

论 著

· 临床研究 ·

归肺理气方加减治疗慢性阻塞性肺疾病 急性加重期痰热壅肺证疗效观察*

徐海燕^{1,2} 张琳琳² 林婕² 贾维^{2**}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海 200082)

摘要:目的 探究归肺理气方加减对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证临床疗效。方法 将60例慢阻肺急性加重期痰热壅肺证患者随机分为对照组和治疗组, 对照组用西医常规治疗, 治疗组在西医常规治疗基础上加用归肺理气方加减治疗。结果 治疗后治疗组总有效率(96.7%)高于对照组(86.7%, $P < 0.05$); 两组治疗后血清炎症指标WBC、CRP及IL-6与治疗前相比均有改善; 且治疗组各项指标优于对照组($P < 0.05$)。结论 归肺理气方加减联合西医常规治疗能有效降低WBC、CRP和IL-6血清炎症指标, 改善肺功能, 缓解慢阻肺急性加重期痰热壅肺证患者的临床症状, 提高疗效。

关键词: 归肺理气方; 慢阻肺; 痰热壅肺证; 血清炎症指标; 肺功能

中图分类号: R563.3 文献标识码: A 文章编号: 2096-1340(2021)04-0105-05

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.04.024

Effect of Guifei Liqi Prescription on The Treatment of Phlegm Heat Type in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

XU Haiyan^{1,2} ZHANG Linlin² LIN Jie² JIA Wei²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Shanghai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Guifei Liqi Decoction on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** 60 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with phlegm heat obstructing lung syndrome were randomly divided into control group and treatment group. The control group was treated with conventional western medicine, while the treatment group was treated with Guifei Liqi Decoction on the basis of conventional western medicine. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (96.7%) was higher than that of the control group (86.7%, $P < 0.05$); After treatment, WBC, CRP and IL 6 were improved in both groups; The indexes of the treatment group were better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guifei Liqi decoction combined with conventional western medicine can effectively reduce WBC, CRP and IL 6 serum inflammatory inde-

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会(201640098); 上海市虹口区卫生和计划生育委员会(HGY-YSZK-2018-14)

** 通讯作者: 贾维, 主任医师。E-mail: jia11wei11@sina.com

xes, improve lung function, relieve the clinical symptoms of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with phlegm heat obstructing lung syndrome, and improve the curative effect.

Key words: Guifei Liqi formula; Chronic obstructive pulmonary disease; Phlegm heat obstructing lung syndrome; Serum inflammatory markers; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是以持续性、不可逆性气流受限为特征的进行性疾病。COPD 是全球患病率和死亡率的主要原因,每年至少造成 290 万人死亡^[1],且不同性别^[2]、地域^[3]人群的患病率都存在显著差异,具有患病率高、住院率高、死亡率高及疾病负担重等特点。急性呼吸道感染是慢阻肺急性加重(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)的主要诱因,在一定程度上加重了我国医疗系统的经济负担。虽然目前临床上 AECOPD 以西医治疗为主,能有效缓解病情,但仍有部分患者因病情反复发作需住院治疗,严重者可能发生呼吸衰竭、肺心病及肺性脑病等并发症,不仅加剧了患者肺功能的恶化,而且给其身心带来了深重的损伤^[4]。相关数据研究表明^[5-6],中西医结合诊治 AECOPD 具有显著优势,临床疗效优于单纯西医治疗,不但能有效改善肺功能和显著降低炎性因子,而且能减轻西医治疗后的副作用与不良反应,提高患者生活质量。源于《汤液本草》和《内外伤辨惑论》的归肺理气方具有清热化痰、降气平喘的作用,本研究对 60 例 COPD 急性加重期痰热壅肺证病例进行临床观察,旨在探讨归肺理气方加减对 COPD 急性加重期痰热壅肺证的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月—2019 年 7 月于我院呼吸科住院的 COPD 急性加重期痰热壅肺证患者 60 例。按照随机数字表分为对照组和治疗组。对照组中 13 例,女 17 例,平均年龄(72.63 ± 1.81)岁。治疗组中 18 例,女 12 例,平均年龄(71.60 ± 1.42)岁。两组病例一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照 2011 版《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准》^[7]咳嗽或喘息气急;

