

引用本文:赵丽丽,王青霞.止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊对急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人氧合指数、免疫失衡及炎性因子的影响[J].安徽医药,2021,25(12):2519-2522. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.043.



◇药物与临床◇

止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊对急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人氧合指数、免疫失衡及炎性因子的影响

赵丽丽,王青霞

作者单位:铜川市人民医院呼吸与危重医学科,陕西 铜川 727000

基金项目:陕西省教育厅专项科研项目(16JK2031)

摘要: 目的 分析止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊对急性加重期慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)病人氧合指数、免疫失衡及炎性因子的影响。方法 选取铜川市人民医院2019年1月至2020年3月收治的60例急性加重期慢阻肺病人作为研究对象。按随机数字表法分为两组,对照组30例,采用常规治疗+乌苯美司胶囊口服(3次/天,10毫克/次);观察组30例,在对照组基础上加用止咳平喘十二味合剂(2次/天,1袋/次,餐后30 min口服)。两组均连续治疗8周。观察并记录两组治疗前后氧合指数、慢阻肺症状(CAT)评分、6 min步行试验(6MWD)、免疫功能指标(包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)、炎性因子[白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、C反应蛋白(CRP)]及肺功能指标[包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)及FEV₁/FVC],然后进行统计学分析。结果 两组治疗后氧合指数、CAT评分及6MWD均明显改善,但观察组显著更优($P<0.05$),其中对照组治疗后氧合指数为(221.77±20.76),观察组为(245.65±19.76);两组治疗后CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺明显升高,CD8⁺明显下降,但观察组明显优于对照组($P<0.05$),其中对照组治疗后CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺分别为(60.71±4.82)%、(0.97±0.34),观察组分别为(67.75±4.71)%、(1.38±0.23);两组治疗后IL-8、TNF-α及CRP均显著下降,且观察组IL-8(17.63±4.01)ng/L、TNF-α(38.59±6.13)ng/L及CRP(15.14±2.24)mg/L明显低于对照组的(22.87±4.46)ng/L、(49.55±6.57)ng/L、(30.22±6.37)mg/L($P<0.05$);两组治疗后FVC、FEV₁及FEV₁/FVC明显上升,但观察组指标显著更优($P<0.05$)。结论 止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊能够有效优化急性加重期慢阻肺病人的氧合指数、免疫功能及炎症反应,改善病人临床症状、肺功能及运动功能,值得临床予以推广。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性; 中草药; 止咳平喘十二味合剂; 乌苯美司; 氧合指数; 免疫功能

Effects of Zhike Pingchuan twelve mixture combined with ubenimex capsule on oxygenation index, immune imbalance and inflammatory factors in patients with COPD

ZHAO Lili, WANG Qingxia

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Medicine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of Zhike Pingchuan twelve flavor mixture combined with ubenimex capsule on oxygenation index, immune imbalance and inflammatory factors in patients with COPD during acute exacerbation. **Methods** Sixty patients with acute exacerbation of COPD who were admitted to Tongchuan People's Hospital from January 2019 to March 2020 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were assigned into two groups: 30 cases in the control group, orally administered with conventional treatment + ubenimex capsules (t.i.d, 10 mg/time), and 30 cases in the observation group, administered additionally with Zhike Pingchuan twelve mixture (twice a day, a pack/time, taking orally half an hour after meals). Both groups underwent treatment for 8 weeks. We observed and recorded the oxygenation index (OI), COPD assessment test (CAT) score, 6-minute walking test (6-MWD), immune function indexes (including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺), inflammatory factors [interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), C-reactive protein (CRP)] and lung function indicators [including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and FEV₁/FVC], and then statistical analysis was made. **Results** After treatment, the OI, CAT score and 6MWD were significantly improved, which were significantly better in the observation group ($P<0.05$). The OI in the control group and the observation group were (221.77±20.76) and (245.65±19.76), respectively. After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ increased significantly and CD8⁺ decreased significantly in both groups, but the observation group was significantly better than the control group [CD3⁺: (0.97±0.34) vs. (1.38±0.23), CD4⁺/CD8⁺: (60.71±4.82)% vs. (67.75±4.71)%; $P<0.05$]. After treatment, IL-8, TNF-α and CRP were significantly decreased in both groups, and IL-8 [(17.63±4.01) ng/L], TNF-α [(38.59±6.13) ng/L] and

