

桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦治疗支气管扩张症的临床研究

左东辉¹, 吕红君¹, 张曼颖², 于海鹰³

1. 吉林大学第一医院 内科, 吉林 长春 130031

2. 吉林大学第二附属医院 呼吸内科, 吉林 长春 130021

3. 吉林大学南岭校医院 药剂科, 吉林 长春 130041

摘要: **目的** 探讨桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦治疗支气管扩张症的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2019年3月吉林大学第一医院收治的90例支气管扩张症患者作为研究对象, 根据治疗方案将患者分为对照组和观察组, 每组45例。对照组静脉滴注注射用哌拉西林/他唑巴坦钠, 4.5 g加入250 mL生理盐水中, 1次/d。观察组在对照组基础上口服桉柠蒎肠溶软胶囊, 0.3 g/次, 3次/d。两组均连续治疗10 d。观察两组患者的临床疗效和症状消失时间, 同时比较两组治疗前后的血清白细胞介素-13 (IL-13)、人巨噬细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、肿瘤细胞坏死因子 (TNF- α) 的水平。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为95.56%, 显著高于对照组的80.00%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的退热时间、止咳时间、肺啰音消失时间、住院时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的IL-13水平明显升高, MCP-1、TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的IL-13水平显著高于对照组, MCP-1、TNF- α 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦可提高支气管扩张症的疗效, 有效促进临床症状体征恢复, 减轻炎症反应, 改善肺功能, 且安全性良好。

关键词: 桉柠蒎肠溶软胶囊; 哌拉西林他唑巴坦; 支气管扩张症; 临床症状体征; 白细胞介素-13; 人巨噬细胞趋化蛋白-1; 肿瘤细胞坏死因子

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1707-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.020

Clinical study of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with piperacillin tazobactam in treatment of bronchiectasis

ZUO Donghui¹, LÜ Hongjun¹, ZHANG Manying², YU Haiying³

1. Department of Internal Medicine, Jilin University Hospital, Changchun 130031, China

2. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

3. Department of Pharmacy, Nanling Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with piperacillin tazobactam in treatment of bronchiectasis. **Methods** A total of 90 patients with bronchiectasis admitted to Jilin University Hospital from February 2017 to March 2019 were selected as the research subjects. According to the treatment plan, the patients were divided into control group and observation group, with 45 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection, 4.5 g was added into 250 mL normal saline, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules on the basis of control group, 0.3 g/ time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 10 days. Clinical efficacy and symptom disappearance time of two groups were observed. Serum levels of IL-13, MCP-1, and TNF- α before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.56%, which was significantly higher than 80.00% of the control group, and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the fever abatement time, cough relief time, lung rales disappearance time, and hospitalization time in the observation group were all shorter than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the level

收稿日期: 2021-05-24

基金项目: 吉林省高教科研课题(JGJX2019C2)

第一作者: 左东辉(1969—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为呼吸内科。E-mail: zuo1234567892021@163.com

of IL-13 was significantly increased, while the levels of MCP-1 and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the level of IL-13 in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the levels of MCP-1 and TNF- α were lower than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules and piperacillin tazobactam can improve the efficacy of bronchiectasis, effectively promote the recovery of clinical symptoms and signs, reduce inflammatory response, and improve lung function, with good safety.

Key words: Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules; piperacillin tazobactam; bronchiectasis; clinical symptoms and signs; IL-13; MCP-1; TNF- α

支气管扩张症是由于支气管及周围组织发生化脓性炎症反应和组织纤维化,导致支气管弹性组织和肌肉损伤,导致支气管持久扩张的慢性炎症性病变^[1]。哌拉西林他唑巴坦是复方制剂,主要由青霉素抗生素和 β 内酰胺酶抑制剂组成,对多种革兰阴性菌、革兰阳性菌具有良好的抑制作用,且可对青霉素产生耐药性的病原菌发挥抗菌作用^[2]。桉柠蒎肠溶软胶囊由松科松属、芸香科桔属、桃金娘科桉属植物中提取的有效成分组成,具有祛痰、改善纤毛运动功能、促进腺体分泌等作用,适用于支气管扩张症的治疗^[3]。本研究对45例患者采用桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦治疗,分析其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月—2019年3月吉林大学医院收治的90例支气管扩张症患者作为研究对象,其中男性55例,女性35例;年龄32~59岁,平均(41.57 $\pm$ 6.16)岁;病程1~13年,平均(7.81 $\pm$ 2.17)年;体质指数(22.73 $\pm$ 2.28)kg/m²,病变类型分为囊状扩张43例、柱状扩张47例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合支气管扩张症的诊断标准^[4];(2)评估依从性良好;(3)近15 d内未进行相关治疗;(4)患者自愿参与本试验,签订知情同意书。

