

益肺灵胶囊治疗慢性阻塞性肺病 及肺心病临床与实验研究[※]

□ 黄亦琦¹ 任晋斌² 严淑仪² 高志平² 赵勤萍² 李庭凯²

(1. 厦门市医药研究所 福建 厦门 361003 2. 山西省中医药研究院 山西 太原 030012)

摘 要 目的：评价益肺灵胶囊对慢性阻塞性肺病及肺心病的疗效。方法：167 例慢阻肺及肺心病缓解期患者随机分为益肺灵胶囊观察组和固本咳喘片对照组，进行疗效及安全性临床观察，并对 62 例患者进行 1 年以上远期随访。还进行镇咳、祛痰、平喘、抗炎及增强免疫试验。结果：临床观察益肺灵胶囊对患者气短等症状有明显改善作用，控显率 59.8%，总有效率 97.4%。并能改善肺通气功能和低氧血症；远期随访有预防感冒、减少急性发作和住院次数作用。药效试验表明该药有镇咳、祛痰、平喘、抗炎、抗疲劳、耐缺氧和增强免疫功能等作用。结论：益肺灵胶囊是治疗慢阻肺及肺心病缓解期的疗效好、毒副作用低的中药制剂。

关键词 益肺灵胶囊 慢性阻塞性肺病 肺心病

慢性阻塞性肺病（下简称慢阻肺）是一组具有不可逆气道阻塞性呼吸疾病，晚期多并发肺心病。其缓解期治疗可以减轻患者的症状，防止或减少急性发作，延长存活年限，是肺心病治疗的重要一环^[1]。笔者在挖掘古方的基础上进行组方，研制成益肺灵胶囊，主要用于慢阻肺及肺心病的缓解期治疗。该药现已获新药证书并投产。本文就该药的临床观察和药效试验报道如下。

临床研究

1 临床资料

全部病例均为山西医科大学第一附属医院、太原市中心医院和山西省中医药研究院附属医院 3 家医院的门诊和住院患者，共 167 例，均为慢支并发肺气肿或肺心病，诊断符合有关文献标准^[2,3]。随机分为两组。治疗组 117 例中，男 96 例，女 21 例；年龄 32~80 岁，平均 60.7 岁；病程 2~30 年，平均

13.4 年。对照组 50 例中，男 38 例，女 12 例；年龄 38~80 岁，平均 56.7 岁；病程 2~28 年，平均 18 年。两组性别、年龄和病程无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

2 治疗方法

治疗组口服益肺灵胶囊（由西洋参、苏木、前胡等中药提取而成，山西科泰药业公司提供），每次 3~4 粒，每日 3 次。对照组口服固本咳喘片（浙江台州制药厂生产），每次 4~5 片，每日 3 次。两组在观察期间原则上停用其它药物和疗法，个别长期服用氨茶碱类药物不能撤离

※基金项目 国家中医药管理局科研基金资助课题（NO. 92B016）

者,以小量维持。疗程均为4周,治疗前后两组均作血气分析和肺功能等检查。

3 疗效评定标准

参照慢性支气管炎疗效判定标准^[2]拟定。

3.1 单项症状疗效判断 临床控制:咳、痰、喘、气短治疗后不足轻度;显效:上述单项症状治疗后改善2/3以上;好转:上述单项症

状治疗后改善1/3以上;无效:各单项症状治疗后改善不足1/3。

3.2 综合疗效判定 临床控制:4项主症中,3项临床控制,另1项显效,兼症完全缓解;显效:4项主症中3项显效,1项好转或2项主症临床控制,2项显效或好转,兼症明显改善或好转;好转:不具备控、显效和无效条件者;无效:4项主症中仅1项好转,或均无好转,或有加重者。

表1 两组综合疗效分析 (n·%)

	n	临控	显效	好转	无效	总有效	控显
治疗组	117	27(23.1)	43(36.7)	44(37.6)	3(2.6)	114(97.4)	70(59.8)
对照组	50	3(6.0)	5(10.0)	29(58.9)	13(26.0)	37(74.0)	8(16.0)

表2 两组主要症状改善比较 (n·%)

	n	显效	好转	无效	有效率(%)	u	P
咳嗽	治疗组	116	58(50.0)	35(30.2)	23(19.8)	80.2	5.86 <0.01
	对照组	50	11(22.0)	10(20.0)	29(58.0)	42.0	
咳嗽	治疗组	117	55(47.0)	48(41.0)	14(12.0)	88.0	6.07 <0.01
	对照组	50	6(12.0)	24(48.0)	20(40.0)	60.0	
喘息	治疗组	74	50(67.6)	17(23.0)	7(9.4)	90.6	2.36 <0.05
	对照组	36	10(27.8)	10(27.8)	16(44.4)	55.6	
气短	治疗组	113	39(34.5)	66(58.4)	8(7.1)	92.9	6.84 <0.01
	对照组	48	4(8.3)	10(20.8)	34(70.8)	29.1	

