

引用:陈炜,张念志,纪利,等.四子温肺汤联合体外膈肌起搏对慢阻肺急性加重期临床研究[J].陕西中医药大学学报, 2023,46(6):96-100.

四子温肺汤联合体外膈肌起搏对 慢阻肺急性加重期临床研究^{*}

陈炜^{**} 张念志 纪利 殷丽 孙松松

(安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 观察四子温肺汤联合体外膈肌起搏对痰湿蕴肺证慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation phase of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者的临床疗效。方法 60 例 AECOPD 患者随机分成治疗组、对照组,每组 30 例。对照组采用常规治疗,治疗组在对照组的基础上加用四子温肺汤联合体外膈肌起搏治疗,观察疗程为 10 d。检测中医证候积分、6 min 步行距离(6MWD)、外周血血清淀粉样蛋白 A(SAA)、趋化因子配体 18(CCL-18)、安全性指标的变化。结果 治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组中医证候积分、6MWD 均较治疗前得到改善($P<0.05$),且治疗组的改善程度优于对照组($P<0.05$);两组 SAA、CCL-18 水平较治疗前均降低($P<0.05$),且治疗组水平低于对照组($P<0.05$)。2 组不良反应发生率,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 四子温肺汤联合体外膈肌起搏可降低痰湿蕴肺型 AECOPD 患者血清中 SAA、CCL-18 的水平,减轻气道炎症;提高患者的运动耐量,提高治疗总有效率。

关键词:慢阻肺急性加重期;四子温肺汤;体外膈肌起搏;临床疗效

中图分类号:R563.3

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)06-0096-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.06.017

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气道慢性炎症性疾病,严重影响着患者的运动耐力及生活质量,发病率和死亡率高,在全球范围内,40 岁以上人群患病率高达 10.1%,给经济社会发展带来沉重负担^[1]。中医将 COPD 纳入“肺胀”范畴,多为本虚标实之候,痰浊是肺胀反复发作、进展的关键病理因素,久病导致肺虚,痰饮羁留于内,后多因外感邪气侵袭,致肺胀反复急性发作。

肺康复(Pulmonary rehabilitation, PR),作为 COPD 患者健康管理方案的重要组成部分,在临床中被证实可从心理—生理减少症状,对于症状明显以至于影响运动的 AECOPD 患者,选择适合患者本人的肺康复计划显得尤为重要^[2-3]。体外膈肌起搏可通过特定的功能性电刺激膈神经改善通气,从而有效的改善慢阻肺患者咳、痰、喘等临床

症状,缓解膈肌的疲劳^[4]。四子温肺汤为首届全国名中医、第四届国医大师韩明向教授从肺喜温而恶寒的特性出发,从温的角度辨治 COPD 的经验方,在长期临床应用中发现,此方对慢阻肺急性加重期痰湿蕴肺证患者有良好的疗效,可以降低慢阻肺患者黏液高分泌和气道炎症、提高生活质量^[5]。本研究考察四子温肺汤联合体外膈肌起搏对中医证型属痰湿蕴肺证的 AECOPD 患者的中医证候积分、6MWD、体内气道炎症反应方面的影响,初步探讨内服中药配合西医康复治疗在 AECOPD 的临床疗效和作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 1 月—2018 年 2 月收治于安徽中医药大学第一附属医院的 60 例 AECOPD(痰湿蕴肺型)患者,随机数字表法分为对照组和治疗组,每组为 30 例。其中,对照组男 25 例,女

^{*} 基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(15zy0164)

^{**} 作者简介:陈炜,主任医师,研究方向:从事中医药防治呼吸病的临床研究工作。E-mail:ahtcmew@163.com

5 例,平均年龄(65.72 ± 8.40)岁;治疗组男 23 例,女 7 例,平均年龄(63.21 ± 7.05)岁。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过(2017AH-08)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《2017 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读》^[6]中的相关标准确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会内科分会肺系专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准》(2011 版)^[7]制定,辨证符合痰湿蕴肺证。诊断:①咳嗽或喘息、气短;②痰多、白黏或呈稀泡沫状;③胃脘痞满;④口黏腻,纳呆或食欲减退;⑤舌苔白腻,脉滑或濡。具备①、②项,加③、④、⑤中的 2 项。

1.3 纳入标准 ①符合慢阻肺的中西医诊断标准;②年龄在 40~85 周岁的患者,不限制性别;③肺功能属于 2~4 级的患者;④签署知情同意书,自愿接受治疗者。

1.4 排除标准 ①咳嗽、咳痰、气喘的患者可能是由其他原因引起,例如肿瘤、真菌、结核等因素;②对本课题所使用的中药过敏者;③合并有严重的心血管、肝、肾、造血系统等原发疾病或精神病患者。

