

【临床研究】

作者简介:王沁(1980-),女,江苏南京人,硕士,主治医师,研究方向:肺部疾病的诊断和治疗。

the two groups ($P > 0.05$). The WBC, N, hs-CRP and PCT of patients after treatment were significantly lower than before treatment in the two groups ($P < 0.01$), and the difference was more significant with the increase of treatment time ($P < 0.01$). The WBC, N, hs-CRP of patients in apricot orange mixture group was significantly lower than conventional treatment group at 3 and 7 days after treatment ($P < 0.05$). The PaO_2 of patients after treatment was significantly higher than before treatment in the two groups ($P < 0.05$). There was no statistic difference of PaCO_2 of patients before and after the treatment in the two groups ($P > 0.05$). There was no statistic difference of PaO_2 and PaCO_2 of patients after treatment between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistic difference of ALT/AST, BUN, SCr of patients before and after treatment in the two groups ($P > 0.05$). There was no statistic difference of ALT/AST, BUN, SCr of patients between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Apricot orange mixture can't improve the total curative effect of AECOPD patients. But it can rapidly alleviate cough symptom. In addition, there is no obvious liver and kidney toxicity during apricot orange mixture treatment. Apricot orange mixture may play an auxiliary role by regulating the inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; apricot orange mixture; lung function

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是由各种诱因 (感染、过敏等) 引起的慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 稳定期患者呼吸道炎症的急性加重, 肺功能急剧恶化及呼吸系统症状加剧。典型表现为较平日加重的呼吸困难、咳嗽、痰量增多和 (或) 脓性痰, 需要调整日常治疗方案或住院治疗。AECOPD 是呼吸科常见病、多发病, 可降低患者的生活质量, 加快患者肺功能下降, 与住院患者病死率增加密切相关, 并可加重患者经济负担, 是 COPD 病程中的重要环节和临床诊治的关键问题^[1]。南京市中医院肺病科使用自制制剂杏桔合剂辅助治疗 AECOPD, 取得一定效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在南京市中医院肺病科住院的 AECOPD 患者 40 例, 纳入标准: (1) 根据《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南 (2013 年修订版)》诊断标准^[1], 明确诊断为 COPD 的患者; (2) 伴有呼吸系统症状恶化或超出日常变异, 且需要改变药物治疗。排除标准: (1) 年龄 < 40 岁或 > 80 岁; (2) 合并呼吸衰竭并需要使用机械通气; (3) 合并严重心、脑、肝、肾等原发性疾病, 或合并肿瘤、自身免疫性疾病、精神病患者; (4) 自研究之日起 3 个月内有呼吸道感染, 使用过抗生素者; (5) 2 d 内使用过中药治疗本病者; (6) 3 个月内参加过其他临床试验者。将 40 例患者根据治疗方法分为杏桔合剂治疗组和常规治疗组, 每组 20 例。杏桔合剂治疗组: 男 17 例, 女 3 例, 平均年龄 (62.3 ± 2.6) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $(23.1 \pm 1.6) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 吸烟每年 (653 ± 156) 支, 治疗前动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO_2) $(73.2 \pm 7.5) \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 动脉血二

氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2) $(45.2 \pm 2.3) \text{ mmHg}$, 丙氨酰氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)/天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 1.21 ± 0.32 , 尿素氮 (urea nitrogen, BUN) $(5.6 \pm 1.3) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清肌酐 (serum creatinine, SCr) $(95.4 \pm 2.6) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 常规治疗组: 男 16 例, 女 4 例, 平均年龄 (65.4 ± 3.1) 岁, BMI $(23.5 \pm 1.8) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 吸烟每年 (684 ± 103) 支, 治疗前 PaO_2 $(78.4 \pm 6.1) \text{ mmHg}$, PaCO_2 $(42.4 \pm 3.1) \text{ mmHg}$, ALT/AST 1.56 ± 0.41 , BUN $(6.2 \pm 2.1) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, SCr $(87.6 \pm 4.3) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 组患者性别、年龄、BMI、吸烟指数、治疗前 PaO_2 、 PaCO_2 、ALT/AST、BUN、SCr 等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予 AECOPD 常规治疗方案, 包括控制性氧疗 (氧气鼻导管吸氧 $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), 注射用哌拉西林舒巴坦钠 (四川制药制剂有限公司, 国药准字 H20061108) 5.0 g 加入 $9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠注射液 (中国大冢制药有限公司, 国药准字 H12020024) 100 mL , 静脉滴注, 每日 3 次; 青霉素皮试阳性者选用注射用头孢曲松他唑巴坦钠 (海口奇力制药股份有限公司, 国药准字 H20090177) 2.0 g , 加入生理盐水 100 mL , 缓慢静脉滴注, 每日 2 次; 注射用盐酸氨溴索 (常州四药制药有限公司, 国药准字 H20031344) 60 mg , 加入生理盐水 20 mL , 静脉注入 20 min , 每日 2 次; 注射用多索茶碱 (瑞阳制药有限公司, 国药准字 H20052239) 0.2 mg , 以及地塞米松磷酸钠注射液 (辰欣药业股份有限公司, 国药准字 H37021969) 5 mg 共同加入生理盐水 20 mL , 静脉注入 1 h , 每日 1 次。杏桔合剂组患者在常规治疗基础上加用杏桔合剂 (南京市中医院制剂部, 苏药制字 Z04000819) 20 mL , 早、晚饭后 30 min 口服, 每日 2 次。2 组患者疗程均为 7 d。