表3 两组治疗前后血气分析变化比较 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

		n	PaO ₂	PaCO ₂	SaO ₂	AaDO ₂
治疗组	治前	97	7.99 ± 1.35	5.75 ± 0.97	89.92 ± 5.85	2.60 ± 1.13
	治后	97	8.87 ± 1.26 ^{*△}	5.71 ± 0.90	92.30 ± 4.01 ^{*△}	1.81 ± 0.78 ^{*△}
对照组	治前	40	7.91 ± 1.46	5.84 ± 1.01	89.41 ± 5.95	2.58 ± 0.97
	治后	40	8.15 ± 1.45	5.85 ± 1.03	89.9 ± 5.98	2.20 ± 0.94

注:治疗前后比较,*P < 0.01;同项组间比较 ΔP < 0.05

4 治疗结果

4.1 综合疗效比较 两组综合疗效经 Ridit 检验, $u = 5.36$, $P < 0.01$,表明治疗组疗效明显优于对照组。两组总有效率和控显率分别比较亦有非常显著性差异 ($u = 4.68$, $u = 5.21$, P 均 < 0.01), (见

表1)。

4.2 症状改善情况比较 治疗组咳嗽、咯痰、气短疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$),喘息改善亦优于对照组 ($P < 0.05$)。益肺灵对患者的神疲、乏力、纳呆和心悸症状有良好的改善作用 (见表2)。

4.3 治疗前后血气分析的变化 如表3所示,治疗组治疗后 PaO₂、SaO₂ 明显提高 ($P < 0.01$); AaDO₂ 治疗后有明显下降 ($P < 0.01$)。上述3项组间比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)。

4.4 治疗前后肺功能变化 表4示治疗组治疗后 FVC、FEV₁、%VC均有非常显著的提高 ($P < 0.01$),对照组治疗后 FVC、%VC亦有提高 ($P < 0.05$)。两组间比较,FVC和%VC均有显著性差异 ($P < 0.05$)。

4.5 不良反应 两组治疗前后均做血、尿、大便常规和肝、肾功能检查,均未发现明显变化,故益肺灵对血液、泌尿、胃肠及肝肾功能无不良影响,未发现有明显副作用。

4.6 远期疗效 为进一步考察益肺灵的远期疗效,笔者对接受益肺灵治疗后停药满1年的62例患者进行随访,其中有2例死亡。62例患者中,男53例,女9例;年龄30~79岁,平均 58.2 ± 8.5 岁;其中合并肺气肿58例,肺心病21例。结果显示,经益肺灵治疗后患者感冒次数明显减少,程度减轻 (见表5);同时其急发次数、急诊和住院次数亦相应下降。

实验研究

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠、昆明种小鼠、豚鼠均由山西省中医药研究院动物中心提供。

1.2 仪器 离体平滑肌浴槽为广

东汕头医学教育仪器厂产品，记录装置采用牡丹江无线电厂 JL-3B 型三导生理记录仪。

2 方法和结果

2.1 镇咳作用 用氨水引咳法^[4]。取体重 25±2g 小鼠 60 只，雌雄兼用，随机分为 6 组，分别以生理盐水、益肺灵胶囊 4g/kg 和 2g/kg、固

本咳喘片 4g/kg 和 2g/kg，每日灌胃 1 次，连续 3 天，可待因组仅末次灌胃给药 0.04 g/kg，各组末次给药 30min 后让小鼠接受恒压浓氨水（25%）喷雾 5s 引咳，记录小鼠咳嗽出现的潜伏期及 2min 内咳嗽次数，各组间差异以组间 t 检验进行统计分析。结果表明益肺灵两个剂量

表 4 两组治疗前后肺功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

		n	FVC(L)	FEV1(L)	%VC(%)	FEV1%(%)
治疗组	治前	95	2.08±0.72	0.85±0.51	60.61±18.76	38.63±15.82
	治后	95	2.37±0.69**△	0.99±0.57**	69.75±19.78**△	39.45±15.01
对照组	治前	37	2.10±0.61	0.76±0.40	61.24±17.85	36.28±14.02
	治后	37	2.24±0.59*	0.88±0.43	65.26±16.87*	37.62±14.74

