

润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期的临床研究

崔英, 张丹凤, 李娜, 赵月伟*

定州市人民医院, 呼吸与危重症医学科, 河北 保定 073000

摘要: **目的** 探讨润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 6 月—2022 年 12 月定州市人民医院收治的 128 例慢性阻塞性肺疾病缓解期患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组患者经口吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂, 1~2 吸/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服润肺止咳丸, 2 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 8 周。治疗后, 比较两组症状缓解时间、肺功能指标和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.44%, 显著高于对照组的 84.38% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组咳嗽、咳痰、气短、疲乏缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)、FEV1 占预测值百分比 (FEV1%) 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FEV1、FVC、FEV1% 均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清内皮素-1 (ET-1) 水平均较治疗前显著降低, 而降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平均显著提高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗粉治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期效果确切, 可有效缓解患者临床症状, 改善肺功能指标, 调节血清炎症细胞因子水平, 值得临床借鉴推广。

关键词: 润肺止咳丸; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂; 慢性阻塞性肺疾病缓解期; 症状缓解时间; 第 1 秒用力呼气容积; 用力肺活量; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1693-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.023

Clinical study of Runfei Zhisou Pills combined with budesonide and formoterol fumarate in chronic obstructive pulmonary disease in remission stage

CUI Ying, ZHANG Dan-feng, LI Na, ZHAO Yue-wei

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dingzhou People's Hospital, Baoding 073000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Runfei Zhisou Pills combined with budesonide and formoterol fumarate powder in chronic obstructive pulmonary disease in remission stage. **Methods** A total of 128 patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission period admitted to Dingzhou People's Hospital from June 2020 to December 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 64 patients in each group. Patients in the control group inhaled Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation orally, 1 — 2 puffs/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Runfei Zhisou Pills on the basis of the control group, 2 pills/time, twice daily. Both groups were treated continuously for 8 weeks. After treatment, symptom remission time, pulmonary function indexes and serum inflammatory factors levels were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.44%, which was significantly higher than that of the control group (84.38%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of cough, expectoration, shortness of breath and fatigue in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and the percentage of FEV1 to predicted value (FEV1%) of both groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, FEV1, FVC and FEV1% in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and serum endothelin-1 (ET-1) in two groups were significantly decreased

收稿日期: 2023-03-10

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20191747)

作者简介: 崔英, 主治医师, 研究方向是呼吸科疾病的诊疗。E-mail: haomiaocui@163.com

*通信作者: 赵月伟, 主治医师, 研究方向是呼吸系统相关疾病。E-mail: 215698478@qq.com

compared with before treatment, while the levels of CGRP were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum inflammatory factors in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Runfei Zhisou Pills combined with budesonide and formoterol fumarate has a definite effect in chronic obstructive pulmonary disease in remission stage, and can improve lung function indicators, regulate the level of serum inflammatory cytokines, which is worthy of clinical reference and promotion.

Key words: Runfei Zhisou Pills; Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation; chronic obstructive pulmonary disease in remission stage; symptom remission time; FEV1; FVC; IL-6; TNF- α

慢性阻塞性肺疾病是慢性呼吸系统常见的多发病,常在冬、春季节发作,出现咳嗽、喘息、呼吸困难等症状^[1]。认为多以吸烟、空气污染、职业粉尘有关的慢性疾病,呈进行性发展,其发病机制尚未完全明确^[2]。该病缓解期易反复发病,迁延难愈,严重的常易合并呼吸衰竭、肺性脑病等严重并发症,从而严重威胁患者的生活质量和生命安全^[3]。祖国传统中医学认为该病是“肺胀”的范畴,本病的发生多与外邪客肺、久病气虚及年老体虚等有关^[4]。其中病因多因肺脏长期遭受各种外邪侵袭,宣肃功能失常,日久脏腑虚损,卫外不固、外邪易袭、本虚标实互为因果,造成恶性循环,终致发生本病^[5]。润肺止嗽丸具有润肺定喘,止嗽化痰之功效,可有效抗病毒抑菌、抗过敏的能力,并对心脑血管有一定保护作用^[6]。布地奈德福莫特罗粉是吸入性糖皮质激素,具有缓解气道痉挛,减弱气道的上皮细胞高反应性^[7]。为此,本研究采用润肺止嗽丸联合布地奈德福莫特罗粉治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期,取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 12 月定州市人民医院收治的 128 例慢性阻塞性肺疾病缓解期患者,其中男 71 例,女 57 例;年龄 43~76 岁,平均年龄为 (59.51±1.69) 岁;病程 7 个月~9.5 年,平均病程 (5.16±0.45) 年;体质量指数 (23.21±1.33) kg/m²。