排除标准:(1)机体伴有严重基础疾病者;(2)对本研究选用的药物过敏史;(3)自身内分泌系统、免疫系统病变;(4)伴有呼吸衰竭、哮喘、慢阻肺、肺心病、肺结核等其他肺部病变;(5)肝肾功能不全;(6)备孕期间、怀孕、哺乳的妇女;(7)参与其他临床试验。

1.3 治疗方法

对照组静脉滴注注射用哌拉西林他唑巴坦(齐鲁制药有限公司,国药准字X19990182,规格:1.125 g,生产批号:20170109、20180602、20190105),4.5 g加入250 mL生理盐水中,1次/d。观察组在对照组基

础上口服桉柠蒎肠溶软胶囊(北京九和药业有限公司,国药准字H20052401,规格:0.3 g,生产批号:20170114、20180321、20190201),0.3 g/次,3次/d。两组均连续治疗10 d。

1.4 疗效标准

参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中相关标准拟定^[4]。治愈:呼吸道症状基本消失,无并发症和残留症状;好转:咳嗽、咯痰、痰量等明显降低,肺啰音消失或减少,血象、体温恢复正常,肺部阴影明显吸收;无效:上述标准未达到。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征消失时间 观察和记录两组主要症状体征消失时间,包括退热时间、止咳时间、肺啰音消失时间、住院时间。

1.5.2 血清学指标 采集患者空腹时的外周静脉血3~7 mL,经离心15 min后,保留上层清液,在酶标仪(汇松MB-580型)上采用酶联免疫吸附试验测定血清白细胞介素-13(IL-13)、人巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤细胞坏死因子(TNF- α)的水平,试剂盒由泉州市睿信生物科技有限公司生产。

1.5.3 不良反应 在治疗前后,记录患者发生药物相关不良反应的情况,主要包括皮疹、瘙痒、恶心、腹泻。

1.6 统计学处理

采用SPSS 24.0处理数据,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验及血凝组间对比,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用独立 t 检验进行组间计量资料比较,采用配对 t 检验进行组内计量资料比较。

2 结果

2.1 两组基线资料

根据治疗方案将患者分为对照组和观察组,每组45例。对照组中男性29例,女性16例;年龄33~57岁,平均(41.40 $\pm$ 6.25)岁;病程1~13年,平均(7.60 $\pm$ 2.24)年;体质指数(22.60 $\pm$ 2.36)kg/m²,病变类型分为囊状扩张23例、柱状扩张22例。观

察组中男性26例,女性19例;年龄32~59岁,平均(41.83±6.07)岁;病程1~13年,平均(7.92±2.05)年,体质量指数(22.87±2.19)kg/m²,病变类型分为囊状扩张20例、柱状扩张25例。两组在病变类型、体质量指数、病程、年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床总有效率比较

治疗后,观察组的总有效率为95.56%,显著高于对照组的80.00%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组主要症状消失时间比较

治疗后,观察组的退热时间、止咳时间、肺啰音消失时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学

意义($P<0.05$),见表2。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后,两组的IL-13水平明显升高,MCP-1、TNF- α 水平明显降低($P<0.05$);治疗后,观察组的IL-13水平显著高于对照组,MCP-1、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间,两组药物不良反应发生率对比差异无统计学意义,见表4。

3 讨论

支气管扩张症的典型症状为慢性咳嗽、咯血、大量脓痰,主要致病原因为感染、遗传、先天性病变、纤毛功能异常、免疫功能缺陷、异位吸入、支气管

表1 两组临床总有效率比较

Table 1 Comparison of clinical total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	20	16	9	80.00
观察	45	26	17	2	95.56*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组退热时间、止咳时间、肺啰音消失时间、住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of antipyretic time, cough time, rales disappearance time, and hospital stay between two groups

组别	n/例	退热时间/d	止咳时间/d	肺啰音消失时间/d	住院时间/d
对照	45	5.03±0.96	6.61±1.83	8.01±1.93	8.25±1.18
观察	45	4.12±0.87*	5.32±1.40*	6.45±1.56*	7.01±1.20*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组的IL-13、MCP-1、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of IL-13, MCP-1 and TNF- α levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-13/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MCP-1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	45	治疗前	43.62±8.91	97.40±15.57	6.95±1.80
		治疗后	51.34±9.24*	77.65±12.38*	5.43±1.36*
观察	45	治疗前	42.39±8.74	97.72±15.46	7.02±1.76
		治疗后	57.85±9.90**	68.13±10.89**	4.38±1.05**

