

喜炎平联合双水平正压无创通气治疗痰热壅肺型 AECOPD 合并呼吸衰竭与肺炎的疗效及对 PCT, sTREM-1 和生活质量的影响

郝文东, 王国芳, 张彩莲*

(延安大学附属医院, 陕西延安 716000)

[摘要] **目的:**观察喜炎平注射液联合双水平正压无创通气(BiPAP)治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并呼吸衰竭与肺炎的疗效,及对降钙素原(PCT),可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)和生活质量的影响。**方法:**将150例AECOPD合并呼吸衰竭与肺炎患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,各75例。2组均予以吸氧,抗感染,平喘,BiPAP呼吸机辅助通气等常规治疗,观察组在上述治疗基础之上,给予喜炎平注射液治疗,连续治疗10d。**结果:**本研究共入选153例患者,1例自行退出,1例不能按照本方案治疗,1例因出现肺性脑病,转入重症监护室(ICU)行有创机械通气治疗,故符合本方案者150例。观察组、对照组总有效率分别为84%,69%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。两组肺功能[1s用力呼气容积(FEV_1),呼气峰值流速(PEF)],血气分析(pH, $PaCO_2$, PaO_2)和慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分均较治疗前改善,观察组改善优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组炎症相关因子sTREM-1, PCT水平下降($P < 0.05$)。组间比较,治疗后观察组sTREM-1, PCT血清水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**BiPAP呼吸机辅助通气联合喜炎平注射液治疗痰热壅肺型AECOPD合并呼吸衰竭与肺炎疗效较好,能迅速缓解临床症状,改善呼吸衰竭,提高生活质量和运动耐力,降低血清炎症因子水平。

[关键词] 喜炎平注射液; 双水平正压无创通气; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 呼吸衰竭; 肺炎

[中图分类号] R287; R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0193-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017140193

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.1115.054.html>

[网络出版时间] 2017-04-20 11:15

Efficacy of Xiyanping Combined with BiPAP Non-invasive Ventilation in Treatment of AECOPD with Syndrome of Phlegm-heat Obstructing Lung Complicated with Respiratory Failure and Pneumonia and Effects on PCT, sTREM-1 and Quality of Life

HAO Wen-dong, WANG Guo-fang, ZHANG Cai-lian*

(Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Xiyanping injection combined with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients with respiratory failure and pneumonia and the effect on procalcitonin (PCT), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and quality of life. **Method:** A total of 150 AECOPD patients with respiratory failure and pneumonia were randomly divided into observation group and control group, with 75 cases in each group. The control group was given conventional therapies, such as oxygen uptake, anti-infection, antiasthmatics, BiPAP noninvasive breathing machine. The observation group was given Xiyanping injection, in addition to the conventional therapies. The treatment lasted for continuously 10 days. **Result:** After 10

[收稿日期] 20161203(006)

[基金项目] 延安市科学技术发展计划项目(2015KW-09)

[第一作者] 郝文东, 硕士, 主治医师, 从事呼吸系统疾病中西医结合诊疗研究, Tel: 18700113089, E-mail: hwd19850908@163.com

[通讯作者] *张彩莲, 博士, 主任医师, 教授, 从事呼吸系统疾病的临床、教学及科研工作, Tel: 13992101679, E-mail: cailiangirl@163.com

days of treatment, among the 153 cases, one case exited, one case could not follow this therapeutic regimen, and one case suffered from pulmonary encephalopathy and transferred to intensive care unit (ICU) for invasive mechanical ventilation. Therefore, 150 eligible cases were left. The total effective rate of the observation group (84%) was significantly higher than that of control group (69%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). After 10 days of treatment in both groups, pulmonary function (FEV_1 and PEF), blood gas analysis (pH, $PaCO_2$, PaO_2) and score of CAT were improved. And observation group was superior to control group ($P < 0.05$). After 10 days of treatment, two groups showed decreases in inflammatory indicators of sTREM-1, PCT levels ($P < 0.05$). After treatment, the observation group showed lower sTREM-1, PCT serum levels than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiyanping injection combined with BiPAP non-invasive treathing machine can achieve a good clinical efficacy in treatment of AECOPD with respiratory failure and pneumonia, and can effectively relieve clinical symptoms, alleviate respiratory failure, improve the quality of life and exercise tolerance and reduce serum inflammatory factors.

