

- urinary tract infection [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 5521.
- [5] Magruder M, Edusei E, Zhang L S, et al. Gut commensal microbiota and decreased risk for *Enterobacteriaceae* bacteriuria and urinary tract infection [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1): e1805281.
- [6] 朱美凤, 陈 岱, 王身菊, 等. 灌淋颗粒治疗绝经期复发性尿路感染肝郁湿热证随机对照研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 501-504.
- [7] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 245-248.
- [8] 朱美凤, 王身菊, 邓祥军, 等. 张志坚从“肝郁湿热”理论辨治复发性尿路感染[J]. 江苏中医药, 2018, 50(3): 8-9.
- [9] Tariq R, Pardi D S, Tosh P K, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10): 1745-1747.
- [10] Hocquart M, Pham T, Kuete E, et al. Successful fecal microbiota transplantation in a patient suffering from irritable bowel syndrome and recurrent urinary tract infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(10): ofz398.
- [11] Biehl L M, Cruz Aguilar R, Farowski F, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 871-874.
- [12] Wang T, Kraft C S, Woodworth M H, et al. Fecal microbiota transplant for refractory *clostridium difficile* infection interrupts 25-year history of recurrent urinary tract infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(2): ofy016.
- [13] 陈丽艳, 张 蕾, 官雪莲, 等. 栀子豉汤及拆方对六种人肠道菌的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(1): 8-11; 16.
- [14] Hu J L, Nie S P, Wu Q M, et al. Polysaccharide from seeds of *Plantago asiatica* L. affects lipid metabolism and colon microbiota of mouse[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(1): 229-234.
- [15] 王 敬, 袁天杰, 陈乐天, 等. 甘草总皂苷及水提物对肝损伤大鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(1): 101-108.

十味龙胆花胶囊联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效

孙智娜¹, 李 城^{2,3}, 雷 思², 彭 菲², 何秀琴¹, 吴尚洁^{2,4*}

(1. 青海红十字会医院, 青海 西宁 810000; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 3. 南华大学附属长沙市中心医院, 湖南 长沙 410004; 4. 湖南省循证医学中心, 湖南 长沙 410011)

摘要: **目的** 探讨十味龙胆花胶囊联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效。**方法** 130 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 65 例, 对照组采用常规治疗(沙美特罗/替卡松吸入剂、氨溴索、哌拉西林舒巴坦等), 观察组在对照组基础上加用十味龙胆花胶囊, 疗程 28 d。检测 SGRQ 评分、FEV1%、FEV1/FVC、6-MWT、IL-17、MCP-1、CyPA 变化。**结果** 治疗后, 观察组 SGRQ 评分降低 ($P<0.05$), 6-MWT 升高 ($P<0.05$), IL-17、MCP-1、CyPA 降低 ($P<0.05$), 也比对照组更明显(疾病对日常活动的影响除外) ($P<0.05$), 但 FEV1%、FEV1/FVC 无明显变化 ($P>0.05$)。**结论** 十味龙胆花胶囊联合常规治疗可明显改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床症状, 其机制可能与炎症介质释放减少有关。

关键词: 十味龙胆花胶囊; 常规治疗; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2063-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.063

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 青海省重大科技成果转化专项(2017-SF-122); 中南大学博士研究生自主探索创新项目(2019zzts357)

作者简介: 孙智娜(1977—), 女, 副主任医师, 从事呼吸系统慢性疾病诊治、预防及管理研究。Tel: 18997289509, E-mail: 32195627@qq.com

*通信作者: 吴尚洁(1966—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事呼吸疾病诊断与治疗研究。Tel: (0731) 85294051

慢性阻塞性肺疾病是一种持续性气流受限的气道疾病,具有高发病率、高死亡率的特点^[1],其急性加重期是病情进展后出现的气道炎症加重和气流阻塞。研究表明,诱发慢性阻塞性肺疾病急性加重期的最重要因素是病毒、细菌、非典型病原体导致的感染,以病毒、细菌的混合感染最常见。目前,西医治疗慢性阻塞性肺疾病中有一定作用,但其不良反应限制了相关药物的长期使用;我国民族医药在慢性肺疾病治疗中积累了丰富的临床经验,其中藏药对慢性缺氧性肺疾病有经典治疗药方,但因缺乏现代科学研究而未能得到推广。

