

## 咳喘顺丸联合异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿的临床研究

王贝贝<sup>1</sup>, 郭小亮<sup>2</sup>, 赵丽敏<sup>3</sup>

1. 中国平煤神马集团职业病防治院 呼吸科, 河南 平顶山 467000

2. 平煤神马医疗集团总医院 放射科, 河南 平顶山 467000

3. 河南省人民医院 呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450003

**摘要:** **目的** 探讨慢性阻塞性肺气肿患者采用咳喘顺丸联合吸入用异丙托溴铵治疗的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 12 月—2019 年 12 月于中国平煤神马集团职业病防治院就诊的慢性阻塞性肺气肿患者 124 例作为研究对象, 根据入组顺序将患者分成对照组和治疗组, 每组各 62 例。对照组患者给予吸入用异丙托溴铵溶液, 500  $\mu\text{g}$ /次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组用药基础上口服咳喘顺丸, 5 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组肺功能指标、外周血清指标、圣乔治问卷 (SGRQ) 评分、6 min 步行距离。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组患者 (95.16% vs 80.65%), 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肺功能指标用力肺活量 (FVC)、呼气高峰流量 (PEFR) 和第 1 秒用力肺活量/FVC ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) 均较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组肺功能指标较对照组升高的更为显著 ( $P < 0.05$ )。两组患者外周血肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、periostin 及血小板衍生生长因子 B (PDGF-B) 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组各指标较对照组降低的更为显著, 组间比较均具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 SGRQ 评分显著降低, 但 6 min 步行距离均较治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 SGRQ 评分显著低于对照组, 而 6 min 步行距离高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 咳喘顺丸联合吸入用异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿疗效显著、安全性高, 且能够显著改善患者肺功能与生活质量, 促进外周血清学指标的转归, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 咳喘顺丸; 吸入用异丙托溴铵溶液; 慢性阻塞性肺气肿; 用力肺活量; 呼气高峰流量; 第 1 秒用力肺活量/用力肺活量; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 血小板衍生生长因子 B

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2020)12 - 2360 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.014

## Clinical study on Kechuanshun Pills combined with ipratropium bromide in treatment of chronic obstructive emphysema

WANG Bei-bei<sup>1</sup>, GUO Xiao-liang<sup>2</sup>, ZHAO Li-min<sup>3</sup>

1. Department of Respiratory, China Pingmei Shenma Group Occupational Disease Prevention Hospital, Pingdingshan 467000, China

2. Department of Radiology, Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467000, China

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Kechuanshun Pills combined with ipratropium bromide in treatment of chronic obstructive emphysema. **Methods** 124 Patients with chronic obstructive emphysema in China Pingmei Shenma Group Occupational Disease Prevention Hospital from December 2018 to December 2019 were selected as the research objects. The patients were divided into control group and treatment group according to the order of inclusion, with 62 patients in each group. Patients in the control group were given Ipratropium Bromide Solution for inhalation, 500  $\mu\text{g}$ /time, 3 times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Kechuanshun Pills on the basis of medication in the control group, 5 g/time, 3 times daily. Patients in both groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and lung function indexes, peripheral blood serum indexes, SGRQ scores and 6min walking distance were compared between the two groups. **Results** After

收稿日期: 2020-05-19

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201501007)

作者简介: 王贝贝, 研究方向是呼吸内科疾病的诊疗。E-mail: 1748255466@qq.com

treatment, the total clinical efficiency of patients in the treatment group was significantly higher than that in the control group (95.16% vs 80.65%), and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, FVC, PEFR and FEV<sub>1</sub>/FVC in both groups were significantly increased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly increased compared with those in the control group ( $P < 0.05$ ). The peripheral blood levels of TNF- $\alpha$ , periostin and PDGF-B in both groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). In addition, compared with the control group, the reduction of each indicator in the treatment group was more significant, and there were significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, SGRQ scores of the two groups were significantly decreased, but the walking distance of 6 min was significantly increased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, SGRQ score of the treatment group was significantly lower than that of the control group, and the walking distance of 6 min was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Kechuanshun Pills combined with ipratropium bromide has significant curative effect and high safety in treatment of chronic obstructive emphysema, and can significantly improve the pulmonary function and life quality of patients, and promote the outcome of peripheral blood serum indicators, which has certain clinical application value.