1.5 脱落标准 ①主动要求退出课题组的患者;②自行采取其他治疗方案;③入组后出现突发事件者。

2 方法

2.1 治疗方案 对照组:西医常规治疗,主要包括低流量吸氧,必要时予无创呼吸机机械通气,抗感染、止咳、化痰、解痉、平喘等对症处理。治疗组:在对照组诊疗方案的基础上,加用四子温肺汤联合膈肌起搏治疗。方药组成:黄荆子 10 g,炙百部 15 g,紫菀 10 g,冬花 10 g,五味子 10 g,紫苏子 10 g,白芥子 10 g,炙麻黄 6 g,射干 10 g,细辛 3 g,临证加减,寒邪甚者,加用肉桂、附子先煎;痰多壅盛者,加陈皮、葶苈子布包。本院煎药室提供,一次一袋,早晚 2 次温服。治疗疗程:10 d。膈肌起搏治疗:体外膈肌起搏器(广州雪利昂生物科技有限公司生产)使用方法:①使用酒精清洁操作部位

的皮肤,干燥后方可贴放电极片;②贴片:小电极片:贴于左右两侧胸锁乳突肌外缘下 1/3 的位置,大电极片:贴于左右两侧锁骨中线,平第二肋间的位置。刺激频率:40 Hz,起搏次数:9 次/min,每次治疗 30 min,每日 2 次,10 d 为一疗程。

2.2 指标检测

2.2.1 疗效观察 参照中华医学会 2013 年制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(修订版)^[8]及《中药新药临床研究指导原则》中相关的症状分级量化标准^[9],制作出包括主要症状、体征的“COPD 中医证候疗效评价计分表”,临床症状包括主症和次症,主症:咳嗽、咳痰、气短、喘息,按无、轻、中、重分别记 0、2、4、6 分,次症:腹胀脘痞、口粘腻,纳呆,按无、轻、中、重分别记 0、1、2、3 分。观察两组患者咳嗽、咳痰、气喘的变化,比较组内和组间治疗前后证候积分的变化。

2.2.2 6 min 步行试验(6MWD) 操作过程严格按照《6 min 步行实验指南》进行,比较两组治疗前、治疗 10 d 后的 6MWD,距离越长表示运动能力越好。

2.2.3 血清炎性指标 治疗前后分别对两组患者血清的 SAA、CCL-18 进行检测(试剂盒由武汉塞维尔生物有限公司提供),具体操作遵试剂盒按说明书。

2.2.4 安全性指标 于治疗的前后,检测患者血、尿、粪常规、肝肾功能、心电图等指标,观察治疗期间患者可能出现的相关不良反应,并如实记录。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。本次研究的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组治疗前后指标进行组内比较均采用配对样本 t 检验,两组样本进行组间比较选用秩和检验或者 t 检验,等级资料选用秩和检验,有效率比较选用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗组与对照组证候积分比较 两组治疗前后中医证候积分比较,见表 1。对照组、治疗组治疗前的中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;对照组、治疗组在治疗后中医证候积分较治疗前均降低($P < 0.05$)。经组间比较,治疗组下降更明显,差距具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n		咳嗽	咳痰	气喘	气短	纳呆	腹胀	口粘腻
对照组	30	治疗前	3.33±1.52	3.53±1.63	3.27±1.34	3.80±1.61	1.60±0.97	1.43±0.86	1.60±0.86
		治疗后	2.20±1.77 [#]	2.33±1.90 [#]	2.13±1.74 [#]	2.27±1.95 [#]	1.10±0.92 [#]	0.93±0.83 [#]	1.10±0.76 [#]
治疗组	30	治疗前	3.40±1.50	3.47±1.66	3.33±1.52	3.60±1.61	1.47±0.94	1.47±0.86	1.47±0.90
		治疗后	1.33±1.42 ^{#*}	1.40±1.67 ^{#*}	1.33±1.32 ^{#*}	1.33±1.52 ^{#*}	0.73±0.74 [#]	0.77±0.90 [#]	0.80±0.71 [#]

注:同治疗前相比:[#] $P<0.05$;^{##} $P<0.01$;同对照组相比:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

3.2 6MWD 指标比较 两组治疗前后 6MWD 比较,见表 2。两组患者在治疗前 6MWD 没有统计学的差异($P>0.05$);治疗后 6MWD 均增加($P<0.05$),以治疗组更明显($P<0.05$)。

表 2 治疗前后 6MWD 比较($\bar{x}\pm s$,m)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	30	270.10±35.19	340.83±41.11 [#]
治疗组	30	267.20±37.22	369.63±32.09 ^{#*}

注:同治疗前相比:[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;同对照组相比:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

