

黄芪汤化裁联合常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期气虚血瘀证 40 例临床研究

张启发¹ 范丽霞² 刘寨东³

(1.邹平市中医院重症医学科,山东邹平 256200; 2.邹平市中医院肺病科,山东邹平 256200;

3.山东中医药大学附属医院肿瘤科,山东济南 250000)

摘要 目的:观察黄芪汤化裁对慢性阻塞性肺疾病急性加重期气虚血瘀证患者的临床疗效以及对血清降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)的影响。方法:将80例慢性阻塞性肺疾病急性加重期气虚血瘀证患者随机分为治疗组与对照组,每组40例。对照组予常规治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂黄芪汤化裁。治疗10d后,比较2组患者临床疗效以及治疗前后慢性阻塞性肺疾病评分(CAT)、呼吸困难指数(mMRC)、血常规指标(白细胞、中性粒细胞百分比)和血清PCT和CRP水平改善状况。结果:治疗组总有效率为92.5%,明显高于对照组的72.5% ($P<0.05$)。2组治疗后CAT评分、mMRC评分、白细胞计数、中性粒细胞计数、血清PCT和CRP水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$),治疗组治疗后上述评分及指标均明显低于对照组 ($P<0.05$)。结论:黄芪汤化裁能够抑制慢性阻塞性肺疾病急性加重期气虚血瘀证患者血清PCT和CRP表达,改善机体炎症反应,有助于缓解患者临床症状。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;气虚血瘀;黄芪汤;降钙素原;C反应蛋白;中西医结合疗法

中图分类号 R563.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 07-0027-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种气流受限呈不完全可逆的,可预防和治疗的慢性呼吸系统疾病,临床多以慢性咳嗽为首发症状,以阻塞性通气功能障碍为主要特征,可同时伴有咯痰及逐渐加重的气短、胸闷等症状^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是指COPD主要临床症状在短时间内急剧加重,患者肺功能呈不可逆性快速恶化的时期,易并发多种心肺并发症,是导致COPD患者住院和死亡的首要原因^[2]。目前,西医对AECOPD的治疗主要以改善临床症状,延缓肺功能恶化速度,预防或减少并发症为主。AECOPD临床症状与中医学“肺胀”十分相似。中医认为肺胀的主要病因为久病肺虚,关键病机为痰浊和瘀血交阻,在肺胀病机的演变过程中,外感与内伤夹杂,本虚与标实互患,痰浊、气虚、瘀血交阻。黄芪汤出自《金匱翼》,主治肺脓疡,具有泻火解毒、益气托脓之功,能够有效清除体内的痰浊、邪热、痈脓及瘀血。既往有学者采用黄芪汤加减治疗AECOPD气虚血瘀证患者,疗效确切^[3]。本研究继续验证黄芪汤加减对AECOPD气虚血瘀证患者的临床疗效并观察其对患者血清降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 80例均为2017年1月至2018年6月我院收治的AECOPD气虚血瘀证患者,采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组40例。治疗组男25例,女15例;年龄45~75岁,平均年龄(65.27 ± 5.85)岁;COPD病程11~30年,平均病程(17.55 ± 7.42)年;AECOPD平均病程(3.51 ± 0.45)d。对照组男23例,女17例;年龄46~75岁,平均年龄(64.35 ± 5.77)岁;COPD病程11~29年,平均病程(17.59 ± 7.35)年;AECOPD平均病程(3.60 ± 0.48)d。2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 西医诊断参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[4]中的诊断标准、分期标准及严重程度分级的规定。中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]对“肺胀”的诊断标准,辨证为气虚血瘀证。主症:咳嗽,痰多而黏稠、无力咳出,痰色黄、白,胸闷,气短,喘息,口唇和四肢末端颜色发紫,懒言,无力;次症:久咳难愈,畏风,自汗,体倦,乏力,腹胀,大便干结,小便色黄;舌:舌淡,舌上有紫斑,舌下脉络迂曲,舌苔黄腻;脉:脉滑数或沉而细涩。