纳入标准:均符合慢性阻塞性肺疾病的诊断标准^[8];分期为缓解期;患者均签订知情同意书。

排除标准:合并严重心、肾功能障碍性病变者;药物过敏史;合并多器官功能衰竭者;患有免疫性疾病者;恶性肿瘤史、近期手术与外伤史。

1.2 药物

润肺止嗽丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 6 g/丸,产品批号 202003026、202210029。布地奈德福莫特罗粉吸入剂由 AstraZeneca AB 生产,规格 4.5 μ g/吸,产品批号 202004013、202209007。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 64 例。其中对照组男性 36 例,女性 28 例;年龄为 43~73 岁,平均年龄为 (59.26±1.63) 岁;病程为 7 个月~8.7 年,平均病程 (5.23±0.47) 年;体质量指数 (23.16±1.36) kg/m²。治疗组男性 35 例,女性 29 例;年龄为 44~76 岁,平均年龄为 (59.38±1.67) 岁;病程为 8 个月~9.5 年,平均病程 (5.34±0.42) 年;体质量指数 (22.89±1.38) kg/m²。两组患者的年龄、性别组成、病程、体质量指数比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者经口吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂,1~2 吸/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服润肺止嗽丸,2 丸/次,2 次/d。两组服用药物 8 周观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效:患者咳嗽、咳痰等相关症状缓解明显,肺功能指标接近正常值。有效:咳嗽、咳痰等相关症状及肺功能指标有所好转。无效:症状未见改变,肺功能趋向加重程度。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 药物治疗期间,记录患者出现咳嗽、咳痰、气短、疲乏等症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 肺功能指标 在治疗前后对患者进行肺功能测试,采用德国 JAEGER-5100 型肺功能仪测定第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、FEV1 占预测值百分比 (FEV1%)、用力肺活量 (FVC)。

1.5.3 血清炎症因子水平 清晨抽取静脉血 5 mL,离心机分离,血清在 -50 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法测定血清内皮素-1 (ET-1)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.6 药物不良反应观察

治疗期间,观察所有患者服用药物发生的不良反应情况。

1.7 统计学分析

数据分析采用 SPSS 18.0 软件对研究数据进行统计分析, 计数资料以百分比表示, 用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 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 98.44%, 显著高于对照组的 84.38% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组咳嗽、咳痰、气短、疲乏缓解

时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV1、FVC、FEV1% 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FEV1、FVC、FEV1% 均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 IL-6、TNF- α 、ET-1 水平均较治疗前显著降低, 而 CGRP 水平均显著提高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	39	15	10	84.38
治疗	64	55	8	1	98.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	临床症状缓解时间/周			
		咳嗽	咳痰	气短	疲乏
对照	64	6.73 \pm 0.40	6.22 \pm 0.65	5.49 \pm 0.55	4.87 \pm 0.64
治疗	64	5.81 \pm 0.31*	4.79 \pm 0.26*	3.87 \pm 0.43*	3.05 \pm 0.71*

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	FEV1/L		FVC/L		FEV1%/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	1.61 \pm 0.36	1.89 \pm 0.47*	1.71 \pm 0.21	2.18 \pm 0.46*	40.27 \pm 2.26	54.30 \pm 3.19*
治疗	64	1.63 \pm 0.28	2.17 \pm 0.65* \blacktriangle	1.72 \pm 0.30	2.79 \pm 0.35* \blacktriangle	40.33 \pm 2.35	61.51 \pm 4.02* \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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CGRP/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)
对照	64	治疗前	53.29 \pm 5.41	26.51 \pm 2.40	49.58 \pm 4.05	65.24 \pm 7.31
		治疗后	40.20 \pm 3.18*	30.58 \pm 4.61*	38.26 \pm 3.25*	58.47 \pm 5.03*
治疗	64	治疗前	53.36 \pm 5.27	26.46 \pm 2.35	49.62 \pm 4.11	65.32 \pm 7.25
		治疗后	27.61 \pm 1.98* \blacktriangle	42.05 \pm 5.37* \blacktriangle	24.70 \pm 2.64* \blacktriangle	47.18 \pm 3.94* \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 两组药物不良反应比较

治疗后，治疗组不良反应发生率是 6.25%，对

照组不良发生发生率是 9.38%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表 5。

表 5 两组临床疗效比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	眩晕/例	肌肉痉挛/例	失眠/例	发生率/%
对照	64	2	2	1	1	9.38
治疗	64	1	1	2	0	6.25

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统疾病中的常见病和多发病，患病率与病死率均较高，该病可致肺功能进行性减退，呼吸道慢性炎症，蛋白酶失衡等，严重影响患者的生命质量^[10-11]。慢性阻塞性肺疾病缓解期呼吸道及其周围组织慢性炎症可引起呼吸道损伤^[12]，继而引起呼吸道炎性改变和重塑，导致呼吸道结构改变，表现为细胞外基质过度沉积、平滑肌增生，这些均是引起该病患者气道壁纤维化，气腔狭窄，固定性气道阻塞和不可逆气流受限的重要病理基础^[13]。有研究证实，炎性介质、炎性细胞因子与气道壁的损伤、肺组织的破坏有关，气道内的多种炎性细胞与炎性介质参与疾病演变过程，同时持续地影响着慢性阻塞性肺疾病缓解期^[14]。中医学认为该病是“肺胀”范畴，病位在肺络，与肺、脾、肾 3 脏密切相关，古书《丹溪心法·咳嗽》中记载：“肺胀而咳，不得眠，此痰夹瘀血碍气而病”^[15]。该病反复迁延，脏器虚损，导致络脉气血阴阳的损伤，肺络不充，脏腑失于荣养，又因肺脾肾虚损，水停痰凝、痰瘀互结，以致气机升降失调而发^[16]。润肺止咳丸由天冬、地黄、天花粉、瓜蒌子、桑白皮、紫苏子、苦杏仁、紫菀、贝母、款冬花、桔梗、五味子、前胡、青皮、陈皮、黄芪、酸枣仁、黄芩、知母、淡竹叶、甘草共计 21 味中药组成^[17]。诸药合用具有修复肺组织的损伤，调节免疫力增强，改善小气道内皮损伤和修复的功效^[18]。布地奈德福莫特罗具有抗感染、解痉的药理作用，能抑制气道炎症反应，改善患者肺功能，降低气道重塑的发生，并可缓解肺功能恶化进程^[19]。

