

# 双黄连注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床观察<sup>△</sup>

赵振寰<sup>1\*</sup>,荆伟丽<sup>2</sup>,姜艳<sup>2</sup>,隋忠国<sup>1</sup>,董海<sup>2#</sup>(1.青岛大学附属医院药学部,山东青岛 266003;2.青岛大学附属医院重症医学科,山东青岛 266003)

中图分类号 R563.9;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4096-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.20

**摘要** 目的:评价双黄连注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床疗效及其对血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。方法:将100例AECOPD患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。对照组患者给予控制性氧疗、莫西沙星静脉滴注、支气管扩张药平喘、黏液溶解药祛痰及营养支持等基础治疗;观察组患者在对照组治疗基础上给予双黄连注射液1 ml/(kg·d)加入5%葡萄糖注射液250 ml中,ivgtt,qd。两组患者疗程均为10 d。比较两组患者的临床疗效和治疗前后血清CRP、PCT、IL-6水平变化,以及不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的总有效率为96.0%,明显高于对照组的82.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平均较治疗前明显下降,且观察组患者血清CRP、PCT和IL-6水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:双黄连注射液能明显改善AECOPD患者血清炎症因子水平,具有较好的临床疗效,且用药安全性高。

**关键词** 双黄连注射液;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;C反应蛋白;降钙素原;白细胞介素-6;临床疗效

## Clinical Observation of Shuanghuanglian Injection in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHAO Zhenhuan<sup>1</sup>, JING Weili<sup>2</sup>, JIANG Yan<sup>2</sup>, SUI Zhongguo<sup>1</sup>, DONG Hai<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. ICU, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy of Shuanghuanglian injection in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to observe its effects on the plasma levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6). **METHODS:** A total of 100 AECOPD patients were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. Control group received routine treatment, such as controlled oxygen therapy, intravenous dripping of moxifloxacin, bronchodilator for relieving asthma, mucolytic for eliminating phlegm, nutritional support. Observation group was additionally given Shuanghuanglian injection 1 ml/(kg·d) added into 5% Glucose injection 250 ml intravenously, qd, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 10 d. Clinical efficacies of 2 groups were compared as well as the changes of serum levels of CRP, PCT and IL-6 before and after treatment and the occurrence of ADR. **RESULTS:** After treatment, total effective rate of observation group was 96.0%, which was significantly higher than 82.0% of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in serum levels of CRP, PCT and IL-6 between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, serum levels of CRP, PCT and IL-6 were decreased significantly in 2 groups, and those of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Shuanghuanglian injection can effectively improve serum inflammatory factors of AECOPD patients, and shows good clinical efficacy and safety.

**KEYWORDS** Shuanghuanglian injection; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; C-reactive protein; Procalcitonin; Interleukin-6; Clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见慢性疾病,发病率逐年升高,严重影响患者的生存质量,给患者、家庭及社会带来沉重的经济负

担。据资料显示,预计至2020年COPD将位居全球病死原因第3位、世界疾病经济负担第5位<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是指患者呼吸道症状加重,其变化程度超过日常变异范围并导致药物治疗方案改变。AECOPD的发病原因包括感染、稳定期治疗不规范、季节和理化因素改变等,其中气管、支气管感染(如细菌、病毒感染)是最主要的因素。研究表明,多种炎症介质及炎症细胞参与AECOPD肺内炎症的改变。双黄连注射液由金银花、黄芩、连翘等提取制成,具有

<sup>△</sup>基金项目:青岛市民生科技计划(人口与健康)项目(No.13-1-3-32-nsh)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0532-82911570。E-mail:zhaozhenhuan1977@163.com

