

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.021

银杏叶提取物治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压疗效评价

王 鹏,李晶晶,沈 芳

(上海市第一人民医院宝山分院呼吸科,上海 200940)

摘要:目的 研究银杏叶提取物治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)的疗效和作用机制。方法 将医院收治的72例COPD合并PAH患者随机分为接受常规治疗的对照组和接受银杏叶提取物+常规治疗的试验组,各36例,疗程4个月。结果 治疗4个月后,两组血氧饱和度(SpO_2)、血氧分压(PaO_2)、6 min步行距离(6MWT)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)、FVC、 FEV_1 均显著上升($P < 0.05$),两组平均血二氧化碳分压($PaCO_2$)、肺动脉收缩压(PASP)、血浆内皮素-1(ET-1)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙二醛(MDA)及圣乔治呼吸问卷(SCRQ)中临床症状、疾病、活动项评分均显著下降($P < 0.05$),且试验组 SpO_2 、 PaO_2 、6MWT、肺功能指标,平均PASP,血浆指标及SCRQ评分变化幅度均大于对照组($P < 0.05$),两组间 $PaCO_2$ 比较无显著差异($P > 0.05$);两组治疗期间均未出现头痛、胃胀、过敏等不良反应。结论 银杏叶提取物具有抗脂质过氧化、清除氧自由基、降低缺氧所致内皮功能损伤和防护心肌缺血-再灌注损伤的作用,可明显改善COPD合并PAH患者的临床症状。

关键词:银杏叶提取物;肺动脉高压;慢性阻塞性肺疾病;疗效;作用机制

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0063-04

Clinical Effect of Gintonin in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Arterial Hypertension

Wang Peng, Li Jingjing, Shen Fang

(Department of Respiration, Baoshan Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai, China 200940)

Abstract: Objective To study the effect and mechanism of Gintonin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with pulmonary arterial hypertension(PAH). **Methods** Totally 72 patients with COPD complicated with PAH admitted to our hospital were randomly divided into the control group(the patients were given the conventional therapy) and the experimental group(the patients were given Gintonin combined with conventional therapy), 36 cases in each group. The course of treatment was 4 months. **Results** After 4 months of treatment, the blood oxygen saturation(SpO_2), partial pressure of oxygen(PaO_2), 6 min walking distance(6MWT), forced expiratory volume in 1 second(FEV_1)/forced vital capacity(FVC), FVC and FEV_1 in the two groups were significantly increased($P < 0.05$), while the partial pressure of carbon dioxide($PaCO_2$), pulmonary artery systolic pressure(PASP), plasma endothelin-1(ET-1), brain natriuretic peptide(BNP), creatine kinase(CK), creatine kinase isoenzyme(CK-MB), malondialdehyde(MDA), scores of clinical symptoms, diseases and activities in St Georges Respiratory Questionnaire(SCRQ) in the two groups were significantly decreased($P < 0.05$), and the improvement of SpO_2 , PaO_2 , 6MWT, lung function indexes, the mean PASP, plasma indexes and SCRQ scores in the experimental group was more significant than that in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in $PaCO_2$

第一作者:王鹏(1976-),男,大学本科,副主任医师,研究方向为呼吸系统疾病的诊治,(电子信箱)meiqiangaigai@163.com。

- [3] 沈学香. 自拟胆囊术后方结合西医治疗胆囊切除术后综合征36例疗效观察[J]. 中医临床研究,2014,6(36):141-143.
- [4] 闫玉洁,王海峰,蒋欢欢,等. 大柴胡汤治疗胆囊切除术后综合征的临床疗效观察[J]. 检验医学与临床,2016,13(10):1395-1397.
- [5] 高允海. 愈胆汤防治胆囊切除术后综合征的临床与实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [6] 张伯史. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011:121.
- [7] 吴洋洋. 柴胡疏肝利胆汤治疗胆囊术后综合征验案举例[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(10):57.
- [8] 冯其贞,李建军. 胆囊切除术后腹泻相关因素研究进展[J]. 济宁医学院学报,2015,38(2):142-144.
- [9] 黄保民,李 颖,马仲丽,等. 大承气汤对里实热证大鼠胃肠激素GAS、MTL、VIP、NT的影响[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(10):683-687.
- [10] 孙云孝,王守国. 柴胡疏肝散加减联合西药治疗胆囊切除术后综合征临床研究[J]. 河南中医,2015,35(1):186-188.
- [11] 赵开产,魏海梁. 通胆方联合西药治疗胆囊切除术后综合征临床研究[J]. 现代中医药,2016,36(5):48-50.
- [12] 姜 凯,黄立秋. 疏肝利胆汤治疗胆囊切除术后综合征[J]. 吉林中医药,2015,35(1):40-43.
- [13] 蒋欢欢,张 霞,杜文泽,等. 围手术期应用大柴胡汤对胆囊切除术后综合征的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(1):71-73.

