

## 连花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

魏 华

仙桃市中医医院, 湖北 仙桃 433000

**摘要:** **目的** 探讨连花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年1月在仙桃市中医医院呼吸内科进行治疗的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者80例,按照治疗方法的不同分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组给予硫酸特布他林雾化液5 mg联合吸入用布地奈德混悬液1 mg与生理盐水10 mL混合后进行雾化吸入,20 min/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服连花清瘟胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组喘息、咳嗽、哮鸣音等临床症状改善时间;比较两组患者治疗前后病情积分、一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、 $FEV_1/FVC$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、IL-8、pH值、血氧分压( $pO_2$ )以及动脉血二氧化碳分压( $pCO_2$ )的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.0%、95.0%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组患者喘息缓解时间、咳嗽消失时间、哮鸣音消失时间均显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者病情积分、 $pCO_2$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 均显著降低,pH值、 $pO_2$ 、 $FEV_1$ 、FVC、 $FEV_1/FVC$ 均显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 连花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期具有较好的临床疗效,可明显改善患者的临床症状和肺功能,并可降低机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 连花清瘟胶囊;硫酸特布他林雾化液;吸入用布地奈德混悬液;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;病情积分;一秒用力呼气容积;用力肺活量

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)07-0973-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.011

## Clinical study on Lianhua Qingwen Capsules combined with terbutaline and budesonide in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WEI Hua

Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiantao, Xiantao 433000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Lianhua Qingwen Capsules combined with terbutaline and budesonide in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (80 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiantao from May 2015 to January 2016 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases). The patients in the control group were inhaled administered with Terbutaline Sulphate Solution for nebulization 5 mg and Budesonide Suspension for inhalation 1 mg added into normal saline 10 mL, 20 mL/time, twice daily. The patients in the treatment group were orally administered with Lianhua Qingwen Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, improved time of wheezing, coughing, wheezing sound in two groups were compared. The changes of illness integration,  $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, pH value,  $pO_2$ , and  $pCO_2$  in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total efficacies in the control and treatment groups were 80.0% and 95.0%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2016-01-23

作者简介: 魏 华 (1964—), 男, 副主任医师, 研究方向是中西医结合治疗疾病。Tel: 13803531516 E-mail: weihua4330@163.com

After treatment, breathing ease time, coughing disappeared time, and wheezing sound disappeared time in the treatment group were shorter than those in the control group. After treatment, illness integration,  $p\text{CO}_2$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly decreased, and pH value,  $p\text{O}_2$ , FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC were significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lianhua Qingwen Capsules combined with terbutaline and budesonide has clinical curative effect in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, and can obviously improve the clinical symptoms and lung function and reduce the inflammatory response, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Lianhua Qingwen Capsules; Terbutaline Sulphate Solution for nebulization; Budesonide Suspension for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; illness integration; FEV<sub>1</sub>; FVC

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 为呼吸内科一种常见疾病, 常见于老年人群, 以存在持续气流受限伴有慢性炎症反应的增加为主要特征, 其发病率及病死率均较高<sup>[1]</sup>。而机体抵抗力降低、感染及气候的改变都可能导致患者症状突然加重, 导致慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 发生, 并可导致各种严重并发症发生, 对患者的生命安全具有严重危害。因此, 寻找安全有效的治疗措施极为重要。布地奈德可以同细胞内的糖皮质激素受体相结合, 形成复合物, 发挥抑制细胞因子形成的作用, 进而使气道高反应性降低, 促进损伤的气道上皮修复和再生, 并可促进黏液纤毛运动, 减轻气道水肿, 利于呼吸道的通畅<sup>[2]</sup>。特布他林可松弛支气管平滑肌, 具有抑制炎性介质释放和减少血管通透性及减轻气道黏膜水肿的作用, 进而改善患者的呼吸功能<sup>[3]</sup>。莲花清瘟胶囊有着止咳平喘、宣肺泄热、清瘟解毒的功效<sup>[4]</sup>。因此, 仙桃市中医医院对 AECOPD 患者采用莲花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗, 取得了满意疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月—2016 年 1 月在仙桃市中医医院呼吸内科进行治疗的 AECOPD 患者 80 例为研究对象, 所有患者均符合 AECOPD 诊断标准<sup>[5]</sup>。其中, 男 41 例, 女 39 例; 年龄 60~70 岁, 平均年龄 (65.76±3.41) 岁; COPD 病程 3~12 年, 平均病程 (4.32±0.37) 年。

排除标准: (1) 对本研究药物过敏的患者; (2) 合并肺结核或肺部肿瘤患者; (3) 近期应用过对本研究效果有影响的药物者; (4) 合并严重肝、肾功能疾病者; (5) 合并全身免疫系统疾病者; (6) 伴有精神障碍及不配合治疗的患者; (7) 未签署知情协议书者。

### 1.2 药物

莲花清瘟胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格 0.35 g/粒, 产品批号 150406; 硫酸特布他林雾化液由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 2 mL : 5 mg, 产品批号 150415; 吸入用布地奈德混悬液由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 2 mL : 1 mg, 产品批号 150425。