本研究结果显示，治疗后，治疗组咳嗽、咳痰、气短、疲乏缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)；治疗后，两组 FEV1、FVC、FEV1%均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 FEV1、FVC、

FEV1%均高于对照组 ($P < 0.05$)，说明润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗粉治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期，可显著缩短临床症状时间，促进肺功能好转。IL-6 是血清炎性因子的一种，当炎症反应与应激反应增加时水平升高，加重病情。TNF- α 在慢性阻塞性肺疾病气道炎症中起到免疫调节因子，其水平升高可促进炎症反应，促进血管生成和组织纤维化^[20]。CGRP 水平降低可使血管内部稳定性失衡，从而加重肺动脉高压的形成与进展。ET-1 是氨基酸活性多肽，血管内皮细胞受损后，其水平升高造成血管收缩强烈，加上炎性介质沉积内皮导致病情加重^[21]。本研究结果显示，治疗后，两组患者 IL-6、TNF- α 、ET-1 水平均较治疗前显著降低，而 CGRP 水平均显著提高 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清炎性因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)，说明润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗粉可协同治疗，改善患者血清炎性因子水平。

综上所述，润肺止咳丸联合布地奈德福莫特罗粉治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期效果确切，可有效缓解患者临床症状，改善肺功能指标，调节血清炎性细胞因子水平，且安全有效，值得临床借鉴推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 乔翠霞, 李素云. 慢性阻塞性肺疾病的流行病学研究现状 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 30(11): 435-438.
- [2] 任立新, 李桂萍. 慢性阻塞性肺疾病缓解期的规范化管理 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 14(4): 522-523.
- [3] 曾文, 秦雯, 胡大春, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 T 细胞免疫机制变化初探 [J]. 重庆医学, 2018, 47(17): 536-539.
- [4] 李建生, 余学庆, 王明航, 等. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病研究的策略与实践 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 27(6): 802-805.

- [5] 郭洁, 张勇, 武蕾, 等. 慢性阻塞性肺疾病缓解期的中医治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 24(3): 337-339.
- [6] 耿立梅, 陈志强, 等. 润肺止咳丸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效观察 [J]. 河北中医, 2018, 37(11): 645-648.
- [7] 熊小敏, 吴鹏. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合孟鲁司特钠对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺弥散功能的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(24): 669-672.
- [8] 赵鸣武. 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 25(8): 163-165.
- [9] 肖毅. 呼吸系统疾病 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 415-421.
- [10] 肖建, 杜春玲. 慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 26(11): 3191-3194.
- [11] 刘嘉敏, 王露, 张树娟, 等. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性呼吸衰竭有效性和安全性的Meta分析及证型分析 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7259-7271.
- [12] 牟小芬, 陈素娟, 蔡力力, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病缓解期T淋巴细胞值与细胞因子浓度 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 13(2): 397-380.
- [13] Li X. Application of auto-moxibustion therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients in remission period in community [J]. *Nurs Res*, 2010, 35(19): 1402-1408.
- [14] 贺蓓, 赵鸣武, 王玉柱, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症细胞因子与肺通气功能的相关研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 26(1): 822-825.
- [15] 张凤宇, 郭文新, 刘亚辉, 等. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病缓解期50例临床观察 [J]. 河北中医, 2017, 15(7): 389-392.
- [16] 车德亚. 中医药在慢性阻塞性肺疾病缓解期治疗中的优势 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 11(6): 164-167.
- [17] 耿立梅, 陈志强, 王亚利, 等. 润肺止咳丸对慢性阻塞性肺疾病肺细胞凋亡的改善作用及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 558-561.
- [18] 牛晓艳. 润肺止咳丸对慢性阻塞性肺疾病的血清SOD、MDA及维生素E的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016: 37.
- [19] 郝文东, 王国芳, 张彩莲. 百令胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效及机制 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 801-805.
- [20] 李力. 慢性阻塞性肺疾病患者血清PCT、CRP、IL-6、TNF- α 的表达水平及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 40-42.
- [21] 周爱莲, 陈衡华, 唐良春, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者ET-1、NO及CGRP的临床研究 [J]. 中华医学研究杂志, 2020, 3(1): 203-205.

[责任编辑 金玉洁]