administered with Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection on the basis of the control group, 200 mg Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection added into 5% Glucose Injection 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical effects of two groups were evaluated. The levels of inflammatory factors and pulmonary arterial pressure of two groups before and after the treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 70.1% and 81.6%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of IL-18 and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, pulmonary arterial pressures in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection has clinical curative effect in treatment of acute exacerbation of COPD, can decrease the levels of inflammatory factors IL-18 and CRP in serum and the average pulmonary arterial pressure, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2015-10-28

作者简介: 伍北寿 (1983—), 男, 江西九江人, 主治医师, 从事 COPD 和哮喘的诊治。Tel: (021)31273770-8607 E-mail: wubeishou@163.com

**Key words:** Depsides Salts from *Salvia miltiorrhiza* in Lyophilized Powder for injection; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; IL-18; CRP; pulmonary arterial pressures

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种常发于呼吸系统的慢性炎症疾病, 常表现为肺实质、气道和肺血管的炎性反应和进行性气流受限<sup>[1]</sup>。临床治疗药物主要为  $\beta_2$  受体激动剂、M 胆碱受体阻滞剂、糖皮质激素等, 但这些药物仅能控制临床哮喘症状, 受体选择性差, 不良反应较多。当 COPD 进展至急性加重期时, 机体内缺氧, 进而继发红细胞增多、血管收缩, 同时由于炎症因子损伤肺血管内皮细胞, 机体凝血功能被激活, 患者机体处于高凝状态, 使得肺循环血流阻力增加, 肺部血管血栓形成增多, 从而加重肺动脉高压。肺动脉高压是 COPD 患者的独立危险因素<sup>[2]</sup>, 会导致患者急性加重现象频繁出现。因此可以应用中药通过抑制炎症因子, 改善抗凝和活血化瘀作用, 改善 COPD 患者急性加重期的血流动力学, 从而减轻肺动脉高压状态, 减轻气道炎症, 降低气道高反应性, 对治疗 COPD 具有重要意义<sup>[3]</sup>。丹参多酚药理作用诸多, 如抑制血小板聚积、血管内皮保护作用、抗氧化、抗氧自由基、影响炎症因子, 此外还具有减弱血管紧张素 II 诱导的心肌肥大及钙离子增加的作用, 这些药理作用均有助于降低 COPD 肺动脉高压。本研究观察了注射用丹参多酚酸盐对 COPD 患者急性加重期肺动脉高压和血清炎症因子的影响, 为临床提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取上海市嘉定区南翔医院 2014 年 4 月—2015 年 4 月收治的慢性阻塞性肺病患者 76 例, 其中男 37 例, 女 39 例, 年龄 43~76 岁, 平均年龄 (51.5±7.6) 岁。所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。其中对照组男 21 例, 女 17 例, 年龄 46~79, 平均年龄 (53.6±6.8) 岁, 病程 5~19 年, 平均病程 (9.7±3.2) 年。治疗组男 18 例, 女 20 例, 年龄 43~75 岁, 平均年龄 (50.7±9.3) 岁, 病程 7~16 年, 平均病程 (10.6±5.3) 年。两组患者的性别、年龄、病程、疾病严重程度和基础疾病等一般资料差异比较均无统计学意义, 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

入选标准: 均符合中华医学会呼吸病学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订

版)》COPD 诊断标准<sup>[4]</sup>; 中医辨证符合血瘀证; 急性发病病程 < 3 d; 无合并肺结核、哮喘等肝部和肺部疾病; 无合并心、肝、肾等重要器官病变; 无合并恶性肿瘤等疾病。

排除标准: 排除合并间质性肺疾病、支气管扩张、肺结核疾病; 排除有出血或凝血功能异常者; 排除伴有严重心、脑、肝、肾系统疾病、血液性疾病、免疫系统疾病的患者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予氨茶碱、雾化吸入糖皮质激素等解痉、平喘、抗感染常规治疗, 治疗组患者在对照组治疗基础上加用注射用丹参多酚酸盐 [上海绿谷制药有限公司, 规格 200 mg/瓶 (含丹参乙酸镁 160 mg), 产品批号 1402142] 200 mg, 溶于 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

### 1.4 临床疗效判定<sup>[5]</sup>

治愈: 患者的咳嗽、咳痰等临床症状完全消失, 患者的肺部湿啰音消失, 日常生活正常。有效: 患者的咳嗽、咳痰等临床症状有所缓解, 患者的肺部湿啰音减少, 日常生活基本自理。无效: 患者在治疗前后临床症状均无明显改善, 甚至加重。

