

• 临床论著 •

寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病的临床研究

上海医科大学附属华山医院(上海 200040) 董竞成 沈自尹 王文健

施冀珠 张玲娟 陈素珍 陈伟华 李姪丽* 张耀东* 章启夫* 金维岳** 汪秀娟**

内容提要 大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺病(COPD),尤其是哮喘患者的疗效高、副作用少,但长期用药仍可影响下丘脑—垂体—肾上腺皮质(HPA)轴的储备功能,患者的症状复发率也很高,缓解期小气道功能仍有异常,而加用补肾中药寿而康后,临床疗效明显提高,复发率降低,HPA轴的储备功能得到保护,与对照组比较差异显著($P<0.05\sim0.001$)。

关键词 下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴 寿而康 慢性阻塞性肺病 二丙酸倍氯米松 气雾剂 人工合成促肾上腺皮质激素

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD)是常见病,皮质类固醇在本病的治疗学中占有重要地位。国外从70年代中期开始用大剂量二丙酸倍氯米松(Beclomethasone dipropionate, BDP)治疗支气管哮喘和喘息性支气管炎,取得了很高的疗效⁽¹⁾,但长期用药仍可影响患者的下丘脑—垂体—肾上腺皮质(Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical, HPA)轴的储备功能,处于缓解期的患者的小气道功能仍有异常,患者停药后的症状复发率也很高,而同时加用补肾中药寿而康以后,不仅疗效得以进一步提高,复发率降低,而且副作用也明显减少,现报告如下。

临床资料

一、观察对象: COPD患者包括支气管哮喘(简称哮喘)和喘息性支气管炎(简称喘支)两个病种,其中支气管哮喘(包括慢性状态和急性发作者)的临床疗效标准参照文献⁽²⁾,喘息性支气管炎临床疗效标准参照文献⁽³⁾。所有接受观察的患者须具备下列条件: (1) 16周岁以

上; (2)病情程度为中度以上; (3)发作无明显季节性,且一般平喘药物疗效不明显; (4)无合并其它严重心肺疾病、内分泌疾病、慢性消耗性疾病,无妊娠; (5)无长期使用肾上腺皮质激素史,且在治疗前一个月内未有使用过此类激素。

二、一般资料: 106例患者按性别、年龄、病种、病程及病情配对后分成观察组和对照组,其中观察组53例,男34例,女19例,年龄: 21~76岁,平均44.5岁; 病程: 1~57年,平均12.7年; 哮喘32例,中度3例,重度29例; 喘支21例,中度5例,重度16例。53例中肾阳虚32例,肾阴虚5例,其他16例(包括脾虚、肺虚、脾肾两虚和无特殊证型可辨者)。对照组53例,男34例,女19例,年龄: 18~76岁,平均42.3岁; 病程: 1~64年,平均13.9年; 哮喘32例,中度4例,重度28例; 喘支21例,中度6例,重度15例。53例中肾阳虚27例,肾阴虚6例,其他20例。正常人组为华山医院健康职工18例,男14例,女4例,平均年龄32岁。

治疗方法

一、治疗方法: 观察组患者每天早、中、

* 解放军83304部队医院; ** 上海市纺织工业局第二医

晚三次喷雾吸入三相(由气相、液相和固相组成的混悬型气雾剂)BDP($1500\mu\text{g}/\text{日}$),同时服用寿而康片6片,1日3次;对照组单用BDP吸入($1500\mu\text{g}/\text{日}$)。疗程均为三个月,治疗和随访以门诊为主。寿而康片含附片、生地、黄芪、首乌、黄精、仙灵脾、菟丝子和枸杞子等中药(每片含生药2g),由上海医科大学中西医结合研究所研制。三相高浓度BDP由上海信谊药厂实验室研制。

二、肺功能测定:采用日本产Chest Microspiro HI-298肺功能机测定肺功能。观察两项有关通气功能的指标—— $\text{FEV}_1\%$ (一秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值)和PEFR(最大呼气流量),二组均于治疗前后各做一次肺功能测定。

