

## 清气化痰丸联合茶碱缓释片治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床研究

刘 辉, 王 运, 甘文云, 申国庆

驻马店市中心医院 呼吸重症医学科, 河南 驻马店 463000

**摘 要:** **目的** 探讨清气化痰丸联合茶碱缓释片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床效果。**方法** 选取2016年5月—2019年5月驻马店市中心医院收治的134例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者,随机分成对照组( $n=67$ )和治疗组( $n=67$ )。对照组口服茶碱缓释片,1片/次,2次/d,于早晚整片用温开水送服。治疗组在对照组基础上口服清气化痰丸,6g/次,2次/d。两组均连续治疗8周。观察两组临床疗效,比较两组改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)、咳嗽和咳痰的评估问卷(CASA-Q)、慢性阻塞性肺疾病患者自我评估测试(CAT)问卷]评分、6 min步行距离(6MWD)、肺功能参数[第1秒用力呼气容积( $FEV_1$ )与用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )、一氧化碳弥散量( $D_LCO$ )占预计值百分比( $D_LCO$ 占预计值%)、 $FEV_1$ 占预计值百分比( $FEV_1$ 占预计值%)、呼气峰值流量(PEF)、呼出气一氧化氮( $FeNO$ )水平及血清炎症指标[白三烯( $LT$ ) $B_4$ 、基质金属蛋白酶(MMP)-9、C反应蛋白(CRP)]水平变化。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是95.5%较对照组的85.1%显著提高( $P<0.05$ )。治疗后,两组mMRC、CAT问卷评分均显著低于治疗前,而CASA-Q评分则均显著升高,6MWD均显著延长( $P<0.05$ );且治疗后,治疗组患者以上各项指标(mMRC、CASA-Q、CAT问卷评分及6MWD)的改善效果均显著优于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者 $FEV_1/FVC$ 、 $D_LCO$ 占预计值%、 $FEV_1$ 占预计值%、PEF值均显著高于治疗前( $P<0.05$ );但治疗组肺功能指标改善更显著( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组治疗后 $FeNO$ 、 $LTB_4$ 、MMP-9、CRP水平均显著下降( $P<0.05$ );但治疗组炎症相关指标降低更显著( $P<0.05$ )。**结论** 清气化痰丸联合茶碱缓释片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期有助于缓解患者呼吸道症状,提高健康状况及运动耐力,改善肺功能,降低气道及全身炎症反应程度,值得临床应用。

**关键词:** 清气化痰丸;茶碱缓释片;慢性阻塞性肺疾病稳定期;6 min步行距离;气道炎症反应;第1秒用力呼气容积;用力肺活量比值

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)03-0484-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.013

## Clinical study on Qingqi Huatan Pills combined with Theophylline Sustained-release Tablets in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease

LIU Hui, WANG Yun, GAN Wen-yun, SHEN Guo-qing

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Qingqi Huatan Pills combined with Theophylline Sustained-release Tablets in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** A total of 134 patients with stable COPD admitted to Zhumadian Central Hospital from May 2016 to May 2019 were randomly divided into control group ( $n=67$ ) and treatment group ( $n=67$ ). Patients in the control group were *po* administered with Theophylline Sustained-release Tablets with warm water in morning and evening, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qingqi Huatan Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated. The changes of modified British Medical Research Council Respiration Questionnaire (mMRC), Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q), Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Self-Assessment Test (CAT) Questionnaire] score, 6 min walking distance (6MWD), pulmonary function parameters [forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ) to forced vital capacity ratio ( $FEV_1/FVC$ ), Carbon monoxide dispersion ( $D_LCO$ ) as a percentage of the predicted value ( $D_LCO$  as a percentage of

收稿日期: 2020-10-23

基金项目: 河南省卫计委科研项目(201702811)