[**Key words**] Xiyanping; bi-level positive airway pressure (BiPAP); acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); respiratory failure; pneumonia

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统常见病、多发病,以气流受限为特征,并且气流受限不完全可逆,其本质为气道慢性炎症,病情严重时,肺功能显著下降,形成缺氧和二氧化碳潴留,多合并 II 型呼吸衰竭与肺炎,死亡率^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指患者以呼吸道症状加重为特征的临床事件,其症状变化程度超过日常变异范围,并导致药物治疗方案的改变。感染是 AECOPD 的重要原因。西医治疗 AECOPD 主要给予氧疗、抗感染、糖皮质激素、支气管扩张剂和呼吸机辅助通气等^[2]。无创正压辅助通气因具有损伤小、并发症少等优点,近年来广泛应用于 COPD 合并呼吸衰竭的治疗^[3]。中医学认为, COPD 急性加重期以痰、热标实为主,痰热壅肺是 AECOPD 主要病机,患者痰液分泌量多,有发生痰液窒息的风险,严重者可危及生命,需引起临床医师高度重视^[4]。临床治疗中广泛使用抗生素,长期反复应用抗细菌药物易造成细菌耐药和菌群失调^[5]。寻找一种安全、高效的中药制剂治疗 AECOPD 是急需解决的问题。喜炎平注射液是主要成分为穿心莲内酯磺化物的纯中药制剂,体外抑菌试验及临床研究表明其对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌等 10 多种细菌有明显的抑制作用^[6]。有文献报道,喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染,可以使临床症状明显减轻,体温迅速下降,病程缩短,且对免疫低下人群应用安全,不良反应少^[7]。喜炎平注射液用于治疗 AECOPD 能否获得肯定的疗效,目前国内文献报道较少。故

笔者观察了喜炎平注射液辅助治疗 AECOPD 痰热壅肺证的疗效及对降钙素原 (PCT), 可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1) 和患者生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取延安大学附属医院呼吸内科诊治的痰热壅肺型 AECOPD 合并呼吸衰竭与肺炎患者 150 例,按照就诊顺序采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 75 例。对照组男 40 例,女 35 例,平均年龄 (65.27 ± 10.20) 岁,平均每年急性加重次数 (2.54 ± 0.36) 次,平均吸烟指数 (377 ± 115) 支,平均基础肺功能 1 s 用力呼气容积 (FEV_1) 占预计值% (53.01 ± 10.14)%,病程 (15 ± 7) 年;观察组男 42 例,女 33 例,平均年龄 (66.43 ± 9.55) 岁,平均每年急性加重次数 (2.61 ± 0.41) 次,平均吸烟指数 (372 ± 109) 支,平均基础肺功能 FEV_1 占预计值% (52.23 ± 9.05)%,病程 (16 ± 5) 年。观察组和对照组入选病例,经动脉血气分析检查血氧分压 (PaO_2) < 60 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);胸部 X 射线或胸部 CT 证实肺部云雾状、斑片状高密度增高,均合并呼吸衰竭和肺炎。两组在吸烟指数、肺功能、每年急性加重次数、性别、年龄和病程等基础情况比较,具有可比性。

1.2 西医诊断标准 COPD 诊断标准依据中华医学会 2013 年修订版的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[8]。COPD 根据病程分为稳定期和急性加重期, AECOPD 临床表现为患者在咳嗽、咳痰和喘息症状短期内明显加重,痰量增多、痰液性状发生改变 (呈脓性或黏液脓性痰),可伴有发热、疲乏无力和食欲下降等感染中毒症状。呼吸衰竭诊断标准,在

