

百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

王素花, 张明利, 崔伟锋

河南省中医药研究院 肺病科, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2019年1月河南省中医药研究院收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者80例,随机分成对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组口服乙酰半胱氨酸片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服百令胶囊,5粒/次,3次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者临床症状改善情况、第1秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)、呼气峰值流量(PEF)、最大自主通气量(MVV)、FEV1占预计值百分比(FEV1占预计值%)、改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)评分、呼出气一氧化氮(FeNO)浓度及外周血嗜酸细胞绝对值(EOS#)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为80.00%,显著低于治疗组的95.00%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组主要临床表现的缓解时间较对照组均显著缩短($P < 0.05$)。治疗后,两组肺功能参数FEV1/FVC、PEF、MVV、FEV1占预计值%均显著高于治疗前($P < 0.05$),且治疗组改善更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组mMRC评分、FeNO浓度及外周血EOS#、NLR和血清MDA含量均显著降低($P < 0.05$),而血清GSH-Px水平均显著升高($P < 0.05$);且治疗组这些指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期能迅速稳定病情,缓解气流受限,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊;乙酰半胱氨酸片;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;第1秒用力呼气容积;最大自主通气量;嗜酸细胞绝对值;谷胱甘肽过氧化物酶;丙二醛

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)03-0492-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.021

Clinical study on Bailing Capsules combined with acetylcysteine in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Su-hua, ZHANG Ming-li, CUI Wei-feng

Department of Pulmonary Disease, Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Bailing Capsules combined with acetylcysteine in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (80 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Henan Academy of Chinese Medicine from January 2016 to January 2019 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Acetylcysteine Tablets, 1 tablet/time, twice 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 remission time of main clinical symptoms, the FEV1/FVC, PEF, MVV, FEV1 of estimated value %, mMRC scores, the concentration of FeNO, EOS# and NLR of peripheral blood, and the serum level of GSH-Px and MDA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.00%, which was significantly lower than 95.00% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of main clinical symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1/FVC, PEF, MVV, FEV1 of estimated value % in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mMRC scores, the concentration of FeNO, EOS# and NLR of peripheral blood, and the serum level of MDA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the serum

收稿日期: 2019-09-08

作者简介: 王素花, 研究方向是中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail: lihuichun113@126.com

level of GSH-Px was significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with acetylcysteine in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease can rapidly stabilize the patient's condition, relieve airflow limitation, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Acetylcysteine Tablets; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; FEV1; MVV; EOS#; GSH-Px; MDA

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 属于常见的呼吸系统疾病, 以进行性发展的持续气流受限为特征。该慢性疾病按病程可分为急性加重期和稳定期, 且患者每年发生 0.5~3.5 次急性加重。急性加重期患者呼吸系统临床表现超过日常变异水平, 即咳嗽加剧、气短和/或喘息加重、痰量增多和/或痰液呈脓性, 肺部听诊可闻及湿性啰音和/或干性啰音等^[1]。2013 年中国 COPD 死亡人数约 91.1 万人, 占全球 COPD 死亡总人数的 31.1%, 单病种排名第 3 位, 远高于当年中国肺癌死亡人数^[2]。病情急性加重则是 COPD 患者死亡的重要因素。当前临床处理该急性起病过程的原则是强调以药物治疗为主的综合干预^[3]。乙酰半胱氨酸是一种经典的祛痰药, 有降低痰液黏滞性、促进纤毛摆动、抗氧化等作用, 是目前临床治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 的常用药^[4]。百令胶囊为中成药, 具有补肺肾、益精气的功效, 适用于肺肾两虚所致的 AECOPD^[5]。因此, 本研究对 AECOPD 采取百令胶囊联合乙酰半胱氨酸进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月河南省中医研究院收治的 80 例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者, 其中男 47 例, 女 33 例; 年龄 51~80 岁, 平均年龄 (64.7 ± 7.6) 岁; COPD 病程 1~23 年, 平均病程 (12.8 ± 4.7) 年; 肺功能分级: 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) I 级 11 例, GOLD II 级 20 例, GOLD III 级 39 例, GOLD IV 级 10 例。

纳入标准: (1) 满足 AECOPD 诊断标准^[6]; (2) 入组前未有针对当前呼吸症状急性恶化的额外治疗史; (3) 年龄 40~80 岁, 性别不限; (4) 无入住监护病房指征; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 无其他引起气流受限的原因。