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 两组药物不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	瘙痒/例	恶心/例	腹泻/例	发生率/%
对照	45	2	1	1	0	8.89
观察	45	3	1	2	1	15.56

牵拉等^[5]。支气管扩张症可发生于任何年龄,患者多伴有肺结核、支气管肺炎、百日咳、麻疹等病史^[6]。目前临床治疗支气管扩张症的方式包括手术、提高免疫力、清除分泌物、抗感染等^[7]。哌拉西林他唑巴坦是由哌拉西林和他唑巴坦组成的复方制剂,哌拉西林可通过抑制病原菌的细胞壁合成,发挥消灭和抑制细菌生长作用;他唑巴坦可防止哌拉西林被 β -内酰胺酶破坏,可广泛用于支气管扩张症的临床治疗^[8]。

桉柠蒎肠溶软胶囊的主要有效成分包括桉油精、 α -蒎烯、柠檬烯,属于黏液溶解性祛痰药物,可发挥 β 拟交感活性,能提高气管黏膜纤毛运动,降低黏液的黏滞度,促使黏液碱化,促使黏液排出;还能促使呼吸道黏膜上腺体的分泌,维持黏膜功能的完整性,为纤毛活动奠定基础^[9-10]。桉柠蒎肠溶软胶囊具有一定的抗炎作用,有助于减轻黏膜的水肿症状,降低黏膜的敏感性^[11]。本研究结果显示,观察组的疗效比对照组高,退热时间、止咳时间、肺啰音消失时间、住院时间比对照组低。结果表明,桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦可提高支气管扩张症的临床疗效,进一步减轻症状体征。

支气管扩张症患者支气管道中存在持续的慢性炎症反应,平滑肌持续收缩,导致黏膜充血和黏液分泌增加,肺功能呈进行性下降状态^[12]。IL-13能增强B细胞表面MHC II类分子的活性,阻止IPS诱导的单核因子的分泌,控制炎症反应^[13]。MCP-1是炎症细胞的趋化因子,可促使单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞向支气管黏膜炎症部位聚集,加重局部黏膜组织细胞炎症损伤^[14]。TNF- α 可诱导多种炎症因子的分泌,促使IL-6、IL-8等炎症因子,参与支气管扩张症的发生、发展进程^[15]。本研究结果显示,观察组的IL-13水平高于对照组,MCP-1、TNF- α 水平比对照组低。结果显示,桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦有助于减轻支气管扩张症患者的炎症反应,有助于减轻支气管黏膜的炎性损伤,对延缓病情具有积极意义。

综上所述,桉柠蒎肠溶软胶囊联合哌拉西林他唑巴坦可提高支气管扩张症的疗效,有效促进临床症状体征恢复,减轻炎症反应,改善肺功能,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 何勇,范士志,蒋耀光. 支气管扩张症138例[J]. 中国

胸心血管外科临床杂志, 2001, 8(4): 274-275.

He Y, Fan S Z, Jiang Y G. 138 cases of bronchiectasis [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 8(4): 274-275.

[2] 王建,王紫汀,朱莉,等. 支气管扩张感染患者行哌拉西林钠他唑巴坦联合依替米星治疗的临床效果与安全性分析[J]. 中国病案, 2018, 19(8): 96-98.

Wang J, Wang Z T, Zhu L, et al. Clinical efficacy and safety of piperacillin sodium and tazobactam combined with etimicin in the treatment of bronchiectasia patients with infections [J]. Chin Med Rec, 2018, 19(8): 96-98.

[3] 吴建辉,刘志新,彭志文,等. 桉柠蒎联合小剂量罗红霉素治疗稳定期支气管扩张疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(2): 308-311.

Wu J H, Liu Z X, Peng Z W, et al. Efficacy of eucalyptus and low dose roxithromycin on stable bronchiectasis [J]. J Clin Pulm Med, 2018, 23(2): 308-311.

[4] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 44.

Sun C X. *Clinical Diagnosis Basis, Cure and Improvement Criteria* [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 1998: 44.

[5] 张铸,吴明拜,库尔班,等. 支气管扩张症的诊断与外科治疗[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(3): 237.

Zhang Z, Wu M H, Ku E B, et al. Diagnosis and surgical treatment of bronchiectasis [J]. Chin J Surg, 2001, 39(3): 237.

[6] 徐金富,林洁璐,瞿介明. 中国支气管扩张症诊治现状及面临的挑战[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(1): 8-10.

Xu J F, Lin J L, Qu J M. Current status and challenges of diagnosis and treatment of bronchiectasis in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2017, 40(1): 8-10.

[7] 李达仕,马为. 支气管扩张症的诊治现状与展望[J]. 新医学, 2017, 48(8): 519-523.