(收稿日期:2017-10-12)

between the two groups ($P > 0.05$). There was no headache, bloating, allergy and other adverse reactions during treatment in the two groups. **Conclusion** Ginaton has the effects of anti-lipid peroxidation, scavenging oxygen free radicals, reducing hypoxia-induced endothelial dysfunction and protecting myocardial ischemia-reperfusion injury, it can significantly improve the clinical symptoms of patients with COPD complicated with PAH.

Key words: Ginaton; pulmonary arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; curative effect; mechanism

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以气流受限为主要特征,病因与感染、遗传、环境等因素有关,其致死率预计在2020年会达到全球第三^[1]。肺动脉高压(PAH)是COPD发展为肺源性心脏病的重要病理环节,COPD患者由于外周气道阻塞、肺血管异常和肺实质破坏等原因而导致肺气体交换量减少,长期慢性缺氧可引起PAH^[1]。国内大量研究表明,PAH病因较复杂,缺氧仅是其中重要因素之一,与西药相比,中药具有整体治疗调理的优势^[2]。本研究中对我院收治的COPD合并PAH患者应用银杏叶提取物(GbE)治疗,效果满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2013年制订的COPD诊治指南^[3]和2009年欧洲PAH诊断及治疗指南^[4];临床症状为慢

性咳嗽、咳痰或呼吸困难;接触过危险因素;肺功能指标[第1秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)]在使用过支气管舒张药后仍低于70%;肺动脉收缩压(PASP)超过40 mmHg;COPD处于稳定期。

排除标准:支气管哮喘;急性、慢性肺血栓;先天性心脏病或心脏瓣膜病;严重肝、肾功能不全;甲状腺疾病或恶性肿瘤;近半年有过手术史;近3个月内发生过心肌梗死或处于COPD急性加重期;对研究用药有禁忌证。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年1月收治的COPD合并PAH患者72例,根据入院顺序,采用随机数字表法分为对照组和试验组,各36例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 36$)

组别	性别(男/女,例)	平均年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	平均病程($\bar{X} \pm s$,年)	BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	年吸烟量($\bar{X} \pm s$,支)
试验组	23/13	64.12 ± 7.38	11.42 ± 3.35	21.36 ± 5.44	23.56 ± 6.82
对照组	21/15	64.57 ± 7.46	11.65 ± 3.41	21.59 ± 5.53	23.78 ± 6.93
χ^2/t 值	0.23	0.26	0.29	0.18	0.14
P 值	0.63	0.80	0.77	0.86	0.89

注: BMI 为体质量指数。

1.2 方法

对照组患者给予吸氧、止咳、化痰、抗感染(根据药敏试验结果合理选择抗生素)、改善心肺功能等常规治疗,试验组患者在对照组患者治疗基础上加用银杏叶提取物片(德国 Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, 进口药品注册证号 H20090296,规格为40 mg/片),1片/次,3次/天。两组均治疗4个月。

1.3 观察指标

血气指标和6 min 步行距离(6MWT):使用NOVA血气分析仪(购于北京普朗新技术有限公司)测定患者血氧饱和度(SpO_2)、血二氧化碳分压($PaCO_2$)、血氧分压(PaO_2);参考Guyatt方案^[5]在病室内测试患者6MWT,患者可视自身情况控制步行速度,若出现心律失常、血压异常、晕厥、步态不稳等症状即终止试验。

肺功能及PASP:使用肺功能检测仪(BLF28RSF J1000,西化仪<北京>科技有限公司)检测患者 FEV_1 ,FVC, FEV_1/FVC ,采用胸部多普勒超声心动图测定三尖瓣反流的跨瓣压差(ΔP)和最大反流流速

