

百令胶囊联合注射用细辛脑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察

胡大清¹, 罗秋红^{2*}

1. 泸州市人民医院 药剂科, 四川 泸州 646000

2. 四川大学华西医院 华西康复医学中心, 四川 成都 611700

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合注射用细辛脑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床效果。**方法** 选择泸州市人民医院2016年4月—2017年5月接收的AECOPD患者116例,随机分为对照组(58例)和治疗组(58例)。对照组静脉滴注注射用细辛脑,24 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者呼吸困难评分(MMRC)、辅助呼吸肌动用评分、血气分析和肺功能。**结果** 治疗后,对照组患者临床有效率为82.76%,显著低于治疗组的94.83%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者MMRC评分和辅助呼吸肌动用评分均显著低于治疗前($P < 0.05$);且治疗组上述评分比对照组降低的更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者动脉血氧分压(pO_2)、血氧饱和度(SaO_2)均显著高于治疗前,动脉血二氧化碳分压(pCO_2)显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血气分析指标改善更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)、FEV1占预计值百分比(FEV1%pred)、FEV1/FVC均显著高于治疗前($P < 0.05$);且治疗组患者肺功能显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合注射用细辛脑治疗AECOPD疗效显著,可明显改善血气分析和肺功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊;注射用细辛脑;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;呼吸困难评分;血氧饱和度;第1秒用力呼气量

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0513-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.014

Clinical observation of Bailing Capsules combined with Asarone for injection in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

HU Da-qing¹, LUO Qiu-hong²

1. Department of Pharmacy, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

2. West China Rehabilitation Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 611700, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of Bailing Capsules combined with Asarone for injection in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients (116 cases) with AECOPD in Luzhou People's Hospital from April 2016 to May 2017 were randomly divided into control (58 cases) and treatment (58 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Asarone for injection, 24 mg added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Bailing Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MMRC scores, the activity of accessory respiratory muscles scores, blood gas analysis and pulmonary function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 82.76%, which was significantly lower than 94.83% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMRC scores and the activity of accessory respiratory muscles scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pO_2 and SaO_2 in two groups were significantly increased, but pCO_2 was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the blood gas indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FVC, FEV1, FEV1%pred

收稿日期: 2017-09-15

作者简介: 胡大清(1975—), 本科, 主管药师, 主要从事医院药学工作。Tel: 15386572327 E-mail: hudaqingsxl@163.com

*通信作者 罗秋红(1988—), 本科, 研究方向为康复医学。Tel: 18980862612

and FEV1/FVC in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the pulmonary function in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with Asarone for injection has significant effect in treatment of AECOPD, and can significantly improve blood gas analysis and lung function, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Asarone for injection; acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease; MMRC; SaO₂; FEV1

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种常见的慢性气道炎症性疾病, 以气流受限进行性发展和不完全可逆为主要特征, 其可在感染等多种诱因下出现急性加重, 引起病情进展。COPD 急性加重期 (AECOPD) 是由气道黏液大量分泌所致, 急性加重期发生后可使气道阻塞、呼吸道症状加剧、肺功能显著下降, 大量细菌可于气道内繁殖, 因此, 急性加重期是造成患者死亡的主要时期^[1]。目前仍以对症治疗为主, 但总体疗效欠佳, 而中医药在该病的治疗中有着独特优势^[2]。百令胶囊入肺、肾经, 具有补益肺肾、止咳化痰的功效。细辛脑提取自石菖蒲, 具有解痉平喘、祛痰止咳、抗菌消炎等功效。这两种中药制剂在各类呼吸系统疾病中均发挥重要作用, 并被临床广泛使用^[3-4]。本研究探讨了 AECOPD 患者在常规治疗基础上联合百令胶囊与注射用细辛脑的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取泸州市人民医院 2016 年 4 月—2017 年 5 月收治的 116 例 AECOPD 患者为研究对象, 所有患者均符合 2013 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊断指南》^[5]中关于 AECOPD 的诊断标准, 其中男 74 例, 女 42 例, 年龄 55~88 岁, 平均年龄 (73.1±7.6) 岁, 病程 2~19 年, 平均病程 (7.1±4.2) 年。该研究获泸州市人民医院伦理委员会批准。

