

参附注射液联合阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察^Δ

黄慧*,李荣,刘睿(惠州市中医医院,广东惠州 516001)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1164-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.05

摘要 目的:观察参附注射液联合阿托伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效、安全性及其对血清炎症因子、肺功能的影响。方法:将70例AECOPD患者随机均分为两组,对照组患者给予支气管扩张、抗感染等常规治疗;观察组患者在此基础上给予参附注射液20 ml加入5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,qd,并给予阿托伐他汀20 mg口服,qd。于治疗14 d后比较两组患者肺功能、血清炎症因子水平及临床疗效和不良反应发生情况。结果:两组患者治疗后1 s用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比(FEV1%)、FEV1与用力肺活量的比值(FEV1/FVC)均较治疗前显著提高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清C反应蛋白(CRP)、白介素8(IL-8)水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见相关不良反应发生。结论:参附注射液联合阿托伐他汀治疗AECOPD可有效抑制炎症反应,改善肺功能,提高临床疗效,且具有较好的安全性。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;参附注射液;阿托伐他汀;炎症因子;肺功能;疗效;安全性

Clinical Observation of Shenfu Injection Combined with Atorvastatin in Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

HUANG Hui, LI Rong, LIU Rui (Huizhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Huizhou 516001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Shenfu injection combined with atorvastatin in treatment of acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and the effect on the serum inflammatory factors and pulmonary function. METHODS: A total of 70 patients with AECOPD were randomly divided into 2 groups. Control group was given routine treatment in aspects of bronchodilators, anti-infective, etc. On the basis of routine treatment, observation group was given Shenfu injection 20 ml added into 5% glucose injection 250 ml or 0.9% sodium chloride injection 250 ml with intravenous injection, qd, and orally given atorvastatin 20 mg, qd. At the end of 14 d treatment, pulmonary function, serum inflammatory factors, clinical efficacy and adverse reaction were compared. RESULTS: After treatment, the proportion of forced expiratory volume in 1 s (FEV1%) and predicted values (FEV1/FVC) in 2 groups were significantly increased and observation group was higher than control group with significant differences ($P<0.05$); the serum CRP and IL-8 level in 2 groups were significantly lower than before treatment, and observation group was lower than control group with significant differences ($P<0.05$). The total effective rate of observation group was significantly higher than control group with significant difference ($P<0.05$). There was no adverse reaction during the treatment. CONCLUSIONS: Shenfu injection combined with atorvastatin can effectively inhibit the inflammation in the treatment of AECOPD and improve pulmonary function and clinical outcomes with better safety.

KEYWORDS Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Shenfu injection; Atorvastatin; Inflammatory factors; Pulmonary function; Efficacy; Safety

- (3):322.
- [5] Paris AE, Sonalkar S, Kattan D, et al. Mifepristone and misoprostol compared with osmotic dilator insertion before surgical abortion at 15-18 weeks[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123:5S.
- [6] 邓秀莲,宁淑敏,王玖珍,等.米非司酮药物流产对滋养叶细胞p糖蛋白表达水平的影响探讨[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(4A):94.
- [7] 诸葛昕,李斌,黄紫蓉.米非司酮下调不全流产患者蜕膜雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)表达[J]. *复旦学报:医学版*, 2014, 41(3):335.
- [8] 王兵,姜文,朱珠.低剂量米福配伍米索前列醇终止早孕804例临床分析[J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(6):478.
- [9] Lokeland M, Iversen OE, Engeland A, et al. Medical abortion with mifepristone and home administration of misoprostol up to 63 days' gestation[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(7):647.

Δ 基金项目:惠州市科技计划项目(No.2014Y077)
* 副主任中药师。研究方向:医院药学。电话:0752-2189809。
E-mail:24176741@qq.com

(收稿日期:2014-09-12 修回日期:2015-01-28)
(编辑:陈宏)