作者简介: 刘 辉, 主治医师, 研究方向是呼吸重症医学科疾病的诊疗。E-mail: wangshaohong124@126.com

the predicted value), FEV<sub>1</sub> as a percentage of the predicted value (FEV<sub>1</sub> as a percentage of the predicted value), peak expiratory flow (PEF)] value, exhaled nitric oxide (FeNO) concentration and changes in serum inflammatory indexes [leukotriene (LT)B<sub>4</sub>, matrix metalloproteinase (MMP)-9, C-reactive protein (CRP)] levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.5%, which was significantly higher than that of the control group (85.1%,  $P < 0.05$ ). After treatment, mMRC and CAT scores in both groups were significantly lower than before treatment, while CASA-Q scores were significantly increased, and 6MWD scores were significantly prolonged ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement effect of the above indexes (mMRC, CASA-Q, CAT score and 6MWD) in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, FEV<sub>1</sub>/FVC, D<sub>L</sub>CO%, FEV<sub>1</sub>%, and PEF value in two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). However, the improvement of pulmonary function indexes in the treatment group was more significant ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of FeNO, LTB<sub>4</sub>, MMP-9, and CRP in both groups were significantly decreased after treatment ( $P < 0.05$ ). However, inflammation related indexes in the treatment group decreased more significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Qingqi Huatan Pills combined with Theophylline Sustained-release Tablets can help to relieve the patient's respiratory symptoms in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease, and is worthy of clinical promotion and application to improve health status and exercise endurance, also can improve lung function and reduce the degree of airway and systemic inflammatory response, which is worthy of clinical promotion and application.

**Key words:** Qingqi Huatan Pills; Theophylline Sustained-release Tablets; stable chronic obstructive pulmonary disease; 6MWD; airway inflammatory response; FEV<sub>1</sub>; FEV<sub>1</sub>/FVC

慢性阻塞性肺疾病是一种严重危害人类健康的、可防治的慢性呼吸系统疾病,具有高发病率、高疾病负担、高死亡率等特点。新近数据显示,当前我国慢性阻塞性肺疾病患病率为8.6%,总人数约有9.99千万,且患病率呈≥40岁人群高于20~39岁人群、男性显著高于女性等特点,2013年死亡人数约达91.1万,预计至2020年本病将位居世界疾病经济负担的第5位<sup>[1-2]</sup>。临床上将此慢性进展性疾病分为稳定期和急性加重期,前者患者的呼吸道症状(如咳、痰、喘等)稳定或症状轻微。目前临床针对该病稳定期的治疗原则是以预防和维持治疗为主,具体包括减少危险因素暴露、药物治疗、肺康复等综合性干预措施,旨在减轻患者当前症状、降低未来风险<sup>[3]</sup>。茶碱属于支气管扩张剂,有舒张肺部及全身血管、解除气道平滑肌痉挛、改善呼吸功能等作用,是稳定期慢性阻塞性肺疾病临床治疗的常用药<sup>[4]</sup>。清气化痰丸是祛痰类中成药,有清肺化痰、理气止咳之效,适用于痰热阻肺所致的慢性阻塞性肺疾病<sup>[5]</sup>。因此,本研究对稳定期慢性阻塞性肺疾病采取清气化痰丸联合茶碱缓释片进行治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年5月—2019年5月驻马店市中心医院收治的134例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者,其中男87例,女47例;年龄43~75岁,平均年龄(62.8±7.1)岁;肺功能分级:慢性阻塞性肺疾病全

球倡议(GOLD)Ⅰ级61例, GOLD Ⅱ级41例, GOLD Ⅲ级23例, GOLD Ⅳ级9例;病程1~15年,平均病程(7.1±2.2)年。

纳入标准:(1)满足慢性阻塞性肺疾病稳定期的诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)无6 min步行试验(6MWT)禁忌证;(3)年龄18~75岁,性别不限;(4)能独立完成改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)等相关问卷调查;(5)入组前经原相关治疗药物洗脱期;(6)自愿签订知情同意书;(7)未合并除慢性阻塞性肺疾病以外的其他呼吸系统疾病。

排除标准:(1)对茶碱缓释片或清气化痰丸中任何成分过敏者;(2)合并慢性病(如心脏病、肝病、高血压、肾病等)严重者;(3)痰湿阻肺或脾虚便溏者;(4)过敏体质者;(5)伴肺功能检查禁忌证者;(6)肝肾功能不全者;(7)既往有呼吸道手术史者;(8)合并心律失常、未经控制的惊厥性疾病、高血压或活动性消化溃疡等其他不宜使用茶碱的情况者;(9)近期有外伤或手术史者。

