

标准桃金娘油肠溶胶囊联合二羟丙茶碱治疗慢性喘息性支气管炎的临床研究

邵晓涵, 张艳*

山东省立第三医院 呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250031

摘要: **目的** 探讨标准桃金娘油肠溶胶囊联合二羟丙茶碱治疗慢性喘息性支气管炎的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月山东省立第三医院收治的慢性喘息性支气管炎 110 例, 随机分为对照组 (55 例) 和治疗组 (55 例)。对照组口服二羟丙茶碱片, 0.2 g/次, 3 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服标准桃金娘油肠溶胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。两组患者连续服用药物 15 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状好转时间, 气道重塑因子碱性成纤维细胞生长因子 (b-FGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF-BB) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 及炎症因子白细胞介素-13 (IL-13)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.55%, 明显高于对照组 (81.82%, $P < 0.05$)。治疗后, 与对照组比较, 治疗组体征好转时间均明显缩短 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 b-FGF、PDGF-BB、VEGF 指标水平比治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的指标水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-13、TNF- α 、CRP 水平比治疗前明显降低, 而 IL-10 明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-13、TNF- α 、CRP 和 IL-10 水平改善更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 标准桃金娘油肠溶胶囊与二羟丙茶碱协同治疗, 能较好地纠正慢性喘息性支气管炎症状, 进而改善支气管气道结构的重塑, 减轻气道炎症反应。

关键词: 标准桃金娘油肠溶胶囊; 二羟丙茶碱片; 慢性喘息性支气管炎; 症状好转时间; 气道重塑

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)11-2833-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.013

Clinical study on Myrtol Standardized Enteric Coated Soft Capsules combined with diprophylline in treatment of chronic asthmatic bronchitis

SHAO Xiaohan, ZHANG Yan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect and Myrtol Standardized Enteric Coated Soft Capsules combined with diprophylline in treatment of chronic asthmatic bronchitis. **Methods** Patients (110 cases) with chronic asthmatic bronchitis in Shandong Provincial Third Hospital from January 2022 to January 2024 were randomly divided into control (55 cases) and treatment (55 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Diprophylline Tablets, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Myrtol Standardized Enteric Coated Soft Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the clinical symptom improvement time, the levels of airway remodeling factor indicators b-FGF, PDGF-BB and VEGF, and the levels of inflammatory factor IL-13, TNF- α , CRP and IL-10 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 94.55%, which was significantly higher than that in the control group (81.82%, $P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the time for improving physical signs in the treatment group was significantly shortened ($P < 0.05$). After treatment, the levels of b-FGF, PDGF-BB, and VEGF in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-13, TNF- α , and CRP in two groups were significantly lower than before treatment, while IL-10 was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-13, TNF- α , CRP and IL-10 were improved more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of Myrtol Standardized Enteric Coated Soft Capsules and Diprophylline Tablets can better correct the symptoms of chronic wheezing bronchitis, thereby improving the remodeling of bronchial

收稿日期: 2024-05-07

作者简介: 邵晓涵, 女, 本科, 研究方向为护理学。E-mail: 18366155560@163.com

*通信作者: 张艳, 研究方向是呼吸与危重症医学相关疾病的诊疗。

and airway structure and reducing airway inflammatory reactions.

Key words: Myrtil Standardized Enteric Coated Soft Capsules; Diprophylline Tablets; chronic asthmatic bronchitis; symptom improvement time; airway remodeling

