本文引用:袁晓梅,李华旭,高新愿. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的干预效果[J]. 新乡医学院学报,2018,35(1):42-44,49. DOI:10.7683/xxyxyxb.2018.01.010.

【临床研究】

百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的干预效果

袁晓梅[1], 李华旭[2], 高新愿[1]
(1. 新乡医学院第一附属医院呼吸内科,河南 卫辉 453100;2. 南昌大学医学院,江西 南昌 330001)

摘要: **目的** 探讨百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的干预作用及其治疗机制。**方法** 选择新乡医学院第一附属医院呼吸内科2013年1月至2016年6月收治的急性加重被控制后病情平稳≥2周的COPD稳定期患者100例,随机分为对照组和观察组,每组50例。对照组患者给予常规治疗药物噻托溴铵粉雾剂吸入,观察组患者在对照组治疗基础上给予百令胶囊口服,2组患者均治疗12个月,比较2组患者的临床疗效和1 a内平均急性加重次数,并比较2组患者治疗前及治疗3、6、12个月时血清淀粉样蛋白A(SAA)水平。**结果** 治疗12个月后,观察组患者的治疗总有效率(84.0%)显著高于对照组(72.0%)($\chi^2=4.097$, $P<0.05$)。观察组患者1 a内平均急性加重次数显著少于对照组($P<0.01$)。治疗前、治疗3个月时,2组患者的血清SAA水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗6、12个月时,观察组患者的血清SAA水平均显著低于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗3个月时的血清SAA水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗6、12个月时,2组患者的血清SAA水平均显著低于治疗前及治疗3个月时($P<0.05$);治疗12个月时,2组患者的血清SAA水平均显著低于治疗6个月时($P<0.05$)。**结论** 百令胶囊可能通过干预血清SAA的分泌而抑制COPD患者的机体炎症反应,从而改善COPD患者的临床表现,减少COPD的急性发作。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;百令胶囊;血清淀粉样蛋白A
中图分类号: R563.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)01-0042-04

Effect of Bailing capsule on the patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

YUAN Xiao-mei[1], LI Hua-xu[2], GAO Xin-yuan[1]
(1. *Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 2. *Medical College of Nanchang University, Nanchang* 330001, *Jiangxi Province, China*)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of Bailing capsule on the patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 100 patients with more than two weeks of stable COPD were selected from January 2013 to June 2016 in the Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University. The patients were randomly divided into the control group and the observation group, with 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with tiotropium bromide powder for inhalation, and the patients in the observation group were treated with Bailing capsule orally on the basis of tiotropium bromide powder for inhalation, the patients in the two groups were treated for 12 months. The clinical effect and the average number of acute exacerbations within one year were compared between the two groups; and the level of serum amyloid A (SAA) were compared between the two groups before treatment and 3, 6 and 12 months after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group (84.0%) was significantly higher than that in the control group (72.0%) after 12 months of treatment ($\chi^2=4.097$, $P<0.05$). The average number of acute exacerbations in the observation group within one year was significantly less than that in the control group ($P<0.01$). There was no significant difference in serum SAA level between the two groups before treatment and 3 months after treatment ($P>0.05$). The serum SAA level in the observation group was significantly lower than that in the control group at the time points of 6 and 12 months after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in serum SAA level between before treatment and 3 months after treatment in the two groups ($P>0.05$). The serum SAA level at 6 and 12 months after treatment was significantly lower than that before treatment and 3 months after treatment in the two groups ($P<0.05$). The serum SAA level at 12 months of treatment was significantly lower than that at 6 months of treatment in the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Bailing capsule can inhibit the inflammatory reaction of COPD patients by interfering with the secretion of serum SAA, so as to improving the clinical manifestations of COPD patients and reducing the acute attack of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; Bailing capsule; serum amyloid A