1.2 入选和排除标准

入选标准: (1) 符合 AECOPD 诊断标准, 且急性加重时间 < 7 d; (2) 年龄 55~90 岁; (3) 签订知情同意书;

排除标准: (1) 患者并发呼吸衰竭、预计生存期 < 1 年; (2) 患者伴咯血、活动性肺结核; (3) 合并严重心肝肾功能障碍; (4) 合并严重心脑血管疾病、血液系统及免疫系统疾病; (5) 合并哮喘、胸腔积液、气胸、肺脓肿、职业性肺病等; (6) 既往肺部手术史; (7) 精神障碍、智力异常; (8) 酒精或药物滥用史; (9) 对试验药物过敏, 或患者为过敏体质。

1.3 药物

注射用细辛脑由山西振东泰盛制药有限公司生产, 规格 8 mg/支, 产品批号 160217; 百令胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产, 规格 0.2 g/粒, 产品批号 160315。

1.4 分组及治疗方法

随机将 116 例患者分为对照组 (58 例) 和治疗组 (58 例), 其中对照组男 38 例, 女 20 例, 年龄 57~88 岁, 平均年龄 (73.4±6.2) 岁, 病程 2~18 年, 平均病程 (6.9±3.8) 年。治疗组男 36 例, 女 22 例, 年龄 55~87 岁, 平均年龄 (72.8±6.7) 岁, 病程 3~19 年, 平均病程 (7.3±3.4) 年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给予常规西医治疗, 包括控制性氧疗, 根据痰培养与药敏试验结果选择抗菌药物, 以及使用支气管扩张剂与激素, 使用祛痰药, 无创通气, 纠正水电解质紊乱等。对照组静脉滴注注射用细辛脑, 24 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 14 d。

1.5 疗效评定标准^[6]

显效: 咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状消失, 肺部哮鸣音及湿啰音消失, 可正常生活; 有效: 咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状有所改善, 肺部哮鸣音及湿啰音有所减轻, 生活基本可自理; 无效: 未达上述标准, 或症状体征加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 呼吸困难评分 (MMRC)^[7] 患者非剧烈运动情况下无呼吸困难计 0 分; 上坡时或平地急走时有气短计 1 分; 因气短平地步行速度慢于同龄人, 或以正常步行速度行走时需停下来喘气计 2 分; 平地行走 100 m 或行走数分钟即出现气促计 3 分; 气促明显, 穿衣及脱衣也存在气促, 无法离开房屋计 4 分。

1.6.2 辅助呼吸肌动用评分^[8] 颈部肌肉紧张及活动不明显计 0 分; 颈部肌肉紧张, 但无明显肌肉活

动计1分；颈部肌肉轻度收缩计2分；明显的颈部肌肉周期性收缩，锁骨上窝、肋间尚未出现内陷计3分；强烈的颈部肌肉周期性收缩，同时有锁骨上窝、肋间内陷计4分；强烈的颈部肌肉周期性收缩，同时有腹部矛盾运动计5分。

1.6.3 血气分析 采集患者的桡动脉血，采用血气分析仪测定动脉血氧分压 (pO_2)、二氧化碳分压 (pCO_2)、血氧饱和度 (SaO_2)。

1.6.4 肺功能 采用肺功能检测仪测定相关肺功能指标，包括用力肺活量 (FVC)、第1秒用力呼气量 (FEV1)，计算 FEV1 占预计值百分比 (FEV1%pred)、EFV1 与 FVC 比值。

1.7 不良反应

比较两组患者治疗期间药物相关不良反应的发生情况，如咽部异物感、恶心、口干、头昏、胃不适、便秘等。

1.8 统计学分析

采取 SPSS 20.0 软件对数据做处理，其中计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效27例，有效21例，无效10例，有效率为82.76%；治疗组患者显效43例，有效12例，无效3例，有效率为94.83%，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 MMRC 评分和辅助呼吸肌动用评分比较

治疗后，两组患者 MMRC 评分和辅助呼吸肌动用评分均显著低于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组 MMRC 评分和辅助呼吸肌动用评分比对照组降低的更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组血气分析比较