慢性喘息性支气管炎是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症,其发病机制可能与有害气体、感染、免疫和气候等多种因素有关^[1]。喘息性支气管炎的发病率不断上升,且喘息性支气管炎患病人数随着年龄增大,发病率增高且发病年龄不断提前^[2]。我国慢性喘息性支气管炎患病率为 2.5%~9.0%,平均 4%,50 岁以上高达 15%或更多^[3]。多数患者对喘息型支气管炎认识的不足导致对本病的不重视、治疗的不规范,促使病情病程延长及反复,并呈进行性加重趋势,从而给患者带来经济负担及生活质量的影响^[4]。传统中医学认为该病属“喘证”范畴,其病位在肺,《景岳全书·喘促》中阐述:“实喘者,气长而有余;虚喘者,气短而不续”^[5]。该病属于消耗性的慢性疾病,因反复发作,久病后易引起体虚、气虚生痰,致使该病本虚标实之证^[6]。标准桃金娘油肠溶胶囊是含挥发油的黏液消融剂,药物具有抗炎作用,能促使气道黏液纤毛活动增强,使病情好转^[7]。二羟丙茶碱具有扩张支气管、减轻喘息症状等作用,且药效稳定^[8]。本研究探讨采用标准桃金娘油肠溶胶囊与二羟丙茶碱联合治疗慢性喘息性支气管炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月山东省立第三医院收治的 110 例慢性喘息性支气管炎为研究对象,其中男性 61 例,女性 49 例;年龄 40~73 岁,平均年龄 (57.34 ± 10.76) 岁;病程 2~7 年,平均病程 (4.24 ± 0.75) 年;身体质量指数(BMI) (31.26 ± 8.76) kg/m²。本研究经过山东省立第三医院医学伦理委员会审批(2022127)。

纳入标准:(1)符合慢性喘息性支气管炎的诊断标准^[9];患者存在咳嗽、喘息等临床症状;(2)近 1 个月内未接受过相关药物治疗;(3)患者或家属签订知情同意书;(4)符合用药适应证,用药依从性良好;(5)临床资料完整。

排除标准:(1)合并肺气肿、支气管扩张、慢阻肺等其他呼吸系统疾病;(2)既往有药物过敏史者;(3)伴有免疫功能障碍者;(4)先天性心肺功能障碍者;(5)合并传染性疾病者。

1.2 药物

二羟丙茶碱片由华润紫竹药业有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 202111023、202309016。标准桃金娘油肠溶胶囊由 G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG 生产,规格 300 mg/粒,产品批号 202110024、202312006。

1.3 分组及治疗方法

采用数字随机法将患者分对照组(55 例)和治疗组(55 例),其中对照组男性 31 例,女性 24 例;年龄 40~73 岁,平均年龄 (52.07 ± 12.45) 岁;病程 2~7 年,平均病程 (4.79 ± 1.13) 年;平均 BMI (23.51 ± 7.41) kg/m²。治疗组男性 30 例,女性 25 例;年龄 43~71 岁,平均年龄 (52.15 ± 11.73) 岁;病程 2.5~6 年,平均病程 (4.14 ± 1.05) 年;平均 BMI (23.42 ± 6.92) kg/m²。两组资料性别、年龄、病程、BMI 比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服二羟丙茶碱片,0.2 g/次,3 次/d;治疗组在对照组的基础上口服标准桃金娘油肠溶胶囊,1 粒/次,2 次/d。两组患者连续服用药物 15 d 观察治疗效果。

1.4 疗效判定标准^[10]

用药 15 d 后,评价两组治疗效果。显效:患者气促、咳嗽、喘息等症状得到极大改善,肺部体征基本消失,客观指标恢复正常或明显趋于正常。有效:患者喘息、咳嗽、气促及肺部体征稍有好转,客观指标好转。无效:喘息性支气管炎症状及体征无好转迹象,有甚者恶化。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状好转时间 记录两组患者气促、咳嗽、喘息、肺部体征好转时间。

1.5.2 气道重塑因子及炎性因子 治疗前后,采集患者空腹时静脉血 5 mL,采用离心机(深圳高科医疗器械),以离心半径 10 cm,2 500 r/min,离心 20 min 后分离出血清,采用放射免疫试验法对碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF-BB)和血管内皮生长因子(VEGF)水平进行测定,执行试剂盒操作标准。同时取少量血清,采用酶联免疫吸附试验法对白细胞介素-13(IL-13)、肿

瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、C 反应蛋白 (CRP) 水平进行测定, 严格按照试剂盒操作。

1.6 不良反应观察

记录用药过程中发生的头疼、呕吐、心悸等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据, 临床疗效及药物不良反应计数资料用例 (百分比) 表示、行 χ^2 检验; 症状好转时间、炎症因子等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床有效率为 94.55%, 明显高于对照组有效率 (81.82%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状好转时间比较

治疗后, 治疗组气促、咳嗽、喘息、肺部体征好转时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组气道重塑因子比较

治疗后, 两组患者 b-FGF、PDGF-BB、VEGF 指

标水平比治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 b-FGF、PDGF-BB、VEGF 指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者 IL-13、TNF- α 、CRP 水平比治疗前明显降低, 而 IL-10 明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 与对照组比较, 治疗组的 IL-13、TNF- α 、CRP 水平下降更显著, IL-10 水平升高更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

慢性喘息性支气管炎是在临床上较为常见的多发病, 该病对患者机体危害较为严重, 临床上以咳嗽、咯痰为主要症状, 或伴有喘息, 至少连续 2 年以上, 每年发作持续 3 个月以上^[1]。吸烟者患病率远高于不吸烟者, 北方气候寒冷患病率高于南方, 工矿地区大气污染严重, 多数在天气突然变化、受凉后诱发, 并常因继发感染导致病情加重情况发生^[2]。因此, 积极

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	55	13	32	10	81.82
治疗	55	35	17	3	94.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组临床症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	气促好转时间/d	咳嗽好转时间/d	喘息好转时间/d	肺部体征好转时间/d
对照	55	5.53 $\pm$ 1.03	6.71 $\pm$ 1.45	4.67 $\pm$ 1.19	6.84 $\pm$ 1.57
治疗	55	4.17 $\pm$ 0.87*	5.04 $\pm$ 0.97*	3.45 $\pm$ 0.77*	5.33 $\pm$ 1.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组气道重塑因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on airway remodeling factor indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	b-FGF/($\mu\text{g L}^{-1}$)		PDGF-BB/(pg mL ⁻¹)		VEGF/(ng L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	168.42 $\pm$ 24.16	124.51 $\pm$ 15.43	91.35 $\pm$ 11.28	78.94 $\pm$ 8.03	77.61 $\pm$ 8.43	51.20 $\pm$ 7.45
治疗	55	168.50 $\pm$ 23.35	90.81 $\pm$ 11.57* [▲]	91.46 $\pm$ 12.24	44.28 $\pm$ 6.12* [▲]	77.58 $\pm$ 8.25	35.58 $\pm$ 5.02* [▲]

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-13/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(μ g L ⁻¹)	IL-10/(ng L ⁻¹)	CRP/(mg L ⁻¹)
对照	55	治疗前	128.46 $\pm$ 21.40	7.49 $\pm$ 2.41	175.43 $\pm$ 24.13	9.45 $\pm$ 2.77
		治疗后	98.06 $\pm$ 17.45*	5.58 $\pm$ 1.37*	228.51 $\pm$ 33.50*	6.89 $\pm$ 1.15*
治疗	55	治疗前	127.52 $\pm$ 21.35	7.52 $\pm$ 2.33	175.51 $\pm$ 23.25	9.52 $\pm$ 2.58
		治疗后	72.55 $\pm$ 13.92* [▲]	3.16 $\pm$ 0.42* [▲]	297.24 $\pm$ 37.06* [▲]	4.25 $\pm$ 0.76* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	恶心/例	心悸/例	发生率/%
对照	55	3	4	2	16.36
治疗	55	1	2	1	7.27