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2018.01.010
收稿日期: 2017-10-11
作者简介: 袁晓梅(1972-),女,回族,河南卫辉人,博士,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种慢性炎性疾病,其反复急性加重会造成疾病的快速进展,氧化应激、黏液分泌过多、气道和肺的炎性反应等因素均可导致 COPD。其与长期吸入有害气体、颗粒有关,随着大气污染和全球人口老龄化步伐的加快,该病发病率明显升高。现有的临床治疗方法只能缓解 COPD 的病情,不能从根本上改善患者预后。而 COPD 反复急性加重会导致患者的肺功能逐渐下降,病情不断恶化,使其生活质量严重下降,甚至导致患者死亡。因此,在 COPD 稳定期寻找有效的治疗措施减少其急性加重频率尤为重要。百令胶囊的主要成分为发酵虫草菌粉,具有抗氧化、抗炎及免疫调节等多种生物学特性[1],而且具有补肺肾、填精益髓之功效,可调节机体免疫力,因此,被认为是治疗稳定期 COPD 的一种有效方法[2]。本研究通过观察百令胶囊对 COPD 稳定期患者急性发作及血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid protein A,SAA)水平的影响,旨在探讨百令胶囊在 COPD 稳定期患者长期管理中对急性加重的预防效果及其可能机制。

1　资料与方法

1.1　一般资料　研究对象为新乡医学院第一附属医院呼吸内科 2013 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 COPD 患者 100 例,均符合中华医学会呼吸病学会《慢性阻塞性肺病诊治指南》并按《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)》指南分级诊断为中、重度 COPD[3],急性加重被控制后病情平稳≥2 周,肺功能 II 级。随机分为对照组和观察组,每组 50 例,其中对照组男 36 例,女 14 例,年龄 45 ~ 72(57.2 ± 10.2)岁;观察组男 32 例,女 18 例,年龄 49 ~ 70(58.1 ± 11.7)岁;2 组患者的年龄、性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。该研究经医院伦理委员会批准,所有入选者签署知情同意书。

1.2　治疗方法　2 组患者均给予常规治疗药物噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20060454),每日 1 次,每次 1 吸(18 μg)吸入,观察组患者在常规治疗基础上给予百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z10910036)0.5 g,口服,每日 3 次,疗程 12 个月。

1.3　临床疗效评价　根据《中药新药临床研究指导原则》(试行)[4]制定临床疗效评价标准:(1)显效:咳嗽、咳痰、气促等症状、体征消失或者基本消失;(2)有效:咳嗽、咳痰、气促等症状、体征有所改善;(3)无效:症状、体征无变化,甚至加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

1.4　急性加重次数观察　根据患者的日常记录报告或者因呼吸系统疾病就诊的病历,观察记录患者 1 a 内急性加重次数[5]。

1.5　血清 SAA 水平测定　入选患者均于治疗前及治疗 3、6、12 个月后抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL,4 ℃ 3 500 r · min^{-1}离心 15 min,分离血清,置 -20 ℃ 冰箱保存待测,采用酶联免疫吸附试验检测血清 SAA 水平,所用试剂盒均购于美国 RD 公司,严格按试剂盒说明书操作方法执行操作。

1.6　统计学处理　应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行组间比较,采用最小显著性差异法进行多重比较;计数资料采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组患者临床疗效比较　治疗 12 个月后,对照组 50 例患者中,显效 21 例(42.0%),有效 15 例(30.0%),无效 14 例(28.0%),总有效率为 72.0%;观察组 50 患者中,显效 26(52.0%),有效 16 例(32.0%),无效 8 例(16.0%),总有效率为 84.0%;观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.097$,$P < 0.05$)。