### 1.2 药物

清气化痰丸由江西民济药业有限公司生产,规格6 g/袋,产品批号160209、170613、181105;茶碱缓释片由山西太原药业有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号1601005、1705012、1809007。

### 1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将患者随机分成对照组( $n=67$ )和治疗组( $n=67$ )。其中对照组男41例,女26例;年龄44~75岁,平均年龄(63.1±7.2)

岁;肺功能分级: GOLD I级 27例, GOLD II级 22例, GOLD III级 13例, GOLD IV级 5例;病程 1.5~14年,平均病程( $6.9 \pm 2.0$ )年。治疗组男 46例,女 21例;年龄 43~75岁,平均年龄( $62.5 \pm 6.9$ )岁;肺功能分级: GOLD I级 34例, GOLD II级 19例, GOLD III级 10例, GOLD IV级 4例;病程 1~15年,平均病程( $7.2 \pm 2.3$ )年。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均予以相同的预防和维持治疗,包括肺康复训练、减少危险因素暴露(如戒烟、减少室外空气污染暴露等)、保持营养均衡摄入、药物吸入治疗等。对照组口服茶碱缓释片,1片/次,2次/d,于早晚整片用温开水送服。治疗组在对照组基础上口服清气化痰丸,6g/次,2次/d。两组均连续治疗8周。

#### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

临床控制:呼吸道症状(咳、痰、喘)和肺部哮鸣音不足轻度,或上述呼吸道症状好转 $\geq 9$ 成;显效:呼吸道症状(咳、痰、喘)好转 $\geq 6$ 成,或以上临床表现(咳、痰、喘、肺部哮鸣音)明显好转(即+++→+);好转:呼吸道症状(咳、痰、喘)好转 $\geq 3$ 成,临床表现(咳、痰、喘、肺部哮鸣音)好转(即++→+,或+++→++);无效:临床表现(咳、痰、喘、肺部哮鸣音)无改变,或好转 $< 3$ 成,以及上述临床表现加重。

总有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

#### 1.5 观察指标

**1.5.1 相关评分** mMRC:用于评估被调查者呼吸困难严重程度,mMRC评分范围0~4分,患者呼吸困难程度越严重则其mMRC评分越高<sup>[8]</sup>。咳嗽和咳痰的评估问卷(CASA-Q):用于评估患者气道黏液高分泌状况,该问卷共有20个问题,涉及咳嗽、咳痰症状和咳嗽、咳痰的影响4个方面的内容,每个问题按严重程度均计0~4分,CASA-Q总分为所有问题评分之和,最后将CASA-Q总分进行换算,得到最终评分(范围0~100分),分值越低则气道黏液高分泌越重<sup>[9]</sup>。慢性阻塞性肺疾病患者自我评估测试(CAT)问卷:用于评估患者健康状况,本问卷共有8个问题,涉及咳、痰、喘、胸闷等多个症状,CAT问卷评分范围0~40分,患者健康状况越差、症状越多,则其CAT问卷评分越高<sup>[10]</sup>。

**1.5.2 6MWT** 治疗前后对所有患者行6MWT,具体操作严格按照文献<sup>[11]</sup>执行,记录6MWD。

**1.5.3 肺功能指标** 患者于治疗前后行常规肺功能

检查,仪器为日本捷斯特公司产的AC-8800D型肺功能测试系统,主要观察第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)与用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值百分比(DLCO占预计值%)、FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>占预计值%)、呼气峰值流量(PEF)等参数变化。

**1.5.4 炎症因子** 运用气道炎症检测仪(瑞典尼尔斯公司,型号NIOX MINO)对患者治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO)进行常规检测,测定原理为化学发光法,采样时需注意患者呼吸流速(5 mL/s)、呼气时间(10 s)等测试参数。