治疗慢性支气管炎,防止其进一步发展极为重要。薛艳等^[13]研究证实一些炎症介质(IL-13、TNF- α)的存在或浓度高低与哮喘患者气道重塑的严重程度相关,从理论上推导这些炎症介质与气道重塑相关。气道的炎症及重塑均是喘息性支气管炎的显著特征,且支气管上皮细胞受损后,可以激活上皮间充质单元,从而释放大促气道重塑和血管增生相关细胞因子如PDGF-BB、b-FGF、VEGF等因子,加重病情^[14]。Xiong等^[15]研究证实,一般认为气道重塑与哮喘气道高反应性、持续性气流受限和疾病严重程度密切相关。

中医学认为该病归“咳嗽”“喘证”等,患者久咳不已,反复发作,导致肺、脾、肾三脏功能失调,再由邪气外犯,痰浊内蕴等引发^[16]。其主要病机是肺虚肃降无权,脾虚痰湿上逆,肾虚无以纳气,且治疗原则应以化痰平喘、清肺健脾为目的^[17]。

标准桃金娘油肠溶胶囊由标准桃金娘油、柠檬烯和桉油精等组成,可明显改善患者气道黏液纤毛清除功能,缓解咳嗽、咯痰和呼吸困难等症状^[18]。二羟丙茶碱为茶碱类药物,具有促进呼吸道平滑肌舒张,增强呼吸道平滑肌舒张、改善呼吸功能的作用^[19]。说明桃金娘油肠溶胶囊与二羟丙茶碱片联合治疗能最大化的改善黏膜水肿,抑制气道炎症细胞因子释放,拮抗黏液分泌,使病情好转。付杰伟等^[20]研究证实,细胞炎症因子参与气道炎症中炎症细胞黏附、聚集及趋化,进一步提高气道高反应性,诱发气道重塑。

本研究结果显示,治疗后,与对照组比较,治

疗组的症状及体征好转时间明显缩短。说明标准桃金娘油肠溶胶囊与二羟丙茶碱片联合治疗,一定程度可缓解呼吸道痉挛程度,加快气道上皮纤维化,加快病情的恢复。研究结果显示,治疗后,与对照组比较,治疗组b-FGF、PDGF-BB、VEGF、IL-13、TNF- α 、CRP水平均明显降低,而IL-10水平高于对照组。b-FGF是广泛生物活性的多肽生长因子,在损伤或炎症反应过程中,局部内皮细胞被激活后合成,使其水平含量增加参与炎症反应。PDGF-BB是一种碱性蛋白质,其水平升高可加重气道平滑肌收缩和气道重塑作用^[21]。VEGF是缺氧诱导因子,水平升高可促进嗜酸性粒细胞活化,并加速相关活性物质的释放,促使气道黏液分泌量明显增加^[22]。IL-13是一种多功能免疫调节因子,通过激活嗜酸性粒细胞,参与炎症反应过程,从而诱导呼吸道高反应性形成。TNF- α 是一种活性广泛的炎症因子,水平增加能参与细菌的致炎作用,且可能与炎症严重程度有一定关系^[23]。CRP是炎症反应和机体组织损伤的敏感物,作为检测细菌感染的指标,其升高是机体对炎症的反应结果表现。IL-10属于炎症调节因子,其水平降低能引起体内抑制功能减弱,导致机体过敏的发生,引起气道反应性增强^[24]。