CRP $[(15.14 \pm 2.24) \text{ mg/L}]$ in the observation group were significantly lower than those in the control group $[(22.87 \pm 4.46) \text{ ng/L}, (49.55 \pm 6.57) \text{ ng/L}, (30.22 \pm 6.37) \text{ mg/L}, \text{ respectively}; P < 0.05]$. FVC, FEV_1 and FEV_1/FVC increased significantly after treatment in the two groups, but the indicators in the observation group were significantly better ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of *Zhike Pingchuan* twelve mixture and ubenimex capsule can effectively optimize the oxygenation index, immune function and inflammatory response in patients with COPD during acute exacerbation, improve the clinical symptoms, lung function and motor function of patients, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Drugs, Chinese herbal; *Zhike Pingchuan* twelve flavor mixture; Ubenimex; Oxygenation index; Immune function

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)急性加重期可导致肺功能进行性减退,诱发呼吸衰竭^[1-3]。目前,急性加重期慢阻肺发病机制不甚明确,学界认为可能与免疫功能异常、氧化应激及炎症反应等均有关^[4-5]。临床经验观察表明,急性加重期慢阻肺病人一般均表现有气道高反应性炎症、免疫失衡及因氧合指数过低而致机体氧化/抗氧化系统失衡,最终造成氧合指数过低、免疫失衡及气道炎症反应相互促进的恶性循环。李秋莉^[6]报道,乌苯美司胶囊对增强急性加重期慢阻肺病人机体免疫功能有较好的疗效,而洪儿等^[7]的研究表明,止咳平喘十二味合剂对痰热壅肺型慢阻肺的疗效也较为满意。由于临床上尚无将二者结合起来用于治疗急性加重期慢阻肺,本研究先行探讨止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊对急性加重期慢阻肺病人氧合指数、免疫失衡及炎症因子的影响,以期能够为急性加重期慢阻肺的临床治疗提供新视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取铜川市人民医院2019年1月至2020年3月收治的60例急性加重期慢阻肺病人作为研究对象。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中有关诊断标准^[8]并经影像学 and 实验室检查确诊;(2)均知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病者;(2)合并严重肝肾功能障碍者;(3)合并全身严重感染者;(4)合并其他肺部疾病者;(5)存在试验药物禁忌证者。按随机数字表法分为两组,各30例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言相关要求》。

1.2 方法 对照组:采用常规治疗+乌苯美司胶囊口服,具体方法为:①抗感染、平喘、解痉、减轻肺水肿等常规治疗对症治疗,及镇静、纠正水电解质平衡及酸碱平衡等常规支持治疗;②无创正压通气:采用S/T通气模式,参数设定为:吸入气中的氧浓度分数(FiO_2)为30%~45%,血氧饱和度(SaO_2)>90%,呼气压(EPAP)为4~5 cmH_2O ,持续正压通气(CPAP)为3~5 cmH_2O ,吸气压(IPAP)为12~15 cmH_2O ,压力呼吸支持模式(PSV)每次逐渐增加2~3

cmH_2O (不得超过25 cmH_2O),呼吸频率为14~18次/分(不得超过25次/分),呼吸潮气量>7 mL/kg,4~8 h/d。密切监测病人潮气量变化,及时调整吸气和呼气正压;③乌苯美司胶囊(成都苑东生物制药股份有限公司,批号H20094031,批次190103)口服,3次/天,10毫克/次,连续使用8周。