排除标准: (1) 对乙酰半胱氨酸片或百令胶囊中任何成分过敏者; (2) 伴肺功能检查禁忌症; (3) 肝肾功能不全者; (4) 既往有胸部手术史者; (5)

伴有支气管哮喘、消化道溃疡史或严重呼吸功能不全等不宜使用乙酰半胱氨酸的情况者; (6) 近期有外伤或手术史者。

1.2 药物

乙酰半胱氨酸片由海南赞邦制药有限公司生产, 规格 0.6 g/片, 产品批号 20150905、20170308、20180624; 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 151002、170605、180712。

1.3 分组及治疗方法

随机将 80 例患者分成对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例), 其中对照组男 25 例, 女 15 例; 年龄 53~80 岁, 平均年龄 (65.1 ± 7.8) 岁; COPD 病程 2~23 年, 平均病程 (12.9 ± 4.8) 年; 肺功能分级: GOLD I 级 5 例, GOLD II 级 9 例, GOLD III 级 21 例, GOLD IV 级 5 例。治疗组男 22 例, 女 18 例; 年龄 51~79 岁, 平均年龄 (64.3 ± 7.3) 岁; COPD 病程 1~23 年, 平均病程 (12.5 ± 4.5) 年; 肺功能分级: GOLD I 级 6 例, GOLD II 级 11 例, GOLD III 级 18 例, GOLD IV 级 5 例。两组患者基线资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

所有受试者均予以相同的常规治疗, 包括控制性氧疗、维持液体和电解质平衡、支气管扩张、抗炎、积极排痰等。对照组在此基础上口服乙酰半胱氨酸片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服百令胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

临床控制: 典型临床表现 (咳嗽、咳痰等) 恢复至急性加重前状态。减轻: 典型临床表现有好转, 但不及急性发作前水平。无效: 咳、痰、喘和肺部哮鸣音在 1 个月内仍不及发作前水平。

总有效率 = (临床控制 + 减轻) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 统计两组咳嗽、咳痰等主要临床表现的缓解时间。

1.5.2 肺功能指标 治疗前后运用英国比特勒产的

BTL-08 型肺功能测量仪对受检者行常规肺功能检查,主要观察第1秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)、呼气峰值流量(PEF)、最大自主通气量(MVV)、FEV1占预计值百分比(FEV1占预计值%)等指标,检查时患者取坐位。

1.5.3 改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)^[8] 该问卷将“呼吸困难”按严重程度分为5个级,分别计0~4分,评分越高则被调查者呼吸困难程度越重。

1.5.4 采用无锡尚沃医疗的 Sunvou-P100 型纳库仑 呼气分析仪常规测定受试者治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO)浓度,采样时需注意患者呼气压力应>5 cm 水柱、呼吸流速为 50 mL/s、呼气时间为 10 s、呼气采样体积为 30 mL 等。

1.5.5 相关指标 使用法国 ABX 产的 Pentra 60 型血细胞分析仪治疗前后两组患者血常规,主要观察嗜酸细胞绝对值(EOS#)及中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYM)绝对值(NEUT#和 LYM#),并计算 NEUT#与 LYM#比值(NLR)。于治疗前后采患者肘静脉血 3 mL,常规离心留取血清,-20 ℃环境下冻存储备;采取美国贝克曼库尔特产的 AU5800 型生化分析仪检测血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px, DTNB 速率比色法)、丙二醛(MDA, 硫代巴比妥酸比色法)水平,试剂盒均购自南京信帆生物,操作按说明书。

1.6 不良反应

汇总患者因治疗所致的副作用。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 19.0 处理数据,计数资料以百分数表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者临床控制 15 例,减轻 17 例,无效 8 例,临床有效率为 80.00%;治疗组患者临床控制 23 例,减轻 15 例,无效 2 例,临床有效率为 95.00%,两组临床有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状改善情况比较

治疗后,治疗组主要临床表现的缓解时间较对照组均显著缩短($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后,两组肺功能参数 FEV1/FVC、PEF、MVV、FEV1 占预计值%均显著高于治疗前($P < 0.05$),且治疗后治疗组上述肺功能指标的改善效果比对照组更明显($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 mMRC 评分、FeNO 浓度及外周血 EOS#、NLR 和血清 GSH-Px、MDA 水平比较