(VTR), $PASP = 4 \times VTR^2 + \text{右房压}$ ^[6],每项指标取3次检查结果的平均值。

血浆指标:分别于治疗前后取患者清晨8:30左右的空腹静脉血,抗凝处理,离心后取血浆备用,采用放射免疫法检测血浆中内皮素-1(ET-1)含量(正常参考值0~3.4 ng/L),采用干式快速免疫荧光法测定血浆中脑钠肽(BNP)含量(正常参考值0.5~30 pg/mL),采用生物化学发光法测定血浆肌酸激酶(CK,参考值上限成年男性为180 U/L,成年女性为130 U/L)、肌酸激酶同工酶(CK-MB,正常参考值为0~25 U/L)水平,采用硫代巴比妥酸法测定血浆中丙二醛(MDA,参考值上限成年男性为5.50 $\mu\text{mol/L}$,成年女性为5.00 $\mu\text{mol/L}$)含量。

生活质量:采用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)^[7]评价,该量表包括临床症状、疾病、活动3个方面,采用平均加权法,评分越低表示生活质量越好。

药品不良反应:记录患者治疗期间的不良反应,包括头痛、胃胀、过敏等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{X} \pm s$) 表示, 行 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。两组治疗期间均未出现头痛、

胃胀、过敏等不良反应。

3 讨论

目前, 国内治疗 PAH 的主要方法有吸氧治疗、药物治疗及手术治疗^[8]。我国银杏资源丰富, 早在 20 世纪 80 年代末期就有学者将银杏提取物制成“6911”片, 对冠心病有一定疗效, 近年来的多项研究表明, 银杏叶提

表 2 两组患者血气指标、6MWT、肺功能及 PASP 比较 ($\bar{X} \pm s, n = 36$)

组别	SpO ₂ (%)				PaCO ₂ (mmHg)				PaO ₂ (mmHg)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组	85.08 $\pm$ 4.39	90.13 $\pm$ 4.64	6.71	0.00	80.14 $\pm$ 4.34	76.48 $\pm$ 4.15	5.17	0.00	67.05 $\pm$ 4.24	71.94 $\pm$ 4.35	6.83	0.00
对照组	84.92 $\pm$ 4.36	87.72 $\pm$ 4.58	3.76	0.00	79.62 $\pm$ 4.30	75.60 $\pm$ 4.19	5.68	0.00	67.31 $\pm$ 4.20	69.45 $\pm$ 4.28	3.03	0.00
t 值	0.16	2.22			0.51	0.90			0.26	2.45		
P 值	0.88	0.03			0.61	0.37			0.79	0.02		

组别	6MWT(m)				FEV ₁ (L)				FVC(L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组	268.35 $\pm$ 55.87	366.52 $\pm$ 60.18	10.15	0.00	1.02 $\pm$ 0.24	1.38 $\pm$ 0.44	6.35	0.00	2.13 $\pm$ 0.45	2.69 $\pm$ 0.58	6.52	0.00
对照组	265.16 $\pm$ 54.83	265.16 $\pm$ 54.83	4.20	0.00	1.04 $\pm$ 0.25	1.19 $\pm$ 0.29	3.33	0.00	2.16 $\pm$ 0.46	2.42 $\pm$ 0.53	3.15	0.00
t 值	0.24	4.43			0.35	2.16			0.28	2.06		
P 值	0.81	0.00			0.73	0.03			0.78	0.04		

组别	FEV ₁ /FVC(%)				PASP(mmHg)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组	46.58 $\pm$ 1.43	48.61 $\pm$ 1.48	8.37	0.00	49.68 $\pm$ 10.55	34.52 $\pm$ 10.26	8.74	0.00
对照组	46.15 $\pm$ 1.42	47.26 $\pm$ 1.45	4.64	0.00	49.35 $\pm$ 10.49	41.26 $\pm$ 10.38	4.65	0.00
t 值	1.28	3.91			0.13	2.77		
P 值	0.20	0.00			0.89	0.01		

表 3 两组患者血浆指标水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 36$)