观察组:在对照组基础上加用止咳平喘十二味合剂,方剂为羊乳20 g,桑白皮20 g,莱菔子20 g,黄芩15 g,枳壳15 g,苏子15 g,炙麻黄10 g,杏仁10 g,广地龙10 g,三叶青10 g,白芥子10 g,生甘草6 g。加入250 mL水浸泡30 min,煮沸后文火20 min,浓缩留汁100 mL,分装2袋。2次/天,1袋/次,餐后30 min口服,连续使用8周。

1.3 观察指标 (1)氧合指数:采用动脉血气分析仪检测并记录两组治疗前后动脉血氧分压(PaO_2),计算氧合指数,氧合指数= $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;(2)慢阻肺症状^[9]:采用慢阻肺症状(CAT)评分对慢阻肺症状进行定量评价;(3)运动功能:采用6 min步行试验(6MWD)测量两次取平均值,两次测量间隔15 min;(4)免疫功能指标:于治疗前后采集病人清晨静脉血10 mL,离心后取上清液备检,采用流式细胞仪检测 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 。(5)炎症因子白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)采用酶联免疫吸附法进行检测;(6)肺功能指标:采用肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)及 FEV_1/FVC 。

1.4 统计学方法 使用SPSS 22.0分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 两组在性别、年龄等一般临床资料上相比差异无统计意义($P > 0.05$),具有可比性,具体见表1。

2.2 氧合指数、CAT评分及6MWD 两组治疗后氧合指数、CAT评分及6MWD均明显改善,但观察组显著更优($P < 0.05$),具体见表2。

2.3 免疫功能指标 两组治疗后 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 和

表1 两组急性加重期慢性阻塞性肺疾病一般临床资料对比

组别	例数	男性/ 例(%)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	30	20(66.67)	65.72±12.89	9.11±5.89	66.95±7.97
观察组	30	17(56.67)	64.96±13.01	9.76±5.88	65.75±8.14
$t(\chi^2)$ 值		(0.101)	0.227	0.428	0.577
P 值		0.759	0.821	0.670	0.566

表2 两组急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人治疗前后氧合指数、慢阻肺症状(CAT)评分及6 min步行试验(6MWD)对比 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	氧合指数	CAT评分/分	6MWD/m
对照组	30			
治疗前		200.51±16.57	10.98±4.43	241.72±45.19
治疗后		221.77±20.76	16.37±2.38	345.75±86.71
t 值		14.339	6.291	11.229
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
观察组	30			
治疗前		197.56±17.43	11.12±4.65	237.44±49.71
治疗后		245.65±19.76	22.58±2.15	421.77±95.82
t 值		25.539	8.166	12.928
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
组间 t, P 值				
治疗前		1.288, 0.183	0.281, 0.584	0.928, 0.116
治疗后		23.674, <0.001	10.605, <0.001	3.222, 0.002

CD4⁺/CD8⁺明显升高, CD8⁺明显下降, 但观察组明显优于对照组($P<0.05$), 具体见表3。

表3 两组急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺对比 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	30				
治疗前		51.97±3.69	23.74±4.18	30.39±6.06	0.79±0.24
治疗后		60.71±4.82	27.15±4.98	28.03±4.64	0.97±0.34
t 值		4.449	3.319	3.419	4.020
P 值		0.012	0.033	0.025	0.007
观察组	30				
治疗前		52.07±3.87	23.65±4.52	30.27±5.83	0.77±0.22
治疗后		67.75±4.71	32.77±5.25	22.95±4.14	1.38±0.23
t 值		5.148	6.716	4.962	3.827
P 值		<0.001	<0.001	0.001	0.022
组间 t, P 值					
治疗前		0.732, 0.383	0.884, 0.261	1.102, 0.144	0.318, 0.843
治疗后		5.777, <0.001	4.254, <0.001	4.474, <0.001	5.471, <0.001

2.4 炎症因子水平 两组治疗后IL-8、TNF- α 及CRP均显著下降, 且观察组IL-8、TNF- α 及CRP明显低于对照组($P<0.05$), 具体见表4。