# 通信作者:主治医师,硕士。研究方向:重症医学。电话:0532-82913255。E-mail:1994262769@qq.com

抗菌、抗病毒、抗炎和清热解毒等作用,能明显改善患者的临床症状,是治疗上呼吸道感染性疾病的常用药物。本研究通过观察经双黄连注射液治疗的AECOPD患者的症状改善情况,评估双黄连注射液的疗效;同时,通过考察双黄连注射液对AECOPD患者血清C反应蛋白(Creative protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)和白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)水平的影响,探讨双黄连注射液治疗AECOPD的机制,为临床用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2013年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中COPD诊断标准<sup>[1]</sup>的患者;(2)临床表现有发热、咳嗽、咳黄脓痰及喘憋症状;(3)查体时双肺可闻及干、湿啰音;(4)实验室检查白细胞计数和/或中性粒细胞百分比升高;(5)血气分析有缺氧和二氧化碳潴留;(6)影像学检查可见双肺点状或斑片状渗出改变。

排除标准:(1)合并/并发严重心、肝、肾、脑功能不全者;(2)合并严重并发症,如感染性休克、意识不清等需机械通气者;(3)合并免疫系统疾病或近期使用免疫抑制剂者;(4)合并结核、肿瘤、糖尿病者;(5)对双黄连注射液过敏者。

### 1.2 研究对象

选择2014年1月—2016年3月在我院呼吸内科住院的AECOPD患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者的性别、年龄、吸烟指数(每天吸烟支数×吸烟年数)、总病程和急性加重期病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Tab 1 Comparison of general clinical data between 2 groups ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	性别(男/女),例	年龄,岁	吸烟指数	总病程,年	急性加重期病程,d
对照组	38/12	68.3±7.8	372±101	19.39±7.61	3.55±1.24
观察组	36/14	64.8±6.9	357±89	17.54±6.02	4.05±1.62

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予控制性氧疗、莫西沙星(0.4 g, ivgtt, qd)、支气管扩张药平喘、黏液溶解药祛痰及营养支持等基础治疗。观察组患者在对照组治疗基础上给予双黄连注射液(哈尔滨珍宝制药有限公司,批准文号:国药准字Z23020785,规格:20 ml/支)1 ml/(kg·d)加入5%葡萄糖注射液250 ml中,ivgtt, qd。两组患者疗程均为10 d。

### 1.4 观测指标与疗效判断标准

1.4.1 疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[2]</sup>,①临床控制:咳嗽、咳痰及喘憋症状消失,肺部啰音消失,血常规示白细胞计数和/或中性粒细胞百分比恢复正常,影像学可见肺部炎症吸收;②显效:咳嗽、咳痰及喘憋症状明显减轻,肺部啰音显著减少,血常规示白细胞计数和/或中性粒细胞百分比恢复正常,影像学可见肺部炎症大部分吸收;③有效:咳嗽、咳痰及喘憋症状轻度减轻,肺部啰音轻度减少,血常规示白细胞计数和/或中性粒细胞百分比正常或较前明显下降,影像学可见肺部炎症少量吸收;④无效:咳嗽、咳痰及喘憋症状无改善或加重,肺部啰音无减少或较前增多,血常规示白细胞计数和/或中性粒细胞百分比升高,影像学可见肺部炎症未吸收或较前进展。总有效=临床控制+显效+有效。

1.4.2 检测治疗前后两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平 所有患者均于治疗前后采集空腹静脉血各3 ml,置于无菌干燥管内,以离心半径为12.5 cm、转速为3 000 r/min离心15 min,取上清液冷藏备用。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测CRP水平,免疫发光法检测PCT和IL-6水平,所用试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.3 安全性评估 从肝肾功能、骨髓移植(血常规)等方面进行评估,观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例或率表示,采用 $\chi^2$ 检验或非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为96.0%,明显高于对照组的82.0%,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(%),  $n=50$ ]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%),  $n=50$ ]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	7(14.0)	15(30.0)	19(38.0)	9(18.0)	41(82.0)
观察组	12(24.0)	13(26.0)	23(46.0)	2(4.0)	48(96.0)
$\chi^2$					5.005
$P$					0.025