1.3 观察指标 (1) 症状积分: 将该研究观察症状

(咳嗽、痰量、气喘)分为无、轻、中、重 4 个等级,积分为 0、2、4、6 分,分别于治疗前及治疗第 3、5、7 天观察并记录;(2) 炎性指标:在治疗前及治疗第 3、7 天监测静脉血中的白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophils, N)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT);(3) 动脉血气分析:在治疗前、治疗第 7 天监测动脉血气分析中的 PaO₂ 和 PaCO₂; (4) 安全性指标:治疗前、治疗第 7 天监测静脉血生化中的 ALT、AST、BUN、SCr 水平。血常规、血生化由南京市中医院检验科完成, PCT、hs-CRP、血气分析由南京市中医院肺病科科室仪器完成。

1.4 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》执行^[2]。疗效指数:根据咳嗽、咳痰、喘息等症状积分计算疗效指数,作为判定临床疗效的标准。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。临床控制:临床症状消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:临床症状显著减轻,但未恢复到急性发作前水平,疗效指数≥70%;有效:临床症状有减轻,但程度不及显效者,疗效指数≥30%;无效:临床症状无改变或加重,疗效指数<30%。计算各症状疗效指数的算术平均数评价总体临床疗效。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率表示,正态分布且方差齐的计量资料的 2 组比较采用独立样本 *t* 检验,如方差不齐采用非参数秩和检验,多组均数比较采用单因素方差分析,如组间差异有统计学意义,则使用最小显著差数法进行 2 组间比较。计数资料采用 χ^2 检验。假设检验统一使用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 杏桔合剂组患者治疗后临床控制 5 例,显效 6 例,有效 7 例,无效 2 例,总有效率为 90.0% (18/20);常规治疗组患者治疗后临床控制 4 例,显效 5 例,有效 8 例,无效 3 例,总有效率为 85.0% (17/20);杏桔合剂组患者治疗总有效率略高于常规治疗组,但差异无统计学意义($\chi^2=0.229, P>0.05$)。

2.2 2 组患者治疗前后临床症状积分比较 结果见表 1。与治疗前比较,治疗后第 3、5、7 天 2 组患者主要临床症状(咳嗽、痰量、气喘)积分均有显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$),且 2 组患者均随治疗时间的增加其主要临床症状积分下降越明

显,差异有统计学意义($P<0.05$);与常规治疗组比较,杏桔合剂组患者在治疗中各观察时间点的咳嗽积分均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),痰量和气喘积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后临床症状积分比较
Tab.1 Comparison of clinical symptom scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	咳嗽	痰量	气喘
杏桔合剂组	20			
治疗前		4.58±1.23	4.78±1.02	3.85±0.97
治疗第 3 天		3.27±1.12 ^a	3.01±1.74 ^a	3.47±1.24 ^a
治疗第 5 天		2.04±1.14 ^{ab}	2.47±1.29 ^{ab}	2.75±1.68 ^{ab}
治疗第 7 天		1.07±1.45 ^{abc}	1.25±0.99 ^{abc}	1.74±1.41 ^{abc}
常规治疗组	20			
治疗前		4.87±1.02	5.01±0.94	4.15±1.45
治疗第 3 天		3.75±0.78 ^{ad}	4.25±1.02 ^a	3.77±1.74 ^a
治疗第 5 天		2.94±1.58 ^{abcd}	2.58±1.29 ^{ab}	2.62±0.47 ^{ab}
治疗第 7 天		1.98±1.24 ^{abcd}	1.78±1.31 ^{abc}	1.65±0.72 ^{abc}