②胸闷,黄痰或白黏痰。次症:①发热或口渴喜冷饮;②大便秘结;③舌红、苔黄或黄腻或脉滑数或数。痰热壅肺证诊断要点:具备主症加,次症中的任意 2 项即可诊断。

1.2.2 西医诊断标准 参照 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议《AECOPD 诊治中国专家共识》(2017 年更新版)^[8]制定:①呼吸困难、长期慢性咳嗽、咳痰等临床症状;②长期吸烟个人史,职业、室内外环境污染暴露史及个体宿主因素敏感性等危险因素;③使用支气管扩张剂后 FEV₁(第一秒用力呼气容积)/FVC(用力肺活量) < 0.70 即存在气流受限,是 COPD 诊断金标准;④短时间内咳、痰、喘等症状明显加重,伴咳脓性痰液量多,可有发热等一系列急性加重期表现;⑤排除其他可能引起慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状的疾病。

1.3 纳入标准 ①符合西医慢阻肺急性加重期的诊断标准;②符合中医痰热壅肺证慢阻肺的诊断标准;③年龄 50~85 岁;④48 小时内未服用其他止咳化痰平喘等药物治疗;⑤患者知情同意。

1.4 排除标准 ①年龄 > 85 ,或 < 50 岁,或正在参加其他临床药物研究;②合并肺心病、肺癌及肺结核等其他肺部疾病等;③妊娠期、哺乳期妇女;④伴严重的精神疾病、神经功能障碍或其他因素不能配合治疗者;⑤伴血液系统疾病、急性左心衰、急性脑出血和急性肾功能衰竭者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医标准化治疗,参照 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 COPD 急性加重期治疗标准制定:①氧疗:予以持续低流量($1 \sim 2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$)吸氧;②抗感染:明显细菌感染者,临床上根据药敏实验结果选择合适的抗生素,在药敏实验结果之前经验性选择抗菌药物;③必要时予以雾化吸入:复方异丙托溴铵溶液(上海勃林格殷格翰药业有限公司,进口药品注册证号:H20150173,

规格 2.5 mL · 瓶⁻¹) 2.5 mL, bid, 雾化吸入; 吸入用布地奈德混悬 (AstraZenca Pty Ltd, 进口药品注册证号: H20140475, 规格 2 mL: 1 mg), 2 mL, bid, 雾化吸入; ④化痰药: 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 盐酸氨溴素注射液 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&CO. KG, H20150468, 2 mL: 15 mg), 静滴, 每次 30 mg, qd。

2.2 治疗组 在对照组基础上额外服用归肺理气方, 方剂组成: 鱼腥草 18 g, 紫苏 6 g, 麻黄 9 g, 黄芩 18 g, 葶苈子 15 g, 苦杏仁、前胡、甘草各 6 g。若痰鸣喘息而不得平卧者, 加桑白皮、射干各 9 g; 咳痰腥味者, 加金荞麦 20 g; 痰多质粘稠、咯痰不畅者, 加百合 12 g; 胸闷痛明显者, 加延胡索 9 g, 香橼 18 g; 大便秘结者, 加枳壳 9 g。我院中药房煎药机煎药, 每天一贴, 分早晚各一次餐后服用, 疗程 14 d。

2.3 观察指标 ①比较 2 组患者临床疗效; ②2 组患者血清炎症指标检测: 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 分别测定两组治疗前后血清中白细胞计数 (White Blood Cells, WBC)、C 反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP) 及白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等实验室指标; ③2 组患者肺部功能检测: 用药前后分别用肺量计法对其进行肺功能检查各 1 次, 记录 2 组患者治疗前后第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 和 FEV1/FVC (forced vital capacity) % 指标变化。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行统计

分析数据。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效判定 中医证候疗效判定标准依据国家药品监督管理局编写的《中药新药临床研究指导原则》^[9] 中的症状分级量化表, 分为临床控制、显效、好转和无效 4 个等级。临床控制主要表现为症状、体征消失或基本消失, 疗效指数 ≥ 90%; 显效为症状、体征明显改善, 60% ≤ 疗效指数 < 90%; 好转为症状、体征均有好转, 30% ≤ 疗效指数 < 60%; 无效为症状、体征无明显改善, 疗效指数 < 30%, 总有效率 = 临床控制 + 显效 + 好转。

3.2 中医证候评分比较 结果见表 1。

表 1 两组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	30	27.87 ± 9.48	10.27 ± 8.32 *
治疗组	30	23.97 ± 9.28	6.67 ± 3.94 **