### 1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的差别将患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。其中, 对照组有男 21 例, 女 19 例; 年龄 61~70 岁, 平均 (65.77±3.41) 岁; COPD 病程 4~11 年, 平均病程 (4.31±0.37) 年。治疗组中有男 20 例, 女 20 例; 年龄 60~70 岁, 平均年龄 (65.74±3.38) 岁; COPD 病程 3~12 年, 平均病程 (4.26±0.35) 年。两组患者一般临床资料间比较差别没有统计学意义, 具有可比性。

患者入院后均给予吸氧、生命体征监测、抗感染、营养支持、止咳化痰、支气管扩张剂以及纠正水电解质及酸碱平衡紊乱等常规处置。对照组给予硫酸特布他林雾化液 5 mg 联合吸入用布地奈德混悬液 1 mg 与生理盐水 10 mL 混合后进行雾化吸入, 20 min/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服莲花清瘟胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[6]</sup>

临床控制: 治疗后主要临床症状及体征完全或基本消失, 客观指标恢复正常, 病情积分减少  $\geq 90\%$ ; 显效: 治疗后患者主要临床症状及体征较前明显好转, 客观指标恢复正常,  $70\% \leq$  病情积分减少  $< 90\%$ ; 有效: 治疗后患者主要临床症状及体征较前有所好转, 客观指标有所改善,  $30\% \leq$  病情积分减少  $< 70\%$ ; 无效: 治疗后患者的相关临床症状和体征均没有改善甚至加重, 病情积分减少  $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

(1) 对两组患者喘息、咳嗽、哮鸣音等临床症状改善时间进行比较；(2) 采用 HI-101 肺功能检测仪测定两组患者治疗前后一秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量 (FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC 变化情况；(3) 采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8 水平；(4) 采用 GEM3000 血气分析仪测定两组患者治疗前后 pH 值、血氧分压 (pO<sub>2</sub>) 以及动脉血二氧化碳分压 (pCO<sub>2</sub>) 变化；(5) 对两组患者治疗前后病情积分进行比较<sup>[6]</sup>：痰色、质：无痰为 0 分，咳少量白黏痰为 2 分，咳中等量白黏或黄稠痰为 3 分，咳大量白黏或黄稠痰为 4 分；咳嗽：无明显咳嗽为 0 分，轻微咳嗽为 2 分，咳嗽较明显为 3 分，咳嗽十分明显为 4 分；气喘：无明显气喘者为 0 分，轻微气喘者为 1 分，气喘明显者为 3 分；肺部啰音：无明显啰音为 0 分，可闻及散在干湿啰音为 1 分，满布湿啰音为 2 分。

### 1.6 不良反应

对两组患者在治疗过程中可能出现的皮疹、头晕、头痛、恶心呕吐、腹泻等不良反应情况进行比较分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，两组患者治疗前后病情积分、动脉血气指标、肺功能指标、血清学指标以及临床症状改善时间均采用  $\bar{x} \pm s$  表示，并采用 *t* 检验；总有效率比较

采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床控制 3 例，显效 21 例，有效 8 例，总有效率为 80.0%；治疗组临床控制 6 例，显效 25 例，有效 7 例，总有效率为 95.0%，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 两组临床症状改善时间比较

治疗后，治疗组患者喘息缓解时间、咳嗽消失时间、哮鸣音消失时间均显著短于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组观察指标比较

治疗后，两组患者病情积分、pCO<sub>2</sub>、IL-6、IL-8、TNF-α 均显著降低，pH 值、pO<sub>2</sub>、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均显著升高，同组治疗前后差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中没有发生皮疹、头晕、头痛、恶心呕吐、腹泻等药物相关不良反应情况。

## 3 讨论

COPD 为呼吸内科一种常见的疾病，多见于老年人，以持续存在气流受限伴有慢性炎症反应的增加为主要特征，其发病率及病死率均较高<sup>[1]</sup>。而机体抵抗力降低、感染及气候的改变都可能导致患者症状突然加重，导致 AECOPD 发生，并可导致各种严重并发症发生，对患者的生命安全具有严重危

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	3	21	8	8	80.0
治疗	40	6	25	7	2	95.0*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on clinical symptoms and signs ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	喘息缓解时间/d	咳嗽消失时间/d	哮鸣音消失时间/d
对照	40	4.93 ± 0.36	6.34 ± 0.65	8.23 ± 0.72
治疗	40	3.23 ± 0.25*	4.12 ± 0.5*	5.18 ± 0.64*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表3 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 3 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	病情积分/分	pH 值	pO <sub>2</sub> /mmHg	pCO <sub>2</sub> /mmHg	FEV <sub>1</sub> /L
对照	治疗前	19.78±5.57	7.22±0.04	48.46±5.26	69.71±4.85	1.38±0.25
	治疗后	8.84±2.32*	7.35±0.05*	75.27±7.46*	53.25±3.47*	1.62±0.43*
治疗	治疗前	19.76±5.52	7.23±0.03	48.43±5.23	69.63±4.83	1.37±0.23
	治疗后	5.52±2.23*▲	7.44±0.04*▲	86.64±7.23*▲	41.76±3.42*▲	1.92±0.48*▲