三、Synacthen试验:患者均于早晨8时空腹留取唾液5ml(同时取2ml静脉血供测定血皮质醇用),随即静脉注入Cosyntropin(Synacthen, Ciba-Geigy)0.25mg再分别于静脉注射后60、120分钟各留取唾液5ml,测定各时相唾液皮质醇浓度,两组均于治疗前后各做1次Synacthen试验。

四、皮质醇测定:按陆永仁^[4]建立的皮质醇放射免疫测定法(RIA)测定,所需药盒由上海市内分泌研究所提供。

结 果

一、临床疗效:支气管哮喘的临床疗效判定标准参照文献^[2];喘息性支气管炎的临床疗效判定标准参照文献^[3]。观察组53例中,临控2例,显效29例,有效18例,无效4例,总有效率92.2%。对照组53例中,临控1例,显效

30例,有效12例,无效10例,总有效率81.1%。两组比较,无显著统计学差异。若按病种分别比较,对照和观察组中哮喘患者的临床疗效基本相同,分别为100%和96.9%,而喘息性支气管炎观察组的总有效率为85.7%,显著高于对照组的52.4%。

二、肺功能测定:肺功能测定主要观察 $\text{FEV}_1\%$ 和PEFR,经过3个月的治疗,观察组和对照组治疗前后的肺功能均显著改善($P<0.05$ 和 0.01),组间差异不显著。若分病种进行比较,见缓解期观察组和对照组中的喘息性支气管炎患者的肺功能改善程度无显著差异($P>0.05$),而哮喘患者则不同,观察组中的哮喘患者 $\text{FEV}_1\%$ 和PEFR虽然仍显著低于正常人($P<0.01$),但与对照组相比,则已有了明显改善, $P<0.05$ 和 0.01 。

三、Synacthen试验:观察组和对照组中各有25例患者做了Synacthen兴奋试验,结果显示喘息性支气管炎患者Synacthen试验中120分钟血皮质醇水平较基值增长倍数低于正常人,两组患者治疗前的血和唾液皮质醇基值之间无差异。经过3个月的治疗后,对照组血皮质醇基值比观察组明显降低, $P<0.05$ 。对照组Synacthen试验唾液皮质醇60分钟和基值比较增长倍数也比治疗前低, $P<0.05$,观察组不仅血皮质醇没有受到抑制,而且唾液皮质醇基值和Synacthen刺激值均普遍上升, $P<0.01$ 和 <0.05 。两组各时相治疗前及刺激后的唾液皮质醇浓度和基值比较增长倍数,均无明显差异,而治疗后观察组的唾液皮质醇的基值浓度及60分钟和120分钟浓度均明显高于单用BDP吸入的对照组(见表1)。分病种的观察结果也基本上呈现

表1 两组患者治疗前后Synacthen兴奋试验比较 ($\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x}\pm S$)

组 别	基 值	注射 Synacthen 后时间(min)			
		60(min)	增长倍数	120(min)	增长倍数
观 察	治前 0.006 ± 0.004	0.0225 ± 0.010	4.34 ± 3.15	0.0277 ± 0.012	4.74 ± 3.03
	治后 $0.0098\pm 0.0054\Delta\Delta$	$0.0360\pm 0.011\Delta\Delta$	$6.08\pm 3.06\Delta$	$0.0438\pm 0.013\Delta\Delta$	$6.31\pm 3.55\Delta$
对 照	治前 0.0065 ± 0.005	0.0245 ± 0.012	5.32 ± 3.64	0.0296 ± 0.013	5.89 ± 4.08
	治后 $0.0056\pm 0.0025^{**}$	$0.0238\pm 0.010^{**}$	$4.89\pm 1.79\Delta$	$0.0293\pm 0.013^*$	5.88 ± 2.01

注:与观察组比 $^*P<0.05$, $^{**}P<0.001$;组内相比 $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.001$;两组各为25例;增长倍数:较基值增长倍数,下同

表2 两组哮喘患者治疗前后 Synacthen 兴奋试验比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm S$)