### 2.2 两组患者治疗前后血清CRP、PCT和IL-6水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平均较治疗前明显下降,且观察组患者血清CRP、PCT和IL-6水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清CRP、PCT和IL-6水平比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Tab 3 Comparison of serum levels of CRP, PCT and IL-6 between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	时期	CRP, mg/L	PCT, ng/ml	IL-6, ng/ml
对照组	治疗前	32.57±11.85	0.79±0.25	45.28±9.58
	治疗后	17.19±8.22*	0.34±0.11*	13.72±6.84*
观察组	治疗前	35.94±12.62	0.83±0.31	47.35±10.39
	治疗后	10.74±4.36**	0.14±0.08**	7.95±3.52**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

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

### 2.3 不良反应

观察组有2例患者在静脉滴注时诉局部疼痛,经减慢滴速后消失,未见其他不良反应;对照组患者未见明显不良反应;两组患者监测肝肾功能无损害,无明显骨髓抑制表现,不良反应发生率组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

COPD是一种常见的慢性气道炎症性疾病,为主要累及气道、肺实质以及肺血管的慢性炎症,以持续气流受限为特点,其气流受限多呈进行性发展。AECOPD是COPD病程的重要组成部分,急性加重可降低患者生存质量,使肺功能进一步恶化。AECOPD好发于冬季和春季,受多种因素诱发,感染是最主要的原因之一,其中细菌感染最为常见<sup>[3]</sup>。研究显

示,AECOPD患者痰培养以革兰氏阴性菌检出率最高,且部分为多重耐药菌,因而及时地选用抗菌药物对患者早期恢复至关重要<sup>[4]</sup>。双黄连注射液由金银花、黄芩、连翘等药物组成,具有抑菌、抗病毒、抗炎、增强机体免疫力等药理作用<sup>[5]</sup>。细菌生物被膜可使细菌躲避宿主的免疫和药物的杀伤作用而产生耐药性,而金银花对细菌生物被膜有抑制作用。体外研究显示,双黄连注射液联合莫西沙星能有效抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成<sup>[6-7]</sup>。此外,双黄连注射液能显著抑制细菌酯多糖诱导的血管内皮细胞核转录因子(NF)- $\kappa$ B的活化,从而达到抗炎效应<sup>[7]</sup>。张海英等<sup>[8]</sup>证实了双黄连注射液治疗小儿肺炎具有较好的临床疗效,能缩短患儿退热时间、改善咳嗽症状、促进肺部炎症吸收等。本研究显示,观察组患者的总有效率为96.0%,明显高于对照组的82.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示双黄连注射液治疗AECOPD疗效较好。

CRP是由肝脏合成的急性时相反应蛋白,是一种重要的炎症标志物,具有调节免疫的作用,能激活补体、巨噬细胞,加强对侵入细菌的吞噬、杀伤作用<sup>[9]</sup>。研究表明,COPD是一种全身性的疾病,感染是AECOPD的主要病因之一;COPD患者即使在稳定期,体内也存在一种低水平的炎症反应,而在AECOPD,CRP能在体循环中明确地反映出来。作为早期有效诊断COPD的炎症标志物,CRP具有反应灵敏、不易受抗炎药物影响等特征<sup>[10]</sup>。CRP升高可作为AECOPD患者感染加重的指标,有助于判断AECOPD的严重程度、预后及转归,并具有较好的敏感性及特异性<sup>[11]</sup>。

PCT是由甲状腺、神经内分泌细胞、肺及肝脏合成的无激素活性的降钙素前肽物质,并作为细菌感染的反映指标广泛应用于临床。对于AECOPD患者,PCT有助于细菌感染的早期诊断,并有助于鉴别其他微生物感染及非感染因素所致的AECOPD<sup>[12]</sup>。呼新建等<sup>[13]</sup>研究显示,AECOPD患者血清PCT水平较COPD稳定期患者及健康人群更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而COPD稳定期患者与健康人群比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示血清PCT水平可作为判断AECOPD的参考指标。