**Key words:** Kechuanshun Pills; Ipratropium Bromide Solution for inhalation; chronic obstructive emphysema; FVC; PEFR; FEV<sub>1</sub>/FVC; TNF- $\alpha$ ; PDGF-B

慢性阻塞性肺气肿是临床呼吸科常见的一种肺部疾病,通常是指支气管末端远处组织因过度膨胀造成肺部容积增大、弹性减弱的一组疾病状态,好发于中老年人群,是多种慢性肺部疾病的最终结果,严重影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。异丙托溴铵是人工合成的一种非选择性M胆碱受体阻断药,具有松弛气道平滑肌、终止气道扩张、减小呼吸阻力等作用,临床常用雾化吸入方式治疗各种慢性阻塞性肺病及哮喘的防治<sup>[2]</sup>。咳喘顺丸是中医临床常用的一种中药祛痰剂,具有宣肺化痰,止咳平喘之功效,常用于慢性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿等肺部疾病的治疗<sup>[3]</sup>。本次研究采用咳喘顺丸联合吸入用异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年12月—2019年12月于中国平煤神马集团职业病防治院就诊的慢性阻塞性肺气肿患者124例作为研究对象,所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中对于慢性阻塞性肺气肿的诊断<sup>[4]</sup>。124例慢性阻塞性肺气肿患者中,男性73例,女性51例;年龄39~71岁,平均年龄(49.85±7.89)岁;病程2~11年,平均病程(4.27±1.16)年。

纳入标准:患者入组前均处于慢性阻塞性肺气肿的急性发作期;患者年龄35~80岁;患者入组前1个月内未采取其他药物治疗;患者均属于自愿参加并签订知情同意书。

排除标准:患者合并有其他肺部肿瘤或其他恶性疾病;患者合并有其他心肝脾肺肾等严重脏器损伤;对咳喘顺丸或吸入用异丙托溴铵不耐受者;在治疗过程中不愿配合者。

### 1.2 药物

咳喘顺丸由广州白云山陈李济药厂有限公司生产,规格1g相当于饮片1.5g,产品批号F180923;吸入用异丙托溴铵溶液由Laboratoire Unither生产,规格2mL:异丙托溴铵500 $\mu$ g,产品批号4983757。

### 1.3 分组和治疗方法

根据入组顺序将患者分成对照组和治疗组,每组各62例。其中对照组患者中男性37例,女性25例;年龄41~71岁,平均年龄(50.27±7.76)岁;病程3~11年,平均病程(4.41±1.07)年。治疗组患者中男性36例,女性26例;年龄39~70岁,平均年龄(49.51±8.03)岁;病程2~10年,平均病程(4.20±1.22)年。两组患者在性别组成、年龄、病程等一般资料之间比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗。对照组患者给予吸入用异丙托溴铵溶液,500 $\mu$ g/次,3次/d;治疗组患者在对照组用药基础上口服咳喘顺丸,5g/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

治愈:治疗后患者咳嗽、咳痰及呼吸困难等症状消失,且肺功能检查第1秒用力肺活量/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC)≥70%,X线胸片显示肺部感染病灶吸收消失;好转:治疗后患者咳嗽、咳痰及呼吸困难等症状消失,且肺功能检查FEV<sub>1</sub>/FVC较治疗

前改善但未达到 70% 以上, X 线胸片显示肺部感染病灶部分吸收; 无效: 未达到治愈和好转标准。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

## 1.5 临床观察指标

**1.5.1 肺功能指标** 分别于治疗前后采用 AS-507 型肺功能检查仪 (上海伊沐医疗器械有限公司) 对患者肺功能指标 FVC、呼气高峰流量 (PEFR) 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 进行检测。

**1.5.2 外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 及 PDGF-B 水平** 分别于治疗前后收集两组患者晨起静脉血 3 mL, 低温离心后取上清液分别采用肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 检测试剂盒 (上海瑞番生物科技有限公司)、periostin ELISA 检测试剂盒 (上海仁捷生物科技有限公司)、血小板衍生生长因子 B (PDGF-B) 检测试剂盒 (上海泽叶生物科技有限公司) 对其外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 及 PDGF-B 水平进行检测, 检测方式均采用双人操作、双人复核的模式, 检测方法均为酶联免疫吸附法, 检测均严格按照检测试剂盒说明书进行。

**1.5.3 SGRQ 评分** 分别于治疗前后采用圣乔治呼吸问卷对患者生活质量进行评价, 该问卷包括症状、活动、疾病影响 3 个维度, 总分 0~100 分, 分值越低表明患者的生活质量越好<sup>[6]</sup>。

**1.5.4 6 min 步行距离** 分别于治疗前后采用 6 min 步行试验对患者的肺功能状态进行评价, 让患者在一片平整的过道上步行 6 min, 记录步行的距离。

## 1.6 不良反应观察

对治疗期间患者出现的与药物相关的不良反应

进行观察记录。

## 1.7 统计学处理

本次研究中的数据处理采用 SPSS 22.0 软件包进行, 其中临床总有效率等计数资料采用  $\chi^2$  检验; 肺功能指标 FVC、PEFR 和 FEV<sub>1</sub>/FVC, 外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin、PDGF-B 水平, SGRQ 评分和 6 min 步行距离等计量资料均采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组患者 (95.16% vs 80.65%), 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组患者肺功能指标 FVC、PEFR 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组患者肺功能指标较对照组升高的更为显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 和 PDGF-B 水平比较