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是最常见的慢性呼吸系统疾病之一,在我国40岁以上人群中COPD患病率高达8.2%^[1],已成为严重的公共健康问题。COPD病因尚未完全明确,目前认为其中心环节为气道、肺实质和肺血管的慢性炎症性反应,发病与空气污染、吸烟、化学物质、粉尘及感染等多因素相关^[2]。因此,抗炎、抑制炎症反应也成为COPD治疗的重要手段。目前的临床研究表明,中西医结合在COPD的治疗中具有确切的临床效果^[3]。本研究以COPD急性加重期(Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者为研究对象,通过观察参附注射液联合阿托伐他汀治疗AECOPD的临床疗效、安全性及对血清炎症因子、肺功能的影响,旨在为COPD的防治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年1—12月我院呼吸内科收治的AECOPD患者70例,其中男性43例、女性27例,年龄55~81岁,病程4~24年。所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会制定的AECOPD诊断标准^[4]。排除标准:(1)合并活动性肺结核、支气管哮喘、肺癌、严重支气管扩张及其他肺限制性通气功能障碍者;(2)合并心力衰竭、肾功能不全、恶性肿瘤及其他慢性炎症性疾病者;(3)对参附注射液或阿托伐他汀过敏者;(4)3个月内接受过糖皮质激素治疗者。将70例患者根据随机数字表法均分为观察组和对照组,观察组男性23例、女性12例,平均年龄(69.8±11.3)岁,平均病程(8.6±5.8)年;对照组男性20例、女性15例,平均年龄(70.2±12.1)岁,平均病程(7.3±5.4)年。两组患者的性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均常规给予吸氧、抗生素抗感染以及支气管扩张、止咳化痰、糖皮质激素、补液等综合治疗;观察组患者在此基础上给予参附注射液(雅安三九药业有限公司,规格:每支10 ml)20 ml加入5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,qd,并给予阿托伐他汀(美国辉瑞制药有限公司,规格:每片20 mg)20 mg口服,qd。两组患者均于治疗14 d后进行疗效评价。

1.3 观察指标与疗效判定标准

1.3.1 肺功能及血清炎症因子 所有患者在治疗前后采用MS Diffusion肺功能仪(德国耶格公司)进行肺功能检查,重点观察1 s用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比(FEV1%)、FEV1与用力肺活量的比值(FEV1/FVC)。同时,空腹采集静脉血检测血清C反应蛋白(CRP)及白介素8(IL-8)水平。其中,CRP采用免疫散射比浊法测定,IL-8采用酶联免疫吸附法测定,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3.2 临床疗效判定标准 呼吸困难采用英国医学研究委员会呼吸困难量表来评价^[5]。显效:患者呼吸困难由原级别下降至少2个等级,紫绀消失,呼吸频率正常,哮鸣音消失或明显减

少,FEV1%、FEV1/FVC增加 $\geq 25\%$;有效:患者呼吸困难由原级别下降1个等级,紫绀消失,呼吸频率下降,哮鸣音减少,FEV1%、FEV1/FVC增加在15%~24%之间;无效:患者呼吸困难相对原级别无改变,紫绀无缓解或加重,呼吸频率下降不明显,FEV1%、FEV1/FVC增加 $< 15\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 不良反应评价

治疗期间监测患者的血常规和肝肾功能,观察药物相关不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肺功能及血清炎症因子水平比较

两组患者治疗后FEV1%、FEV1/FVC均较治疗前显著提高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清CRP、IL-8水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后肺功能及血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of pulmonary function and serum inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间段	肺功能		血清炎症因子	
			FEV1%, %	FEV1/FVC, %	CRP, mg/L	IL-8, pg/ml
观察组	35	治疗前	36.46±8.32	45.64±6.52	34.5±7.3	25.63±10.51
		治疗后	53.42±10.52**	58.72±7.13**	11.6±4.5**	13.73±5.51**
对照组	35	治疗前	36.46±7.35	46.33±6.59	33.6±8.5	26.34±9.94
		治疗后	48.32±7.12*	52.91±6.83*	15.3±7.1*	18.29±4.28*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group after treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	35	13	20	2	94.29*
对照组	35	8	19	8	77.14