2.2　2 组患者 1 a 内急性加重次数比较　对照组 50 例患者中,1 a 内发生急性加重者 47 例,急性加重次数为 84 次,平均(1.68 ± 0.59)次;观察组 50 例患者中,1 a 内发生急性加重者 39 例,急性加重次数为 56 次,平均(1.12 ± 0.35)次;观察组患者 1 a 内急性加重次数显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3　2 组患者血清 SAA 水平比较　结果见表 1。治疗前、治疗 3 个月时,2 组患者的血清 SAA 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6、12 个月时,观察组患者的血清 SAA 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者治疗 3 个月时的血清 SAA 水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6、12 个月时,2 组患者的血清 SAA 水平均显著低于治疗前及治疗 3 个月时($P < 0.05$);治疗 12 个月时,2 组患者的血清 SAA 水平均显著低于治疗 6 个月时($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者血清 SAA 水平比较

Tab. 1 Comparison of the level of serum SAA between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	SAA/(mg·L^{-1})			
		治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	50	15.83 ± 4.17	15.04 ± 3.76	12.80 ± 2.36^{ab}	9.01 ± 2.35^{abc}
观察组	50	16.22 ± 3.86	14.74 ± 3.09	9.58 ± 2.18^{abd}	6.74 ± 1.64^{abcd}

注:与治疗前比较$^{a}P<0.05$;与治疗 3 个月比较$^{b}P<0.05$;与治疗 6 个月比较$^{c}P<0.05$;与对照组同时间点比较$^{d}P<0.05$。

3 讨论

COPD 是以不完全可逆的气流持续受限为特征且进行性发展的慢性呼吸道炎症[6],其病理改变主要为慢性支气管炎及肺气肿的病理变化。近年来,COPD 患病人数呈逐年增多趋势,给社会和患者家庭造成极大的负担。COPD 的影响因素很多,吸烟、污染空气吸入、缺氧、感染等均可导致疾病发作,增加 COPD 患者体内氧化负荷,进一步上调炎性因子表达,进而加重 COPD 患者气道黏膜炎症反应,促进病情进展。COPD 急性加重的机制主要为呼吸道高反应、炎性反应以及氧化应激反应,炎性细胞浸润的程度增加,从而导致白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、C-反应蛋白、SAA 等炎性物质的大量产生,引起支气管化脓,造成管腔堵塞、黏膜充血以及呼吸道重塑,致使患者的肺功能受到严重影响[7]。因此,抑制细胞炎性因子,控制呼吸道炎症,抗氧化反应,是预防 COPD 急性加重的一个途径。所以,应用有效药物控制病情,使患者能长期处于稳定期,以避免患者病情反复急性加重造成肺功能的进一步恶化,是治疗的目的。在 COPD 稳定期寻找有效的治疗措施减少其急性加重频率尤为重要。

目前,临床对于 COPD 稳定期患者主要采取药物治疗,通常采用抗胆碱类药物、β_2-肾上腺素受体激动剂、糖皮质激素、祛痰药、茶碱类药物以及各类药物复合制剂等,以达到减少急性加重的治疗目的。噻托溴铵是一种抗胆碱能支气管扩张类药物,其对人体多种毒蕈碱受体有良好亲和力,与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体相结合可以有效地阻滞副交感神经末端释放乙酰胆碱,起到缓解气管收缩、扩张支气管的效果,从而有效治疗 COPD[8]。作为一种常用的支气管扩张剂,以噻托溴铵为主要成分的噻托溴铵粉吸入剂可显著地改善中、重度 COPD 稳定期患者的日常活动能力及呼吸困难等症状,因此,主要用于 COPD 的维持治疗[9]。

百令胶囊是一种中药制剂,其有效成分为冬虫夏草菌粉经低温发酵、分离研制而成,可入肺、肾二经,具有保肺补肾、止血化痰之功效,研究显示,百令胶囊具有抗氧化、抗炎及双相免疫调节的作用,能起到补肺益肾、抗炎、抗缺氧、增强机体免疫力、止咳化痰和增强肾上腺皮质等功能[10]。本研究结果显示,观察组患者在常规治疗的基础上加用百令胶囊,患者的咳嗽、咳痰、气促等症状、体征发生显著改善,治疗 12 个月后,观察组患者的总有效率显著高于对照组,1 a 急性加重次数少于对照组。提示百令胶囊对改善 COPD 稳定期患者的临床症状具有显著效果。