课题组前期发现,经典藏药十味龙胆花制剂可缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床症状,考虑与其抗炎机制有关;本研究考察十味龙胆花胶囊联合常规治疗对患者气道炎症、免疫调节、生活质量的影响,以期为其他经典藏药的临床应用推广提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年1月至2019年1月收治于青海红十字医院的130例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组65例,2组男性105例,女性25例,平均年龄(70.32±9.40)岁,其他一般资料见表1,可知差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(临床试验评审编号72号),并在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-TRC-16003142)。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$, $n=65$)

项目	对照组	观察组
男性/[例(%)]	58(89)	57(88)
平均年龄/年	68.62±8.59	67.90±8.60
平均BMI/(kg·m ⁻²)	23.02±3.11	22.95±3.02
平均吸烟史/月	700.18±202.43	710.02±211.30
平均血氧饱和度/%	91.20±10.32	92.08±11.10

1.2 纳入标准 (1)符合《全球慢性阻塞性肺疾病诊断和治疗指南》(GOLD)^[2]相关标准;(2)患者对研究目的和流程有充分的了解,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)年龄>85岁或<50岁;(2)血气分析显示存在呼吸衰竭;(3)合并严重原发疾病(心脏、肝脏、肾脏、血液疾病)或免疫功能受损(包括自身免疫性

疾病、癌症);(4)入组前2个月发生呼吸道感染;(5)入组前48h小时内使用中药;(6)对十味龙胆花颗粒组方药材所含成分过敏。

1.4 治疗手段 对照组采用常规治疗,包括沙美特罗/替卡松吸入剂(法国Glaxo Wellcome Production公司,批号H20150325,剂量50 μg/500 μg),每次1吸,每天2次;氨溴索片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,批号H20030360,30 mg/片),每次30 mg,每天3次;哌拉西林舒巴坦(华润双鹤药业股份有限公司,批号H20040292,2.0 g/0.5 g),每次4.5 g,每8 h 1次,以及抗感染、低氧疗法。观察组在对照组基础上采用十味龙胆花胶囊(西藏医药制药公司,国药准字Z20010046,批号111010,0.4 g),每次3粒,每天3次。2组均连续治疗28 d。

1.5 指标检测

1.5.1 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分 包括呼吸道症状、活动能力、疾病对日常活动的影响,共50个问题,分数越高,生活质量越差。

1.5.2 肺功能指标 检测第1秒用力呼气容积占比(FEV1%)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC),在医院呼吸内科肺功能室中进行。

1.5.3 6 min步行实验(6MWT) 6MWT是测定患者6 min内在平坦、硬地上快速步行的距离,在医院呼吸内科病房中进行。

1.5.4 血清IL-17、MCP-1、CyPA水平 于患者开始住院(急性加重期)和出院时(恢复期)采集空腹静脉血各10 mL,置于EDTA管中,4℃、3 000 r/min离心15 min,分离血清,置于-80℃冰箱中保存,采用ELISA法检测白介素-17(IL-17)(货号EK0430)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)(货号EK0441)、亲环素A(CyPA)(货号EK0459)水平,相关试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.6 统计学分析 通过SPSS 19.0软件进行处理,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SGRQ评分 治疗后,观察组SGRQ评分降低($P<0.05$),也比对照组更明显(除了疾病对日常活动的影响)($P<0.05$),见表2。

表2 2组SGRQ评分比较(分, $\bar{x}\pm s$, $n=65$)

组别	时间	呼吸道症状	疾病对日常活动的影响	活动能力	总分
对照组	治疗前	45.53±11.12	23.12±7.23	30.05±6.34	30.13±9.03
	治疗后	37.07±9.18	17.67±7.46	24.13±5.21	26.14±8.34
观察组	治疗前	45.05±13.12	22.12±7.90	31.01±7.67	29.23±9.15
	治疗后	30.37±10.15 ^{*Δ}	13.01±6.00 [*]	18.17±5.67 ^{*Δ}	20.01±7.11 ^{*Δ}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^Δ $P<0.05$ 。

2.2 FEV1%、FEV1/FVC、6-MWT 治疗后,2组FEV1%、FEV1/FVC比较,差异无统计学意义($P>0.05$);2组6-MWT升高($P<0.05$),以观察组更明显($P<0.05$),见表3。

2.3 血清IL-17、MCP-1、CyPA水平 治疗后,观察组IL-

17、MCP-1、CyPA水平降低($P<0.05$),也比对照组更明显($P<0.05$),见表4。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种炎症性疾病,易反复发作,给患者造成了沉重负担和巨大威胁^[3-4],到2030年本病可

表 3 2 组 FEV₁%、FEV₁/FVC、6-MWT 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=65$)