注:与治疗前比较^a $P<0.01$;与治疗第 3 天比较^b $P<0.01$;与治疗第 5 天比较^c $P<0.01$;与杏桔合剂组比较^d $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后炎性指标变化情况比较 结果见表 2。2 组患者治疗后 WBC、N、hs-CRP、PCT 均较治疗前明显下降,且随治疗时间的增加下降越显著,差异均有统计学意义($P<0.01$);与常规治疗组比较,杏桔合剂组患者在治疗第 3、7 天时 WBC、N、hs-CRP 的下降较显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后炎性指标变化情况比较
Tab.2 Comparison of inflammatory markers before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC/($\times 10^9 L^{-1}$)	N/%	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/($\mu g \cdot L^{-1}$)
杏桔合剂组	20				
治疗前		13.5±2.5	84.5±3.4	102.0±14.0	0.7±0.4
治疗第 3 天		7.6±1.5 ^a	71.6±2.5 ^a	57.0±13.0 ^a	0.4±0.1 ^a
治疗第 7 天		4.5±2.1 ^{ab}	61.4±3.4 ^{ab}	18.0±24.0 ^{ab}	0.3±0.3 ^{ab}
常规治疗组	20				
治疗前		12.7±1.8	86.3±4.2	124.0±27.0	0.7±0.3
治疗第 3 天		9.4±2.5 ^{ac}	75.1±3.4 ^{ac}	86.0±24.0 ^{ac}	0.5±0.2 ^a
治疗第 7 天		6.7±1.7 ^{abc}	68.5±2.7 ^{abc}	29.0±18.0 ^{abc}	0.2±0.3 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P<0.01$;与治疗第 3 天比较^b $P<0.01$;与杏桔合剂组比较^c $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者治疗前后血气分析及生化指标比较 结果见表 3。2 组患者治疗后 PaO₂ 均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),PaCO₂ 治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗后的 PaO₂、PaCO₂ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗前后 ALT/AST、BUN、SCr 及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 2 组血气分析及生化指标比较

Tab.3 Comparison of blood gas analysis and biochemical indicator between the two groups							($\bar{x} \pm s$)
组别	<i>n</i>	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	ALT/AST	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SCr/(μmol·L ⁻¹)	
杏桔合剂组	20						
		73.2±7.5	45.2±2.3	1.2±0.3	5.6±1.3	95.4±2.6	
治疗前							
治疗第 7 天		85.5±6.5 ^a	43.7±3.1	1.3±0.2	6.7±2.1	92.6±3.1	
常规治疗组	20						
		78.4±6.1	42.4±2.4	1.6±0.4	6.2±2.1	87.6±4.3	
治疗前							
治疗第 7 天		84.2±4.6 ^a	42.8±2.7	1.5±0.4	6.0±3.1	85.7±2.8	

注:与治疗前比较^a*P*<0.05;1 mmHg=0.133 kPa。

3 讨论

COPD 多属于中医学的“咳嗽、喘病、肺胀”等范畴,病理机制为肺脏感邪,迁延失治,痰淤稽留,损伤正气,肺、脾、肾虚损,正虚卫外不固,外邪易反复侵袭,诱使本病急性加重,病理变化为本虚标实。急性期以实为主,病理机制为痰(痰热、痰浊)阻或痰淤互阻。故痰邪是 AECOPD 的核心病机和主要矛盾^[3]。杏桔合剂是南京市中医院运用多年的院内制剂,成分为苦杏仁、桔梗、陈皮、甘草等 4 味中药,功效为宣肺化痰,主治咳嗽、咽痛、痰咳不爽等症。其中,苦杏仁与桔梗是临床用于止咳、平喘、祛痰的经典药对,在《景岳全书》《医学入门》《温病条辨》《济生方》等中医药古籍中多有记载^[4]。苦杏仁辛散苦降,以降为主,长于宣通肺气,润燥下气;桔梗既升且降,以升为主,功可宣通肺气,二者配伍,升降调和,相须而用,互为君臣。陈皮理气健脾,燥湿化痰,归于佐药。《药性论》:“治胸膈间气,开胃,主气痢,消痰涎,治上气咳嗽。”《本草纲目》:“其治百病,总取其理气燥湿之功。同补药则补,同泻药则泻,同升药则升,同降药则降。”甘草祛痰、止咳,调和药性为使。