  

组别	观察时间	FVC/L	FEV <sub>1</sub> /FVC/%	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-8/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF-α/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	1.71±0.33	57.67±5.43	151.89±25.62	425.71±52.84	1.78±0.24
	治疗后	1.99±0.48*	63.28±5.47*	108.83±11.32*	377.25±16.14*	0.91±0.15*
治疗	治疗前	1.68±0.36	57.64±5.36	151.87±25.54	425.68±52.82	1.75±0.26
	治疗后	2.37±0.44*▲	74.36±5.36*▲	95.15±10.25*▲	341.35±16.25*▲	0.64±0.12*▲

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

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

害。因此,寻找安全有效的治疗措施极为重要的。

布地奈德为唯一可以雾化吸入的糖皮质激素,亲脂性和水溶性高,在肺内保留时间较长,可以同细胞内的糖皮质激素受体结合,形成复合物,发挥抑制细胞因子形成的作用,进而使气道高反应性降低,促进损伤的气道上皮修复和再生,并可促进黏液纤毛运动,减轻气道水肿,利于呼吸道的通畅<sup>[2]</sup>。特布他林为选择性β<sub>2</sub>-肾上腺素受体激动剂,可松弛支气管平滑肌,具有抑制炎症介质释放、降低血管通透性、减轻气道黏膜水肿的作用,进而改善患者的呼吸功能<sup>[3]</sup>。在中医 COPD 属于“咳嗽”、“哮证”、“喘证”、“痰饮”、“肺热病”、“肺胀”等范畴,多数是因久病所致肺虚、痰瘀内阻于体内,又感外邪而使病情发作或加重<sup>[7]</sup>。莲花清瘟胶囊是由连翘、板蓝根、炒杏仁、金银花、石膏、炙麻黄等中药经现代工艺制程的中药合剂,有止咳平喘、宣肺泄热、清瘟解毒的功效<sup>[4]</sup>。

炎症反应在 AECOPD 的发生与发展中有着重要作用。IL-6 由 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞及 II 型肺泡上皮细胞产生,可促进中性粒细胞在炎症部位聚集,延缓中性粒细胞的凋亡,释放大量弹性蛋白酶及氧自由基,造成肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞结构破坏,导致毛细血管通透性增高,引起严重的肺间质水肿<sup>[8]</sup>。IL-8 是由 Th1 细胞分泌的细胞因子,具有促进炎症细胞趋化,促进与炎症介质有关的免疫应答,能够促进活性产物释放,致使机体发生局部炎症反应<sup>[9]</sup>。TNF-α 是由单核巨噬细胞分泌产生的促炎症因子,可促进炎症细胞聚集和活化,可加重气道炎症反应<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,

两组患者治疗后,血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平均显著降低,但治疗组降低的更加明显。说明莲花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德可明显降低机体炎症反应。此外,治疗组与对照组治疗的总有效率分别为 95.0%、80.0%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。治疗后两组病情积分都显著低于同组治疗前,不过治疗组下降的更显著 (P<0.05)。治疗后,治疗组患者喘息缓解时间、咳嗽消失时间及哮鸣音消失时间均显著短于对照组。治疗后,两组患者 pH、pO<sub>2</sub>、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均显著升高,pCO<sub>2</sub> 显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义 (P<0.05),且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。这些结果说明莲花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗 AECOPD 效果确切。

综上所述,莲花清瘟胶囊联合特布他林和布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期具有较好的临床疗效,可明显改善患者的临床症状和肺功能,并可降低机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] De Serres G, Lampron N, La Forge J, et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *J Clin Virol*, 2009, 46(2): 129-133.

[2] Szeffler S J, Lyzell E, Fitzpatrick S, et al. Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population: worldwide experience [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*,

- 2004, 93(1): 83-90.
- [3] 陆晓和. 博利康尼 [J]. 金陵医院院刊, 1990, 2(1): 85-86.
- [4] 董 樑, 夏敬文, 龚 益, 等. 连花清瘟胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效和作用机制 [J]. 中成药, 2014, 36(5): 926-929.
- [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(2007年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 46(1): 8-17.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-167.
- [7] 李建生, 余学庆, 王明航, 等. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病研究的策略与实践 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1607-1614.
- [8] 陆晶晶, 郑永华, 尹 琦, 等. 白介素 6、白介素 17 与慢性阻塞性肺疾病相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(7): 940-941.
- [9] Baggiolini M, Walz A, Kunkel S L. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84(4): 1045-1049.
- [10] Mukhopadhyay S, Hoidal J R, Mukherjee T K. Role of TNF $\alpha$  in pulmonary pathophysiology [J]. *Respirat Res*, 2006, 7(8): 125-126.