

痰热清注射液联合西医常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者疗效及红细胞免疫功能影响

胡光煦¹ 汪良¹ 池卫明¹ 张明伟¹ 张维² 黄春燕²

(湖北省第三人民医院 1 药学部;2 呼吸科 武汉 430033)

摘要 目的:探究痰热清注射液联合西医常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床疗效和红细胞免疫功能的影响,为 AECOPD 的治疗提供借鉴。**方法:**130 例 AECOPD 的患者随机分为观察组和对照组,每组各 65 例。观察组采用痰热清注射液联合西医常规治疗,对照组采用西医常规治疗,观察两组临床疗效,比较治疗前后两组患者肺功能以及红细胞免疫功能变化。**结果:**剔除脱落病例后,每组各 60 例患者完成治疗。观察组总有效率达 96.67%,明显优于对照组的 80.00% ($P < 0.05$)。治疗后,两组肺功能指标和红细胞免疫功能均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$);且观察组 FEV₁、FEV₁/FVC 以及红细胞免疫功能指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**痰热清注射液联合西医常规治疗,能提高 AECOPD 患者红细胞免疫功能,改善 AECOPD 患者临床症状,其疗效优于西医常规治疗。

关键词 痰热清注射液;慢性阻塞性肺疾病,急性加重期;临床疗效;肺功能;红细胞免疫功能

中图分类号:R286 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)05-0283-05

Efficacy of Tanreqing Injection on Clinical Curative Effect and Erythrocyte Immune Function of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hu Guangxu, Wang Liang, Chi Weiming, Zhang Mingwei, Zhang Wei, Huang Chunyan

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Respiratory, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of Tanreqing injection combined with routine western medicine treatment on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and the influence on erythrocyte immune function, so as to provide reference for the treatment of AECOPD. **Methods:** 130 patients with AECOPD were randomly divided into observation group and control group, 65 cases in each group. The observation group was treated with Tanreqing injection combined with routine western medicine, while the control group was treated with routine western medicine. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of pulmonary function and erythrocyte immune function of the two groups before and after treatment were compared. **Results:** After eliminating the patients withdrew, there were 60 cases in each group. The total effective rate of the observation group was 96.67%, which was significantly better than 80.00% of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in baseline data, pulmonary function and erythrocyte immune function between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, both groups had optimal clinical efficacy, and the pulmonary function and erythrocyte immune function were significantly improved ($P < 0.05$); the improvement of erythrocyte immune function, FEV₁, FEV₁/FVC in the observation group were better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tanreqing injection combined with routine western medicine treatment can improve erythrocyte immune function and clinical symptoms of patients with AECOPD, and its curative effect is better than routine western medicine treatment.

KEY WORDS Tanreqing injection; Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation; Clinical efficacy; Pulmonary function; Erythrocyte immune function

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者呼吸系统症状出现

急性加重,如呼吸困难、咳嗽、痰量增多和(或)痰液呈脓性等,超出日常变异,是导致患者肺功能恶化、

病情进展的重要因素^[1]。痰热清注射液近年来在临床中应用较多,对机体炎性状态的控制效果较好^[2]。有报道痰热清注射液可通过调节 AECOPD 患者炎性递质水平^[3],提高 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平,改善免疫功能,提高临床疗效^[4]。红细胞以免疫黏附为基础,具有增强吞噬,清除循环免疫复合物(IC),参与免疫调控的作用,同时红细胞免疫功能低下还与呼吸道黏膜纤毛结构异常相关^[5]。有研究发现老年 AECOPD 患者降钙素原水平与红细胞免疫功能相关^[6],红细胞免疫功能可作为 COPD 稳定期患者辨证分型、病情预后以及疗效判定的参考指标^[7],一系列早期研究认为调节红细胞免疫功能有助于 AECOPD 的缓解和好转^[8],可能成为防治 COPD 的新途径^[9]。本研究观察痰热清注射液联合西医常规疗法对 AECOPD 患者红细胞免疫水平的影响和临床治疗效果,探索痰热清辅助治疗 AECOPD 的可能机制,为临床治疗 AECOPD 提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 诊断及排除标准

