

三拗片联合头孢呋辛钠治疗肺气肿的疗效观察

张宗林¹, 魏莉² (1.临沂市人民医院药剂科, 山东临沂 276000; 2.临沂市人民医院呼吸科, 山东临沂 276000)

中图分类号 R256.1; R563.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)35-3344-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.35.26

摘要 目的:观察三拗片联合头孢呋辛钠治疗肺气肿的疗效。方法:选取我院肺气肿患者150例,根据随机数字表法均分为三拗片组、头孢呋辛钠组和联合组。三拗片组患者给予口服三拗片,2粒/次,3次/d;头孢呋辛钠组患者给予静脉滴注含头孢呋辛钠2g的生理盐水100ml,2次/d;联合组同时给予三拗片口服和头孢呋辛钠静脉滴注,用法与用量与其他两组一致。3组患者均以1周为1个疗程,治疗2个疗程后,对3组患者的治疗效果及肺功能改善情况进行比较。结果:联合组的总有效率为92.0%,显著高于三拗片组(82.0%)和头孢呋辛钠组(80.0%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);联合组动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、第1秒用力呼气容积(FEV1.0)和第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)均优于三拗片组和头孢呋辛钠组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:三拗片联合头孢呋辛钠治疗肺气肿,疗效较好,患者呼吸功能得到了很大程度的改善。

关键词 三拗片; 头孢呋辛钠; 肺气肿

Efficacy Observation of San'ao Tablet Combined with Cefuroxime Sodium in the Treatment of Pulmonary Emphysema

ZHANG Zong-lin¹, WEI Li² (1.Dept. of Pharmacy, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276000, China; 2. Dept. of Respiratory, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of San'ao tablets combined cefuroxime sodium in the treatment of pulmonary emphysema. METHODS: 150 patients with pulmonary emphysema collected from our hospital were randomly divided into San'ao tablets group, cefuroxime sodium group and combination group. San'ao tablets group was given San'ao tablets, 2 pieces/time, p.o., 3 times a day; Cefuroxime group was given normal saline containing cefuroxime 100 ml, i. p., twice a day; Combination group was given San'ao tablets and normal saline containing Cefuroxime, same usage and dosage as above 2 groups. A treatment course of 3 groups last for a week. After 2 cycles of therapy, therapeutic efficacy and the improvement of pulmonary function were compared among 3 groups. RESULTS: The total effective rate was 92.0% in combination group, which was significantly higher than San'ao tablets group (82.0%) and cefuroxime sodium group (80.0%), there was statistical significance ($P < 0.05$); PaO_2 , PaCO_2 , FEV1.0 and FEV1% of combination group were significantly better than those of other 2 groups, there was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: San'ao tablets combined with western medicine antibiotics is effective for pulmonary emphysema and can improve the respiratory function of patients greatly.

KEYWORDS San'ao tablets; Cefuroxime sodium; Pulmonary emphysema

肺气肿是人体终末细支气管远端的气道弹性减退、肺泡过度膨胀、肺容积增大或气道壁破坏的病理状态,主要临床表现为进行性呼吸困难、乏力、体质量下降、食欲减退及上腹胀满等。其发病原因主要有遗传因素、肺发育不良、吸烟、粉尘吸入、呼吸道感染、环境污染等。肺气肿发病缓慢,常以咳嗽、喘息、咳痰为初始症状,后期逐渐出现气急、呼长吸短等^[1-2],且有逐渐加重的趋势,患者最终会逐渐丧失劳动能力。

三拗片主要由麻黄、苦杏仁、甘草、生姜4味药材组成,具有宣肺解表的功效。本研究用三拗片联合头孢呋辛钠治疗肺气肿患者,取得了较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年10月至2012年2月我院门诊收治的肺气肿患者150例,根据随机数字表法分为三拗片组、头孢呋辛钠组和联合组,每组50例。三拗片组男性29例,女性21例;年龄49~73岁,平均(63.2±7.1)岁;病程0.5~5年,平均(3.3±0.9)年。头孢呋辛钠组男性30例,女性20例;年龄50~75岁,平均

(64.1±7.1)岁;病程1~5年,平均(3.5±1.1)年。联合组男性28例,女性22例;年龄49~74岁,平均(63.9±7.9)岁;病程0.5~4.5年,平均(3.3±0.9)年。3组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准^[3]