2.5 肺功能指标 两组治疗后FVC、FEV₁及FEV₁/

表4 两组急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人治疗前后白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及C反应蛋白(CRP)对比 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IL-8/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)	CRP/(mg/L)
对照组	30			
治疗前		37.11±5.05	70.01±8.02	56.97±9.11
治疗后		22.87±4.46	49.55±6.57	30.22±6.37
t 值		6.320	7.114	12.884
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
观察组	30			
治疗前		37.01±4.67	69.88±7.44	57.08±8.66
治疗后		17.63±4.01	38.59±6.13	15.14±2.24
t 值		7.272	6.129	11.882
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
组间 t, P 值				
治疗前		1.002, 0.126	0.279, 0.796	0.883, 0.446
治疗后		4.451, <0.001	6.681, <0.001	12.322, <0.001

FVC明显上升, 但观察组指标显著更优($P<0.05$), 具体见表5。

表5 两组急性加重期慢性阻塞性肺疾病病人治疗前后用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)及FEV₁/FVC对比 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%
对照组	30			
治疗前		1.65±0.76	1.45±0.46	34.80±8.77
治疗后		1.85±0.57	2.04±0.51	45.35±10.15
t 值		4.821	4.287	6.982
P 值		0.004	0.011	<0.001
观察组	30			
治疗前		1.67±0.62	1.47±0.43	34.86±8.67
治疗后		2.17±0.67	2.44±0.49	64.88±9.41
t 值		3.922	4.017	10.174
P 值		0.010	0.014	<0.001
组间 t, P 值				
治疗前		1.022, 0.245	0.836, 0.312	0.129, 0.936
治疗后		2.081, 0.042	3.098, 0.003	7.729, <0.001

3 讨论

慢阻肺进展过程伴随着巨噬细胞、粒细胞及T细胞等参与的慢性炎症反应过程, 其间会释放黏附因子、炎性因子及蛋白酶等多种炎症介质, 引发肺部纤毛功能失调, 致使气流受限, 从而导致肺部气体交换异常^[10]。一方面, 在慢阻肺急性加重期, 因小气道阻力升高发生过度充气, 从而加重呼吸肌疲劳和气体交换障碍, 极易引发呼吸衰竭; 另一方面, 急性加重期病人因细菌、病毒感染等因素致使黏液黏稠度及分泌量显著增加, 且黏液性质也可能随之改变^[11]。尤其对老年病人而言, 其自身固有的呼吸肌营养不良, 更加剧病人咳嗽无力和咳痰困难症

状,黏液聚集成栓状而堵塞小气道,进一步恶化肺功能、加剧肺部炎症反应、增加黏液潴留、破坏抗菌药物作用环境,形成恶性循环。对急性加重期慢阻肺而言,常规西医治疗主要是增加肺通气、改善血气指标、缓解呼吸困难、解除支气管痉挛和减轻呼吸道炎症反应等综合性策略^[12]。