组别	ET-1(ng/L)				BNP(pg/mL)				CK(U/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
试验组	67.44 $\pm$ 11.52	51.08 $\pm$ 10.53	8.90	0.00	252.95 $\pm$ 46.09	214.36 $\pm$ 30.60	6.04	0.00	238.54 $\pm$ 36.08	198.72 $\pm$ 29.38	7.30	0.00
对照组	67.79 $\pm$ 11.64	58.26 $\pm$ 11.12	5.02	0.00	253.18 $\pm$ 45.15	231.52 $\pm$ 38.04	3.12	0.00	238.26 $\pm$ 36.94	216.53 $\pm$ 32.19	3.77	0.00
t 值	0.13	2.81			0.02	2.11			0.03	2.45		
P 值	0.90	0.01			0.98	0.04			0.97	0.02		

组别	CK-MB(U/L)				MDA(μ mol/L)			
	治疗前	治疗 4 个月后	t 值	P 值	治疗前	治疗 4 个月后	t 值	P 值
试验组	43.95 $\pm$ 7.48	35.84 $\pm$ 6.82	6.81	0.00	12.29 $\pm$ 3.48	8.37 $\pm$ 2.46	7.92	0.00
对照组	43.62 $\pm$ 7.43	39.18 $\pm$ 6.96	3.70	0.00	12.65 $\pm$ 3.53	10.14 $\pm$ 3.13	4.52	0.00
t 值	0.19	2.06			0.44	2.67		
P 值	0.85	0.04			0.66	0.01		

表 4 两组患者治疗前后 SGRQ 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 36$)

组别	临床症状				疾病				活动			
	治疗前	治疗 4 个月后	t 值	P 值	治疗前	治疗 4 个月后	t 值	P 值	治疗前	治疗 4 个月后	t 值	P 值
试验组	62.19 $\pm$ 10.48	45.67 $\pm$ 9.22	10.06	0.00	50.25 $\pm$ 10.36	35.76 $\pm$ 9.82	8.62	0.00	72.36 $\pm$ 13.49	54.95 $\pm$ 12.51	8.04	0.00
对照组	62.46 $\pm$ 10.52	53.85 $\pm$ 9.36	5.20	0.00	50.63 $\pm$ 10.42	42.38 $\pm$ 10.06	4.83	0.00	72.61 $\pm$ 13.54	63.47 $\pm$ 12.60	4.20	0.00
t 值	0.11	3.74			0.16	2.83			0.08	2.88		
P 值	0.91	0.00			0.88	0.01			0.94	0.01		

取物有降压和调节心血管循环的作用^[9]。

本研究结果显示,治疗4个月后,试验组患者肺功能指标、PASP、6MWT和血气指标均显著改善,评估PAH疗效的独立观察指标6MWT明显延长,证实银杏叶提取物治疗COPD合并PAH患者的疗效显著,不仅能显著改善肺通气功能、降低PASP,而且能提高 SpO_2 和 PaO_2 ,且不增加 CO_2 潴留。COPD患者由于长期肺通气受限,肺顺应性下降,导致PASP升高,银杏叶提取物中的银杏黄酮能促进机体血液循环,抑制血小板活化因子的释放,从而抑制血小板聚集,改善患者肺部供血供氧,提高肺顺应性,从而改善患者肺通气,最终降低PASP^[10]。肺脏是人体主要的呼吸器官,银杏叶提取物中的银杏内酯和白果内酯对患者缺血缺氧组织尤其是肺部可起到保护作用,进一步改善微循环^[11]。