1.3 纳入标准 符合COPD西医诊断标准及中医诊断、辨证标准;分期为急性加重期;年龄45~75岁。

1.4 排除标准 合并哮喘、支气管扩张、肺结核、肺癌、矽肺、心力衰竭者;合并严重的原发性系统疾病者;意识模糊需采用有创呼吸机治疗者;合并精神类疾病者;临床资料不全者;不能坚持按照临床试验要求完成治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组 低流量吸氧,2L/min;硫酸沙丁胺醇气雾剂[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字J20110040,规格:100 μ g/揅],经口腔吸入治疗,每日1揅;吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚AstraZeneca Pty Ltd,注册证号H20090902,规格:2mL:0.5mg)2mL+爱全乐(法国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG,注册证号H20100682,规格:2mL:异丙托溴铵500 μ g)1mL,放入雾化器中进行吸入治疗,2次/d;注射用盐酸氨溴索(山东罗欣药业股份有限公司,国药准字H20090043,规格30mg),静脉滴注治疗,30mg/次,2次/d;二羟丙茶碱注射液(上海信谊金朱药业有限公司,国药准字H31021569,规格2mL:0.25g),静脉滴注治疗,0.5g/次,1次/d;合并细菌感染者予注射用头孢他啶(哈药集团制药总厂,国药准字H20059414,规格1.0g),静脉滴注治疗,2.0g/次,1次/12h,并联合左氧氟沙星片[第一三共制药(北京)有限公司,国药准字H20040091]每次口服0.5g,1次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,给予黄芪汤化裁方口服,药物组成:黄芪30g,瓜蒌15g,白术、党参、陈皮、当归各12g,桃仁、杏仁、川芎、黄芩各10g^[3]。水煎2次,每次加水以浸泡后高出药面2~3cm为宜,收汁200mL,每日1剂,分早晚2次温服。

2组均以治疗10d为1个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状评分 使用慢性阻塞性肺疾病评分(CAT)对2组患者治疗前后症状表现进行评估,主要包括胸闷、咳嗽、咳痰、睡眠、爬坡或上一层楼梯感觉、离家外出信心程度、精力及家务活动等8个方面内容,满分40分,得分越高,表示症状越严重。

3.1.2 呼吸状况评估 采用英国医学研究学会呼吸困难指数(mMRC)对患者呼吸困难程度进行评估,按照呼吸困难严重程度分别积0~4分,分值越高,表示呼吸困难越严重。

3.1.3 血常规指标 取患者治疗前后空腹外周静脉血,经相应处理后,使用全自动血液生化仪检测白细

胞和中性粒细胞百分比。

3.1.4 血清PCT和CRP检测 取患者治疗前后空腹肘静脉血3mL,在37℃水浴30min,以离心半径15cm,转速3000r/min,离心15min,分离收集上清液,采用酶联免疫法检测PCT水平,采用免疫比浊法检测CRP水平,严格按照操作说明书进行。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定的疗效标准。临床控制:患者咳嗽、咳痰、喘息及肺部啰音等症状基本恢复至急性发病前,其他客观临床指标基本恢复正常;显效:患者咳嗽、咳痰、喘息及肺部啰音等症状得到明显缓解,但尚未恢复至急性发病前水平,其他客观临床指标得到显著缓解;有效:患者咳嗽、咳痰、喘息及肺部啰音等症状得到一定缓解,其他客观指标得到一定改善;无效:患者咳嗽、咳痰、喘息及肺部啰音等症状未得到任何改善,其他客观指标未得到任何缓解,甚至出现加重。

3.3 统计学方法 所有数据使用SPSS 22.0统计软件包进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

表1 治疗组与对照组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	10(25.0)	15(37.5)	12(30.0)	3(7.5)	37(92.5)*
对照组	40	4(10.0)	11(27.5)	14(35.0)	11(27.5)	29(72.5)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后CAT和mMRC评分比较 2组患者治疗前CAT、mMRC评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后CAT和mMRC评分比较($\bar{x} \pm s$) 分				
组别	时间	例数	CAT	mMRC
治疗组	治疗前	40	30.78 $\pm$ 4.15	2.81 $\pm$ 0.39
	治疗后	40	11.83 $\pm$ 2.26**	0.52 $\pm$ 0.06**
对照组	治疗前	40	31.02 $\pm$ 4.08	2.76 $\pm$ 0.37
	治疗后	40	23.26 $\pm$ 3.44#	0.88 $\pm$ 0.09#

注:与本组治疗前比较,# $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后血常规和血清PCT、CRP水平比较 2组患者治疗前白细胞计数、中性粒细胞计数和血清PCT、CRP水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后组内及组间比较见表3。

4 讨论

AECOPD是COPD的急性起病过程,临床症状出

现急剧加重,变化程度远远超出日常变异,需调整药物治疗方案^[7]。据统计,COPD患者每年会出现0.5~3.5次急性加重,对患者的肺功能和生活质量均造成严重的影响,是引起COPD患者不良预后的重要原因^[8]。COPD的发病