现代药理学研究显示,杏桔合剂中的 4 味药物无论从单药还是配伍研究,均能通过多种有效成分,从多种渠道起到止咳、化痰、平喘、抗炎、调节免疫甚至抗菌、抗病毒等作用,适用于 AECOPD 患者的辅助治疗^[5]。杏仁含有苦杏仁甙,在下消化道被逐渐分解出微量氢氰酸,抑制呼吸中枢,而达镇咳、平喘作用^[6]。同时可促进肺表面活性物质的合成,使油酸型呼吸窘迫综合征实验动物的病变得得到改善。桔梗的根主要含有桔梗皂苷,有祛痰、镇咳、抗炎与免疫增强、镇静镇痛解热等作用^[7]。杏仁与桔梗在止咳、平喘、祛痰方面均有配伍增效作用,表现为显著增加大鼠痰液分泌量;显著减轻脂多糖致大鼠肺黏液高分泌模型的气道上皮损伤,减少肺间质内炎症细胞浸润,降低黏蛋白的分泌和下调黏蛋白 5AC 的表达;显著抑制支气管肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-8^[8-10] 升高。陈皮含多种化学组分^[11],其所含挥发油有刺激性祛痰作用,主要有效成分为柠檬烯。甘草具有肾上腺皮质激素样作用、抗炎作用、调节免疫、抗病毒抗菌、止咳平喘和祛痰

作用、抗氧化、解毒以及解热镇痛抗惊厥等作用^[12]。

本研究结果显示,杏桔合剂组患者在治疗总有效率、咳痰量、气喘 3 方面与常规治疗组比较差异无统计学意义,提示杏桔合剂无法进一步提高有效率,减少痰量和缓解气喘。但研究结果也提示杏桔合剂组患者治疗后各观察时间点咳嗽积分均显著优于常规治疗组,说明该药在早期改善咳嗽方面有优势,且 2 组患者治疗后的痰量、气喘积分及血气分析中 PaO₂、PaCO₂ 结果并无显著差异,可能提示杏桔合剂在快速镇咳时,并不影响排痰及诱发呼吸衰竭。杏桔合剂组较常规治疗组在治疗后 WBC、N、hs-CRP 等下降显著,差异有统计学意义,提示杏桔合剂可协助增强常规治疗方案在抗炎方面的作用,这或许是否桔合剂快速镇咳的机制,有待后续研究证实。

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):1-10.

[2] 吕佳康. 慢性阻塞性肺疾病中药新药临床研究指导原则制定的可行性探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(6):477-480.

[3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南:2011 版 [J]. 中医杂志,2012,53(1):80-84.

[4] 杨扶国. 杏仁桔梗与提壶揭盖[J]. 江西中医药,2014,45(8):3-4.

[5] 张金艳,何萍,李贻奎. 苦杏仁、桔梗及二者配伍止咳、祛痰作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):173-175.

[6] 杨小平,张春梅,冯霞,等. 苦杏仁苷口服液制剂临床疗效初探[J]. 中药材,2006,29(6):636-637.

[7] 隋文霞,姚琳,马英丽. 桔梗药学研究概况[J]. 安徽农业科学,2014,42(16):4976-4977,5026.

[8] 叶祥庆. 布地奈德联合福莫特罗治疗对慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应及肺功能的影响[J]. 新乡医学院学报,2015,32(11):1012-1014.

[9] JIA T G,ZHAO J Q,LIU J H. Serum inflammatory factor and cytokines in AECOPD [J]. *Asian Pacific J Tropical Med*, 2014,7(12):1005-1008.

[10] CHEN Y W,LEUNG J M,SIN D D. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation[J]. *PLoS One*,2016,11(7):e0158843.

[11] 张志海,王彩云,杨天鸣,等. 陈皮的化学成分及药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志,2005,20(1):47-48.

[12] 于辉,李春香,宫凌霄,等. 甘草的药理作用概述[J]. 现代生物医学进展,2006,6(4):77-79.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月)