

## 川贝枇杷胶囊联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

刘振坤<sup>1</sup>, 乔明涛<sup>2</sup>, 安瑞肖<sup>3</sup>, 方彬<sup>1</sup>, 王美玲<sup>1</sup>, 宫铁锋<sup>1</sup>, 胡云朋<sup>1</sup>, 何盼<sup>1</sup>, 王国芳<sup>4\*</sup>

1. 涿州市医院 呼吸内科, 河北 保定 072750

2. 涿州市医院 急诊科, 河北 保定 072750

3. 涿州市医院 内分泌科, 河北 保定 072750

4. 延安大学附属医院 呼吸与危重医学科, 陕西 延安 716000

**摘要:** **目的** 研究川贝枇杷胶囊联合噻托溴铵粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 5 月—2019 年 5 月涿州市医院收治的 100 例慢性阻塞性肺病急性加重期患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者给予噻托溴铵粉吸入剂, 1 粒/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服川贝枇杷胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者持续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状缓解时间、肺功能指标、血气指标、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 84.00%、96.00%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者喘息、哮鸣音、咳嗽消失时间明显短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者第一秒用力呼气容积 ( $FEV_1$ )、最大呼气流速 (PEF) 和  $FEV_1$ /用力肺活量 (FVC) 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者肺功能指标水平明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者二氧化碳分压 ( $pCO_2$ ) 水平显著降低, 氧分压 ( $pO_2$ ) 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者血气指标水平明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 川贝枇杷胶囊联合噻托溴铵粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期具有较好的治疗效果, 能改善患者肺功能和血气指标, 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:** 川贝枇杷胶囊; 噻托溴铵粉吸入剂; 慢性阻塞性肺病急性加重期; 临床症状; 肺功能; 血气指标; 炎症因子

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-2980-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.020

## Clinical study on Chuanbei Pipa Capsules combined with tiotropium bromide in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LIU Zhen-kun<sup>1</sup>, QIAO Ming-tao<sup>2</sup>, AN Rui-xiao<sup>3</sup>, FANG Bin<sup>1</sup>, WANG Mei-ling<sup>1</sup>, GONG Tie-feng<sup>1</sup>, HU Yun-peng<sup>1</sup>, HE Pan<sup>1</sup>, WANG Guo-fang<sup>4</sup>

1. Department of Respiratory, Zhuozhou City Hospital, Baoding 072750, China

2. Department of Emergency, Zhuozhou City Hospital, Baoding 072750, China

3. Department of Endocrinology, Zhuozhou City Hospital, Baoding 072750, China

4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yanan University Affiliated Hospital, Yanan 716000, China

**Abstract: Objective** To study the efficacy of Chuanbei Pipa Capsules combined with Tiotropium Bromide Powder for inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (100 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Zhuozhou City Hospital from May 2016 to May 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given Tiotropium Bromide Powder for inhalation, 1 grain/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Chuanbei Pipa Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies

收稿日期: 2019-06-06

作者简介: 刘振坤, 男, 河北保定人, 副主任医师, 本科, 研究方向为呼吸内科。E-mail: lliuzzk@163.com

\*通信作者 王国芳 (1979—), 女, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向为肺癌、慢性气道疾病。E-mail: 610042682@qq.com

were evaluated, and clinical symptom remission time, pulmonary function indexes, blood gas indexes, and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.00% and 96.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the disappearance time of wheeze, wheeze and cough in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, FEV<sub>1</sub>, PEF, and FEV<sub>1</sub>/FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of pCO<sub>2</sub> in two groups were significantly decreased, but the levels of pO<sub>2</sub> in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant 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, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Chuanbei Pipa Capsules combined with Tiotropium Bromide Powder for inhalation has clinical curative effect in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, can improve the pulmonary function and blood gas index of patients, and reduce the serum level of inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Chuanbei Pipa Capsules; Tiotropium Bromide Powder for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; clinical symptom; pulmonary function; blood gas index; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病主要是由于患者长期呼吸功能受到损伤,肺泡处于低通气状态,发生持续性气流受限状态<sup>[1]</sup>。当患者受到气候、感染、机体抵抗力降低时,会导致患者症状出现突然加重,从而发生慢性阻塞性肺疾病急性加重期<sup>[2]</sup>。临床上常给予氧疗、支气管扩张剂、抗生素预防感染、糖皮质激素等手段进行治疗。噻托溴铵是一种抗胆碱药,能够通过抑制支气管黏液的分泌,从而使迷走神经张力降低,使气道构型恢复正常,缓解气流受限,提高肺泡有效通气量,显著改善肺功能<sup>[3-4]</sup>。川贝枇杷胶囊是由枇杷叶、桔梗等组成,具有化痰止咳、清热宣肺的功效<sup>[5]</sup>。因此,本研究选取涿州市医院收治的100例慢性阻塞性肺病急性加重期患者为研究对象,探讨川贝枇杷胶囊联合噻托溴铵粉吸入剂的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取2016年5月—2019年5月涿州市医院收治的100例慢性阻塞性肺病急性加重期患者为研究对象。其中男53例,女47例;年龄为48~76岁,平均年龄为(58.94±5.67)岁,慢性阻塞性肺疾病病程为3~9年,平均病程为(5.16±1.63)年。