**1.5.5 血清学指标** 治疗前后采患者空腹肘静脉血5 mL,室内静置60 min后离心(3 000 r/min, r=16.5 cm)10 min,分离血清并保存于-20℃冰箱中备用;采用深圳雷杜产的RT-2100C酶标仪及酶联免疫法(武汉伊莱瑞特)测定血清白三烯(LT)B<sub>4</sub>、基质金属蛋白酶(MMP)-9水平,选用特定蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特,型号IMMAGE 800)及速率散射比浊法(南京卡博生物)检测血清C反应蛋白(CRP)水平,操作均按说明书。

#### 1.6 不良反应观察

观察患者因服药而出现的不良反应。

#### 1.7 统计学分析

运用统计软件SPSS 20.0处理数据,计数资料以百分数表示,使用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 $t$ 检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是95.5%较对照组的85.1%显著提高( $P < 0.05$ ),见表1。

#### 2.2 两组mMRC、CASA-Q、CAT评分及6MWD比较

治疗后,两组mMRC、CAT问卷评分均显著低于治疗前,而CASA-Q评分则均显著升高,6MWD均显著延长( $P < 0.05$ );且治疗后,治疗组以上各项指标(mMRC、CASA-Q、CAT问卷评分及6MWD)的改善效果均显著优于对照组同期( $P < 0.05$ ),见表2。

#### 2.3 两组肺功能指标比较

治疗后,两组FEV<sub>1</sub>/FVC、DLCO占预计值%、FEV<sub>1</sub>占预计值%、PEF值均显著高于治疗前( $P < 0.05$ );但治疗组肺功能指标改善更显著( $P < 0.05$ ),见表3。

## 2.4 两组炎症相关指标比较

与治疗前相比, 两组治疗后 FeNO、LTB<sub>4</sub>、MMP-9、CRP 水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ); 但治疗组炎症相关指标降低更显著, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 2.5 两组不良反应比较

对照组发生易激动、恶心各 1 例, 不良反应发生率为 3.0%; 治疗组发生 1 例口干, 2 例恶心不良反应发生率为 4.5%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|------|--------|
| 对照 | 67  | 14     | 24   | 19   | 10   | 85.1   |
| 治疗 | 67  | 19     | 27   | 18   | 3    | 95.5*  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 mMRC、CASA-Q、CAT 评分及 6MWD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on mMRC, CASA-Q, CAT score and 6MWD between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | mMRC 评分                   | CASA-Q 评分                   | CAT 问卷评分                  | 6MWD/m                       |
|----|-----|------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 对照 | 67  | 治疗前  | 2.27 ± 0.61               | 56.19 ± 15.06               | 17.62 ± 4.47              | 342.09 ± 51.63               |
|    |     | 治疗后  | 1.08 ± 0.30*              | 67.82 ± 17.85*              | 12.06 ± 3.54*             | 396.83 ± 55.94*              |
| 治疗 | 67  | 治疗前  | 2.34 ± 0.56               | 54.68 ± 14.71               | 18.13 ± 4.89              | 350.27 ± 49.58               |
|    |     | 治疗后  | 0.69 ± 0.21* <sup>▲</sup> | 74.33 ± 15.90* <sup>▲</sup> | 7.94 ± 2.86* <sup>▲</sup> | 418.96 ± 53.67* <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 | FEV <sub>1</sub> /FVC/%    | D <sub>L</sub> CO 占预计值%/%  | FEV <sub>1</sub> 占预计值%/%   | PEF/(L·s <sup>-1</sup> )  |
|----|-----|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照 | 67  | 治疗前  | 58.63 ± 10.45              | 59.42 ± 13.61              | 54.59 ± 11.03              | 3.72 ± 0.52               |
|    |     | 治疗后  | 65.51 ± 9.62*              | 68.53 ± 10.75*             | 63.28 ± 10.47*             | 4.69 ± 0.47*              |
| 治疗 | 67  | 治疗前  | 57.30 ± 10.84              | 60.77 ± 14.01              | 53.62 ± 11.58              | 3.59 ± 0.46               |
|    |     | 治疗后  | 71.07 ± 8.26* <sup>▲</sup> | 75.43 ± 8.72* <sup>▲</sup> | 70.16 ± 9.30* <sup>▲</sup> | 5.20 ± 0.39* <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