ET-1是由内皮细胞释放的具有持久而强烈缩血管和收缩支气管作用的一种21肽,与COPD合并PAH患者全身反应和肺病变有关^[12]。BNP是由心室细胞合成分泌的一种多肽,是评价左心衰竭和PAH的敏感性指标,血浆BNP水平与PASP和心功能衰竭呈正相关^[13]。CK是储存在人体肌肉、心脏等组织死亡线粒体和细胞浆中的一种重要激酶,与三磷酸腺苷(ATP)再生、肌肉收缩、细胞内能量转运均有密切关系,它具有4种形式的同工酶,MB型主要是存在与心肌细胞中,CK和CK-MB在COPD合并PAH患者临床诊断中具有重要意义^[14]。MDA是反映机体脂质过氧化程度和细胞损伤程度的重要指标^[15]。在COPD合并PAH患者慢性缺氧过程中,促使ET-1合成增加,一氧化氮合成下降,不仅降低机体舒张血管能力,还降低抑制ET-1的合成能力,导致肺血管收缩和肺实质破坏,同时患者体内氧自由基显著增加,加重细胞损伤和细胞内皮损伤程度^[16]。本研究结果显示,治疗4个月后,试验组血浆ET-1、BNP、CK、CK-MB、MDA水平下降幅度均明显大于对照组。结合过往研究资料,银杏叶提取物改善COPD合并PAH患者临床症状的作用机制总结为:1)抗脂质过氧化和清除氧自由基作用,黄酮类、银杏内酯和白果内酯均具有清除氧自由基的作用,降低ET-1和MDA水平,从而降低机体因缺氧而产生的自由基氧化应激损伤^[17]。2)对心肌缺血-再灌注损伤具有保护作用,患者由于长期肺功能失调,导致心功能障碍,心肌供血不足,BNP、CK、CK-MB水平升高,而银杏叶提取物可消除再灌注时产生的氧自由基,降低心肌损伤,降低BNP、CK、CK-MB水平^[18]。3)减轻缺氧所致内皮功能损伤,减轻气道和全身炎症,从而改善患者临床症状。试验组患者治疗后肺功能和临床症状显著改善,其生活质量SGRQ临床症状、疾病、活动评分也明显降低,生活质量显著提高。表明银杏叶提取物治疗COPD合并PAH有效。

综上所述,银杏叶提取物具有抗脂质过氧化、清除氧自由基、降低缺氧所致内皮功能损伤和心肌缺血再灌注损伤的保护作用,能明显改善COPD合并PAH患者的肺功能和临床症状,提高治疗效果。

参考文献:

- [1] 王红,陆月明.慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压发病机制及治疗进展[J].临床肺科杂志,2015,20(11):2101-2103.
- [2] 段永建,易群.肺动脉高压病因及治疗研究进展[J].西部医学,2016,28(8):1178-1180.
- [3] 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(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):484-491.
- [4] 徐凌,柴晶晶,蔡柏菁.2009年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会肺动脉高压指南解读(第一部分)[J].国际呼吸杂志,2010,30(8):449-453.
- [5] 何权瀛.六分钟步行测验及其临床应用[J].中华内科杂志,2006,45(11):950-951.
- [6] 周微微,齐妙,袁伟,等.彩色多普勒评价急性高危肺栓塞肺动脉压力增高的临床价值[J].中国实用内科杂志,2014,34(2):191-193.
- [7] 蒋丕萍,周凌.小剂量奥氮平治疗老年COPD稳定期伴焦虑抑郁患者的随机对照研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2017,14(2):145-148.
- [8] 黄茂勋,柳克祥.先天性心脏病伴肺动脉高压围术期药物治疗[J].医学临床研究,2015,32(10):2035-2039.
- [9] 李淑琴,朱嘉宝,武宇洲.银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J].中国新药杂志,2016,25(1):76-81.
- [10] 张鹏飞,廖丽君,邓祯,等.银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(2):426-429.
- [11] 李俊,张凤,李志超,等.银杏酮酯滴丸治疗瘀血型眩晕临床研究[J].四川中医,2016,34(2):211-212.
- [12] 王娜娜,孟自力,陈亮,等.慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压血清标志物研究[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1051-1055.
- [13] 朱晨曦,刘双,杨京华,等.肺动脉高压血浆脑钠肽及尿酸水平与血流动力学变化的相关性研究[J].心肺血管病杂志,2015,34(5):376-379.
- [14] 董建玲,杨静,邓代华,等.多发性肌炎/皮肌炎患者心脏损害的临床分析[J].华西医学,2015,30(9):1613-1617.
- [15] 李先伟,高云星,李曙,等.芝麻素对野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响[J].中国中药杂志,2015,40(7):1355-1361.
- [16] 丁兴,孙莉,王苒.低氧性肺动脉高压发病机制研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(7):1318-1319.
- [17] 杨扬,周斌,赵文杰.银杏叶史话:中药/植物药研究开发的典范[J].中草药,2016,47(15):2579-2591.
- [18] 赵艳荣,张国斌,郇飞虹.银杏黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠的心肌保护作用及其作用机制研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(3):38-42.

(收稿日期:2017-12-28)