IL-6是机体内活化的巨噬细胞、单核细胞等合成的一种多功能细胞因子,是重要的促炎因子,具有复杂的生物学功能。IL-6能诱发免疫球蛋白分泌、T细胞增殖,并刺激肝脏细胞合成急性时相反应蛋白,与AECOPD及炎症反应密切相关。IL-6可直接参与炎症损伤,是引起COPD气道炎症的主要细胞因子之一;还可触发级联反应,通过启动炎症反应或刺激其他炎症介质,引起血清中其他炎症因子水平的显著升高<sup>[14]</sup>。赵庆琪等<sup>[15]</sup>研究表明,COPD患者的血清IL-6水平显著高于健康人群,原因是COPD患者存在细胞免疫抑制,T、B淋巴细胞调节紊乱,体内巨噬细胞在吞噬或胞饮抗原物质时本身产生的细胞因子(如IL-6)又作用于血管内皮细胞,在正常情况下可起到抗感染作用,而在病理状态下可导致病理性损伤,促进疾病的发生与发展。

本研究结果显示,两组AECOPD患者治疗前血清CRP、PCT和IL-6水平明显升高,提示AECOPD为细菌感染所诱发,并存在明显炎症反应。治疗后,两组患者血清CRP、PCT和IL-6水平均较治疗前明显下降,且观察组患者血清CRP、PCT和IL-6水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示双黄连注射液治疗AECOPD能更有效降低患者血清CRP、PCT和IL-6的水平,减轻AECOPD患者的炎症反应,具有明显的抗炎作用,从而改善患者临床症状。

综上所述,双黄连注射液能明显改善AECOPD患者血清炎症因子水平,具有较好的临床疗效,且用药安全性高。但本研究仅从治疗前后症状改善和相关炎症因子水平变化评估双黄连注射液的临床疗效,其在细胞、分子水平方面的作用机制尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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,2002:54-58.
- [3] 姚婉贞.慢性阻塞性肺疾病的急性加重[J].中华全科医师杂志,2004,3(4):223.
- [4] 荣蓉.慢性阻塞性肺疾病急性加重期下呼吸道感染细菌特点及耐药性分析[J].国际呼吸杂志,2015,35(15):1149.
- [5] 廖广仁,赖伟华,黄孝榆,等.庆大霉素与3种中药联用对细菌释放内毒素的影响研究[J].中国药房,2006,17(24):1856.
- [6] 陈一强,覃雪军,朱莲娜,等.金银花水煎液及联合头孢他啶对铜绿假单胞菌生物膜的体外影响[J].中华微生物学和免疫学杂志,2004,24(9):738.
- [7] 王彦,方颖,于淑芬,等.双黄连注射液与莫西沙星联用对铜绿假单胞菌生物被膜的影响[J].临床和实验医学杂志,2011,10(1):10.
- [8] 张海英,任晓蕾,李玉珍.双黄连注射液治疗小儿肺炎有效性的Meta分析[J].中国药房,2010,21(44):4205.
- [9] Paraskevas KD. C-reactive protein(CRP): more than just an innocent bystander?[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1):75.
- [10] 郑晓文,陈一强,张剑锋,等.不同炎症指标联合检测在AECOPD中的诊断与应用[J].广西医科大学学报,2013,30(3):376.
- [11] Tofan F, Rahimi-Rad MH, Rasmi Y, et al. High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pneumologia*, 2012, 61(3):160.
- [12] Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbation or chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note[J]. *Int J Chronic Obstr*, 2012, 7(2):127.
- [13] 呼新建,常晓悦,边喜明,等.AECOPD血清PCT检测的临床价值及其与肺功能的关系[J].临床肺科杂志,2011,16(9):1388.
- [14] 刘温娟,梁蕊.COPD患者血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6的检测及其与肺功能和生活质量的相关性研究[J].临床肺科杂志,2013,18(4):616.
- [15] 赵庆琪,姚加平.COPD患者血清IL-6、IL-8、hs-CRP和IL-18检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2012,25(4):404.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-07-25)

(编辑:胡晓霖)