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 不良反应

两组患者治疗期间监测血常规、肝肾功能均未发现明显异常,未见药物相关不良反应发生。

3 讨论

COPD在临床上以进行性气流受限及肺功能下降为特征,严重影响患者的劳动能力及生活质量。目前已证实,COPD患

者气道存在中性粒细胞聚集及管壁T淋巴细胞、巨噬细胞浸润,大量细胞因子或活性物质由这些炎症细胞分泌产生,进而成为COPD患者气道炎症的生理学基础,且炎症反应并不局限于患者肺部,而是一种低强度、持续性的全身性炎症反应。其中,CRP是一种主要由IL-6诱导肝脏合成的急性时相反应蛋白,其增长水平与炎症反应的范围及程度呈正相关。杜海燕等^[6]研究指出,CRP可通过影响NO的活性及气道上皮细胞的功能进而损伤肺功能。IL-8是一种具有多种生物学功能的细胞因子,在COPD发病过程中具有重要作用,其通过多种途径,如诱导趋化中性粒细胞产生形态变化、一过性升高细胞内钙离子水平、促进脱颗粒、释放溶酶体酶,参与COPD的发生和发展。尽管临床上用于COPD治疗的药物众多,如支气管舒张药、祛痰药、糖皮质激素、免疫调节剂、抗氧化剂等,但仍然缺乏可以有效降低或抑制COPD炎症进程的治疗方案。研究证实,他汀类药物可通过多种途径如减少中性粒细胞的数量、减少T细胞激活、分化并增加嗜酸性粒细胞凋亡等进而诱导炎症细胞的凋亡,起到抗炎作用。近年来,国内外学者越来越重视他汀类药物的抗炎、抗氧化及免疫调节等作用和在COPD治疗中的应用^[7]。Blamoun AI等^[8]通过回顾性研究证明,他汀类药物可以减少AECOPD患者急性发作的次数及需进行气管插管治疗的比例。张芳等^[9]的研究也表明,阿托伐他汀可显著降低AECOPD患者的血清IL-6、超敏CRP(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子的水平。

目前,西医治疗COPD在延缓肺功能减退、提高患者生活质量方面的作用有限,且单纯西医治疗可能产生一系列不良反应,如糖皮质激素使用后可能出现感染不易控制及继发真菌感染、水钠潴留、下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制;抗生素长期使用易产生细菌耐药、二重感染等。因此,部分学者把目光转向了中西医结合的治疗方向。COPD属于中医学中的“肺胀”“喘证”“痰饮”“咳嗽”等范畴,目前普遍认为该病本虚标实、虚实夹杂,即肺脾肾之虚、痰饮瘀阻之实^[10]。参附注射液源于古方“参附汤”,主要成分为红参和黑附子,其中红参具有扶正温阳、大补元气的功效,黑附子则具有回阳救逆、补火助阳、逐风寒湿邪等作用^[11]。现代药理研究表明,参附注射液中含人参皂苷及乌头类生物碱,在增加机体对缺血缺氧的耐受能力、改善心脏功能、缓解支气管平滑肌痉挛、清除氧自由基、保护损伤的肺组织细胞、调节机体免疫功能等方面具有重要作用^[12]。目前已有多项参附注射液治疗COPD的临床研究,如廖文生等^[13]应用参附注射液治疗COPD 2周后,患者肺功能明显改善,血清TNF- α 较治疗前显著下降。

本研究以AECOPD患者为研究对象,观察组患者在常规治疗的基础上加用参附注射液及阿托伐他汀治疗,并与单纯常规治疗的对照组患者进行对比。结果,两组患者治疗后FEV1%、FEV1/FVC均较治疗前显著提高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义;血清CRP、IL-8水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。治疗期间监测两组患者血常规、肝肾功能均未

发现明显异常,且均未见药物相关不良反应发生。

综上所述,参附注射液联合阿托伐他汀治疗AECOPD可有效抑制炎症反应,改善肺功能,提高临床疗效,且具有较好的安全性。由于本研究纳入观察的样本量有限,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 侯刚,尹燕,孙丽丽,等.社区35岁以上人群慢性阻塞性肺疾病流行病学患病率及危险因素研究[J].中国全科医学,2012,15(16):1831.
- [2] 覃善芳,张庆团,张凯.慢性阻塞性肺疾病发病相关危险因素Logistic回归分析[J].中华全科医学,2013,11(4):597.
- [3] 于红军.中西医结合治疗COPD并呼吸衰竭[J].临床肺科杂志,2013,18(5):943.
- [4] 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:2007年修订版[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8.
- [5] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 9(6):532.
- [6] 杜海燕,付东江,李勇萍.IL-10和CRP在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的作用探讨[J].云南医药,2009,30(2):166.
- [7] 蒋智敏,历风元,童旭芳,等.辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病肺功能的影响及作用机制研究[J].海南医学,2013,24(9):1277.
- [8] Blamoun AI, Batty GN, Debari VA, et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9):1373.
- [9] 张芳,张莉,赵英.阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症因子的影响[J].中国医师进修杂志,2013,36(31):50.
- [10] 李竹英,田春燕,刘文波.慢性阻塞性肺疾病稳定期中医病因病机概述[J].中国中医急症,2014,23(1):92.
- [11] 王欣英,张红,田洪义,等.参附注射液配合机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者30例[J].中医杂志,2013,54(16):1386.
- [12] 王利华,黄利群,吕红博,等.参附注射液的药理作用与临床应用[J].华北国防医药,2010,22(6):535.
- [13] 廖文生,李卫青,陈世伟,等.参附注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症细胞因子和肺功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(3):149.

(收稿日期:2014-09-01 修回日期:2015-02-05)

(编辑:周 箐)