1.1.1 西医诊断标准 符合中华医学会 2013 年修订版《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南》诊断标准^[10],临床表现为呼吸困难、体温升高、咳嗽、咳痰,痰液增多,喘息加重,双肺闻及哮鸣音和干啰音等体征和运动耐力下降等。

1.1.2 中医诊断标准 符合 COPD 中医诊疗指南(2011 版)中痰热壅肺证^[11]:主症:咳嗽,喘息,胸闷,痰多,痰黄、白黏干,咯痰不爽,舌质红,舌苔黄、腻,脉滑、数。次症:胸痛,发热,口渴喜冷饮,大便干结,舌苔厚。诊断:①咳嗽或喘息气急;②痰多色黄或白黏,咯痰不爽;③发热或口渴喜冷饮;④大便干结;⑤舌质红、舌苔黄或黄腻,脉数或滑数。具备①、②2 项,加③、④、⑤中的 2 项。

1.1.3 纳入标准 ①符合中医诊断标准;②符合西医诊断标准;③患者本人知情同意。

1.1.4 排除标准 ①对痰热清注射液成分过敏或过敏体质;②中医辨证表寒证者;③合并肺结核、肺纤维化、肺脓肿、支气管哮喘、胸腔积液、II 型呼吸衰

竭、感染性中毒性休克;④合并慢性肾病长期应用糖皮质激素或免疫抑制药、艾滋病免疫缺陷、恶性肿瘤及 2 型糖尿病;⑤严重心脏功能衰竭、肝肾功能不全、急性脑血管病等。

1.2 临床资料

选取 2016 年 9 月~2018 年 6 月医院收治诊断为 AECOPD 患者 130 例,采用随机对照单盲法^[12]进行研究,研究方案经医院伦理委员会审批通过,入组患者均签署知情同意书。根据随机数字表法将入选患者随机分为观察组和对照组,各 65 例。对照组 3 例患者出现不良反应,2 例未复查肺功能脱落;观察组 4 例患者出现不良反应,1 例患者未复查红细胞免疫功能脱落。两组最终分别纳入病例 60 例。两组患者的性别、年龄、每年急性加重次数,COPD 病程、二氧化碳分压(PaCO₂)、肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)]等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

1.3 实验材料

实验药品:痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司,规格:10 ml/支,批号:1504209、1701318、1802104);实验试剂:酵母试剂(购自长海医院免疫室),瑞氏染料(上海试剂三厂,批号:831126);实验器材:高速离心机(湖南赫西仪器装备有限公司),数显恒温水浴锅(常州朗越仪器制造有限公司),显微镜(OLYMPUS-CX41RF)。

1.4 治疗方法

两组患者均参照《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)》中抗菌治疗原则^[13]选择抗菌药物抗感染治疗,同时给予解痉平喘(多索茶碱 0.2 g, ivd, qd),黏液溶解剂化痰(氨溴索 90 mg, ivd, qd),低流量吸氧(3 L·min⁻¹),以及其他对症支持治疗。观察组在上述治疗基础上给予痰热清注射液 20 mg,加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 或 0.9% 氯化钠注射液 250 ml, ivd(滴速≤60 滴/min), qd。静滴痰热清注射液前后,均用 0.9% 氯化钠注射液冲管,避免药物相互作用。两组疗程均为 10 d。

1.5 观察指标与疗效评定标准

1.5.1 临床疗效评定标准 参照《中药新药临床

表 1 观察组与对照组患者基线资料比较(n=65, n, $\bar{x} \pm s$)

组别	男	女	年龄(岁)	急性加重(次/年)	病程(年)	吸烟指数	PaCO ₂ (mmHg)	FEV ₁ (%)
观察组	35	25	65.38 ± 8.45	2.64 ± 0.56	15 ± 6	376 ± 110	74.3 ± 2.06	54.05 ± 10.04
对照组	37	23	66.74 ± 9.50	2.73 ± 0.41	16 ± 5	380 ± 106	76.7 ± 3.02	53.24 ± 9.86