综上所述,标准桃金娘油肠溶胶囊与二羟丙茶碱片协同治疗,能较好地纠正慢性喘息性支气管炎症状,进而改善慢性喘息气道结构的重塑,减轻气道炎症反应,提高临床疗效,具有较好的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李可可, 吴泽南, 肖航, 等. 国医大师洪广祥固本温阳法治疗慢性支气管炎经验探析 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4728-4731.
- [2] 陈国萍, 刘娟利, 朱晓莉, 等. 非哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎患者外周血和痰液白细胞介素 25 水平及其临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 70-73.
- [3] Rahman H H, Niemann D, Munson-McGee S H. Association between asthma, chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer in the US population [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(8): 20147-20158.
- [4] Łobaczewski A, Czopowicz M, Moroz A, et al. Integrated basic lung and heart ultrasound with X-ray (TUSX) for the diagnosis of asthma, chronic bronchitis and laryngeal paralysis, and treatment with inhaled fluticasone using home-made mask in dogs and cats [J]. *Pol J Vet Sci*, 2022: 335-344.
- [5] 上官发辉, 陈涛, 樊健坪, 等. 基于数据挖掘探讨《景岳全书》虚损病的用药规律 [J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 13(4): 68-71.
- [6] 常静. 中医护理干预改善老年慢性支气管炎患者中医症状及生活质量的效果观察 [J]. 江西中医药, 2023, 54(1): 50-52.
- [7] 王春波, 颜新星, 尚晓霞, 等. 标准桃金娘油肠溶胶囊对慢性支气管炎急性期疗效观察 [J]. 医药前沿, 2014(25): 112.
- [8] 陈亚丽, 孙琴, 翟怡红. 肺宁颗粒联合二羟丙茶碱对老年慢性支气管炎急性发作患者肺功能及血清学指标的影响 [J]. 临床医学, 2023, 43(1): 112-114.
- [9] 郑兰芬. 实用内科诊断治疗学 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2013: 78-89.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [11] 张利君. 疏风清热化痰汤治疗慢性支气管炎风热犯肺证的疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(2): 264-266.
- [12] 王冰, 袁沙沙, 樊茂蓉, 等. 中医药改善支气管扩张症稳定期患者气道黏液高分泌状态的优势 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 208-212.
- [13] 薛艳, 向洪斌. 毛细支气管炎患儿血清白介素、TNF- α 、PCT 与病情严重程度关系的研究 [J]. 医学临床研究, 2023, 40(5): 799-800.
- [14] Saglani S, Payne D N, Zhu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(9): 858-864.
- [15] Xiong Y Y, Wang J S, Yu H, et al. The effects of nodakenin on airway inflammation, hyper-responsiveness and remodeling in a murine model of allergic asthma [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(5): 341-348.
- [16] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 急性支气管炎中医证候及其临床特征研究的文献分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1651-1654.
- [17] 董璟绚, 张晓芹, 张尊敬. 近十年中医药治疗慢性支气管炎的可视化分析 [J]. 中国现代医生, 2023, 61(22): 34-38.
- [18] 朱国平. 标准桃金娘油肠溶胶囊治疗慢性支气管炎感染加重期的疗效观察 [J]. 江苏药学与临床研究, 2014, 12(5): 42-43.
- [19] 左艳. 氨溴索联合二羟丙茶碱对慢性支气管炎急性发作期患者血气分析及炎症反应的影响 [J]. 反射疗法与康复医学, 2023, 4(5): 106-109.
- [20] 付杰伟, 蒋明彦, 欧阳繁. 嗜酸细胞趋化因子在哮喘、嗜酸细胞性支气管炎患者诱导痰中的表达及其与气道炎症的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1): 33-34.
- [21] 史兆雯, 罗旭明, 王雄彪, 等. 芪仙汤联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘慢性持续期痰哮证疗效及对气道慢性炎症的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 80-83.
- [22] 曹清芸, 王素宁. 毛细支气管炎患儿血清 TNF- α 、VEGF、CK-MB 及血浆 D-二聚体水平的变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 959-963.
- [23] 孟淑英, 孟祥海, 段红艳, 等. 毛细支气管炎患儿血清 IL-13、IFN- γ 和 TNF- α 水平变化的研究 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(11): 1324-1326.
- [24] 张绍华. 小青龙汤合三子养亲汤对慢性支气管炎患者肺功能及血清 CRP、IL-4、IL-10 水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究: 电子版, 2020, 4(12): 63-65.

[责任编辑 金玉洁]