与治疗前对比,治疗后两组 mMRC 评分、FeNO 浓度及外周血 EOS#、NLR 和血清 MDA 水平均显著降低($P < 0.05$),而血清 GSH-Px 水平均显著升高($P < 0.05$);且治疗后,治疗组 mMRC 评分、FeNO 浓度及外周血 EOS#、NLR 和血清 MDA 浓度比对照组均更低($P < 0.05$),血清 GSH-Px 水平则更高($P < 0.05$),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	临床控制/例	减轻/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	15	17	8	80.00
治疗	40	23	15	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	咳嗽缓解时间/d	咳痰缓解时间/d	喘息缓解时间/d	肺部哮鸣音缓解时间/d
对照	40	6.79 ± 2.04	6.28 ± 1.85	5.80 ± 1.93	8.72 ± 2.30
治疗	40	4.83 ± 1.46*	4.42 ± 1.57*	4.29 ± 1.36*	7.15 ± 2.01*

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

组别	n/例	观察时间	FEV1/FVC/%	PEF/(L·s ⁻¹)	MVV/(L·min ⁻¹)	FEV1 占预计值%
对照	40	治疗前	47.84±10.53	3.08±0.71	63.74±12.85	41.62±13.07
		治疗后	54.39±11.81*	3.62±0.83*	70.46±14.51*	51.49±14.73*
治疗	40	治疗前	48.95±9.96	3.19±0.80	61.22±13.28	43.15±12.50
		治疗后	59.77±8.64* [▲]	4.27±0.94* [▲]	76.93±11.69* [▲]	58.68±11.74* [▲]

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

表 4 两组 mMRC 评分、FeNO 浓度及外周血 EOS#、NLR 和血清 GSH-Px、MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on mMRC score, FeNO Concentration, EOS#, NLR in peripheral blood, GSH-Px, and MDA level in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	mMRC 评分	FeNO/(10 ⁹ mol·L ⁻¹)	EOS#/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	NLR	GSH-Px/(U·mL ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.15±0.61	36.29±5.40	0.36±0.15	5.72±1.07	138.47±26.93	13.25±2.72
	治疗后	0.87±0.20*	26.75±4.51*	0.28±0.10*	4.39±0.94*	179.52±28.01*	9.10±2.46*
治疗	治疗前	3.22±0.54	37.38±5.16	0.39±0.16	5.51±1.10	141.55±27.86	12.93±2.84
	治疗后	0.58±0.13* [▲]	22.36±3.72* [▲]	0.21±0.08* [▲]	3.85±0.82* [▲]	210.32±25.40* [▲]	7.31±2.18* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

对照组出现 1 例上腹部不适, 不良反应发生率为 2.5%; 治疗组发生上腹部不适、恶心各 1 例, 不良反应发生率为 5.0%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

AECOPD 是指患者咳嗽、咳痰等呼吸症状急性恶化, 以致于需要额外的治疗。该急性起病过程的诱因较多, 常见的有呼吸道感染、环境及理化因素改变、稳定期治疗不规范、应用镇静药物等。急性加重期作为 COPD 临床过程中的重要事件, 决定着患者健康状况和预后。由于气道黏液高分泌与 AECOPD 密切相关, 加之气道炎症可使体内氧化负荷加重, 进而加重气道、肺部及全身的病理损伤, 因此合理使用祛痰/抗氧化药等对症支持治疗对稳定患者病情有积极作用^[9]。研究显示乙酰半胱氨酸(*N*-乙酰半胱氨酸)作为常用的祛痰/抗氧化药, 除了具有降低痰液黏稠度、抑制腺体分泌高黏稠物、改善并增强纤毛运动的作用外, 还可通过维持机体氧化/抗氧化平衡、抗细胞凋亡、降低微生物在气道内黏附、减轻气道炎症、维持蛋白酶/抗蛋白酶平衡、提高机体免疫力、改善微循环血流等多种药理特性, 达到防治 AECOPD 的目的^[10]。

百令胶囊属于中药制剂, 以发酵冬虫夏草菌粉

为主要成分, 具有补肾、润肺、止咳化痰、益精气等功效, 恰好与 AECOPD 肺肾两虚证之中医病机要点相吻合。药理研究发现百令胶囊可能通过抗炎、祛痰镇咳、增强机体免疫力、提高肾上腺皮质功能、抗氧化应激、舒张支气管平滑肌、抑制气道重塑、抗缺氧、降低气道阻力、抗肺纤维化等多靶点的药理作用, 起到防治 AECOPD 的效果^[11]。另外, 韩书芝等^[12]报道发现使用百令胶囊辅助治疗 AECOPD 有助于纠正患者机体氧化/抗氧化失衡。本研究显示在治疗效果方面, 治疗组更具优势; 提示 AECOPD 采取百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗的疗效是值得肯定的。同时两组副作用少而轻, 可见该联合用药方案的安全性较好。