研究指导原则》^[14] 评定临床疗效。临床控制:呼吸
困难、咳嗽、咳痰,及双肺哮鸣音及湿性啰音消失或
大抵消失;显效:呼吸困难、咳嗽、咳痰症状显著好
转,双肺哮鸣音及湿性啰音明显减少;有效:呼吸困
难、咳嗽、咳痰症状好转有所好转,双肺哮鸣音及湿
性啰音有所减少;无效:呼吸困难、咳嗽、咳痰症状无
好转,双肺哮鸣音及湿性啰音无减少或较前加重,
肺功能无改善甚至较前恶化。总有效率 = (临床控
制 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.5.2 肺功能指标的测定 治疗前和治疗后,采用
肺功能测试仪(美国康尔福盛 Vmax Encore 22d)测
定两组患者 FEV₁、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC
比值等肺功能指标。

1.5.3 红细胞免疫功能 患者均在治疗前和治疗
后采集外周静脉血,肝素抗凝,红细胞用生理盐水洗
涤,离心(2 227.5 × g, 5min)3 次,参照郭峰等^[15] 的
方法检测红细胞免疫指标,检测项目包括红细胞
C3b 受体花环(RBC-C3bR)、红细胞免疫复合物花
环(RBC-ICR)、红细胞免疫调节因子的 C3b 受体
花环促进率(RFER)和红细胞免疫调节因子的 C3b 受
体花环抑制率(RFIR)。RFER (%) = (58℃ 灭活
血清组花环率 - 生理盐水组花环率) / 生理盐水组
花环率 × 100%; RFIR (%) = (58℃ 灭活血清组花
环率 - 室温血清组花环率) / 58℃ 灭活血清组花环
率 × 100%。

1.5.4 药品不良反应 治疗期间观察并记录两组
患者药品不良反应的发生情况,因发生不良反应而
脱落的病例也纳入统计中。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量
资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采
用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率为 96.67%, 高于对照组的
80.00%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n (%), n = 60]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	20 (33.33)	14 (23.33)	14 (23.33)	12 (20.00)	48 (80.00)
观察组	30 (50.00)	16 (26.67)	12 (20.00)	2 (3.33)	58 (96.67) ^a

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后肺功能变化比较

治疗前,两组患者各项肺功能指标比较,差异无
统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后两组肺功能指标
均较治疗前明显改善(*P* < 0.05); 观察组 FEV₁、
FEV₁/FVC 两项指标优于对照组(*P* < 0.05), FVC
两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
观察组(n = 60)	治疗前	0.95 ± 0.21	1.75 ± 0.45	54.05 ± 10.04
	治疗后	1.43 ± 0.39 ^{ab}	2.00 ± 0.53 ^a	69.57 ± 8.62 ^{ab}
对照组(n = 60)	治疗前	0.96 ± 0.42	1.81 ± 0.62	53.24 ± 9.86
	治疗后	1.25 ± 0.53 ^a	1.96 ± 0.47	63.63 ± 10.31 ^a

注:本组与治疗前比较,^a*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较,^b*P* < 0.05。

2.3 两组治疗前后红细胞免疫功能变化

孵化液经固定、涂片、再固定、瑞士染色后,在光
学显微镜高倍镜下红细胞呈红色,酵母菌呈蓝色,红
细胞黏附 2 个或以上酵母菌者为花环,见图 1、图 2。

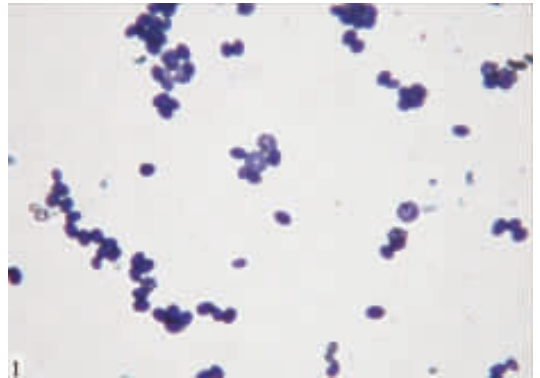


图 1 RBC-C3bR 花环 (×50 倍)

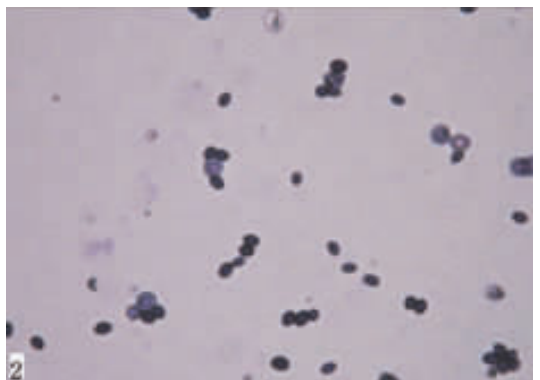


图 2 RBC-ICR 花环 (×50 倍)