治疗后，两组患者 pO_2 、 SaO_2 均显著高于治疗前， pCO_2 显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且与对照组相比，治疗后治疗组血气分析改善更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 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	58	27	21	10	82.76
治疗	58	43	12	3	94.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 MMRC 评分和辅助呼吸肌动用评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MMRC scores and accessory respiratory muscles activity scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMRC 评分		辅助呼吸肌动用评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	2.92 ± 0.41	1.75 ± 0.43*	2.52 ± 0.37	0.56 ± 0.26*
治疗	58	2.95 ± 0.38	1.42 ± 0.27*▲	2.56 ± 0.32	0.35 ± 0.22*▲

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3 两组血气分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood gas analysis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	pO_2 /mmHg		pCO_2 /mmHg		SaO_2 /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	57.04 ± 6.73	68.35 ± 7.20*	69.37 ± 6.04	56.72 ± 4.72*	66.23 ± 5.83	88.35 ± 4.12*
治疗	58	56.22 ± 5.24	79.24 ± 6.86*▲	70.24 ± 6.28	48.56 ± 5.83*▲	65.56 ± 5.24	95.63 ± 3.97*▲

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 两组肺功能比较

治疗后, 两组患者 FVC、FEV1、FEV1%pred、FEV1/FVC 均显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者肺功能显著高于对照组, 两组比较差异具有统

计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生咽部异物感、口干、恶心、头昏、胃不适或便秘等不良反应, 但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FVC/L	FEV1/L	FEV1%pred	FEV1/FVC
对照	58	治疗前	1.92±0.42	1.18±0.29	53.84±3.98	56.12±4.22
		治疗后	2.35±0.38*	1.54±0.38*	65.35±7.12*	64.67±4.92*
治疗	58	治疗前	1.86±0.38	1.14±0.32	53.27±4.20	56.46±4.06
		治疗后	2.66±0.45*▲	1.72±0.33*▲	72.92±6.47*▲	71.23±5.48*▲

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	咽部异物感/例	口干/例	恶心/例	头昏/例	胃不适/例	便秘/例	发生率/%
对照	58	0	3	0	1	1	1	10.34
治疗	58	2	2	1	0	0	0	8.62

3 讨论

COPD 属于呼吸系统常见病, 气道持续、非特异性炎症是其主要病理特征, 患者的肺功能呈进行性下降, 低氧血症、二氧化碳潴留逐渐加重, 最终可致呼吸衰竭, 乃至死亡。由于受到环境污染、吸烟、人口老龄化等因素的影响, 近年来 COPD 的发病率逐年递升, 目前该病已成为严重的社会公共卫生问题之一^[9]。AECOPD 是在各种诱因下导致病情急性发作, 是造成严重气道阻塞、肺功能降低、生活质量下降的重要原因, 急性发作期如不能及时给予有效的治疗, 可导致较高的病死率。目前对于 AECOPD 主要以抗感染、抗炎、平喘、祛痰等治疗为主, 尽管常规西医治疗能在一定程度上缓解急性发作症状, 但很难控制病情进展, 且长时间给予西医治疗易产生明显的副作用, 影响患者的耐受性与治疗的依从性^[10]。近年来, 随着临床对中医药的重视, 中药制剂开始被越来越多地应用到 AECOPD 的治疗中, 且大量研究证实, 与单纯使用西医治疗相比, 联合给予中医药治疗能迅速缓解呼吸道症状, 促进患者肺功能和免疫功能的改善, 从而改善患者预后。

细辛脑是从石菖蒲中提取的有效成分, 味苦,

性辛温, 具有抗菌消炎、解痉平喘、止咳祛痰、抗惊厥等功效, 目前被广泛应用于各类呼吸系统疾病的治疗^[11]。研究显示, 细辛脑注射液能杀灭细菌, 抑制细菌繁殖, 抗菌消炎作用明显, 且抗菌谱广, 可杀灭包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎球菌等在内的多种细菌, 可通过增强纤毛运动, 使纤毛-黏液间的黏附减少, 降低痰液黏稠度, 从而加快痰液排出, 还可有效抑制咳嗽中枢, 增加大脑皮质电刺激阈, 进而起到良好的镇咳作用, 其同时具有平喘作用, 能对抗 5-羟色胺、乙酰胆碱、组胺等引发的气道平滑肌收缩, 促使支气管平滑肌松弛, 缓解支气管痉挛, 解除呼吸道阻塞, 减轻喘憋症状^[12]。研究还表明, 细辛脑注射液在与抗生素共同使用时可起到协同作用, 有效缩短抗生素使用时间^[13]。百令胶囊的主要组分为冬虫夏草, 入肺、肾经, 《本草备要》中记载, “冬虫夏草, 甘平, 保肺益肾, 止血化痰, 已劳嗽”, 具有补益肺肾、填精益髓、止咳化痰的功效, 对于肺肾亏虚导致的气喘、咳嗽等疗效显著。研究显示, 百令胶囊中含有多种活性成分, 如虫草多糖、虫草素等, 能激活巨噬细胞, 提高机体免疫力, 并能抑制炎性递质释放, 可起到有效的舒张支气管平滑肌、止咳祛痰的功效, 对于缓解