纳入标准:患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中关于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断标准<sup>[6]</sup>,主要表现包括咯痰、咳嗽、呼吸困难、喘息,持续性气流受限,第一秒用力呼气容

(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)<70%。

排除标准:合并哮喘、肿瘤、支气管炎等疾病;患者需要进行机械通气;患者近1个月内接受过激素等药物治疗;患者对本研究所用药物过敏;合并严重肝肾功能不全、神经疾病者。

### 1.2 药物

噻托溴铵粉吸入剂由德国勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格18 μg/粒,产品批号160123、171018;川贝枇杷胶囊由江西南昌济生制药有限责任公司生产,规格0.2 g/粒,产品批号151212、170123。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组男27例,女23例;年龄为48~76岁,平均年龄为(58.98±5.71)岁;慢性阻塞性肺疾病病程为3~9年,平均病程为(5.20±1.67)年。治疗组男26例,女24例;年龄为48~76岁,平均年龄为(58.90±5.63)岁;慢性阻塞性肺疾病病程为3~9年,平均病程为(5.12±1.59)年。两组患者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义,具有临床可比性。

两组患者均给予支气管舒张剂、镇咳祛痰类药物等基础治疗。对照组患者给予噻托溴铵粉吸入剂,1粒/次,1次/d;治疗组患者在对照组治疗的基础上口服川贝枇杷胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者持续治疗14 d。

## 1.4 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>

治愈：咳嗽、咳痰、呼吸困难等均消失；肺功能检查示 FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70%，而 FEV<sub>1</sub> ≥ 80% 预计值；X 线胸片检查肺部感染性病变吸收消失。好转：咳嗽、咳痰、呼吸困难等消失；肺功能检查示 FEV<sub>1</sub>/FVC，而 FEV<sub>1</sub> 占预计值较前改善；X 线胸片检查肺部感染性病变部分。无效：未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状缓解时间** 观察两组患者哮鸣音、喘息、咳嗽等症状消失时间。

**1.5.2 血气指标** 患者治疗前后使用血气分析仪测定动脉血二氧化碳分压 (pCO<sub>2</sub>) 和氧分压 (pO<sub>2</sub>)。

**1.5.3 肺功能指标** 患者治疗前后使用肺功能仪测定 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、最大呼气流速 (PEF)。

**1.5.4 血清炎性因子水平** 采用酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。

## 1.6 不良反应观察

观察两组患者的不良反应发生情况。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用  $\chi^2$  检验，计量资料比较选用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者治愈 17 例，好转 25 例，无效 8 例，总有效率为 84.00%；治疗组患者治愈 20 例，好转 28 例，无效 2 例，总有效率为 96.00%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后，治疗组患者喘息、哮鸣音、咳嗽消失时间明显短于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组肺功能指标比较

治疗后，两组患者 FEV<sub>1</sub>、PEF 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；并且治疗组患者肺功能指标均明显高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	17	25	8	84.00
治疗	50	20	28	2	96.00*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on clinical symptom remission time between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	喘息消失时间/d	哮鸣音消失时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	50	4.13 ± 0.63	8.92 ± 1.12	6.89 ± 0.73
治疗	50	3.12 ± 0.46*	6.87 ± 0.87*	5.27 ± 0.65*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

Table 3 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 50$ )

组别	FEV <sub>1</sub> /L		PEF/(L min <sup>-1</sup> )		FEV <sub>1</sub> /FVC/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.49 ± 0.26	2.38 ± 0.39*	56.85 ± 8.57	73.49 ± 10.75*	48.76 ± 6.54	61.79 ± 8.15*
治疗	1.48 ± 0.24	2.75 ± 0.53* <sup>▲</sup>	56.74 ± 8.47	81.95 ± 12.87* <sup>▲</sup>	48.81 ± 6.61	67.23 ± 9.39* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组血气指标比较

治疗后，两组患者  $p\text{CO}_2$  水平显著降低， $p\text{O}_2$  水平显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；并且治疗组患者血气指标水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

### 2.5 两组血清炎症因子水平比较

治疗后，两组患者 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；并且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 5。

表 4 两组血气指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on blood gas indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	$p\text{CO}_2/(\mu\text{mol L}^{-1})$		$p\text{O}_2/(\text{mmol L}^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	67.89 ± 9.54	58.59 ± 7.68*	54.69 ± 6.49	75.76 ± 8.58*
治疗	50	67.85 ± 9.62	51.65 ± 7.23*▲	54.73 ± 6.56	81.43 ± 9.85*▲

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 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 5 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	CRP/(mg L <sup>-1</sup> )		TNF- $\alpha$ /(pg L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	21.65 ± 3.15	14.97 ± 2.26*	96.57 ± 10.63	62.59 ± 7.69*	153.65 ± 29.84	123.85 ± 21.39*
治疗	21.73 ± 3.23	11.38 ± 1.94*▲	96.63 ± 10.75	53.47 ± 6.42*▲	153.71 ± 29.79	105.35 ± 18.74*▲