X射线检查结果显示,胸廓扩张、肋间隙增宽、肋骨平行、活动减弱、膈降低且变平、两肺野的透亮度增加。血气分析结果显示,动脉血氧分压(PaO_2)降低,二氧化碳分压(PaCO_2)升高,且pH降低。肺功能检查结果显示,功能残气量和肺总量均增高,残气量/肺总量>40%。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:(1)年龄≤80岁;(2)无药物过敏史;(3)符合肺气肿临床诊断标准。排除标准:(1)肺部肿瘤;(2)严重心、肝、肾功能不全者。本研究方案经临沂市人民医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.4 治疗方法

三拗片组患者给予三拗片(江苏济川制药有限公司,批号:100334、120550,规格:0.5g/粒)口服,2粒/次,3次/d,1周为一个疗程;头孢呋辛钠组患者给予头孢呋辛钠静脉滴注,每次

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0539-8216012。
E-mail: zhangzonglin1966@163.com

滴注含头孢呋辛钠 2 g 的生理盐水 100 ml, 2 次/d, 1 周为一个疗程; 联合组同时给予三拗片口服和头孢呋辛钠静脉滴注, 用法与用量同三拗片组和头孢呋辛钠组, 1 周为一个疗程。3 组患者均连续治疗两个疗程后, 采用德国耶格肺功能仪对 3 组患者的 PaO₂、PaCO₂、第一秒用力呼气容积 (FEV1.0) 和 FEV1.0 占预计值百分比 (FEV1%) 等肺功能指标进行测定。

1.5 疗效判定

根据《中药新药治疗慢支的临床研究指导原则》, 连续治疗 2 周后, 对 3 组患者的临床疗效进行判定。(1)痊愈: 喘息、胸闷等症状基本消失, 肺功能各项指标恢复正常; (2)显效: 肺部啰音及喘息、胸闷等症状得到明显缓解, 肺功能各项指标得到明显改善; (3)有效: 气促、胸闷等症状有所缓解, 肺功能各项指标与治疗前比较有所改善; (4)无效: 气促、胸闷等症状无缓解, 肺功能指标无改善甚至加重。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗效果比较

治疗 2 周后, 三拗片组患者的总有效率为 82.0%, 头孢呋辛钠组患者的总有效率为 80.0%, 联合组患者的总有效率为 92.0%, 联合组的总有效率明显高于其他两组, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05), 详见表 1。

表 1 3 组患者治疗效果比较 [例 (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
三拗片组	50	8(16.0)	19(38.0)	14(28.0)	9(18.0)	41(82.0)
头孢呋辛钠组	50	7(14.0)	18(36.0)	15(30.0)	10(20.0)	40(80.0)
联合组	50	11(22.0)	25(50.0)	10(20.0)	4(8.0)	46(92.0)**

与三拗片组比较: *P < 0.05; 与头孢呋辛钠组比较: #P < 0.05

vs. san'ao tablet group: *P < 0.05; vs. cefuroxime group: #P < 0.05

2.2 3 组患者肺功能改善情况比较

3 组患者的肺功能与治疗前比较, 均有一定程度的改善, 其中联合组的 PaO₂、FEV1.0 和 FEV1% 均明显高于其他两组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); PaCO₂ 明显低于其他两组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 详见表 2。

表 2 3 组患者肺功能改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaO ₂ , kPa	PaCO ₂ , kPa	FEV1.0, L	FEV1%, %
三拗片组	50	7.14 ± 1.01*	7.15 ± 0.80*	1.63 ± 0.31*	10.01 ± 1.53*
头孢呋辛钠组	50	6.92 ± 1.07*	7.19 ± 0.76*	1.58 ± 0.27*	9.35 ± 1.47*
联合组	50	8.17 ± 1.13	6.12 ± 0.71	2.15 ± 0.41	13.62 ± 1.71

与联合组比较: *P < 0.05

vs. combination group: *P < 0.05

2.3 不良反应

研究过程中, 所有患者均未见不良反应发生。

3 讨论

中医学理论将肺气肿归于喘证“肺胀”范畴, 即以肺气虚为主, 复感外邪, 常虚实夹杂、寒热互结、病位在肺, 继而影响脾脏、肾脏、心脏功能。临床表现以咳嗽气促、动则尤甚、痰涎壅阻、胸肋胀满为特征。久病后, 机体正气虚衰、肺虚、卫气不固, 更易致寒邪、燥邪入侵, 故而缠绵难愈^[4]。肺气肿患者多因