机制目前尚未明确,研究发现大部分COPD患者的气道内存在细菌慢性定植,80%的COPD为感染所致^[9]。长期慢性非特异性炎症会造成气道壁反复出现损伤和修复,造成平滑肌细胞增殖和瘢痕组织形成,气道管壁逐渐增厚,最终导致管腔狭窄或闭塞,气流阻力大大增加,诱发COPD病情反复加重。目前,西医治疗AECOPD以抗菌药物为主,但由抗生素引起的二重感染和细菌耐药性严重影响了患者的预后效果。

COPD可归属中医学“肺胀”“喘病”等范畴,病因主要为肺脏长期遭受外邪侵袭,宣肃功能失常,致使肺气受损。其中肺气亏虚是导致COPD发病的内在因素,也是先决条件。肺主气,司呼吸,通调水道。若肺气亏虚,则会直接影响气体正常交换,导致清气、浊气等各种气体滞于体内,肺逐渐胀满。肺虚日久会累及脾脏功能,导致脾失健运,水谷无法转化为精微,水湿内停,积聚成痰,深伏于肺。此时,痰既是COPD疾病的病理产物,同时又成为新的致病因素。此外,肺脏亦为多血多气之脏器,若肺气亏虚日久,则会导致血行无力,形成气虚血瘀之证。因此,痰浊阻肺和气虚血瘀是导致COPD的重要病理基础。中医脏腑表里学说认为,肺与大肠相表里,故治疗本病应兼顾补气润肠,以清除肠内积滞,使清气上升,浊气下降,气行血畅。综合以上分析,笔者参考文献^[3]方法,临床采用黄芪汤加减以补肺健脾、活血补气、化痰祛瘀、润肠通便。方中黄芪补肺益卫、补中益气,用于肺脾两虚证;白术健脾益气;党参健脾益肺、补气生津;瓜蒌润肺化痰、清热散结、润肠通便;当归活血补血、调经润肠;川芎活血祛瘀、行气止痛;杏仁润肺止咳、润肠通便;桃仁活血祛瘀、平喘止咳、润肠通便;黄芩泻火解毒、清热燥湿;陈皮健脾调中、燥湿化痰。现代药理学研究表明,黄芪具有扩张肺血管,促进肺换气,改善肺通气功能,增强机体免疫力等作用,此外,黄芪对肺炎双球菌、溶血性链球菌、痢疾杆菌等多种细菌具有广泛抑菌作用^[10];党参具有增强机体免疫力,提高机体抗应激能力以及调节胃肠运动功能的作用^[11];瓜蒌子能有效抑制肺炎球菌、金黄色葡萄球菌等多种细菌,其分离得到的氨基酸成分具有较强的祛痰作用^[12];川芎中的苯酞类化

表3 治疗组与对照组治疗前后血常规和血清PCT、CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	白细胞计数($10^9/L$)	中性粒细胞计数(%)	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	40	10.06 $\pm$ 1.15	92.12 $\pm$ 9.23	6.55 $\pm$ 0.69	39.72 $\pm$ 6.13
	治疗后	40	7.12 $\pm$ 0.82 [#]	60.59 $\pm$ 7.76 [#]	0.12 $\pm$ 0.03 [#]	8.93 $\pm$ 0.96 [#]
对照组	治疗前	40	10.11 $\pm$ 1.21	93.95 $\pm$ 9.16	6.64 $\pm$ 0.72	40.06 $\pm$ 6.30
	治疗后	40	9.32 $\pm$ 1.02 [#]	75.39 $\pm$ 7.39 [#]	0.33 $\pm$ 0.06 [#]	26.39 $\pm$ 3.77 [#]

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

合物具有扩张血管、抑制血小板聚集、抑制血栓形成、平喘等作用^[13];苦杏仁苷能止咳平喘,抗炎,免疫调节等^[14];桃仁具有止咳,促进痰液咳出,抗凝血,促活血化瘀,抗炎,增强机体免疫力,润滑肠道等作用^[15];陈皮能扩张支气管、平喘、祛痰。

如前所述,细菌感染是AECOPD的重要病理基础,血清降钙素原和C反应蛋白是临床鉴别细菌感染性疾病的特异性和敏感性指标,对指导临床合理应用抗菌药物具有重要的价值。血清PCT是降钙素的前体分子,主要由氨基酸蛋白质构成,其在健康人体中的表达水平极低,但当机体感染细菌1~2h后会出现显著升高,于细菌感染24h内水平值达到高峰,是临床鉴别严重细菌感染的重要标志物之一。CRP是一种在炎症或感染刺激下由肝脏合成的急性时相蛋白,当机体遭受细菌感染后6~12h内,血清CRP水平值会高出正常值的10~100倍,因而是一种非常敏感的鉴别细菌感染的标志物。本研究结果表明,治疗组患者治疗后血清PCT和CRP水平均显著低于对照组($P<0.05$),提示黄芪汤化裁方能够有效抑制AECOPD患者血清PCT和CRP表达,有助于缓解患者气道高反应性,改善患者机体炎性反应。