3.3 治疗前后血清 SAA、CCL-18 的变化 两组治疗前后血清 SAA、CCL-18 比较。治疗前 SAA 两组无差异,治疗后均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组治疗后 SAA 优于对照组($P<0.05$),见表 3。治疗前 CCL-18 两组无差异,治疗后均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组治疗后 CCL-18 优于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组治疗前后血清 SAA 比较($\bar{x}\pm s$,mg·L⁻¹)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	67.08±17.14	8.17±1.96 ^{#*}
对照组	30	65.26±18.21	11.88±2.97 [#]

注:同治疗前相比:[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;同对照组相比:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

表 4 两组治疗前后血清 CCL-18 比较($\bar{x}\pm s$,ng·mL⁻¹)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	122.46±43.86	87.63±18.09 ^{#*}
对照组	30	126.12±50.32	103.79±16.33 [#]

注:同治疗前相比:[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;同对照组相比:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$

3.4 安全性 治疗前后两组患者的血、尿、粪常规及肝肾功能、心电图等检查,经 t 检验,差异无统计学意义。使用本制剂后未见恶心呕吐、过敏等不

良反应。

4 讨论

早在上个世纪中叶,PR 就已成为 COPD 患者的重要管理措施之一,对 COPD 的防治发挥着重要的作用。PR 训练形式多种多样,膈肌起搏电刺激便是肺康复非自主运动锻炼治疗的一种代表性方法。体外膈肌起搏器(EDP)通过改善患者膈肌的血流量而增加潮气量,从而发挥缓解膈肌疲劳、改善肺功能的作用,现已成为 COPD 患者呼吸肌康复锻炼的重要方法^[10]。EDP 可以缓解 CODP 患者的长期缺氧状态,提高 COPD 患者的呼吸肌耐力、肌力,促进排出痰液,提高患者的生活质量^[11]。

COPD 是以气流受限,炎性改变,肺组织破坏为特征的、多因素参与、可以预防和治疗的发展性的肺部疾病,在临床中选择特异性高的生物标记物检测对于病情评估、判断预后,从而制定符合每位患者的个体化治疗方案具有重要意义^[12]。CCL-18 是肺部活化调节趋化因子,其可上调细胞外信号,进而调节激酶-1/2 旁路刺激肺成纤维细胞产生胶原蛋白,在气道重塑中发挥重要作用^[13]。CCL-18 通过募集炎症细胞,促进炎症细胞在呼吸道的迁移、聚集,从而加重呼吸道炎症反应^[14]。研究发现,CCL-18 可以作为 COPD 一种血液标记物,在与临床终点住院率和死亡率之间相关^[15]。本研究表明,AECOPD 患者血清 CCL-18 水平升高,存在炎症反应,两组治疗后较治疗前均降低($P<0.05$),治疗组优于对照组($P<0.05$),表明四子温肺汤内服加早期肺康复在降低 AECOPD 患者外周血 CCL-18 水平,减轻炎症反应更具优势。SAA 是炎症过程的调节剂,在 COPD 患者的炎症反应过程中有着重要意义,SAA 可在人体经历炎症反应刺激后的 8~12 h 内迅速升高,最高可增至正常

值的1000倍左右,对其密切监测有助于评估患者的病情发展^[16]。研究表明,在COPD病程的各期,血清SAA水平均呈现明显的增高,故SAA可以弥补单独应用FEV1%及CAT评分对AECOPD患者病情预后评估的不足,且SAA较CRP对感染的反应更为明显,监测SAA可指导临床医生早期进行抗感染治疗,达到更佳的治疗效果^[17]。AECOPD患者血清中的SAA及C反应蛋白水平可迅速增长,表明炎性物质在COPD急性发作中扮演了重要角色^[18]。在本此研究中,AECOPD患者血清SAA水平升高,治疗后较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组下降更为明显($P<0.05$),表明四子温肺汤内服联合西医肺康复比单纯西医常规治疗更有优势。

COPD根据其临床表现和证候学特点,当属“肺胀”“痰”在肺胀的发生发展中占有重要地位^[19-20]。常因痰浊潴留,再感外邪所发。中医认为肺的升降、脾的运化及肾的蒸腾在人体水液的正常运行中发挥重要作用,若三脏功能失调,则水液停聚为病理产物——“痰”^[21]。“痰”既是病理因素,同时也是病理产物,它贯穿于肺胀病程的任何时期。又因肺喜温恶寒,受寒者十之八九,因此肺系患者常有寒饮内伏及痰湿蕴肺之证,所以病位在上焦者,当治以温肺化痰,降气平喘^[22]。四子温肺汤为首届全国名中医、第四届国医大师韩明向教授从温辨证肺胀的经验方^[23],主要由黄荆子、白芥子、紫菀、炙百部、冬花、五味子、炙麻黄、紫苏子、射干、细辛等药物组成。方中黄荆子、白芥子为君药,此二味药共用可起温肺散寒平喘之功效。苏子又兼通润肠腑,可助肺宣发肃降。紫菀配冬花则润肺消痰平咳,合苏子达降气平喘之用。麻黄入肺经,于方中诸药配伍体现降中寓宣之意。百部可防麻黄苦燥之弊,使方苦中有润,又佐五味子敛降肺气、以防宣发太过。细辛与诸药配伍应用,可奏温肺化痰、降肺平喘之功。前期研究表明,四子温肺汤可通过调控NE、EGFR、IL-17A、HIF-1 α 、TGF- β 1缓解COPD患者的黏液高分泌,减轻气道炎症^[24-26]。