肺组织弹性回缩力不良、肺泡回缩障碍而处于持续扩大状态, 导致最大呼气流速下降。一般认为是由于慢性支气管炎导致细支气管管腔狭窄, 形成不完全阻塞, 呼气时气道过早闭合、肺泡残气量增加、肺泡过度充气等导致^[5]。其中, 慢性炎症诱导破坏小支气管壁软骨, 使其失去支架作用, 呼气时支气管过度缩小或陷闭而导致肺泡内残气量增加。再者, 反复肺部感染和慢性炎症使白细胞和巨噬细胞释放的蛋白分解酶增加, 从而损害肺组织及肺泡壁, 导致多个肺泡融合成肺大泡^[6]; 另外, 由于肺泡壁毛细血管受压, 肺组织供血减少导致营养障碍而使肺泡壁弹性减退, 弹性蛋白酶及其抑制因子 (主要为 α_1 -抗胰蛋白酶) 失衡。吸烟可促使中性粒细胞释放弹性蛋白酶, 而烟雾中的过氧化物可使 α_1 -抗胰蛋白酶活性降低, 从而导致肺组织弹性纤维分解引发肺气肿。此外, 由于先天性遗传因素而缺乏 α_1 -抗胰蛋白酶也易引发肺气肿。

肺气肿患者除具有咳嗽、咳痰等症状外, 还具有呼气性呼吸困难、胸闷、气促、发绀等症状。严重者因长期过度吸气而使肋骨上抬、肋间隙增宽、胸廓前后径加大, 形成“桶状胸”^[7]。因此, 对肺气肿患者进行及时、合理的治疗非常重要^[8]。

三拗片来源于张仲景所编著的《金匮要略》三拗汤, 后被《太平惠民和剂局方 (卷二)》收录。其具有宣肺解表、发汗平喘的功效, 主要治疗咳嗽痰多、胸闷气短等风寒嗽症^[9-10]。《名医别录》云: “主治伤寒头痛、鼻塞、咳逆上气”。故三拗汤原用于风寒外郁、腠理闭塞、无汗的外感风寒表证。近年来, 以三拗汤为主方临证加减, 在治疗阻塞性肺气肿上取得了较好的临床疗效。

麻黄味辛、性温 (辛则入肺, 温则驱寒)、体轻、中空, 具有宣肺平喘、发散风寒的功效^[11]; 《本草正义》云: “其轻清上浮, 专疏肺郁, 宣泄气机”。杏仁味苦、性温, 专入肺经, 具有定喘止咳、疏散风邪、宣滞化痰之功效^[12]; 《本草纲目》云: “杏仁能散能降, 故解肌、散风、降气...”。甘草味甘、性平, 《名医别录》云: “其温中下气、治烦满短气、伤脏咳嗽、合麻黄辛甘发散而解表, 合杏仁止嗽化痰而利肺, 具有润肺止咳、清热解毒、养血柔肝、调和诸药之功效”。生姜味辛、性微温, 归肺、脾、胃经, 发汗解表、温中止呕, 具有燥湿平喘及化痰止咳之功效。四药合用, 治疗肺气肿具有较好的疗效。现代研究表明, 麻黄中的麻黄碱可抑菌消炎, 具有松弛支气管平滑肌、阻止过敏介质释放、抑制抗体产生及使黏膜肿胀减轻等作用; 苦杏仁中的苦杏仁苷能够抑制咳嗽中枢, 使呼吸运动趋于安静而达镇咳平喘的作用; 甘草中的皂苷可进行中枢镇咳^[13], 甘草甜素具促肾上腺皮质激素作用, 可抗炎、抗过敏、镇咳、祛痰、解毒等^[14]; 生姜中的姜辣素可促进人体血液循环^[15], 且生姜提取液具有明显的抑菌作用及兴奋呼吸中枢作用, 其抑菌作用与浓度呈依赖关系, 尤其对金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌具有较强的抑制作用。

综上所述, 三拗片联合头孢呋辛钠治疗肺气肿疗效肯定且安全可靠, 无不良反应发生。

参考文献

- [1] Caramori G, Casolari P, Garofano E, et al. Role of stem cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and of pulmonary emphysema[J]. *Recenti Prog Med*, 2012, 103(1): 31.
- [2] McDonough JE, Sc M, Yuan R, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(17): 1 567.

姜黄素的结构修饰研究进展

吴杰^{1*}, 刘国珍², 叶娟², 李丹¹, 杨健¹, 宋金春^{1#}, 周本宏¹(1. 武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060; 2. 华中科技大学医院药剂科, 武汉 430074)

中图分类号 R284.2; R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)35-3346-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.35.27

摘要 目的: 为姜黄素类化合物的研究提供参考。方法: 查阅、整理国内外相关文献, 分析、归纳姜黄素的结构修饰部位。结果与结论: 姜黄素的结构修饰主要分为苯环取代基、1, 6-庚二烯3, 5-二酮连接链的修饰, 以及配合物的研究。