表 4 两组炎症相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on inflammation related indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | FeNO/(10 <sup>-9</sup> mol·L <sup>-1</sup> ) | LTB <sub>4</sub> /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | MMP-9/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|----------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 对照 | 67  | 治疗前  | 27.38 ± 9.52                                 | 58.93 ± 15.77                            | 54.82 ± 13.75                | 13.45 ± 4.52              |
|    |     | 治疗后  | 18.85 ± 5.50*                                | 31.56 ± 9.72*                            | 41.05 ± 8.86*                | 7.28 ± 2.16*              |
| 治疗 | 67  | 治疗前  | 26.74 ± 9.81                                 | 61.02 ± 16.23                            | 52.94 ± 12.80                | 13.87 ± 4.10              |
|    |     | 治疗后  | 15.96 ± 4.63* <sup>▲</sup>                   | 24.05 ± 7.39* <sup>▲</sup>               | 33.67 ± 7.31* <sup>▲</sup>   | 5.09 ± 1.62* <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

## 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病属于慢性气道炎症性疾病, 患者主要特征是伴有持续存在的、进行性发展 (不

完全可逆) 的气流受限, 而该病理生理改变是由肺实质破坏和小气道疾病共同引起。现代医学认为诱发慢性阻塞性肺疾病的危险因素较多, 包括吸烟(≥

20包/年)、低体质量(体质量指数 $<18.5\text{ kg/m}^2$ )、父母呼吸疾病病史、幼年时期频繁咳嗽或间断慢性咳嗽、大气中直径 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒物( $\text{PM}_{2.5}$ )平均暴露量 $50\sim 74\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 或 $\geq 75\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 等,此外高学历人群的患病风险相对更低。本病属于缓慢进展性疾病,随着疾病进展,晚期患者会出现心血管并发症(如肺动脉高压等),进而产生肺心病、右心衰竭,对患者身心健康造成严重的负性影响,乃至威胁生命。因此关注稳定期慢性阻塞性肺疾病的预防和维持治疗具有重要的临床意义。在该肺病稳定期药物治疗方案中支气管扩张剂是基本药物<sup>[12]</sup>。茶碱缓释片属于甲基黄嘌呤类药物,其活性成分为茶碱。研究指出,茶碱具有直接松弛呼吸道平滑肌、增强膈肌收缩力(以改善呼吸功能)、促进气道内黏液清除、抗炎及免疫调节(包括抑制LT、前列腺素等炎症介质释放,诱导中性粒细胞等炎症细胞凋亡等)、减少气道分泌物的产生、改善右心室功能等多靶点的药理作用<sup>[13]</sup>,其在慢性阻塞性肺疾病稳定期的治疗中具有重要地位。

清气化痰丸属于中药制剂,组方源自明·吴昆《医方考·痰门》中治气化痰的名方清气化痰丸,主要是由8味药材[包括酒黄芩、半夏(制)、陈皮、枳实等]经现代制药工艺精制而成,有清肺化痰、降逆平喘、理气止咳、润肠通便等功效,正好与痰热阻肺型稳定期慢性阻塞性肺疾病之中医病机要点相吻合。药理研究显示,清气化痰丸可能通过祛痰、平喘、抗菌、镇咳、解热等多重药理作用,达到防治肺系疾病痰热阻肺证的目的<sup>[14]</sup>。既往研究发现慢性阻塞性肺疾病痰淤互结证采取清气化痰丸辅助雾化吸入治疗可进一步下调病人血中炎症因子表达水平、改善肺功能及提高总有效率<sup>[15]</sup>。本研究显示,治疗组在改善相关症状问卷评分和肺功能、总有效率等方面的优势较对照组更突出,说明清气化痰丸联合茶碱缓释片是慢性阻塞性肺疾病稳定期临床治疗的有效方案之一。同时两组不良反应都少而轻,表明患者对用药方案清气化痰丸联合茶碱缓释片的耐受性较好。

6MWD不仅可用于评估慢性阻塞性肺疾病患者运动耐力,也是评价治疗效果及预后的常用指标<sup>[16]</sup>。一氧化氮(NO)作为气体信号分子,参与慢性阻塞性肺疾病患者肺血管张力调节和结构重建,当炎症介质刺激气道时,会使气道上皮细胞过度表达诱导型NO合酶(iNOS),导致NO的产生与释放增