注：治疗前后比较，* P<0.05，** P<0.01；组间比较 △P<0.05

表 5 益肺灵防治感冒效果(n·%)

感冒发作次数			感冒病情程度			
易发	不易发	不发	重度	中度	轻度	无
治前	42(70.0)	18(30.0)	0	32(53.3)	16(26.7)	12(20.0)
随访	6(10.0)	47(78.3)	7(11.7)	4(6.7)	15(25.0)	35(58.3)

表 6 益肺灵胶囊的镇咳作用

	n	剂量(g/kg)	潜伏期(秒, $\bar{x} \pm s$)	延长期(%)	咳嗽次数($\bar{x} \pm s$)	抑制率(%)
盐水对照组	10	-	23.3±6.0	-	55.3±17.3	-
益肺灵胶囊	10	4	51.1±24.4 [△]	119.3	22.2±16.9 [△]	59.9
益肺灵胶囊	10	2	32.6±18.4	39.9	34.8±18.5*	37.1
固本咳喘片	10	4	45.1±16.5 [△]	93.6	33.8±11.3 [△]	38.9
固本咳喘片	10	2	30.4±13.4	30.5	38.6±15.8*	30.2
可待因片	10	0.04	74.0±26.7 [△]	317.6	8.3±3.7 [△]	85.0

注：与盐水对照组比较 * P<0.05，△ P<0.01

组均能显著减少小鼠的咳嗽次数，明显延长氨水致咳作用的潜伏期。与同剂量固本片组比较，益肺灵的镇咳作用有强于前者的趋势，但未见统计学差异。见表 6。

2.2 祛痰作用 采用小鼠酚红祛痰法^[5]。取 30±2g 小鼠 60 只。各

组小鼠均连续灌胃给药 3 天，每天一次（氯化铵仅末次给药 1 次），末次给药 30min 后，腹腔注射 0.5% 酚红溶液 0.4 ml/20g，30min 后处死小鼠，暴露分离气管，插入磨钝的 7 号针头，用 5% NaHCO₃ 溶液冲洗，用目测比色法

定量。结果证实益肺灵胶囊高、低剂量组均能明显促进小鼠气管酚红排出量，且祛痰作用显著强于同剂量固本片组（P<0.01）。见表 7。

2.3 平喘作用 采用豚鼠离体气管法^[4]。取体重 45±5g 豚鼠若干只，处死后取出气管，置于克-亨氏液中，将 0.06% 溴化乙酰胆碱溶液 0.5 ml 注入克-亨氏液中，待气管平滑肌收缩达高峰并稳定后加入受试药物，观察其对气管平滑肌的舒张作用。蓄养液中乙酰胆碱浓度为 1×10⁻⁵ g·ml⁻¹ 时，标本平均收缩幅度为 13.2±36mm。结果说明益肺灵及固本片所试两个剂量对乙酰胆碱所致的气管平滑肌收缩均有明显的舒张作用，且与剂量呈正相关，但固本片高剂量组作用仅与益肺灵低剂量组作用相当，提示益肺灵的平台作用显著优于固本咳喘片。见表 8。

2.4 对大鼠棉球肉芽肿增殖的抗炎作用 取体重 237±28g 大鼠 55 只，雌雄兼用，各组大鼠均在乙醚麻醉下于两侧腹股沟皮下各埋植 10mg 的消毒棉球 1 个。术后当日灌胃给药，每天一次，连续 7 天，末次给药 24h 后处死大鼠剥离棉球肉芽组织，60℃ 烘干，20h 后称重。结果可见益肺灵及固本片高剂量组均能显著抑制大鼠棉球刺激之肉芽组织增生且作用相似，其抑制率分别为 28.3% 和 28.4%。低剂量组亦有抑制作用趋势，但统计学未见显著性差异。

表 7 益肺灵胶囊的祛痰作用

	剂量 (g/kg)	n	酚红排出量 (μg/ml, $\bar{x} \pm s$)	相对百分率 (%)
盐水对照组	—	10	0.80 ± 0.36	100
益肺灵胶囊	4	10	2.05 ± 0.47*	244 ^Δ
益肺灵胶囊	2	10	1.73 ± 0.65*	206 ^Δ
固本咳喘片	4	10	1.30 ± 0.53	155
固本咳喘片	2	10	0.91 ± 0.37	108
氯化铵组	0.5	10	2.58 ± 0.62*	307