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

### 2.6 两组不良反应比较

在治疗过程中，对照组发生头晕、头痛 2 例，视物模糊 1 例，不良反应发生率为 6.00%；治疗组发生头晕、头痛 1 例，视物模糊 1 例，味觉异常 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 8.00%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病急性加重期会出现大量脓痰、剧烈咳嗽、气促加重等症状，使呼吸困难加重，严重者甚至威胁患者生命安全<sup>[8]</sup>。临床上对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗目标是通过氧疗、药物治疗等手段迅速缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关症状，从而缓解疾病的进展<sup>[9]</sup>。

噻托溴铵能够通过抑制支气管平滑肌 M3 受体，从而起到扩张支气管的作用，而且能够降低交感神经兴奋性，显著改善平滑肌的长期疲劳状态，起到缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺通气状态<sup>[10-11]</sup>。川贝枇杷胶囊是由枇杷叶、桔梗、川贝母等组成，具有化痰止咳、清热宣肺的功效，并且能够改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者咳嗽、

咳嗽等症状，使  $p\text{O}_2$  水平提高<sup>[5]</sup>。本研究中，治疗后，治疗组临床疗效较好 ( $P < 0.05$ )；治疗组患者喘息、哮鸣音、咳嗽消失时间短于对照组 ( $P < 0.05$ )；两组患者 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ )，且治疗组肺功能指标升高较多 ( $P < 0.05$ )；两组  $p\text{O}_2$  水平均显著升高，而  $p\text{CO}_2$  水平均显著降低 ( $P < 0.05$ )；且治疗组血气指标改善程度较大 ( $P < 0.05$ )。

IL-6 具有多种生物活性，可诱导 B 细胞分化产生免疫球蛋白，促进 T 细胞增殖生长，介导内皮功能损伤等；IL-6 能促进中性粒细胞的氧化反应，延缓中性粒细胞的凋亡，使慢性炎症持续存在，进一步导致慢阻肺的发生及发展<sup>[12]</sup>。CRP 是机体急性时相蛋白，当机体发生炎症或组织损伤时，其表达水平明显升高，且不受激素、免疫抑制剂等药物影响，是判定机体炎症状态的敏感指标<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种促炎症因子，由单核巨噬细胞分泌，能够促进炎症细胞活化和聚集，能够使气道炎症反应加重，能增加 IL-8 水平，而 IL-8 水平升高后能激活、趋化中性粒细胞释放大量蛋白水解酶，释放活性氧自由基、

脂类介质等,加重肺损伤、肺气肿的进展;CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期气道炎症的发生发展、气流阻塞和呼吸衰竭中起着重要作用,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著升高,在病情缓解后则逐步下降,通过测定 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平能够判定慢性阻塞性肺疾病急性加重期的严重程度有关<sup>[14]</sup>。本研究中,治疗后两组患者 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著降低 ( $P<0.05$ );且治疗组血清炎症因子水平降低较多 ( $P<0.05$ )。

综上所述,川贝枇杷胶囊联合噻托溴铵粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期具有较好的治疗效果,能改善患者肺功能和血气指标,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] 陈丽峰,宫建,顾敏华,等.浦东地区慢性阻塞性肺疾病急性加重患者药物流行病学调查[J].中国公共卫生,2018,34(5):771-773.
- [2] 张珍祥.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的定义及治疗[J].内科急危重症杂志,2009,15(5):226-229.
- [3] 黄爱霞.茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J].现代药物与临床,2014,29(6):623-626.
- [4] 李晓珍.硫酸镁持续泵入联合噻托溴铵沙美特罗替卡松雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值[J].中国药物与临床,2016,16(2):228-230.
- [5] 周友武.川贝枇杷胶囊治疗慢性支气管炎急性发作 80 例[J].江西中医药大学学报,2014,26(5):49-51.
- [6] 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[J].中华内科杂志,2002,41(9):640-646.
- [7] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:129-130.
- [8] 梁新梅.慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌研究进展[J].医学综述,2014,20(13):2389-2391.
- [9] 于晓敏,张洪,孟凡琳,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中西医研究进展[J].中国中医急症,2012,21(11):1814-1816.
- [10] 黎宝红.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[J].现代药物与临床,2016,31(6):784-787.
- [11] 孟庆华,李承红,王小江,等.噻托溴铵联合孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].西北国防医学杂志,2017,38(1):29-32.
- [12] 王红阳,付爱双,王袁.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的检测及临床意义[J].中国现代医学杂志,2014,24(26):109-112.
- [13] 李力.慢性阻塞性肺病患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达水平及临床意义[J].实用临床医药杂志,2016,20(3):40-42.
- [14] 杜海莲,岳红梅.慢性阻塞性肺病患者血清 IL-17、IL-6、IL-8、CRP、TNF- $\alpha$  的变化及其相关性[J].昆明医科大学学报,2015,36(9):95-97.