COPD 气道炎症及阻塞具有良好的促进作用^[14]。杜强等^[15]研究显示,百令胶囊能通过升高 COPD 患者诱导痰巨噬细胞比例,抑制中性粒细胞比例,从而发挥有效的抗炎作用,并能通过降低血清丙二醛(MDA)水平,上调总抗氧化能力(TAOC)与超氧化物歧化酶(SOD)水平,从而起到显著的抗氧化作用,在采用百令胶囊治疗后,患者的肺功能对于支气管扩张剂的反应性显著好转,表明百令胶囊改善肺功能可能和缓解气道氧化应激有关。

本研究结果显示,在常规治疗基础上联合使用百令胶囊与细辛脑注射液后,临床总有效率达94.83%,与对照组相比显著提高。表明在细辛脑注射液治疗基础上联合给予百令胶囊能显著提高临床治疗效果,促进临床症状及体征的缓解。本研究通过对比两组患者治疗前后的 MMRC 评分和辅助呼吸肌动用评分得出,两组治疗后这两项评分均有明显降低,其中以治疗组降低更显著。即在细辛脑注射液治疗基础上联合百令胶囊能进一步促进呼吸困难症状的缓解,减轻呼吸肌做功。此外,本研究通过检测治疗前后两组患者的血气分析与肺功能指标得出,治疗组在改善血气分析与肺功能指标方面效果更为明显。该结果表明,百令胶囊联合注射用细辛脑相对于单用注射用细辛脑能显著改善 AECOPD 患者的血气分析,从而有利于纠正低氧血症,改善肺部氧合,促使肺通气换气功能的改善,从而改善肺功能指标。两组均有较轻微不良反应发生,但不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示联合用药方案较为安全。

综上所述,在注射用细辛脑治疗基础上联合百令胶囊能进一步促进 AECOPD 患者呼吸困难、肺部湿罗音等症状体征的缓解,并能显著改善患者的血气分析和肺功能,具有较高的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 汪江,杨亚东,余秋芳,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床特征及相关因素分析[J].河北医药,2017,39(2):264-265.
- [2] 钟云青,许光兰,翁惠.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热蕴肺证的研究概况[J].陕西中医,2017,38(3):406-408.
- [3] 董芳,白相斌,郝雅芳.百令胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗支气管哮喘疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(9):930-932,944.
- [4] 叶青,邝军,朱建勇.细辛脑注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原、C-反应蛋白及血气的影响[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2015,8(2):64-66.
- [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] 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] Bestall J C, Paul E A, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 1999, 54(7): 581-586.
- [8] Patrick W, Webster K, Ludwig L, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(3): 1005-1011.
- [9] 张小娥,张彩莲.慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(6):472-476.
- [10] 古曦,刘艳秋,皮婷.抗菌药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的应用效果及研究进展[J].陕西医学杂志,2016,45(12):1688-1689.
- [11] 刘砚韬,张伶俐,黄亮,等.细辛脑注射液治疗儿童呼吸系统疾病的有效性及安全性的系统评价[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2015,11(6):689-697.
- [12] 叶林虎,王宇奇,陶晨,等. α -细辛脑注射剂的研究进展与临床应用[J].中国比较医学杂志,2017,27(3):87-92.
- [13] 孙非,刘磊,赵婷,等.细辛脑注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2008,7(4):100-101.
- [14] 张娜,张雯萍,郝福庆.百令胶囊联合比阿培南治疗肺气肿的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(5):821-825.
- [15] 杜强,崔进,蔡健康,等.百令胶囊对中重度慢性阻塞性肺病患者肺功能、气道炎症以及氧化应激的影响[J].南京医科大学学报:自然科学版,2015,35(1):58-61.