本组采用止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊进行治疗,分析结果说明其能够改善病人氧合指数、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-8、TNF- α 及CRP水平,从整体上优化病人的氧合指数、免疫功能及炎症反应。有研究表明,急性加重期慢阻肺病人大多存在免疫功能下降,导致CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降,CD8⁺上升,而且机体免疫功能与氧化应激及炎症反应密切相关,极易形成恶性循环^[13]。有学者认为,IL-8、TNF- α 直接参与了慢阻肺气道炎症的全过程,不仅直接导致肺组织慢性损伤,而且也严重影响氧化/抗氧化的系统平衡^[14]。乌苯美司胶囊作为一种免疫调节剂,可以有效抑制亮氨酸胺酶和氨肽酶B,从而增强T细胞功能和NK细胞的杀伤能力。乌苯美司胶囊多用于肿瘤治疗,通过CD13拮抗阻断多种肿瘤细胞发育,对降低骨髓瘤等恶性肿瘤的转移及复发率有关键作用,而且不良反应较少,安全性较高^[15]。试验证明,乌苯美司胶囊对增强免疫细胞功能和巨噬细胞吞噬作用有显著效果,故而应用于急性加重期慢阻肺能够有效改善病人气道炎症,增强免疫功能,降低氧化应激损伤^[16]。而在中医看来,慢阻肺属痰浊、邪热、气滞、阴虚之症,须以宣肺化痰、止咳清热、通络定喘论治^[17]。止咳平喘十二味合剂方中,麻黄可开郁舒气、宣肺平喘,杏仁则可清肺下气、祛邪定喘,加之生甘草固护中气,三药共辅则为“三拗汤”^[18],共收宣肺化痰、止咳清热之效。莱菔子、苏子及白芥子共组“三子养亲汤”^[19],则主降气化痰,枳壳主行气宽胸、理痰助气,广地龙主降泄清肺、通络定喘,桑白皮、黄芩、三叶青和羊肉共主清肺泄热、解毒润肺、养阴止咳^[20],诸药共用,则可全收宣肺化痰、止咳清热、通络定喘之功效。止咳平喘十二味合剂与乌苯美司胶囊联合使用,临床疗效自然更为显著。

综上,止咳平喘十二味合剂联合乌苯美司胶囊能够有效优化急性加重期慢阻肺病人的氧合指数、免疫功能及炎症反应,改善病人临床症状、肺功能及运动功能,值得临床予以推广。

参考文献

[1] 周扬.慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭呼吸内科治疗的临床

研究[J].中国医药指南,2021,19(26):124-125.

- [2] CELLI BR, WEDZICHA JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1257-1266.
- [3] SEGAL LN, MARTINEZ FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(6): 1961-1971.
- [4] 白春昀, 翁稚颖, 肖创, 等. 慢性阻塞性肺病相关炎症细胞及因子的研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(1): 42-46.
- [5] 乔慧. 无创呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭的临床价值分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(36): 27.
- [6] 李秋莉. 乌苯美司胶囊对COPD急性加重期患者气道炎症、免疫失衡和肺功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(6): 186-189.
- [7] 洪儿, 鲍翊君, 陈希尔, 等. 止咳平喘十二味合剂治疗痰热壅肺型咳嗽变异性哮喘的疗效及安全性研究[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(5): 655-657.
- [8] 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.
- [9] 张庆, 徐爱晖. CAT评分与mMRC评分对慢性阻塞性肺疾病患者病情评估比较[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(12): 2156-2159.
- [10] RITCHIE AI, WEDZICHA JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.
- [11] 陈路, 蔡凤仪. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重病原体分布及耐药性分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 97-98.
- [12] OISHI K, MATSUNAGA K, SHIRAI T, et al. Role of type2 inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 9082670. DOI: 10.3390/jcm9082670.
- [13] 张钊, 王颖, 李春双, 等. 慢阻肺合并肺部感染病原菌特点及其血清TLR4、HMGB1水平变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1348-1352.
- [14] 何志光, 任中海, 代岩, 等. 桉柠蒎肠溶软胶囊联合噻托溴铵奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(9): 1857-1861.
- [15] 时会敏, 尚森. 乌苯美司治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果研究[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(2): 37-38.
- [16] 胡厚军, 李秀媚. 乌苯美司联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(20): 57-59.
- [17] 唐随欣, 金寿德, 邢雁. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的诊治进展[J]. 医学综述, 2021, 27(6): 1136-1140.
- [18] 洪儿, 王海霞, 陈希尔, 等. 止咳平喘十二味合剂联合信必可都保治疗痰热壅肺型哮喘-慢阻肺重叠综合征疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(9): 729-731.
- [19] 伍丹, 彭红琼. 二陈汤+三子养亲汤+西药治疗慢阻肺的疗效探讨[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(19): 2081-2082.
- [20] 李桂民, 李耀辉, 曾璐. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的Meta分析[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1513-1522.

(收稿日期:2020-07-02,修回日期:2021-11-05)