Li D S, Ma W. Current status and future prospects for diagnosis and treatment of bronchiectasis disease [J]. New Chin Med, 2017, 48(8): 519-523.

[8] 陈刚,徐永芳,徐长青,等. 哌拉西林/他唑巴坦联合依替米星治疗支气管扩张患者感染疗效的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 1970-1972.

Chen G, Xu Y F, Xu C Q, et al. Clinical effect of piperacillin-tazobactam combined with etimicin on treatment of bronchiectasia patients with infections [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(9): 1970-1972.

[9] 王燕,籍彬彬,赵海涛. 桉柠蒎肠溶软胶囊与小剂量罗红霉素联合治疗支气管扩张稳定期患者的效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 92-95.

Wang Y, Ji B B, Zhao H T. Efficacy evaluation of eucalyptus pinnacle enteric-coated soft capsules

- combined with low-dose roxithromycin in patients with stable bronchiectasis [J]. Chin Med Rep, 2019, 16(7): 92-95.
- [10] 连晓峰, 韩 鹏, 李永锋, 等. 桉柠蒎肠溶软胶囊联合多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2640-2644.
- Lian X F, Han P, Li Y F, et al. Clinical study on Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with doxofylline in treatment of acute attack of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Drugs Clin, 2019, 34(9): 2640-2644.
- [11] 王 建, 邵艳秒, 宋婷阁, 等. 支气管扩张稳定期患者行桉柠蒎联合小剂量罗红霉素治疗的临床效果观察 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2019, 12(4): 512-514.
- Wang J, Tai Y S, Song T G, et al. Clinical effect of Eucalyptus, Caragana and pinene combined with low-dose roxithromycin in the treatment of patients with stable bronchiectasis [J]. Chin J Lung Dis: Electronic Ed, 2019, 12(4): 512-514.
- [12] 刘 琳, 熊维宁. 稳定期支气管扩张患者支气管肺泡灌洗液炎症反应与细菌定植的关系 [J]. 临床内科杂志, 2009, 26(7): 454-455.
- Liu L, Xiong W N. Bronchiectnsis in patients with stable inflammatory response in bronchoalveolar lavage fluid and the relationship between bacterial colonization [J]. J Clin Med, 2009, 26(7): 454-455.
- [13] 岳文香, 陈愉生, 谢宝松, 等. 急性加重期支气管扩张症患者血清白细胞介素 13 的表达及其基因多态性的意义 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 280-284.
- Yue W X, Chen Y S, Xie B S, et al. Expression of serum interleukin-13 and significance of gene polymorphism on the patients with bronchiectasis in acute exacerbation period [J]. Chin Med J, 2017, 97(4): 280-284.
- [14] 李 敏, 高 蔚. 支气管扩张症患者血清中 α -防御素 1-3、单核细胞趋化蛋白 1 水平的意义 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(10): 1320-1321.
- Li M, Gao W. The expression and implications of human α -defensin 1-3 and monocyte chemoattractant protein-1 in serum in patients with bronchiectasis [J]. J Clin Pulm Med, 2009, 14(10): 1320-1321.
- [15] 施宇衡, 马佳韵, 梁 丽, 等. 支气管扩张症肺功能损害与气道炎症因子表达 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(5): 789-793.
- Shi Y H, Ma J Y, Liang L, et al. Association between lung function impairment and inflammatory cytokines in induced sputum of patients with bronchiectasis [J]. J Clin Pulm Med, 2018, 23(5): 789-793.

[责任编辑 高 源]

(上接第1706页)

- [10] 刘炳林. 药物临床试验中疗效评价指标及常见评价方法 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2074-2077.
- Liu B L. Endpoints and common methods for assessing efficacy in clinical trials of new drugs [J]. Chin New Drugs J, 2016, 25(18): 2074-2077.
- [11] 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: 61-62.
- Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine: Trial [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 61-62.
- [12] 刘 雯, 李 峰, 孙春亮, 等. HPLC 同时测定荆防颗粒中 6 种成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 55-58.
- Liu W, Li F, Sun C L, et al. Simultaneous determination of six components in Jingfang Granule by HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(17): 55-58.
- [13] 胡艳立, 朱伟斌, 陈 超. 支原体肺炎合并胸腔积液患者 IL、PCT、hs-CRP 和 TNF- α 的变化分析 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(8): 1061-1063.
- Hu Y L, Zhu W B, Chen C. Change of serum and pleural effusion IL, PCT, hs-CRP and TNF- α of patients with mycoplasma pneumonia and pleural effusion [J]. J Hainan Med Coll, 2014, 20(8): 1061-1063.

[责任编辑 高 源]