治疗后, 两组患者外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 及 PDGF-B 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组各指标较对照组降低的更为显著, 组间比较均具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 SGRQ 评分和 6 min 步行距离比较

治疗后, 两组 SGRQ 评分显著降低, 但 6 min 步行距离均较治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 SGRQ 评分显著低于对照组, 而 6 min 步行距离高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	25	25	12	80.65
治疗	71	29	30	3	95.16*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	FVC/(L·s <sup>-1</sup> )		PEFR/(L·s <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	71	1.56 ± 0.49	1.76 ± 0.55*	1.36 ± 0.23	2.84 ± 0.43*	53.53 ± 10.29	69.46 ± 14.82*
治疗	71	1.63 ± 0.47	1.94 ± 0.57* <sup>▲</sup>	1.33 ± 0.21	3.78 ± 0.53* <sup>▲</sup>	53.48 ± 10.33	78.63 ± 17.58* <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

表 3 两组外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 和 PDGF-B 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on peripheral blood TNF- $\alpha$ , periostin and PDGF-B levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		periostin/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )		PDGF-B/(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	71	53.44 $\pm$ 5.22	31.48 $\pm$ 3.37*	159.87 $\pm$ 13.95	121.83 $\pm$ 11.37*	520.17 $\pm$ 45.27	213.56 $\pm$ 21.53*
治疗	71	52.63 $\pm$ 5.38	20.37 $\pm$ 2.41* $\blacktriangle$	161.48 $\pm$ 13.48	105.94 $\pm$ 9.36* $\blacktriangle$	516.37 $\pm$ 46.31	123.95 $\pm$ 11.82* $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组 SGRQ 评分和 6 min 步行距离比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on SGRQ score and 6 min walking distance between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	SGRQ 评分		6 min 步行距离/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	61.94 $\pm$ 8.72	34.78 $\pm$ 5.61*	229.64 $\pm$ 34.55	307.49 $\pm$ 39.83*
治疗	71	62.63 $\pm$ 8.38	16.34 $\pm$ 3.81* $\blacktriangle$	232.97 $\pm$ 33.48	361.92 $\pm$ 47.82* $\blacktriangle$

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

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

### 2.5 两组不良反应情况比较

两组患者在治疗期间均无明显不良反应发生。

### 3 讨论

慢性阻塞性肺气肿在临床上可以分成局限性阻塞性肺气肿和弥漫性阻塞性肺气肿 2 种, 临床上以咳嗽、咳痰、呼吸困难为主要临床症状, 若治疗不及时可导致患者肺功能严重受损, 甚至导致呼吸衰竭等严重后果, 严重威胁患者的生命健康<sup>[7]</sup>。异丙托溴铵是一种常用的抗胆碱支气管扩张剂, 主要是通过减少环磷腺苷的降解同时抑制环磷鸟苷的形成来降低细胞内 Ca<sup>2+</sup>离子浓度, 进而降低肥大细胞炎症因子释放, 松弛气道平滑肌, 终止气道的扩张, 减小呼吸阻力; 另外异丙托溴铵还可竞争性的抑制乙酰胆碱对气道平滑肌的收缩作用, 进而舒张气道平滑肌, 因此对慢性阻塞性肺气肿具有较好的治疗效果<sup>[8]</sup>。慢性阻塞性肺气肿在中医临床上属于“肺胀”“喘症”等范畴, 该病治疗的关键在于调整肺肾脾虚<sup>[9]</sup>。咳喘顺丸是临床常用的中成药, 该药物由紫苏子、茯苓、鱼腥草、苦杏仁、款冬花、桑白皮、紫菀、陈皮等 12 种中草药经现代工艺制成, 方中中草药大多具有止咳平喘、祛湿化痰、清泻肺热、补肾益脾之功效, 组方合用能够起到宣肺化痰, 止咳平喘之功, 对慢性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿等肺部疾病有较好的治疗作用<sup>[10-11]</sup>。