注: 组内配对 *t* 检验; 与治疗前比较 * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

由表 1 可见, 治疗后两组中医证候评分均改善, 且治疗组改善程度优于对照组。

3.3 两组临床疗效比较 结果见表 2。

由表 2 可见, 治疗组的总有效率 96.7% 明显高于对照组的 86.7% (*P* < 0.05)。

3.4 两组治疗前后外周血液 WBC、CRP 及 IL-6 水平比较 见表 3。

表 2 两组临床疗效比较(<i>n</i>)						
组别	<i>n</i>	临床控制	显效	好转	无效	总有效率 (%)
对照组	30	7	18	1	4	86.7
治疗组	30	4	9	16	1	96.7 *

注: 与对照组比较, * *P* < 0.05

表 3 两组治疗前后外周血液 WBC、CRP、PCT 及 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	WBC (× 10 ⁹ · L ⁻¹)		CRP (mg · L ⁻¹)		IL-6 (pg · mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	8.12 ± 0.61	6.28 ± 0.74 *	43.53 ± 3.58	20.3 ± 1.74 *	18.24 ± 7.84	13.06 ± 5.75 *
治疗组	30	8.57 ± 0.67	4.94 ± 0.46 **	57.13 ± 5.58	10.87 ± 1.82 **	19.40 ± 9.09	12.22 ± 7.16 **

注: 组内配对 *t* 检验; 与治疗前比较 * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

由表 3 可见,经治疗后,治疗组总有效率(96.7%)高于对照组(86.7%, $P<0.05$);两组治疗后血清炎症指标 WBC、CRP 及 IL-6 与治疗前相比均有改善;且治疗组各项指标优于对照组($P<$

0.05),这提示归肺理气方加减能够有效降低 COPD 急性加重期(痰热壅肺证)患者血清炎症指标,抑制炎症反应,改善患者临床症状。

3.5 两组治疗前后肺功能比较 见表 4。

表 4 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV1(L)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	42.85±13.15	56.78±16.54 [*]	44.57±12.15	58.49±11.92 [*]
治疗组	30	39.65±13.61	65.00±12.15 ^{*#}	42.81±12.30	66.87±8.05 ^{*#}

注:组内配对 t 检验;与治疗前比较^{*} $P<0.05$,^{*#} $P<0.01$

由表 4 可见,治疗组治疗后肺功能 FEV1 和 FEV1/FVC% 均明显高于对照组($P<0.05$),推测归肺理气方加减可通过改善 COPD 急性期患者气流受限程度,提高肺通气功能,进而患者患者临床症状。

4 讨论

慢阻肺是临床常见的慢性呼吸系统疾病,尤其是寒冷的春冬季急性加重人数明显增加。慢阻肺发病机制中的炎症反应及气道持续气流受限是其主要病理变化^[10],主要以中性粒细胞浸润为主,同时伴有炎性趋化因子聚集,如 IL-6 可通过延缓中性粒细胞凋亡使炎症持续存在,造成小气道和肺泡组织结构与功能改变^[11]。AECOPD 是 COPD 发生发展中的重要阶段。目前 AECOPD 尚缺乏有效的客观金标准,诊断主要依据患者急性加重的临床表现,未来将可能用生物标志物来预测 AECOPD^[12]。感染是 COPD 急性加重和病情恶化的常见诱因。抗炎治疗是现代医学治疗 AECOPD 的关键,但因个体差异性的特征,其疗效和安全性不佳^[13],因此有学者提出中西医结合治疗,中西医结合治疗在减少患者急性加重的次数和改善预后等方面有显著优势^[14]。

中医古籍中未见“慢阻肺”这一名称,但根据其病因病机和临床表现等归属祖国医学“喘证”“肺胀”等范畴。中医认为本病的病因病机为肺虚卫不固,机体御邪下降,外感六淫之邪与七情内伤等反复乘袭机体,诱使病情反复进行性加重,致使肺脾肾三脏俱虚,甚至多脏腑功能失调。朱丹溪曰:“喘急着,气为火所郁而为,痰在肺胃间……有肺实挟热者。”提出慢阻肺急性加重期多因“痰、热”作祟,这与临床上慢阻肺急性加重期多以痰热