海平面、呼吸空气条件下, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) $\geq 50 \text{ mmHg}$, 患者临床表现可有烦躁、嗜睡、头痛、睡眠等症状。胸部影像学提示双肺云雾状、磨玻璃样、斑片状密度增高影, 结合临床症状、血常规、痰细菌培养 + 药敏试验, 诊断 AECOPD 合并肺炎。AECOPD, 以气短、咳嗽、咳痰为临床表现, 每年持续 > 3 个月, 连续 2 年或 2 年以上; 近 7 d 内咳嗽、咳痰、气喘加重, 出现发热, 或痰液呈脓性、痰量明显增多; 查体双肺可闻及哮鸣音、湿性啰音或痰鸣音, 在用力咳嗽后消失或减少。

1.3 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] 辨证标准诊断为痰热壅肺证, 主证, 咳嗽有痰, 痰黄黏难以咳出。次证, 口干咽痛, 便干尿黄, 发热。舌红苔黄, 脉滑数。具备主证及次证中 2 项, 同时参考以上舌象、脉象即可诊断。

1.4 纳入标准 ① AECOPD 诊断符合西医诊断标准和中医诊断标准; ② 年龄 50 ~ 76 岁; ③ 中医辨证论治符合痰热壅肺证; ④ 该研究已经征得患者及家属知情同意, 已经签署知情同意书, 并获得延安大学附属医院伦理委员会 (编号 2016-098-02) 审批通过。

1.5 排除标准 ① 服用其他中成药或中药汤剂等治疗者; ② 肿瘤等原因所致大气道阻塞、自发性气胸、近胸膜处肺大泡者; ③ 昏迷、痰液堵塞、颜面皮肤破损者; ④ 严重心功能衰竭, 肝、肾功能障碍和急性脑血管病等严重内科疾病者。

1.6 脱落和剔除标准 ① 依从性差, 未严格按照本方案治疗者; ② 病情加重, 需有创机械通气者; ③ 出现严重不良反应或严重不良事件, 不宜继续接受本试验者; ④ 自行退出试验者。

1.7 治疗方法 严格按照中华医学会 2013 年修订版的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[8] 规范, 对照组给予氧疗、哌拉西林舒巴坦钠抗感染、雾化吸入平喘药物 (硫酸沙丁胺醇溶液 + 吸入用布地奈德溶液 + 异丙托溴铵溶液), BiPAP 呼吸机辅助通气等治疗, 疗程 10 d。

观察组在对照组治疗基础之上, 联合喜炎平注射液 (江西青峰药业有限公司, 国药准字 Z20026249) 治疗, 400 mg/次, 用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 稀释后静滴, 1 次/d, 连续 10 d。

1.8 观察指标 ① 2 组在治疗前后, 采用 Rapidpoint 500 型动脉血气分析仪 (德国西门子公司) 检测 pH, PaO_2 , PaCO_2 等动脉血气分析指标; ② 2 组在治疗前、治疗 10 d 后由呼吸内科专业技师

操作, 应用 FLEXO 型呼吸机 (美国凯迪泰公司) 测定 FEV_1 和呼气峰值流速 (PEF); ③ 2 组在治疗前、治疗 10 d 后, 进行慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分。CAT 问卷包括情绪、睡眠、咳痰、精力、咳嗽、胸闷 6 项主观指标和日常运动影响、运动耐力 2 项耐受力指标, 共 8 个核心问题。根据患者具体情况, 每个问题评分 0 ~ 5 分, CAT 问卷分值范围 0 ~ 40 分。分值越大, 提示生活质量越差^[10]。④ 治疗 10 d 后, 两组患者取血, 离心后取血清, 检测炎症相关因子 sTREM-1, PCT 水平变化。