分别计数 200 个红细胞,算出花环阳性红细胞
百分率。治疗前,两组红细胞免疫水平比较,差异无
统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,两组 RBC-ICR 和
RFIR 水平均低于治疗前,RBC-C3bRR 和 RFER 水
平均高于治疗前(*P* < 0.05); 且观察组红细胞免疫
功能显著优于对照组(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后红细胞免疫功能变化比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	时间	RBC-C3bR	RBC-ICR	RFER	RFIR
观察组($n=60$)	治疗前	11.84 ± 2.67	9.21 ± 4.12	69.34. ± 11.24	36.28 ± 6.56
	治疗后	16.43 ± 3.35 ^{ab}	5.54 ± 2.87 ^{ab}	107.45 ± 10.47 ^{ab}	28.18 ± 3.41 ^{ab}
对照组($n=60$)	治疗前	12.13 ± 4.37	9.45 ± 3.03	71.26 ± 12.42	37.15 ± 7.28
	治疗后	14.15 ± 4.16 ^a	7.63 ± 3.86 ^a	95.13 ± 18.19 ^a	32.46 ± 4.52 ^a

注:本组与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 两组药品不良反应发生情况

两组共出现 7 例药品不良反应,均为“一般”类型。药品不良反应表现为皮疹及瘙痒,停用怀疑药品,经对症处理后痊愈。对照组 3 例患者皮疹伴瘙痒,1 例可能与痰热清注射液有关,另外 2 例可能与抗菌药物有关;观察组 4 例患者出现皮疹,1 例可能与痰热清注射液有关,另外 3 例可能与抗菌药物相关。7 例出现药品不良反应的患者因使用了糖皮质激素或中止使用痰热清注射液而脱落。

3 讨论

COPD 是一种以气道气流受限为特征的肺部疾病,现代医学认为 COPD 是以中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润为主的气道炎症。炎症损伤是 COPD 进展的核心机制。AECOPD 最常见诱因为上呼吸道感染,其发生与肺部炎症反应、蛋白酶/抗蛋白酶失衡以及氧化应激有关^[16]。亦有研究认为 AECOPD 与免疫紊乱密切相关^[17]。临床研究发现 COPD 患者的红细胞免疫功能较正常人低^[7]。红细胞免疫功能低下可能是 AECOPD 临床症状反复发作的原因之一^[6]。另有学者认为中医痰热证与 AECOPD 存在一定相关性,改善免疫功能,有利于痰热证 COPD 治疗^[18]。

痰热清注射是 2003 年上市的中药二类新药,由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘组方而成。黄芩为君药,能够抗菌、抗病毒、提高免疫力;黄芩配伍熊胆粉、山羊角可有效增强抗炎、解热镇痛的疗效;熊胆粉、山羊角为臣药,可有效缓解痉挛、消除炎症、抗惊厥等作用;两药合用增强抗炎的作用;金银花为佐药,解表清热;使以连翘,加强全方的解毒化痰功效^[19]。痰热清注射液主要临床功效为清热、化痰、解毒,用于风温肺热病痰热阻肺证。症见:发热、咳嗽、咯痰不爽、咽喉肿痛、口渴、舌红、苔黄等;肺炎早期、急性支气管炎,慢性支气管炎急性发作以及上呼吸道感染属上述症候。Meta 分析研究提示,痰热清注射液可能通过调节 AECOPD 患者炎症递质水平而提高临床疗效等^[3]。本研究结果亦显示痰热清联合西医常规治疗对 AECOPD 患者红细胞免疫功