综上,黄芪汤化裁方能够改善机体炎症反应,缓解患者临床症状。下一步拟采用大样本多中心研究,延长观察时间,增加随访,并探索黄芪汤化裁方治疗AECOPD的作用机制。

参考文献

- [1] 刘佳玉,石克华.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J].河北中医,2018,40(1):146.
- [2] 赵书刚.清金祛痰活血方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰瘀阻肺型临床观察[J].河北中医,2016,38(11):1645.
- [3] 郭燕蓉,张伟.益气活血法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期兼气虚血瘀证30例[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(18):11.
- [4] 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.
- [5] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:124.

“抗纤软肝汤”对肝性脑病患者临床疗效及肠黏膜屏障功能的影响

王德力 舒生虎

(安徽省中医院亳州分院, 安徽亳州 236800)

摘要 目的:观察在常规西医治疗的基础上加用抗纤软肝汤对肝性脑病患者的临床疗效及肠黏膜屏障功能的影响。方法:70例肝性脑病患者,采用随机数字表法分为治疗组与对照组。2组均予西医常规治疗,治疗组同时予抗纤软肝汤,均治疗14d。比较2组患者治疗前后数字连接试验(NCT)和数字符号试验(DST)评分、肝功能、止血功能及血氨水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法检测血浆紧密连接蛋白(occludin)、封闭蛋白1(claudin-1)、水通道蛋白3(AQP3)、水通道蛋白4(AQP4)和内毒素水平,采用高效液相色谱法测定尿乳果糖/甘露醇(Lactulose/Mannitol, L/M)排泄率比,以此评价肠黏膜通透性。结果:治疗组总有效率为91.43%,明显高于对照组的77.14% ($P<0.05$)。2组患者治疗后NCT评分、DST评分、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、血氨、内毒素、L/M排泄率均较治疗前明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),白蛋白(ALB)较治疗前明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组改善程度明显优于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后2组患者occludin、claudin-1、AQP3、AQP4水平明显高于治疗前 ($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组明显高于对照组 ($P<0.01$)。结论:抗纤软肝汤联合西医常规治疗肝性脑病患者效果更为显著,可能与增加水通道蛋白表达、保护肠黏膜屏障、降低肠黏膜通透性、减少血氨生成及改善肠源性内毒素血症有关。

关键词 抗纤软肝汤;肝性脑病;肠黏膜屏障;神经心理学评分;血氨;内毒素;水通道蛋白;中西医结合疗法

中图分类号 R747.905 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)07-0030-04

基金项目 安徽省中医发展专项资金特色中药制剂项目(2014ZYJ09)

肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)是许多终末期肝病发生发展的必然过程。在肝性脑病的发病机理中,高氨血症起着关键作用。最近研究表明,氨参与许多信号转导通路,导致星形胶质细

胞功能的持续损害^[1]。因此,临床上如何科学有效地减少氨的产生是值得密切关注的课题。血氨主要通过肠道吸收,终末期肝病时肠黏膜屏障功能障碍,导致肠源性内毒素血症,增加血氨水平^[2]。紧密

- [6] 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,2002:61.
- [7] 许庆.慢阻肺I号方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热壅肺证)的疗效观察[J].中国中医急症,2015,24(9):1619.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J].国际呼吸杂志,2014,34(1):1.
- [9] 兰岚,高占成.慢性阻塞性肺疾病急性加重的发病机制[J].国际呼吸杂志,2007,27(3):203.
- [10] 孙政华,邵晶,郭玫.黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].中医临床研究,2015,7(25):22.
- [11] 樊长征,洪巧瑜.党参对人体各系统作用的现代药理研究进展[J].中国医药导报,2016,13(10):39.

- [12] 万丽娟,卢金清,许俊洁,等.瓜蒌子化学成分和药理作用的研究进展[J].中国药房,2015,26(31):4440.
- [13] 韩炜.川芎的化学成分与药理作用研究进展[J].中国现代中药,2017,19(9):1341.
- [14] 李露,戴婷,李小龙,等.苦杏仁苷药理作用的研究进展[J].吉林医药学院学报,2016,37(1):63.

第一作者:张启发(1975—),男,本科学历,主治医师,从事急危重症的中西医诊疗研究。
pj2009@yeeh.net

收稿日期:2019-01-25

编辑:吴宁