本研究表明四子温肺汤内服联合体外膈肌起

搏治疗,可以有效缓解AECOPD患者的临床症状、体征,促进痰液的排出,增加6MWD,改善运动耐力,降低外周血清SAA、CCL-18的水平,改善气道炎症。早期肺康复,采用综合治疗方案可有效提高慢阻肺急性加重期的临床疗效,具有实用和推广价值。

参考文献

- [1] JARHYAN P, HUTCHINSON A, KHAW D, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Bull World Health Organ, 2022, 100(3): 216-230.
- [2] Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2015, 192(11): 1373.
- [3] 王永, 刘亚玲, 刘大风, 等. 参杞归陈汤联合肺康复治疗对稳定期慢阻肺患者预后及生活质量影响的研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(10): 1378-1380.
- [4] 邢晓莉, 黄少祥. 无创呼吸机联合体外膈肌起搏器对COPD稳定期合并慢性呼吸衰竭患者的疗效观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2276-2278.
- [5] 陈炜, 张念志, 韩明向. 四子温肺汤对慢阻肺急性加重期患者IL-17A、HIF-1 α 表达影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1602-1604.
- [6] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017 GOLD报告)解读[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 6-17.
- [7] 中华中医药学会肺系专业委员会. 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] 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): 255-264.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [10] 段文滔, 朱黎明, 戴爱国, 等. COPD肺康复运动处方的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(16): 1253-1257.
- [11] 游秋烟, 黄玉兰, 李越. 体外膈肌起搏器在稳定期慢性

- 阻塞性肺疾病中的应用结果[J].临床合理用药杂志, 2018,3(11):120-122.
- [12] 魏睿, 由丽娜, 夏杰, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期不同中医证型患者炎症水平及肺功能指标相关性研究[J]. 国际中医中药杂志, 2020,42(5):421-426.
- [13] Kim HO, Cho SI, Chung BY, et al. Expression of CCLI and CCL18 in atopic dermatitis and psoriasis. [J]. Clin Exp Dermatol, 2012,37:521-526.
- [14] 吴慧静. CCL-18 在慢性阻塞性肺疾病中的表达. [J]. 中国现代药物应用, 2016.6(10):33-35.
- [15] 孙印, 何士杰. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中 CCL18、CC16、IL-8 的表达及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2017,30(22):3302-3304.
- [16] 崔德健. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血浆生物标志物变化[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010.33(4):295-297.
- [17] 莫佳妮, 徐双明, 等. 血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床意义. [J]. 中国现代医药杂志, 2016,20(1):48-51.
- [18] 杨瑞青, 刘斌, 郑法德, 等. COPD 患者血清淀粉样蛋白 A 水平变化及意义[J]. 安徽医学, 2010,31(4):316-318.
- [19] 刘素香, 王婷霄, 陈如月, 等. 化痰理气口服液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2021,44(3):102-105.
- [20] 刘新平, 王展儒. 理肺化痰通脉方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 陕西中医, 2020,41(4):484-486.
- [21] 于凌军, 陈宪海. 浅述慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医病因病机研究[J]. 陕西中医学院学报, 2013,36(3):117-118.
- [22] 陈炜, 张念志, 韩辉. 韩明向运用温法治疗慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 安徽中医药大学学报, 2015,34(3):42-43.
- [23] 陈炜, 张念志, 韩辉. 韩明向教授从温辨治慢性气道炎症性疾病经验[J]. 中国中医急症, 2015,24(3):439-441.
- [24] 陈炜, 张念志, 韩明向. 温肺化痰方对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者外周血中性粒细胞弹性蛋白酶、表皮生长因子受体表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2016,35(2):24-26.
- [25] 纪利. 四子温肺汤联合体外膈肌起搏对 AECOPD(痰湿蕴肺证)的临床观察及对外周血 SAA、CCL-18、TGF- β 1 的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018:22-44.
- [26] 朱福生. 四子温肺汤治疗 AECOPD(痰湿蕴肺证)患者的临床观察及对血清 HMGB1、CC16、hs-CRP、IgG 的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020:17-30.

(修回日期:2023-09-22 编辑:杨芳艳)