1.9 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] 对疗效进行评定。显效, 咳嗽、咳痰、呼吸困难明显减轻, 双肺哮鸣音明显减少, 血常规、血气分析和胸部影像学明显改善; 有效, 咳嗽、咳痰、呼吸困难有所减轻, 双肺哮鸣音有所减少, 血常规、血气分析和胸部影像学有所改善; 无效, 症状、体征、血气分析和影像学表现无好转甚或较前恶化。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.10 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件包对资料进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疗效比较 两组治疗 10 d 后, 与对照组比较, 观察组总有效率 (84%) 明显优于对照组 (69%) ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n = 75$)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照	25 (33)	27 (36)	23 (31)	52 (69)
观察	36 (48)	26 (35)	13 (17)	63 (84) ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肺功能、血气分析和 CAT 评分比较 与治疗前比较, 治疗后 2 组肺功能 (FEV_1 , PEF), 血气分析 (pH, PaCO_2 , PaO_2) 和 CAT 评分均较前治疗前明显改善 ($P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 观察组 FEV_1 , PEF, PaO_2 明显升高, PaCO_2 和 CAT 评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清 PCT, sTREM-1 水平比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清 sTREM-1, PCT 水平明显下降 ($P < 0.05$)。治疗后观察组血清 sTREM-1, PCT 血清水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后肺功能、血气分析和 CAT 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 2 Comparison of pulmonary ability, blood gas analysis and CAT score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	时间	pH	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	CAT/分	FEV ₁ /L	PEF/%
观察	治疗前	7.26 ± 0.04	59.85 ± 12.80	82.16 ± 18.85	28.3 ± 4.57	0.74 ± 0.10	45.3 ± 9.1
	治疗后	7.34 ± 0.07	79.26 ± 13.77 ^{1,2)}	62.86 ± 10.26 ^{1,2)}	20.3 ± 4.02 ^{1,2)}	0.94 ± 0.18 ^{1,2)}	55.7 ± 13.0 ^{1,2)}
对照	治疗前	7.28 ± 0.03	59.77 ± 12.50	82.36 ± 18.52	27.9 ± 4.24	0.76 ± 0.14	46.0 ± 9.3
	治疗后	7.31 ± 0.02	73.14 ± 13.85 ¹⁾	70.21 ± 11.45 ¹⁾	25.5 ± 3.67 ¹⁾	0.79 ± 0.15 ¹⁾	49.1 ± 10.9 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05; 与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.05 (表 3 同)。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	时间	PCT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	sTREM-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	0.46 ± 0.35	83.2 ± 18.0
	治疗后	0.30 ± 0.16 ¹⁾	75.1 ± 20.2 ¹⁾
观察	治疗前	0.45 ± 0.29	84.6 ± 17.3
	治疗后	0.15 ± 0.14 ^{1,2)}	68.8 ± 9.1 ^{1,2)}

2.4 两组患者不良反应情况比较 治疗期间未发生严重不良反应,观察组轻微恶心 1 例,心慌 1 例;对照组轻度上腹痛 2 例,心慌 1 例,均未予以特殊处理,停药后自行缓解。

3 讨论

COPD 主要累及肺脏,但可引起骨质疏松、焦虑抑郁、营养不良等肺外表现。伴随着人口老龄化加快和环境污染,COPD 的发病率、致残率、死亡率明显升高,导致全球范围经济负担和社会负担的增加^[11]。由于 COPD 反复急性加重,肺功能持续下降,多合并营养不良,抵抗力差,极易合并肺炎与呼吸衰竭。呼吸机辅助通气使闭塞小气道扩张,有利于气体顺利进入肺泡,从而改善通气/血流^[12]。临床实践提示呼吸机无创正压通气治疗 AECOPD 合并呼吸衰竭后,可一定程度缓解呼吸困难等临床症状,但疗效仍有待进一步提高。

中医学认为 AECOPD 属“咳嗽”、“肺胀”等范畴,急性加重期以痰、热标实为主,临床多予以清热、化痰之法,喜炎平注射液主要成分为穿心莲内酯磺化物,穿心莲内酯等是抗菌的主要有效成分。穿心莲味苦,性寒;归心、肺、胃、膀胱经,具有清热解毒、凉血止痢、利湿消肿。现代研究发现,喜炎平注射液具有抗病毒、抗菌、解热镇痛、抗炎、镇咳、增强机体免疫的作用^[13]。临床研究和动物实验提示喜炎平注射液对大肠埃希菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等有显著抑制作用^[14]。本研究资料显示,治疗后观察组显效率、总有效率明显高于对照组;治疗后观察