SAA 为一类具有免疫调节作用的载脂蛋白,也是一种急性期炎症反应物质,它能清除机体的病原菌,有利于患者的恢复。SAA 作为一种炎性标志物,其本身也具有很强的致炎作用,在一系列的体外细胞实验中已经证实,SAA 的干预能够上调内皮及单核-巨噬细胞系中 IL-1、IL-6、IL-23、TNF-α 等众多炎性因子的表达[11];在病原菌过多的情况下,其在清除大量病原菌的过程中会导致巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞的过量聚集,进而大量释放炎性因子,导致炎性因子水平上升,最终导致患者损伤的加重,当机体全身或局部有炎症反应发生时,SAA 水平可显著升高,是目前所知的较为敏感的炎性标志物之一[12-13]。本研究结果显示,在治疗前、治疗 3 个月时,观察组与对照组患者的血清 SAA 水平比较差异均无统计学意义;治疗 6、12 个月时 2 组患者的血清 SAA 水平均显著低于治疗前及治疗 3 个月时,治疗 12 个月时 2 组患者的血清 SAA 水平均显著低于治疗 6 个月时;而且治疗 6、12 个月时,观察组患者的血清 SAA 水平均显著低于对照组。结果提示,予以长期规律药物治疗,COPD 患者的血清 SAA 水平明显下降,而且随着治疗时间的延长,SAA 水平下降越来越明显;而加用百令胶囊会使 SAA 水平下降更明显。

综上所述,百令胶囊可能通过干预血清 SAA 的分泌而抑制 COPD 患者的机体炎症反应,从而改善 COPD 患者的临床表现,减少 COPD 的急性发作。

参考文献:

[1] ZOU Y,LIU Y,RUAN M,*et al*. Cordyceps sinensis oral liquid prolongs the lifespan of the fruit fly,Drosophila melanogaster,by inhibiting oxidative stress[J]. *Int J Mol Med*,2015,36(4):939-946.

(下转第 49 页)

[J]. *Wound Repair Regen*,2016,24(4):712-720.

[2] 刘伯语,申科,翟锴华,等. 负压封闭引流技术联合局部加氧治疗糖尿病足慢性创面疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2017,34(5):398-401.

[3] AHMED M,REFFAT S A,HASSAN A,*et al*. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers[J]. *Ann Vasc Surg*,2017,38:206-211.

[4] 胡建武,任继魁,孙晶洁,等. 自体富血小板血浆联合负压封闭引流治疗糖尿病足溃疡的临床观察[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(1):46-48.

[5] 郝岱峰,冯光,李涛,等. 富血小板血浆联合负压伤口疗法治疗患者开胸术后胸骨骨髓炎和窦道的效果[J]. 中华烧伤杂志,2016,32(6):331-335.

[6] 蒋琪霞,李晓华,彭青,等. 负压伤口治疗技术用于 53 例慢性伤口的效果评价[J]. 中华护理杂志,2012,47(4):293-296.

[7] CAVALLO C,ROFFI A,GRIGOLO B,*et al*. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules[J]. *Biomed Res Int*,2016,2016(1):6591717.

[8] SANGIOVANNI T P,KIEBZAK G M. Prospective randomized evaluation of intraoperative application of autologous platelet-rich plasma on surgical site infection or delayed wound healing[J]. *Foot Ankle Int*,2016,37(5):470-477.

[9] MARIAN E,CANELLA V,BERLINGERI A,*et al*. Leukocyte presence does not increase microbicidal activity of platelet-rich plasma *in vitro*[J]. *BMC Microbiol*,2015,15(1):149.