注:与盐水对照组比较 * $P < 0.01$, 与同剂量固本片比较 $\Delta P < 0.01$

表 8 益肺灵胶囊对豚鼠离体气管平滑肌的影响

	浴槽中药物浓度 (g · ml ⁻¹)	标本数	气管平滑肌舒张幅度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	舒张率 (%)
氨茶碱组	4.2×10^{-4}	8	10.1 ± 5.5	76.5
益肺灵组	8.4×10^{-3}	8	9.8 ± 2.5*	74.7
益肺灵组	4.2×10^{-3}	7	6.4 ± 1.7	48.5
固本片组	8.4×10^{-3}	8	6.4 ± 3.0	48.5
固本片组	4.2×10^{-3}	7	5.8 ± 2.4	42.4

注:与固本片高剂量组比较, * $P < 0.05$

2.5 抗应激作用 抗疲劳试验: 取体重 $21 \pm 2\text{g}$ 小鼠 50 只, 各组连续灌胃给药 10 天, 每天一次, 末次给药后 1h 分别称体重, 按各鼠自身重量的 10% 负重后放入水池中进行游泳试验, 观察记录每鼠入水至体力耗尽下沉溺死的时间。结果证实益肺灵及固本片高、低剂量组均能明显延长小鼠的负重游泳时间, 且益肺灵高剂量组的抗疲劳作用显著优于同剂量的固本片 ($P < 0.05$)。小鼠常压耐缺氧试验: 取小鼠 50 只, 体重 $21 \pm 2\text{g}$, 给药方法同抗疲劳试验。末次给药 1h 后将小鼠分别放入预先置有 10g 纳石灰的 250ml 瓶中, 立即塞紧瓶盖记录每鼠存活时间。结果证实益肺灵高、低剂量组小鼠平均存活时间较盐水对照组延长 70.9% 和 23.6%, 固本片高、低剂量组则为 62.8% 和 17.1%; 但两药间的

作用比较未见明显差异。
2.6 增强免疫作用 对正常小鼠碳粒廓清速率的影响试验表明, 益肺灵能使吞噬指数提高, 作用强度随剂量增大而增强。对注射氢化考的松造成免疫功能低下的小鼠, 益肺灵可使其吞噬指数明显提高 ($P < 0.05$), 表明益肺灵有增强免疫功能作用。

讨 论

上述结果表明, 益肺灵对慢阻肺、肺心病缓解期的主症或兼症均有改善作用, 益肺灵组总有效率 97.4%, 控显率 59.8%, 从血气分析指标来看, 益肺灵尚能改善肺通气功能, 提高 PaO_2 和 SaO_2 , 从而改善缺氧状态。从远期疗效来看, 该药尚有预防感冒, 减少慢阻肺、肺心病急性发作的作用。其效果均优于固本咳喘片。固本咳喘片为治疗

慢支及慢阻肺的代表性纯中药制剂, 其疗效低于益肺灵的原因, 可能与其治疗侧重于慢支而本研究病例均为肺气肿或肺心病有关。

慢阻肺为一缓慢进展的慢性呼吸道疾患, 最易患呼吸道感染, 且每因感染致使病情加重。祖国医学认为这是正虚易感外邪的表现, 感邪后更伤正气。如此恶性循环, 使病情日益加重, 迁延难愈^[6]。益肺灵以益气活血为大法, 并辅以止咳化痰治标, 标本兼治, 既能改善咳、痰、喘、气短等症状, 又能起到延缓和阻断慢阻肺、肺心病之病情发展, 改善肺通气功能作用, 这对提高患者的生存率及生活质量有重要意义。

药效试验表明, 益肺灵有镇咳、祛痰、平喘、抗炎作用, 此外还有抗疲劳、耐缺氧、增强非特异免疫功能等作用。临床应用未发现毒副作用。综上所述, 益肺灵胶囊疗效确切显著, 安全无毒, 确为慢阻肺、肺心病缓解期治疗的一种较理想药物。

参考文献

[1] 翁心植. 慢性肺心病研究成果和待解决的问题. 中华内科杂志, 1994, 33 (11): 72.
[2] 慢性支气管炎中西医结合诊断分型防治方案、临床诊断及疗效判断标准. 中华结核和呼吸系疾病杂志, 1980, 3 (1): 61.
[3] 慢性肺原性心脏病诊断标准、中西医结合分型和治疗原则. 中华结核和呼吸系疾病杂志, 1987, 1 (1): 56.
[4] 徐叔云. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1167-1173.
[5] 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 430.
[6] 黄亦琦. 中西医结合治疗肺心病. 太原: 山西科学技术出版社, 1994: 9.