本次研究结果发现, 咳喘顺丸与吸入用异丙托溴铵联合用药的治疗组患者临床有效率要显著高于吸入用异丙托溴铵单独用药组(95.16% vs 80.65%),

组间比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 说明咳喘顺丸可显著提升吸入用异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿的临床疗效, 同时并未增加药物的毒副作用, 安全可靠。慢性阻塞性肺气肿患者肺功能往往会出现大幅受损, 因此导致呼吸困难等临床症状, 本研究发现咳喘顺丸与吸入用异丙托溴铵联合用药的治疗组患者相关肺功能指标 FVC、PEFR 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均较吸入用异丙托溴铵单独用药组改善更为显著, 同时患者 6 min 步行距离和 SGRQ 评分也要明显优于吸入用异丙托溴铵单独用药组, 这也就说明联合用药不但可以加快患者肺部功能的恢复, 而且对患者的生活质量也有一定程度的提升, 为后期疾病的彻底治愈打下了基础。

TNF- $\alpha$  是一种促炎性细胞因子, 是由多种细胞分泌产生, 该物质不仅参与了慢性阻塞性肺气肿气道炎症的发生与发展, 而且与气道平滑肌细胞凋亡、气道重塑均有着密切的联系<sup>[12]</sup>。王迪等<sup>[13]</sup>的研究结果表明, TNF- $\alpha$  水平可作为判定慢性阻塞性肺气肿病情严重程度及活动性的指标。PDGF-B 是多种炎性因子中的一种, 参与了胶质细胞、成纤维细胞及血管平滑肌细胞的分裂增生, 当肺部组织受损时, 机体分泌的 PDGF-B 可以转化成肌纤维样母细胞而聚集在炎症部位, 因此可将其作为慢性阻塞性肺气肿病情判断的重要指标之一<sup>[14]</sup>。骨膜蛋白可与细胞外基质相互作用进而促进组织重构, 因此大量研究认为骨膜蛋白与异常气道和气道实质纤维化的重要因素, 因此慢性阻塞性肺气肿患者骨膜蛋白水平可

显著升高<sup>[15]</sup>。本研究结果发现,治疗后两组患者外周血 TNF- $\alpha$ 、periostin 及 PDGF-B 水平均较治疗前显著降低,且咳喘顺丸与吸入用异丙托溴铵联合用药的治疗组各指标较吸入用异丙托溴铵单独用药组降低更为显著,组间比较均具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),说明咳喘顺丸与吸入用异丙托溴铵的联用可显著改善患者气道炎症水平,降低气道重塑水平,对疾病的改善有着积极意义。

综上所述,咳喘顺丸联合吸入用异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿疗效显著、安全性高,且能够显著改善患者肺功能与生活质量,促进外周血清学指标的转归,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 高枫,黄斌,覃超群,等.慢性阻塞性肺疾病介入治疗研究新进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(54):36-38.
- [2] 付笑飞,姚尚龙.异丙托溴铵的药理基础及临床应用现状[J].华中医学杂志,2005,29(2):139-140.
- [3] 谭源深,陈仲宜.介绍一种治疗哮喘病的新药—咳喘顺丸[J].中国职业医学,1991(4):254.
- [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(2013年修订版)[J].全科医学临床与教育,2013,36(5):484-491.
- [5] 孙明,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.
- [6] Jones P W, Quirk F H, Baveystock C M. The St George's Respiratory Questionnaire [J]. *Respirat Med*, 1991, 85(2): 25-31, 33-37.
- [7] 陈亚红.2019年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J].中国医学前沿杂志:电子版,2019,11(1):1-14.
- [8] 曹景兰,华毛,冯喜英,等.雾化吸入在慢性阻塞性肺疾病中的治疗进展[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2016,9(3):341-343.
- [9] 李志英,阮威君.慢性阻塞性肺病的中医治疗研究进展[J].新中医,2009,41(1):122-124.
- [10] 郑铁枫,黄萍,吴清和,等.咳喘顺丸止咳化痰作用实验研究[J].中药与临床,2013,4(2):42-45.
- [11] 梁桂林,罗毅,王彬,等.咳喘顺丸联合多索茶碱治疗慢性支气管炎的临床研究[J].药物评价研究,2020,43(2):273-276.
- [12] 李振坤,张涛.肿瘤坏死因子- $\alpha$ 与慢性阻塞性肺病[J].医学综述,2007,13(10):739-742.
- [13] 王迪,姜莉.慢性阻塞性肺病患者血清 sFas 与 TNF- $\alpha$  水平的检测和意义[J].中国实用医药,2010,5(4):25-27.
- [14] 国晓青,么立满,李军,等.血小板衍生生长因子与疾病的关系[J].职业与健康,2010,26(11):1300-1302.
- [15] 董媛,朱述阳,卞宏,等.骨膜蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期的表达及诊断意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(29):94-98.