组 FEV₁, PEF, PaO₂ 较对照组明显升高, PaCO₂, CAT 评分较对照组显著下降,提示喜炎平注射液改善了 AECOPD 患者肺功能和缺氧,提高了患者生活质量。

气道、肺实质及肺血管慢性炎症反应是 AECOPD 发生发展的重要机制之一。PCT 在脓毒血症、严重细菌性感染时短期内 PCT 明显升高,提示血清 PCT 浓度可以帮助鉴别细菌性感染和非细菌性感染,故可有效指导临床抗生素的应用^[15]。病毒感染或非感染因素导致的 AECOPD 时, PCT 无明显升高,而在细菌感染导致的 AECOPD, 则 PCT 显著升高,故 PCT 有助于细菌性感染的早期诊断^[16]。sTREM-1 是表达于髓样细胞表面的免疫球蛋白超家族活化受体,其活化能促进炎性介质的产生, sTREM-1 与炎症的严重程度有较好相关性,在感染性疾病中, sTREM-1 表达增加,可用于评价疗效和判断预后^[17]。本研究结果表明,治疗后,观察组 sTREM-1, PCT 水平明显下降并低于对照组,提示喜炎平注射液对 AECOPD 患者的炎症反应具有一定抑制作用,从而降低气道高反应。

综上所述,喜炎平注射液辅助 BiPAP 呼吸机辅助通气对 AECOPD 合并呼吸衰竭与肺炎疗效较好,能够缓解临床症状和提高生活质量,改善肺功能,抑制气道慢性炎症,值得临床应用。

[参考文献]

[1] 张文江,樊长征,高金柱,等. 十味龙胆花胶囊联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(2): 13-16.

[2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(1): 3-5.

[3] 符继荣,张志强,刘大东. 不同切换点在慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者序贯通气中的应用研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 11(11): 1648-1651.

[4] 王风秀,张廷明,丁长玲. 清肺化浊汤辅助治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病(痰热壅肺证) 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 187-190.

- [5] 张晓调,夏菲,慈晓,等. 头孢哌酮/舒巴坦对慢性阻塞性肺疾病患者的口咽部菌群的影响[J]. 中国药物与临床,2016,16(4):556-558.
- [6] 张文静,陈娴. 喜炎平辅助治疗老年 COPD 急性加重期的疗效观察[J]. 环球中医药,2011,4(4):304-305.
- [7] 李斌,曾韬慧,曾靖. 穿心莲内酯药理作用研究进展[J]. 赣南医学院学报,2015,35(3):482-485.
- [8] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:55.
- [10] Dodd J W, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. a multicentre, prospective study [J]. Thorax,2011,66(5):425-429.
- [11] 张平,吴欢,刘泉,等. 健脾化痰方配合温灸中脘治疗轻中度稳定期慢性阻塞性肺疾病临床疗效及相关影响因素分析[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(3):29-32.
- [12] 任建平,王天轶,王乐,等. 无创呼吸机治疗慢阻肺对多项指标的影响[J]. 临床肺科杂志,2016,21(7):1236-1238.
- [13] 赵振霞,赵振敏,朱毅新,等. 喜炎平联合血必净注射液治疗急性下肢丹毒疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(12):1288-1299.
- [14] 王志飞,谢雁鸣. 基于真实世界的喜炎平注射液 HIS 临床剂量应用分析 [J] 中国中药杂志,2012,37(18):2727.
- [15] 都勇,揭志军,何炜. 痰热清注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清超敏 C-反应蛋白及降钙素原的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(6):1233-1235.
- [16] 王玉珍,白奎,杨超,等. 血清 CRP 及 PCT 在诊断细菌性脓毒症中的应用价值[J]. 中国现代医生,2016,54(24):91-93.
- [17] Lemarie J, Barraud D, Gibot S. Host response biomarkers in sepsis: overview on sTREM-1 detection [J]. Methods Mol Biol,2015,12(37):225-239.

[责任编辑 张丰丰]