一氧化氮(NO)是体内重要的气体信号分子, 主要来源于血管、气道等组织的上皮细胞, 当气道在内毒素、炎症细胞因子等病理因素作用下, 会刺激气道上皮细胞内的诱导型 NO 合酶(iNOS)表达, 同时 iNOS 的活性增强, 造成 NO 大量生成及释放, 使 FeNO 浓度升高, 因此 FeNO 可作为直接量化 AECOPD 患者气道炎症的非创伤性生物标志物之一^[13]。外周血 EOS#则能间接反映 AECOPD 患者气道炎症状况, 是判断预后的重要生物学指标^[14]。而 NLR 是一个客观反映 AECOPD 患者全身炎症状态

的综合指标^[15]。在急性发作期,由于炎症等病理因素的持续刺激,导致 COPD 患者体内羟自由基、超氧离子等氧化物大量蓄积,致使 GSH-Px 等抗氧化物被不断消耗,同时氧化物还可通过脂质过氧化反应、直接损伤肺泡壁细胞、破坏肺组织中弹性蛋白、影响肺中 β 肾上腺素受体表达、放大炎症反应等多种途径,参与气道炎症及肺组织损伤;MDA 作为脂质过氧化的最终产物,能反映 AECOPD 患者体内脂质过氧化水平,此外它还可通过使核酸、脂类、蛋白质(酶类)等发生交联及破坏生物膜结构等方式,诱导细胞凋亡,因此 MDA 能间接反映细胞受损程度^[16]。本研究中,治疗组治疗后 FeNO 浓度及外周血 EOS#、NLR 和血清 MDA 水平均显著低于同期对照组,而血清 GSH-Px 水平显著更高。说明 AECOPD 采用百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗在拮抗机体炎症反应、缓解氧化应激等方面效果突出。

综上所述,百令胶囊联合乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 疗效确切,能迅速稳定患者病情,改善肺通气功能,抑制气道及全身炎症反应,纠正机体氧化应激状态,且安全性好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 黄友明,查日田,殷梨华,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病 286 例临床分析[J].蚌埠医学院学报,2014,39(9):1221-1222,1225.
- [2] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1269-1280.
- [3] 孟晓光.慢性阻塞性肺疾病治疗进展[J].山西医药杂志,2010,39(23):1137-1139.
- [4] 樊金伟,刘亚男.乙酰半胱氨酸药理作用及其临床应用综述[J].中国新技术新产品,2011(2):18.
- [5] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣.百令胶囊的药理作用及临床应用[J].中成药,2004,26(6):493-496.
- [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J].国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.
- [7] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:142-145.
- [8] Fletcher C M. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) [J]. *BMJ*, 1960(2): 1662.
- [9] 张珍祥.慢性阻塞性肺疾病治疗药物概述[J].医药导报,2011,30(3):275-278.
- [10] 平芬,马国强,牛占丛,等.N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].国际呼吸杂志,2013,33(19):1491-1494.
- [11] 许惠娟,李时悦.百令胶囊的药理作用及其在肺部疾病的研究进展[J].中国中药杂志,2010,35(20):2777-2781.
- [12] 韩书芝,平芬,赵艳娟,等.百令胶囊对慢性阻塞性肺病患者氧化/抗氧化失衡的干预作用[J].中国现代医学杂志,2010,20(12):1841-1844.
- [13] 陈洁,李秀.呼出气一氧化氮测定在 AECOPD 患者中的意义[J].安徽医科大学学报,2016,51(8):1200-1203.
- [14] 陈娟.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者外周血嗜酸性粒细胞水平变化及临床意义[J].系统医学,2017,2(24):50-52,97.
- [15] 蒋玉洁,罗维贵,许建国,等.慢性阻塞性肺病患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值变化及其与全身炎症反应的关系[J].右江医学,2015,43(3):265-269.
- [16] 陈勇,张宁,饶爱霞.慢性阻塞性肺疾病血浆丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶的研究[J].中国现代医学杂志,2005,15(22):3453-3454,3457.