

清开灵注射液联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病的临床研究

黎宝红, 卢皖雯, 吴子廷, 罗瑞红

广州市荔湾区人民医院 呼吸内科, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 探讨清开灵注射液联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病的临床疗效。**方法** 选取2013年2月—2015年2月在广州市荔湾区人民医院呼吸内科接受治疗的慢性阻塞性肺病患者92例,根据治疗方案的差别分为对照组(46例)和治疗组(46例)。所有患者均给予吸氧、抗感染、止咳化痰和平喘等基础治疗。对照组吸入噻托溴铵粉吸入剂,18 μg放入HandiHaler装置中并刺破,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注清开灵注射液,40 mL加入生理盐水100 mL,1次/d。两组患者均治疗2周。观察两组的临床疗效,同时比较两组动脉血气指标、肺功能指标和血清炎症因子水平变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为82.61%和95.65%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组动脉血pH值和氧分压(pO_2)值均较同组治疗前明显增高($P < 0.05$),动脉血二氧化碳分压(pCO_2)值比同组治疗前明显降低($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组的动脉血气指标改善更明显($P < 0.05$)。治疗后两组一秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)和 FEV_1/FVC 值较同组治疗前增高($P < 0.05$),但治疗组增高更明显($P < 0.05$)。治疗后两组白细胞介素-8(IL-8)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均较同组治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组比对照组降低的更明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 清开灵注射液联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病效果显著,可明显改善患者肺功能和降低血清炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 清开灵注射液; 噻托溴铵粉吸入剂; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0784-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.012

Clinical study on Qingkailing Injection combined with tiotropium bromide in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

LI Bao-hong, LU Wan-wen, WU Zi-ting, LUO Rui-hong

Department of Respiratory Medicine, Liwan District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacies of Qingkailing Injection combined with tiotropium bromide in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (92 cases) with chronic obstructive pulmonary disease from February 2013 to February 2015 in Liwan District People's Hospital of Guangzhou were divided into control group (46 cases) and treatment group (46 cases) based on different treatment methods. All patients were given basic treatment with oxygen inhalation, anti-infection, relieving cough, resolving phlegm, relieving asthma, etc. Patients in the control group were inhaled administered with Tiotropium Bromide Powder for inhalation, 18 μg put into the HandiHaler device, then punctured, once daily; Patients in the treatment group were iv administered with Qingkailing Injection, 40 mL added into normal saline 100 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of arterial blood gas indexes, pulmonary function indexes and serum inflammatory factors levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment group were 82.61% and 95.65%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, arterial blood pH value and pressure of oxygen (pO_2) in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and arterial carbon dioxide pressure (pCO_2) was significantly decreased ($P < 0.05$). In arterial blood gas indexes, the treatment group improved more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), and FEV_1/FVC value of two groups were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the treatment group increased more obviously ($P < 0.05$). After treatment, interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were decreased more than those

收稿日期: 2016-01-29

作者简介: 黎宝红(1980—),女,主治医师,研究方向为支气管哮喘、肺炎和支气管扩张。Tel: 13710844118 E-mail: lbh13711@163.com

before treatment with significant difference ($P < 0.05$). And these indexes in treatment group were decreased more than those in the control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingkailing Injection combined with thiazide supporting bromide has significant efficacy in treatment of chronic obstructive pulmonary disease, can significantly improve lung function and reduce serum inflammatory factors levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Qingkailing Injection; Tiotropium Bromide Powder for inhalation; chronic obstructive pulmonary disease; curative effect

慢性阻塞性肺病是呼吸内科常见的一种以气流受限、肺顺应性降低、肺通气功能障碍为主要特征的肺部疾病^[1],其特征性病理学改变为炎症细胞浸润支气管上皮、黏液分泌腺增大和杯状细胞增多,进而使得黏液分泌增多以及胆碱能机制增强,引起支气管平滑肌张力增加而导致支气管痉挛。若不及时治疗,肺功能逐渐恶化,病情持续进展,严重者导致呼吸衰竭,给患者的身心健康带来极大影响。对于慢性阻塞性肺病的治疗主要在于延缓病情发展、改善患者肺功能、促进患者康复。清开灵注射液具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的作用^[2]。噻托溴铵属于一种新型的抗胆碱能药物,具有扩张支气管和抑制腺体分泌等作用^[3]。基于上述药物作用,本研究对慢性阻塞性肺病患者采用清开灵注射液联合噻托溴铵治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集2013年2月—2015年2月在广州市荔湾区人民医院呼吸内科接受治疗的慢性阻塞性肺病患者92例,其中男47例,女45例;年龄62~70岁,平均年龄(66.56±3.45)岁;病程5~18年,平均病程(6.68±0.61)年。所有患者均符合慢性阻塞性肺病诊断标准^[4]。排除标准:对研究药物过敏者;合并肺部肿瘤者;伴有严重肝肾功能不全者;伴有全身免疫系统疾病者;伴有肺部其他疾病或支气管疾病者;有精神疾病及不配合治疗者;未签署知情同意书者。