		注射 Synacthen 后时间(min)				
组 别		基 值	60(min)	增长倍数	120(min)	增长倍数
观察	治前	0.005±0.003	0.02±0.013	4.91±2.27	0.024±0.016	5.59±3.68
	治后	0.009±0.006△	0.034±0.013△△△	6.54±5.4	0.038±0.014△△	7.84±6.8
对照	治前	0.006±0.006	0.024±0.015	6.07±3.8	0.028±0.014	7.12±4.3
	治后	0.005±0.003	0.027±0.01	5.52±2.36	0.030±0.013	6.49±3.4

注: 与组内比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 两组各为 15 例

表3 两组喘支患者治疗前后 Synacthen 兴奋试验比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm S$)

组 别		基 值	注射 Synaethen 后时间(min)			
			60(min)	增长倍数	120(min)	增长倍数
观察	治前	0.007±0.004	0.017±0.007	3.32±2.18	0.021±0.014	3.34±1.75
	治后	0.011±0.002△	0.035±0.008△△△	4.22±2.58	0.044±0.013△△	4.95±2.71
对照	治前	0.006±0.003	0.025±0.009	6.35±5.7	0.033±0.014	6.87±6.1
	治后	0.005±0.002**	0.021±0.010	4.60±3.05*	0.033±0.022	7.39±3.97

注: 与观察组比 * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$; 与组内比 $\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 两组各为 10 例

上述状况(见表2、表3)。值得一提的是对照组哮喘患者与治疗前比唾液皮质醇60分钟和基值比较增长倍数, 差异不显著(见表2), 而对照组喘支患者唾液皮质醇60分钟较基值增长倍数则比治疗前低, $P < 0.05$ (见表3)。

四、症状复发率: 一年多的随访表明, 虽然大剂量BDP对控制哮喘急性发作和治疗慢性顽固性哮喘极为有效, 但停药以后症状的复发率依然很高, 单用BDP的对照组症状复发率为40%, 而加用补肾中药寿而康的观察组症状复发率是26.9%, 两组相比, 差异有显著意义($P < 0.05$)。按病种比较后发现两种治疗方案对喘支复发的影响无明显差异, 而中西医结合治疗哮喘患者其复发率则明显低于单用BDP吸入组。

讨 论

COPD 是一组多因性的常见病, 其发病机制到目前为止仍不十分明确, 但已知涉及到变态反应和非变态反应系统, 其中神经-内分泌-免疫系统的紊乱或稳定性差在本组疾病的发病机制中占有很重要的地位。由于肾上腺皮质激素对哮喘的许多发病环节有阻断作用, 且作用快、疗效高, 故本类药物在 COPD, 特别在

哮喘的治疗中发挥重要作用。然而长期使用皮质激素会产生许多副作用。由于小剂量BDP吸入(400~800 μg /日), 对有些顽固性哮喘和依赖口服皮质激素的哮喘患者无明显疗效, 故国外从70年代中期开始用大剂量BDP吸入(1500~2000 μg /日)治疗哮喘急性发作和慢性顽固性哮喘, 取得了满意的疗效^[5~7]。本研究在国内率先把大剂量BDP(1500~2000 μg /日)喷雾吸入用于COPD患者的治疗, 取得了满意的疗效。但是气雾吸入大剂量BDP除了会引起音哑和口腔念珠菌病外, 若超过3个月, 还可能引起HPA轴的抑制, 甚至影响肾上腺皮质的储备功能, 停减BDP以后, 许多患者的症状极易复发, 用BDP期间的肺功能恢复也不彻底, 此外, 大剂量BDP吸入对喘支的疗效较低。同样, 单纯运用中医中药治疗哮喘急性发作和慢性顽固性哮喘的疗效也是不够理想的。而中西医结合则可显示明显的优势。本结果所示, 用补肾中药寿而康加BDP吸入的观察组总有效率达92.4%, 喘支观察组的总有效率为85.7%, 显著高于对照组的52.4%。加用寿而康后, 哮喘患者的肺功能改善更显著, 尽管和正常人相比仍有差异, 但和不加中药的对照组比, 差异显著($P < 0.01$), 延长疗效后, 可能