壅肺证为主一致。归肺理气方中,麻黄平喘;鱼腥草、杏仁、前胡清热化痰;黄芩清热燥湿,清泄肺中郁热;紫苏、葶苈子等降气平喘诸药切中 COPD 急性加重期病机特点。全方多采用归肺经药物,配伍严谨,具有清热镇咳祛痰,宣肺降气平喘作用,疗效显著。本研究结果显示,治疗后两组患者中医证候评分与治疗前相比均有改善,且治疗组改善显著高于对照组;同时,治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗组 FEV1 和 FEV1/FVC% 肺功能指标改善程度也高于对照组($P<0.05$)。表明归肺理气方联合西医基础治疗可以明显改善患者临床症状,提高肺通气功能,促进患者康复,疗效显著。

WBC 是临床常用的快捷有效的实验室监测细菌感染的重要指标,但因其易受多种因素影响,特异性和灵敏度偏低,故常联合其他血清学炎症指标共同诊断感染性疾病^[15-16]。CRP 是由炎性淋巴因子刺激肝脏细胞产生的一种急性时相蛋白,因和肺炎链球菌的荚膜 C 多糖发生沉淀反应而得名,可参与炎症组织坏死疾病的急性期,是临床鉴别细菌感染的快速炎症指标,其含量与慢阻肺急性加重期感染程度密切相关,是判断病情严重程度的重要指标之一。IL-6 是由活化的 T 细胞和成纤维细胞生的炎性趋化因子,能刺激 T 细胞增殖、细胞毒性 T 淋巴细胞活化和 B 细胞增殖^[17],同时促进 WBC 向病灶处募集。本研究显示,血清炎症指标 WBC、CRP 和 IL-6 与治疗前相比均有改善,且优于对照组($P<0.05$),证明联合应用归肺理气方和西医治疗可能是通过抑制肺部炎症介质的表达,降低机体非特异性炎症反应,改善临床症状。此外,有研究者发现,患者血清炎症因子与其肺功

能有一定关联^[18]。

综上所述,归肺理气方联合西医基础治疗用于 COPD 急性加重期痰热壅肺证患者,能有效减轻血清炎症指标水平和减少炎症细胞数量,降低肺部感染,改善肺部功能,缓解患者临床症状,有利于提高生活质量。

参考文献

- [1] Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal[J]. BMJ, 2019, 367: 1-15.
- [2] Stolz D, Kostikas K, Loefroth E, et al. Differences in COPD Exacerbation Risk Between Women and Men: Analysis From the UK Clinical Practice Research Datalink Data [J]. Chest, 2019, 156(4): 674-684.
- [3] Wang N, Cong S, Fan J, et al. Geographical Disparity and Associated Factors of COPD Prevalence in China: A Spatial Analysis of National Cross-Sectional Study[J]. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2020, 15: 367-377.
- [4] 刘英超. 苏子降气汤辅助治疗 COPD 急性发作期的临床研究[J]. 继续医学教育, 2020, 34(1): 151-153.
- [5] 纪弦弦, 陈曦, 朱文明. 越婢加半夏汤对老年急性加重期慢性阻塞性肺病的疗效及机制探讨[J]. 当代医学, 2020, 26(7): 137-139.
- [6] 柯学, 彭俊杰, 欧彤. 清热通瘀方对 COPD 急性加重期的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20): 34-35.
- [7] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [8] 蔡柏蔷, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸

杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.

- [9] 林涛. 加味越婢汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能及气道重塑的影响[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(7): 38-40.
- [10] 李锋, 周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 88-92.
- [11] 管频, 李伟. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症与气道重塑研究进展[J]. 海南医学, 2010, 21(17): 114-116.
- [12] 吴林, 尹文. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊疗进展[J]. 中国急救医学, 2019, 39(5): 486-490.
- [13] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 590-615.
- [14] 邓虎, 徐艳玲. 补肾中药复方对慢性阻塞性肺疾病患者疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 915-917.
- [15] 刘建立, 逯世林. PCT、CRP 和 WBC 测定对临床感染性疾病的诊断价值[J]. 临床医药实践, 2015, 24(11): 834-835.
- [16] Colten DB, Berbari MD, Arlen DH, et al. Systemic inflammatory markers and aspiration cell count may not differentiate bacterial from fungal prosthetic infections[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(11): 3291-3294.
- [17] 黄楚燕, 梁宏宇. 自拟加味瓜蒌薤白半夏汤对痰热蕴肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子及凝血功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 181-185.
- [18] 路东明, 宗晓福, 张文娟. 血清炎症因子与慢阻肺急性加重期肺功能的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(11): 2067.

(收稿日期: 2020-11-14 编辑: 方亚利)