1.2 药物

噻托溴铵粉吸入剂由德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,规格18 μg/粒,产品批号20130112;清开灵注射液由神威药业集团有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号130107。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案差别分为对照组(46例)和治疗组(46例)。对照组男23例,女23例;年龄63~68岁,平均年龄(66.54±3.45)岁;病程6~18年,平均病程(6.71±0.62)年。治疗组男24例,女22

例;年龄62~70岁,平均年龄(66.53±3.42)岁;病程5~15年,平均病程(6.65±0.58)年。两组患者一般临床资料差别没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予吸氧、抗感染、止咳化痰和平喘等基础治疗。对照组患者吸入噻托溴铵粉吸入剂,18 μg放入HandiHaler装置中并刺破,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注清开灵注射液,40 mL加入100 mL生理盐水,1次/d。两组患者均治疗2周。

1.4 临床疗效及评价标准^[5]

显效:咳嗽次数明显减少,痰量明显减少并由黏稠样变为稀薄样,容易咳出,无呼吸困难,肺部湿啰音消失或明显减少;有效:咳嗽次数和痰量减少,痰液用力可排出,稍有呼吸困难,肺部湿啰音也较治疗前明显减少;无效:呼吸困难、肺部湿啰音、咳嗽、痰量和黏稠程度都没有改善甚至较前加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用GEM3000血气分析仪对两组患者治疗前后动脉血气指标进行比较;利用HI-101肺功能检测仪对两组患者治疗前后肺功能变化情况进行比较;采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清炎症因子变化情况。

1.6 不良反应

比较两组患者治疗过程中可能出现的鼻干、口苦、腹泻、恶心等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效22例,有效9例,总有效率为82.61%;治疗组显效29例,有效15例,总有效率为95.65%,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 两组动脉血气指标比较

治疗后,两组患者动脉血pH值和氧分压(pO_2)

值都较治疗前增高, 动脉血二氧化碳分压 (pCO_2) 值较治疗前降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的指标变化更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组患者一秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC) 和 FEV_1/FVC 值都较治疗前增高, 同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组增高更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清白细胞介素-8 (IL-8)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 均降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组降低更明显, 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	显效/例	有效/%	无效/例	总有效率/%
对照	46	22	9	8	82.61
治疗	46	29	15	2	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组动脉血气指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on arterial blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	pH 值	pO_2 /mmHg	pCO_2 /mmHg
对照	治疗前	7.25 \pm 0.04	50.54 \pm 5.41	88.61 \pm 4.81
	治疗后	7.37 \pm 0.13*	75.33 \pm 7.43*	63.42 \pm 5.65*
治疗	治疗前	7.26 \pm 0.03	50.52 \pm 5.36	88.54 \pm 4.76
	治疗后	7.47 \pm 0.15* Δ	86.67 \pm 7.34* Δ	51.34 \pm 5.35* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment (1 mmHg=133 Pa)

表3 两组肺功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	FEV_1/L	FVC/L	FEV_1/FVC
对照	治疗前	1.15 \pm 0.13	2.06 \pm 0.14	57.49 \pm 4.41
	治疗后	1.49 \pm 0.14*	2.12 \pm 0.17*	71.17 \pm 5.43*
治疗	治疗前	1.16 \pm 0.14	2.07 \pm 0.15	57.53 \pm 4.36
	治疗后	1.88 \pm 0.16* Δ	2.37 \pm 0.15* Δ	78.38 \pm 5.36* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

表4 两组血清炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 4 Comparison on levels of serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	91.35 \pm 15.62	137.92 \pm 16.52	2.94 \pm 0.43
	治疗后	57.52 \pm 9.72*	78.46 \pm 6.73*	2.13 \pm 0.25*
治疗	治疗前	91.37 \pm 15.54	138.66 \pm 16.48	2.95 \pm 0.42
	治疗后	47.35 \pm 9.85* Δ	51.36 \pm 5.38* Δ	1.54 \pm 0.22* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