[10] ABE M,YOKOYAMA Y,ISHIKAWA O. A possible mechanism of basic fibroblast growth factor-promoted scarless wound healing: the induction of myofibroblast apoptosis[J]. *Eur J Dermatol*,2012,22(1):46-53.

[11] 钟顺平,李景铧,李前进. 促红细胞生成素对难愈创面患者康复的影响[J]. 西部医学,2014,26(10):1354-1356.

[12] 张杰,王振继,王鹏伟,等. 自体富血小板血浆凝胶联合游离超薄穿支皮瓣移植修复手足创面对患者预后及血清促红细胞生成素的影响[J]. 医疗装备,2016,29(3):166-167.

[13] KANTAK N A,MISTRY R,VARON D E,*et al*. Negative pressure wound therapy for burns[J]. *Clin Plast Surg*,2017,44(3):671-677.

[14] LIMA R,COLTRO P S,FARINA J J. Negative pressure therapy for the treatment of complex wounds[J]. *Rev Col Bras Cir*,2017,44(1):81-93.

[15] LIU S,HE C Z,CAI Y T,*et al*. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*,2017,13:533-544.

[16] P WAIKER V,SHIVALINGAPPA S. Comparison between conventional mechanical fixation and use of autologous platelet rich plasma (PRP) in wound beds prior to resurfacing with split thickness skin graft[J]. *World J Plast Surg*,2015,4(1):50-59.

[17] DENG W,BOEY J,CHEN B,*et al*. Platelet-rich plasma,bilayered acellular matrix grafting and negative pressure wound therapy in diabetic foot infection[J]. *J Wound Care*,2016,25(7):393-397.

[18] 郝岱峰,冯光,李涛,等. 富血小板血浆联合负压伤口疗法治疗患者开胸术后胸骨骨髓炎和窦道的效果[J]. 中华烧伤杂志,2016,32(6):331-335.

(本文编辑:李胜利　英文编辑:徐自超)

(上接第 44 页)

[2] 孙志芬,曲桂红,张媚,等. 阿奇霉素联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 中国药师,2016,19(7):1311-1313.

[3] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)解读[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(4):249-256.

[4] 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,2007:54-58.

[5] ZHENG J P,WEN F Q,BAI C X,*et al*. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised,double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*,2014,2(3):187-194.

[6] 马五林,袁晓梅. 慢性阻塞性肺疾病并发肺纤维化患者动脉血气及肺功能特点分析[J]. 新乡医学院学报,2016,33(9):783-785.

[7] 种银侠,魏新翠,房银萍,等. 氨溴索雾化吸入对高原慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并慢性肺心病患者排痰疗效的观察[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2014,7(3):76-77. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.03.019.

[8] 顾雅云,张志辉. 噻托溴铵粉吸入剂联合心理干预治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的效果观察[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(8):149-150,153.

[9] 刘春艳. 噻托溴铵粉吸入剂治疗老年中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期的效果观察[J]. 河南医学研究,2017,26(16):2963-2964.

[7] 王峰. 噻托溴铵联合百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者抗炎作用的影响[J]. 临床肺科杂志,2016,21(10):1859-1861.

[10] 徐震,黄河. 信必可联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 中国实用医药,2011,6(33):39-41.

[11] XIE X,MA Y T,YANG Y N,*et al*. Serum uric acid levels are associated with polymorphism in the SAA1 gene in Chinese subjects[J]. *PLoS One*,2012,7(6):e40263.

[12] SPODZIEJA M,RAFALIK M,SZYMANSKA A,*et al*. Interaction of serumamyloid A with human cystatin C-assessment of amino acid resi-dues crucial for hCC-SAA formation: part Ⅱ[J]. *J Mol Recognit*,2013,26(9):415-425.

[13] 冯振华,王大博,韩静,等. 葡萄膜炎患者血清淀粉样蛋白 A 的测定及临床意义[J]. 眼科新进展,2010,30(2):164-166.

(本文编辑:李胜利　英文编辑:徐自超)