总有效率 = (治愈 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 白介素-18 (IL-18) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平的测定** 所有患者分别于入院次日清晨和治疗 14 d 后空腹收集肘静脉血 2 mL, 室温 1 000 r/min 离心 15 min, 留取血清, 置于 -4 °C 冰箱内, 备用待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定 IL-18、CRP 水平。试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供, 所有操作按试剂盒说明书进行。

**1.5.2 平均肺动脉压的计算** 全部患者分别于治疗前后进行超声心动图检查, 测定三尖瓣最大返流速度 ( $V_{\max}$ ), 计算平均肺动脉压。

平均肺动脉压 =  $4V_{\max}^2 + 10$

### 1.6 不良反应观察

全部患者均在治疗前后常规作肝、肾功能, 大、小便, 血常规检查, 并记录毒副反应的发生。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据, 计量资料

终值均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 治疗前和治疗后两组血清因子水平和平均肺动脉压的比较采用  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 81.6%, 显著高于对照组的 70.1%, 两组总有效率比较差异具

有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者血清炎性因子的比较

治疗前两组血清 IL-18、CRP 水平均无统计学差异。治疗后两组血清 IL-18、CRP 水平均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 治疗组血清 IL-18、CRP 水平降低程度均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率% |
|----|-----|------|------|------|-------|
| 对照 | 38  | 11   | 16   | 11   | 70.1  |
| 治疗 | 38  | 12   | 19   | 7    | 81.6* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者血清炎性因子的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 38$ )

Table 2 Comparison on serum factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 38$ )

| 组别 | IL-18/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |                   | CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |                |
|----|------------------------------|-------------------|---------------------------|----------------|
|    | 治疗前                          | 治疗后               | 治疗前                       | 治疗后            |
| 对照 | 523.53 ± 101.67              | 453.43 ± 113.56*  | 58.16 ± 6.38              | 41.86 ± 7.63*  |
| 治疗 | 538.92 ± 121.16              | 386.88 ± 108.62*# | 60.67 ± 5.36              | 31.82 ± 5.37*# |

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

### 2.3 两组患者平均肺动脉压的比较

治疗前两组患者平均肺动脉压水平均高于正常参考值上限。治疗后两组肺动脉压水平均显著下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组治疗后的下降程度明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者肺动脉压的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 38$ )

Table 3 Comparison on pulmonary arterial pressure between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 38$ )

| 组别 | 观察时间 | 平均肺动脉压/mmHg     |
|----|------|-----------------|
| 对照 | 治疗前  | 46.59 ± 15.67   |
|    | 治疗后  | 39.45 ± 13.91*  |
| 治疗 | 治疗前  | 47.38 ± 12.64   |
|    | 治疗后  | 30.58 ± 15.63*# |

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)

### 2.4 不良反应

全部患者在治疗过程中均未发生头晕目眩、恶心呕吐和皮疹等不良反应。两组患者治疗前后肝功能和血常规等指标的差异无统计学意义。

## 3 讨论

COPD 是呼吸系统较常出现的一种炎症疾病, 临床多表现为慢性气道炎症和进展性气道阻塞, 易进展为肺动脉高压和心脏病等肺源性疾病, 严重者会因呼吸衰竭导致死亡<sup>[6]</sup>。

中医学认为, COPD 的病变机制在于久病痰瘀, 阻于肺络, 致肺气不畅。初期肺气郁滞、血瘀肺脉、痰浊、瘀血是其主要病理基础, 痰瘀互结致津、血运行受阻, 闭郁肺络, 导致气道重塑<sup>[7]</sup>。缓解期气道重塑致 COPD 进行性加重, 急性加重期则由于气道阻塞开始出现呼吸困难、胸闷紫绀等症状。在此过程中痰、瘀仍是重要的病理产物和致病因素。因此, 在 COPD 急性加重期推荐采用清热化痰、活血祛瘀的治疗方法。丹参多酚酸盐是由丹参中提取的多酚酸盐化合物, 可以降低血小板聚集率和抑制 P-选择素, 从而抑制血小板聚集, 达到改善微循环、抗血栓作用。此外, 丹参多酚酸盐还具有保护血管内皮作用, 同时能减弱血管紧张素 II 诱导的心肌肥大及钙离子增加, 抵制血管紧张素 II 的作用<sup>[8]</sup>, 从而在防治心肌缺血再灌注损伤、保护心脏功能方面发挥重要作用, 广泛用于冠心病、心绞痛等疾病<sup>[9]</sup>。