关键词 姜黄素; 结构修饰; 研究进展

姜黄素(Curcumin)是从姜科等药用植物中分离得到的一类二芳基庚烷类化合物, 其结构中独特的 β -二酮结构以及酮-烯醇结构互变引起了研究者的极大兴趣。酮-烯醇互变异构方式见图1。

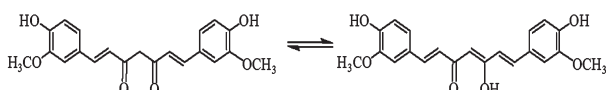


图1 酮-烯醇互变异构方式

国内外学者合成了大量的姜黄素类化合物, 并对其进行了药理活性研究。姜黄素类化合物具有良好的抗氧化、抗炎、抗肿瘤、降血糖、抗人类免疫缺陷病毒、治疗心血管疾病以及阿尔茨海默病等功效^[1]。由于其色泽稳定、毒性极低, 因此被广泛应用于食品添加剂、食品色素和医药领域。自姜黄素的结构被确定后, 作为先导化合物, 研究者对其进行了大量的结构修饰研究, 以寻找高效、低毒的姜黄素类化合物。笔者主要从姜黄素的结构组成特点, 将姜黄素的结构修饰研究分为苯

环取代基、1, 6-庚二烯3, 5-二酮连接链的修饰、配合物的研究三方面展开论述。

1 苯环取代基的修饰

1.1 苯环上的酚羟基修饰成酯、成醚

Mohri K等^[2]以糖基化的芳醛为原料, 合成了双糖基化的姜黄素化合物1和单糖基化的姜黄素化合物2(结构见图2), 提高了姜黄素的水溶性及生物利用度, 有助于其在食品和医药行业的应用。

Shi Q等^[3]将姜黄素苯环上的酚羟基转换为甲氧基, 即化合物3(结构见图2), 其抗前列腺癌细胞PC-3和LNCaP的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为1.1和1.3 $\mu\text{mol/L}$, 其可能是通过增加雄激素受体的降解而发挥抗前列腺癌的作用。

Mishra S等^[4]将姜黄素苯环上的酚羟基修饰成酯并引入不同基团, 得化合物4~7(结构见图2), 其中化合物5和6诱导癌细胞的凋亡作用明显增强。进一步的机制研究结果表明, 其诱导细胞凋亡的活性与癌细胞活性氧的产生相关, 而谷胱甘

[3] 原小英. 对用三仁汤加味治疗肺气肿的临床观察[J]. 求医问药: 下半月刊, 2011, 9(10): 192.
[4] 高铁峰, 崔红, 刘宾娜. 养阴清肺汤治疗老年慢性阻塞性肺气肿[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 204.
[5] Alam S, Li Z, Janciauskiene S, et al. Oxidation of Z α 1-antitrypsin by cigarette smoke induces polymerization: a novel mechanism of early-onset emphysema [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(2): 261.
[6] Ley-Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, et al. Assessment of the relationship between lung parenchymal destruction and impaired pulmonary perfusion on a lobar level in patients with emphysema[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 63(1): 76.
[7] 李冬玲. 慢性阻塞性肺气肿临床治疗效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(10A): 23.
[8] Kesten S, Anderson JC, Tuck SA, et al. Rationale for the development and the mechanism of action of endoscopic thermal vapor ablation (inter vapor) for the treatment of

emphysema [J]. *J Bronchol Interven Pulmonol*, 2012, 19(3): 237.
[9] 刘建. 三拗片辅助治疗急性慢性支气管炎的临床疗效及安全性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(34): 3 796.
[10] 汪珊珊, 冯理, 徐立, 等. 三拗汤及加味对TMA致大鼠哮喘模型气道炎症的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(6): 542.
[11] 陈麒, 张炜, 张学超. 三拗片治疗急、慢性支气管炎风寒袭肺证80例分析[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(1): 87.
[12] 张金艳, 何萍, 李贻奎. 苦杏仁、桔梗及二者配伍止咳、祛痰作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 173.
[13] 陈云华, 万新, 孙建宁, 等. 甘草酸、甘草苷、异甘草素对醋氨酚人肝细胞损伤模型的保护作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 245.
[14] 冯里, 徐立, 范欣生, 等. 三拗汤类方临床应用及其现代研究[J]. 皖南医学院学报, 2008, 27(6): 452.
[15] 王茂龙, 杨玉玲, 魏朝霞, 等. 姜辣素对顺铂致大鼠异嗜模型行为的作用[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 558.

(收稿日期: 2014-03-07 修回日期: 2014-05-16)

* 药师, 博士。研究方向: 天然药物。E-mail: wj19821020@aliyun.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药物制剂。电话: 027-88047471。E-mail: songjc1234@126.com