加,进而使患者FeNO水平提高,故而FeNO可作为客观反映该肺系疾病患者气道炎症状况的标志物之一<sup>[17]</sup>。LTB<sub>4</sub>属于中性粒细胞趋化因子,主要是由活化的中性粒细胞(NEUT)合成与释放,该趋化因子又可强效、选择性募集活化的NEUT等炎症细胞源源不断地进入气道炎症部位,并大量释放白介素(IL)-8、LTB<sub>4</sub>等炎症产物,从而扩大慢性阻塞性肺疾病患者气道局部炎症反应,加重气道重塑等病理改变<sup>[18]</sup>。蛋白酶-抗蛋白酶失衡在该气道炎症性疾病的发病中起重要作用,其中MMP-9的作用尤为关键,正常情况下肺组织并不分泌该蛋白水解酶,当肺组织遭受炎症等病理因素刺激时会产生MMP-9,主要活性是降解气道、肺组织的基底膜和细胞外基质,参与了气道炎症和气道重塑形成<sup>[19]</sup>。全身炎症反应也是慢性阻塞性肺疾病重要的病理变化,而CRP是反映全身炎症状况的非特异性标记物。肝细胞在促炎因子(如IL-6等)的刺激下合成CRP,该急性时相蛋白则可通过诱导内皮细胞活化、激活促凝血系统、放大炎症反应等方式,引起机体高凝状态,而易形成微血栓,故可使慢性阻塞性肺疾病患者病情进一步加重,预后变差<sup>[20]</sup>。本研究中治疗组治疗后6MWD较对照组同期显著延长,FeNO水平和血清LTB<sub>4</sub>、MMP-9、CRP水平则均显著更低;可见清气化痰丸联合茶碱缓释片在提高稳定期慢性阻塞性肺疾病患者运动耐力、抑制机体炎症反应等上的效果更佳。

综上所述,清气化痰丸联合茶碱缓释片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期有助于缓解患者呼吸道症状,提高健康状况及运动耐力,改善肺功能,降低气道及全身炎症反应程度,值得临床应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [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] 毛红燕. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的治疗进展 [J]. 华北理工大学学报: 医学版, 2013, 15(3): 349-350.

- [4] 徐治波, 刘倩茜, 冯玉麟. 茶碱在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(1): 22-24, 37.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1534.
- [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(2013年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [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] Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire [J]. *Respir Med*, 2008, 102(11): 1545-1555.
- [10] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 256-258.
- [11] American Thoracic Society. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- [12] 边可陶, 金川. 治疗慢性阻塞性肺疾病的支气管扩张剂的临床应用进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(6): 4-6.
- [13] 银春, 冯玉麟. 茶碱的作用机制及在慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(7): 885-887.
- [14] Editorial Department of Chinese Journal of Integrative Medicine. QingqiHuatan Pill [J]. *Chin J Inte Med*, 2005, 11(1): 74.
- [15] 纪曙光, 马东梅, 崔华英, 等. 清气化痰丸联合雾化吸入治疗痰瘀互结型慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 179-182.
- [16] 吴波, 王浩彦. 步行试验在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(19): 1499-1502.
- [17] 王珍, 屠春林, 王文韬, 等. 慢性阻塞性肺病患者 FeNO 值测定的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9): 1644-1647.
- [18] 丁艳琴, 姚婉贞, 刘政, 等. 慢性阻塞性肺病患者诱导痰和血浆中白三烯 B<sub>4</sub> 的变化以及茶碱对其的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(7): 441-444.
- [19] 颜志军, 李艳, 温雪萍, 等. 慢性阻塞性肺病患者血清 IL-8 和 MMP-9 检测及其临床意义 [J]. 中国临床医学, 2006, 13(3): 377-378.
- [20] 冯健, 倪松石, 周娟, 等. 慢性阻塞性肺病 C-反应蛋白与内皮促凝血活化因子变化研究 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2009, 16(5): 284-287.

[责任编辑 金玉洁]