会进一步改善。尤其是对处于缓解期的小气道功能产生作用,此种作用可能是通过补肾中药改善患者机体反应性、调控能力和能量代谢而产生的,其机理值得进一步研究。

本研究选用了 Synacthen 刺激作为负荷试验⁽⁸⁾用于 COPD 患者 HPA 轴功能的监测,结果表明,大剂量 BDP 吸入(1500 μ g/日)也会引起内抑制并且影响肾上腺皮质细胞的储备功能,尤其容易影响那些老化的和受到长期病变影响而变得稳定性很差的及调控能力减退的肾上腺皮质的储备功能和 HPA 轴系统。补肾中药寿而康不但能对抗外源性皮质激素所引起的内抑制,而且能改善肾上腺皮质细胞的储备功能,提高肾上腺皮质细胞的稳定性,改善 COPD 患者 HPA 轴功能的紊乱状况,这一点与上海医科大学中西医结合研究所以前的研究结果相一致⁽⁹⁾。一年多的随访结果表明,虽然大剂量 BDP 吸入对控制哮喘急性发作和治疗慢性顽固性哮喘极为有效,但 BDP 毕竟属于激素类药,有些患者停减 BDP 后症状又告复发,而同时服用寿而康的患者其症状复发率相对较低,这表明补肾中药寿而康有提高 COPD 患者的远期疗效和

预防哮喘复发的作用,补肾法对导致哮喘发病的变态(IgE、介质释放)和非变态反应(免疫调节、 β 受体功能、内分泌功能)系统的许多环节均有影响,从而起到防治 COPD 的作用。

参 考 文 献

1. Jenkins CR, et al. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma, a comparative study. *Thorax* 1988; 43:378.
2. 支气管哮喘的诊断、分期和疗效的评定标准(试行方案). *中华结核和呼吸系疾病杂志* 1984; 7(3):186.
3. 慢性支气管炎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):14.
4. 陆永仁. 唾液类固醇激素测定的临床意义. *中华内分泌代谢杂志* 1986; 2(4):105.
5. Costello JF, et al. Response of patients receiving high-dose beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1974; 29:571.
6. Toogood IH, et al. A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:298.
7. Smith MJ, et al. High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 1983; 1:265.
8. 董竞成. 人工合成促肾上腺皮质激素(综述). *国外医学(内分泌分册)* 1990; 1:12.
9. 沈自伊主编. 肾的研究(续集). 第1版. 上海:上海科学技术出版社, 1990.

读者·作者·编者

读“胃电图与胃镜诊断对比观察 100 例”有获

秦皇岛海港医院(河北 066000) 刘古义

编辑同志:

胃电图检查简单易行,很受患者欢迎。目前胃电图诊断多依据全国胃电图学术会议制定的“胃电图参考诊断标准”[*临床医学* 1989; (9)2:74]。以高频高幅波做为消化性溃疡的诊断条件,但是临床工作中观察到许多溃疡病的胃电图表现为低幅波,甚至达 80% 以上(参考资料同前),致许多患者漏诊。

读贵刊 1990 年第 3 期所载“胃电图与胃镜诊断对比观察 100 例”后很有收益。作者翁氏等为提高诊断率,对胃电图诊断标准作了修订。其中对常见病消化性溃疡的诊断条件修订为“高频高幅波或高频低幅波(>3.20 次/min $>200\sim350\mu$ V)”。参照此标准,我们对同期进行胃镜、胃电图两项检查的 226 例进行分析,探讨了胃电图对消化性溃疡的诊断价值。方法是以胃镜诊断(部份病例经病理检查证实)为金标准,同步进行胃镜检查 and 胃电图检查,分别作出诊断,然后将胃电图