能、肺功能改善和临床疗效均优于西医常规治疗。

红细胞作为天然免疫的一个构成部分,是机体自身免疫平衡和稳定的重要基础。现有研究认为红细胞除了具有携氧功能外,还具有增强吞噬作用,除循环免疫复合物(IC),识别和携带抗原,免疫调节作用以及效应细胞的作用。其中免疫调节作用主要是增强 T 细胞依赖性应答,调节 B 细胞的活化及 Ig 的产生,促进 NK 细胞的杀伤作用和调节补体的活化过程^[20]。I 型补体受体(CR1)、III 型补体受体(CR3)、淋巴细胞功能相关抗原 3(LFA-3, 又称 CD58)等均为红细胞免疫的物质基础,其中红细胞 CR1 受体是发挥免疫功能的重要物质,是清除体内 IC 的主要承担者^[21]。在体内,红细胞通过 CR1 与 IC 结合,将 IC 运送到肝脏等处经 I 因子裂解 C3b,红细胞与 IC 解离,IC 则被单核细胞清除^[15]。最新研究认为红细胞结合并清除循环中的趋化因子、核酸和病原体,根据微环境的条件,促进免疫激活或维持免疫静止^[22]。故促进红细胞免疫功能的恢复,可能是痰热清注射液提高 AECOPD 患者临床疗效及促进肺功能改善的原因之一。

综上所述,痰热清注射液联合西医常规疗法能提高 AECOPD 患者红细胞免疫功能,临床疗效确切,值得借鉴。

参 考 文 献

- 1 National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Reprot[EB/OL]. (2018-11-07) [2018-11-20] <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.5-FINAL-04Nov2018-WMS.pdf>
- 2 Dulek DE, Newcomb DC, Toki S, et al. STAT4 deficiency fails to induce lung Th2 or Th17 immunity following primary or secondary respiratory syncytial virus(RSV) challenge but enhances the lung RSV-specific CD8⁺ T cell immune response to secondary challenge[J]. J Virlo, 2014, 88(17): 9655-9672
- 3 陈惠,朱琳燕,林汉云.痰热清注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症递质影响的 Meta 分析[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(1):8-12

- 4 朱立成,李伟,尚云飞.痰热清注射液对 AECOPD 患者免疫功能的影响[J].临床肺科杂志,2014,19(1):58-59
- 5 崔喜红,高清,崔伟丽,等.急性呼吸道感染患儿红细胞免疫与黏膜纤毛结构的变化研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(13):3106-3108
- 6 李怡,刘华,陈其章,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期红细胞免疫和降钙素原相关性研究[J].临床肺科杂志,2015,20(2):280-282
- 7 陈志斌,刘中友,连林辉,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型与红细胞免疫功能的相关性[J].福建中医药大学学报,2012,22(1):1-3
- 8 安符臣,唐爱霞,党小军.慢性阻塞性肺疾病患者红细胞免疫功能和 T 淋巴细胞亚群变化及其相关性研究[J].陕西医学杂志,2005,34,(1):19-22
- 9 张钟琪,陈璐,张钟诠. COPD 患者红细胞免疫功能变化及与肺功能的关系[J].实用老年医学,1999,13(3):167-168
- 10 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疗指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264
- 11 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
- 12 李静.临床医学研究常用设计方案实施方法[J].中国实用儿科杂志,2008,23(1):73-79
- 13 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057
- 14 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:54
- 15 郭峰,钱宝华,张乐之.现代红细胞免疫学[M].上海:第二军医大学出版社,2002:61-62,87
- 16 张文武.急诊内科学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2015:608-611
- 17 Lamela J, Vega F. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med,2009,361(10):1024
- 18 陈学昂,李素云,王明航.痰热证与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究中医研究[J].中医研究,2016,29(11):75-77
- 19 姜胜文,吴家和.痰热清注射液佐治老年人社区获得性肺炎疗效观察[J].中成药,2018,40(10):2358-2360
- 20 Siegel I, Liu TL, Gleicher N. The red cell immune system[J]. Lancet,1981,2(8246):556-559
- 21 Li JH, Kirkiles Smith NC, McNiff JM, et al. TRAI Linduces apoptosis and in flammatory gene expression in human endothelial cells[J]. J Immunol,2003,171: 1526-1533
- 22 Anderson HL, Brodsky LE, Mangalmutri NS. The evolving erythrocyte:red blood cells as modulators of innate immunity[J]. J Immunol,2018,201(5):1343-1351

(2018-12-05 收稿 2019-02-28 修回)