2.5 不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现鼻干、口苦、腹泻、恶心等不良反应情况。

3 讨论

慢性阻塞性肺病是呼吸内科常见的肺部疾病，具有病程长、易复发等特点，病程中患者肺功能呈进行性下降，随着病情的不断加重，将会出现呼吸衰竭和肺心病等严重并发症，严重者可导致死亡。近年来，相关研究^[6]显示该病与炎症因子的浸润、肺组织中弹性基质成分的降解、蛋白酶/抗蛋白酶活性失衡有着密切关系。IL-8是由气道上皮细胞和巨噬细胞等产生的细胞趋化因子，其表达水平与病情进展有着密切关系，其参与炎症反应和免疫调节，在炎症反应中可促进中性粒细胞和T淋巴细胞聚集与活化^[8]。TNF- α 是由单核细胞和巨噬细胞合成、分泌的，有着杀伤和抑制肿瘤细胞、抗感染、增强中性粒细胞吞噬功能及促进T细胞增殖和分化等多种生物活性，TNF- α 作为炎症标志物之一，通过病原体的刺激会触发细胞因子级联反应，导致中性粒细胞和单核细胞等黏附和浸润^[9]。MMPs是基底膜和细胞外基质降解的关键酶，与气道炎症的修复和重塑有密切关系，由中性粒细胞和巨噬细胞分泌的MMP-9能够降解细胞外基质中的蛋白成分，加重肺泡基质的破坏和增加气道重塑^[10]。因此，降低气道炎症反应、改善患者肺功能对于慢性阻塞性肺病患者来说极为重要。

清开灵注射液是由金银花、胆酸、黄芩苷、猪去氧胆酸、水牛角（粉）、珍珠母、栀子、板蓝根等制成的中药制剂。处方中金银花具有宣肺化痰、清热解毒的功效；胆酸和猪去氧胆酸具有清热解毒、熄风止痉和化痰开窍的功效；板蓝根、黄芩苷具有凉血止血、清热燥湿和泻火解毒的功效；栀子具有泻火除烦和清热解毒的功效；水牛角（粉）具有凉血开窍、清热解毒之功效；珍珠母具有平肝潜阴、镇心安神之功效。诸药合用起着清热解毒、化痰通络、醒神开窍的作用^[2,7]。噻托溴铵是一种新型的抗胆碱能药物，对扩张支气管具有明显的作用，临床效果比异丙托溴铵更好，已被提倡用于治疗慢性阻塞性肺病。噻托溴铵属于特异性M胆碱能受体拮抗剂，不仅可以使得交感神经的兴奋性减

低，还可以使得支气管平滑肌松弛，很大程度上改善支气管平滑肌的疲劳状态，从而达到缓解肺通气状态^[3]。基于上述药物作用，本研究对慢性阻塞性肺病患者采用清开灵注射液联合噻托溴铵治疗，取得了满意疗效。

本研究中，治疗后，对照组与治疗组治疗的有效率为82.61%、95.65%，两组差别具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者动脉血气指标、肺功能指标和血清炎症因子水平均比治疗前有所改善，且治疗组比对照组改善更明显。

综上所述，清开灵注射液联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺病效果显著，可明显改善患者肺功能和降低血清炎症因子水平，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蔡柏墙. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略（2011年修订版）解读 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(4): 249-256.
- [2] 范建华. 清开灵注射液临床和药理研究进展 [J]. 中医药导报, 2011, 17(2): 96-98.
- [3] 苏伊新. 噻托溴铵的药理作用和临床研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(29): 2307-2309.
- [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（2007年订版）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 259-259.
- [6] 刘正会, 李 丽. 炎症因子的变化在慢性阻塞性肺疾病病程发展中的应用探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(9): 1565-1567.
- [7] 周雪梦, 陆春妮, 元文宝, 等. 清开灵和双黄连口服液体内抗禽流感病毒作用 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1351-1356.
- [8] Attaran D, Lari S M, Towhidi M, et al. Interleukin-6 and airflow limitation in chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010, 5: 335-340.
- [9] 华 锋. TNF- α 在抗感染中的作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(5): 96-99.
- [10] 夏 婧, 周影娜, 张湘燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中IL-17、MMP-9水平的变化及意义 [J]. 贵州医药, 2011, 35(8): 691-694.