组别	时间	FEV ₁ %/%	FEV ₁ /FVC	6-MWT/m
对照组	治疗前	68.23±13.90	61.23±5.01	296.28±22.11
	治疗后	70.37±12.21	63.38±4.14	319.22±26.34 [*]
观察组	治疗前	69.39±12.40	61.84±4.62	298.21±23.34
	治疗后	70.26±12.15	63.91±5.15	346.10±28.87 ^{*Δ}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^Δ $P<0.05$ 。

表 4 2 组血清 IL-17、MCP-1、CyPA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=65$)

组别	时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)	CyPA/(ng·mL ⁻¹)
对照组	治疗前	102.60±20.89	311.16±43.20	5.11±0.96
	治疗后	96.38±22.24	287.65±31.42	4.98±0.97
观察组	治疗前	101.90±22.87	324.51±39.23	5.01±0.87
	治疗后	82.28±18.21 ^{*Δ}	234.47±28.31 ^{*Δ}	4.01±0.74 ^{*Δ}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^Δ $P<0.05$ 。

发展成为全球第三大死亡原因^[5]。中医认为,慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗要点在于清热化痰、宣肺止咳,目前很多传统中药可改善患者临床症状,并减少其急性加重的频率,逐渐显示出治疗优势^[6-7]。十味龙胆花胶囊是经典藏药,包含龙胆花、烈香杜鹃、甘草、马尿泡、矮紫堇、川贝母、小檗皮、鸡蛋参、螃蟹甲、藏木香 10 味药材,方中烈香杜鹃、龙胆花为君药,具有清热燥湿之效;矮紫堇、马尿泡、小檗皮、川贝母、鸡蛋参为臣药,具有清热化痰之效;藏木香、螃蟹甲为佐药,具有清热、镇咳、化痰之效;甘草为使药,具有止咳化痰之效;辅以鸡蛋参,具有健脾胃、润肺生津之效^[8],可改善患者临床症状,但对该制剂机制并未进行深入研究^[9]。

SGRQ 是评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的重要方法^[10]。本研究发现,治疗后观察组慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸道症状、疾病对日常活动的影响评分和总分较治疗前和对照组均有明显差异,表明十味龙胆花胶囊联合常规治疗可有效改善患者生活质量,并且优于单用常规治疗。

肺功能是慢性阻塞性肺疾病诊断的“金标准”,患者在临床上表现为 FEV₁%、FEV₁/FVC 降低^[11]。6-MWT 与 FEV₁ 具有良好的相关性,是患者医疗保健方面的良好预测指标^[12]。本研究发现,治疗后各组 FEV₁%、FEV₁/FVC 均无明显差异,而 2 组 6-MWT 存在显著差异,表明中西医结合可有效改善患者肺功能。

慢性阻塞性肺疾病的病例特征主要表现为累及气道、肺血管、肺实质的慢性炎症^[13],炎症细胞被激活后释放大炎症介质和细胞因子,促进炎症反应并进一步破坏肺部结构^[14]。IL-17 主要由 Th 17 细胞分泌,并由趋化因子诱导而产生,在慢性阻塞性肺疾病发生过程中起到重要作用^[15]。研究表明,慢性支气管炎患者、健康吸烟者支气管肺泡灌洗液中 MCP-1 水平显著升高,而慢性阻塞性肺疾病患者其水平又高于健康吸烟者^[16]。CyPA 是一种广泛表达的蛋白,属于亲免疫素家族^[17],是评估慢性阻塞性肺疾病进展、炎症反应的可靠生物标志物^[18]。本研究发现,治疗后观察组血清 IL-17、MCP-1、CyPA 水平降低,也低于观察

组,表明中西医结合可更有效地抑制患者全身炎症。

综上所述,十味龙胆花胶囊联合常规治疗可减少慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者全身炎症反应,改善肺功能和生活质量。今后,将进行大样本、多中心临床试验来进一步验证该藏药安全性以及长期疗效。

参考文献:

- [1] Xie S L, Wang K F, Zhang W, et al. Immunodeficiency in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1582-1589.
- [2] 占 堆, 赵军宁. 藏医成方制剂现代研究与临床应用 [Z]. 2011.
- [3] López-Campos J L, Tan W, Soriano J B. Global burden of COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14-23.
- [4] Moon J Y, Leitao Filho F S, Shahangian K, et al. Blood and sputum protein biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15(11): 923-935.
- [5] Oussedik F, Khelafi R, Skander F. The impact of acute exacerbations of COPD on mortality[J]. *Rev Mal Respir*, 2019, 36(1): 7-14.
- [6] Ma J F, Zheng J P, Zhong N S, et al. Effects of YuPingFeng granules on acute exacerbations of COPD: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3107-3114.
- [7] Guo Y, Xu M M, Ji M Q, et al. Effect of Liuzijue Qigong on patients with chronic obstructive pulmonary disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(40): e12659.
- [8] 彭 瑶, 李 娟, 雷 思, 等. 十味龙胆花方剂临床应用研究进展[J]. *中成药*, 2021, 43(2): 446-449.
- [9] 彭光耀, 刘 鑫, 张 丹, 等. 十味龙胆花胶囊联合沙美特罗替卡松治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病临床疗效观察及对气道重塑的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10): 2487-2491.
- [10] Zhou Z J, Zhou A Y, Zhao Y Y, et al. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review [J]. *Respirology*, 2017, 22(2): 251-262.

- [11] Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: future directions for lung function testing in COPD [J]. *Respirology*, 2015, 20(2): 209-218.
- [12] Luo X T, Zhang J F, Castelberg R, et al. The effects of traditional Chinese exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161564.
- [13] Pavord I D. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 1983-1991.
- [14] Barnes P J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(7): 454-466.
- [15] Roos A B, Stampfli M R. Targeting Interleukin-17 signalling in cigarette smoke-induced lung disease: Mechanistic concepts and therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 123-131.
- [16] Di Stefano A, Coccini T, Roda E, et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1691-1700.
- [17] Zhang M, Tang J, Yin J, et al. The clinical implication of serum cyclophilin A in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 357-363.
- [18] Hu R C, Ouyang Q, Dai A G, et al. Heat shock protein 27 and cyclophilin an associate with the pathogenesis of COPD [J]. *Respirology*, 2011, 16(6): 983-993.

槐杞黄颗粒联合维生素 D、布地奈德气雾剂对儿童哮喘患者的临床疗效

程培培, 任 磊, 李 亮, 周启立, 张丽然, 刘 伟
(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨槐杞黄颗粒联合维生素 D 对儿童哮喘患者的临床疗效。方法 116 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 58 例, 2 组均给予布地奈德气雾剂, 同时对对照组给予槐杞黄颗粒, 观察组在对照组基础上加用维生素 D, 疗程 2 个月。检测临床疗效、肺功能指标 (PEF% pred、FEV1% pred、FeNO) 及不同 25 (OH) D3 水平下临床疗效、肺功能指标, 并分析其相关性。结果 观察组良好控制率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 PEF% pred、FEV1% pred 高于对照组, FeNO 更低 ($P < 0.05$)。不同 25 (OH) D3 水平下临床疗效分布及肺功能指标均有显著差异 ($P < 0.05$)。25 (OH) D3 水平与临床疗效、PEF% pred、FEV1% pred 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 FeNO 呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 在槐杞黄颗粒治疗儿童哮喘患者过程中, 补充维生素 D 能有效控制症状, 改善肺功能, 其水平与肺功能、临床疗效密切相关。

关键词: 槐杞黄颗粒; 维生素 D; 布地奈德气雾剂; 儿童哮喘

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2066-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.064

哮喘是儿童时期最常见慢性呼吸道疾病, 近年来其发病率、死亡率呈持续增高状态, 成为全球公共健康问题^[1]。近年来发现, 许多中药具有缓解哮喘的作用, 其中槐杞黄颗粒是由枸杞子、槐耳菌质、黄精组成的益气养阴中成药, 对减轻哮喘患儿临床症状具有一定效果^[2]。目前, 关于哮喘的病因具有多种假说, 其中一种为维生素 D 假说, 认为其缺乏可能会造成肺顺应性不足, 导致免疫功能障碍, 而且其血清水平与哮喘发病和严重程度密切相关^[3], 并以 25 羟维生素 D3 [25 (OH) D3] 形式存

在^[4], 故补充维生素 D 能显著提高哮喘临床疗效^[5]。本研究探讨槐杞黄颗粒联合维生素 D 对儿童哮喘患者的临床疗效及与血清 25 (OH) D3 水平的相关性, 以期对相关治疗提供科学依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 3 月至 2020 年 3 月收治于承德医学院附属医院的 116 例儿童哮喘患者, 按照随机、平行临床试验方法和 1:1 试验设计原则, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 58 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异

收稿日期: 2022-01-06

基金项目: 河北医学科学项目 (201701A074)

作者简介: 程培培 (1984—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为维生素 D 与儿童支气管哮喘。Tel: 18830435989, E-mail: dengjian177246@163.com