颜平等<sup>[10]</sup>研究显示,丹参多酚酸盐具有显著降低 COPD 患者的肺动脉收缩压和肺动脉舒张压的作用,同时能够降低肺血管阻力,从而起到降低肺动脉高压的作用。本研究结果显示,对照组和治疗组患者治疗后平均肺动脉压均低于治疗前,治疗组患者治疗后平均肺动脉压显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。提示丹参多酚酸盐在缓解患者肺动脉高压方面发挥着积极的作用。

现代医学研究认为慢性气道炎症反应是 COPD 的发病机制之一,炎症因子如白介素-1 (IL-1)、白介素-18 (IL-18)、C 反应蛋白 (CRP)、干扰素- $\gamma$  等在介导气道炎症和 COPD 的发展过程中起重要作用<sup>[11]</sup>,且炎症因子与 COPD 的炎症程度有关<sup>[12]</sup>。因此,采取治疗措施降低炎症因子水平是治疗 COPD 的关键之一<sup>[13]</sup>。陈文霖等<sup>[14]</sup>观察了治疗前后治疗组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平下降与对照组的差异,提示丹参多酚酸盐可能通过减少 COPD 患者炎症因子的分泌而发挥抑制气道炎症反应的作用。CRP 是机体在病理情况下由肝细胞合成的一种急性期蛋白,能够反映各种原因引起的炎症和组织损伤<sup>[15]</sup>,常作为机体炎症状态和组织损伤急性时相反应的灵敏指标,在气道处于炎症状态时 CRP 会持续产生,CRP 水平升高能够提示 COPD 病情的急性加重<sup>[16]</sup>。因此本研究选取 IL-18 和 CRP 作为观察指标,以评价丹参多酚酸盐对 COPD 患者的治疗效果。本研究结果显示,治疗组 COPD 患者应用注射用丹参多酚酸盐治疗 14 d 后,血清 IL-18 和 CRP 水平显著下降,且与对照组比较,水平也显著降低,推测丹参多酚酸盐可能通过降低 COPD 患者血清炎症因子 IL-18 和 CRP 水平达到抑制气道炎症反应的作用。

综上所述,注射用丹参多酚酸盐治疗 COPD 急性加重期具有很好的临床疗效,可降低血清炎症因子 IL-18 和 CRP 水平以及平均肺动脉压,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Ganesan S, Unger B L, Comstock A T, *et al.* Aberrantly activated EGFR contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A [J]. *Thorax*, 2013, 68(2): 131-141.
- [2] 乔人立, Davidson B L, Marciniuk D. 有关慢性阻塞性肺疾病的几个值得关注的问题 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 73-74.
- [3] 薛 鸿, 解卫平, 王 虹. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压诊疗策略进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(8): 587-589.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 [J]. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67-80.
- [5] Rabe K F, Hurd S, Anzueto A, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6): 532-555.
- [6] 邱 川. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(2): 196-199.
- [7] 刘晓东. 中西医结合疗法治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(11): 85-86.
- [8] 刘志军, 郝 建, 吴 升, 等. 丹参多酚注射液对 COPD 合并低氧血症患者的肺血管内皮细胞功能的保护作用 [J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(4): 784-786.
- [9] 李学林, 姚保杰, 李春晓. 丹参及其制剂对血小板功能影响的研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(7): 670-672.
- [10] 颜 平, 罗心平, 施海明, 等. 丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(16): 2092-2094.
- [11] Kang M J, Choi J M, Kim B H, *et al.* IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- $\gamma$ , IL-17A, and IL-13. [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(11): 1205-1217.
- [12] Silva I, Mateus M, Branco J C. Assessment of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) on rheumatoid arthritis activity prediction [J]. *Acta Reumatol Port*, 2011, 35(5): 456-462.
- [13] Imaoka H, Hoshino T, Takei S, *et al.* Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2): 287-297.
- [14] 陈文霖, 黄美健. 丹参多酚酸盐对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 IL-1  $\beta$ , IL-18 水平的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(11): 1312-1314.
- [15] 唐 宁, 张 敏, 王玉梅. 慢性阻塞性肺疾病不同时期气道炎症反应和细胞因子水平的变化及其意义 [J]. *实用临床医学*, 2010, 11(7): 1-6.
- [16] Turner D, Mack D R, Hyams J, *et al.* C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5(5): 423-429.