诊断为消化性溃疡和非消化性溃疡病例数同胃镜诊断比较,计算胃电图诊断消化性溃疡的敏感性、特异性、准确性。计算方法:将病例归为真阳性(a);真阴性(d);假阳性(b)及假阴性(c),敏感性按 $a/a+c$ 计算;特异性按 $d/b+d$ 计算;准确性按 $a+d/a+b+c+d$ 计算,均以百分数表示。结果:本组 226 例中 a 为 84 例, b 为 35 例, c 为 26 例, d 为 81 例;其敏感性为 76.4%,特异性为 69.8%,准确性为 73.0%。本组病例若按“胃电图参考诊断标准”进行诊断,则其敏感性为 15.5%,特异性为 91.4%,准确性为 54.4%。其特异性虽高,但敏感性很低,显然不及翁氏所修定的诊断条件更为实用。我们尚观察到消化性溃疡所表现的高频低幅波多为间歇性出现,所以为减少漏诊,描记时间不能少于 10 分钟,且应注意正确的分析方法,既计算频率,又要分析节律,不机械地套用诊断数据,才能使胃电图更好地为临床服务。

Abstracts of Original Articles

The Investigation of Treating 106 COPD Cases with Shou Er Kang (寿尔康) Pill and High Dose Beclomethasone Dipropionate Aerosol

Dong Jing-cheng(董竞成), Shen Zi-yin(沈自尹), et al

Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)

106 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cases were divided into two groups, 53 cases treated with Shou Er Kang (SEK) pill (Kidney-reinforcing regimen) and high dose beclomethasone dipropionate inhaler, and 53 cases in the control group with high dose beclomethasone dipropionate aerosol alone. 64 patients were suffering from bronchial asthma and 42 patients from asthmatic bronchitis, sufficiently severe to be treated with inhaled corticosteroids. The results showed that the total effective rate was 100% and 96.9% in asthmatic patients of both groups; the total effective rates for asthmatic bronchitis patients were 85.7% in the SEK group and 52.4% in the control group. The Synacthen test showed that after the treatment, the adrenal cortex reserve power and secretive ability of the SEK group not only was intact but also improved markedly under high dose exogenous steroids. The adrenocortical secretive ability and reserve power of the control group were damaged with the inhalation of the newer steroids. The difference between the two groups was very significant ($P < 0.001$); the relapse rate in the SEK group was 26.9%, but 40% in the control group. The results suggested that there were some occult disorders in COPD patients, especially asthmatic bronchitis patients at different levels on hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis.

Key Words chronic obstructive pulmonary diseases, beclomethasone dipropionate aerosol, hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, Synacthen, Kidney-tonifying herbs

(Original article on page 585)

Effects of Different Administration of *Salvia miltiorrhiza* and Heparin on ATIII, ATIII:A and α_2 -M in Patients with Cor Pulmonal

Zhang Feng-chun(张凤春), Zheng Li-jie(郑丽杰), et al

The Third Teaching Hospital of Bethune University of Medical Sciences, Changchun(130021)

The effects of different administration of *Salvia miltiorrhiza* (SM) and heparin on ATIII and α_2 -M in 102 patients with cor pulmonal were studied. The results showed that (1) the level of ATIII in patients was significantly lower than that in the controls ($P < 0.01$). Heparin intravenous drip induced ATIII decreased; (2) the level of ATIII:A in patients with heparin vapour inhalation treatment was significantly higher than that with regular treatment and with heparin intravenous drip ($P < 0.05$) and ($P < 0.005$); (3) SM presents ATIII-like activity, after treatment with SM, the level of ATIII:A was significantly higher than that with heparin vapour inhalation, heparin intravenous drip and regular treatment ($P < 0.05 \sim 0.005$), heparin may enhance the ATIII-like activity of SM; (4) the treatment combining SM intravenous drip with heparin vapour inhalation is an efficient therapy of anticoagulation on the patients with cor pulmonal. The level of α_2 -M in each group did not reveal significant change.

Key Words *Salvia miltiorrhiza*, heparin, cor pulmonal, antithrombin III, α_2 -macroglobulin

(Original article on page 589)

Clinical Research on Repeated Infantile Respiratory Tract Infection Treated by Fang-Gan Mixture (防感合剂)

Ma Rong(马融), et al

The 1st Attached Hospital of Tianjin College of TCM, Tianjin (300193)

131 cases of repeated infantile respiratory tract infection were selected and divided into 3