

加味凉膈散联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 60 例临床研究

连乐燊 蒋紫云 黄佳城 叶小汉 朱碧媛 朱晓珏 王应康

(广州中医药大学附属东莞市中医院, 广东东莞 523000)

摘要 目的:观察在常规西药治疗基础上加用加味凉膈散对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者临床疗效和腹腔内压、炎症反应、免疫功能的影响。方法:124例痰热郁肺型AECOPD患者,根据随机数字表法分为治疗组与对照组,每组完成60例。对照组予常规西药治疗,治疗组在对照组基础上加用加味凉膈散汤剂口服,2组疗程均为7d。比较2组患者中医证候疗效,以及治疗前后腹胀证候评分、便秘证候评分、腹腔内压和外周血白细胞(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素4(IL-4)、白介素8(IL-8)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)含量变化。结果:治疗组总有效率为96.67%,明显高于对照组的86.67% ($P<0.05$)。治疗组治疗后腹胀证候评分、便秘证候评分、腹腔内压均较治疗前明显下降 ($P<0.01$),且显著低于对照组治疗后 ($P<0.01$)。2组患者治疗后外周血WBC、CRP、PCT、IL-4、IL-8均较治疗前显著下降 ($P<0.01$),治疗组上述指标均显著低于对照组 ($P<0.01$);2组患者治疗后外周血IgA、IgM、IgG均较治疗前明显上升 ($P<0.01$),治疗组上述指标均显著高于对照组 ($P<0.01$)。结论:在常规西医疗法基础上加用加味凉膈散能改善痰热郁肺型AECOPD患者的临床症状,其作用与降低腹腔内压、改善患者的炎症反应及免疫功能有关。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;痰热郁肺;凉膈散;中西医结合疗法;腹腔内压;炎症指标;免疫功能指标

中图分类号 R563.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)06-0028-04

基金项目 东莞市社会科技发展一般项目(2018507150021335);广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2018]5号)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性炎症疾病,常因呼吸道感染诱发并反复急性加重^[1]。有研究显示慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者存在明显的炎症反应和免疫功能紊乱^[2-3]。本病属于中医“肺胀”范畴,临床常见痰热郁肺、腑气不通的表现。凉膈散出自《太平惠民和剂局方》,具有清上泄下之功效,但原方化痰平喘效力不足。笔者根据临床经验在原方基础上加浙贝母、苦杏仁、瓜蒌仁、前胡以加强清热化痰平喘之力,苦杏仁、瓜蒌仁还可润肠通便,整方具有清热化痰、宣肺通腑的功效,与AECOPD常见病机相应。临床实践发现,加味凉膈散对AECOPD有良好的疗效。本研究观察了在常规西药治疗基础上加用加味凉膈散对AECOPD患者临床疗效和腹腔内压、炎症反应、免疫功能的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集东莞市中医院总院和分院呼吸科2018年3月至2019年4月收治的124例痰热郁肺型AECOPD患者,根据随机数字表法分为治疗

组与对照组,每组62例,治疗过程中2组各脱落2例,各完成60例。治疗组男43例,女17例;平均年龄(63.5 ± 8.4)岁;平均病程(10.5 ± 4.2)年;轻度8例,中度15例,重度23例,极重度14例。对照组男45例,女15例;平均年龄(62.5 ± 7.9)岁;平均病程(11.2 ± 4.8)年;轻度6例,中度17例,重度24例,极重度13例。2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。纳入患者签署知情同意书,本研究方案经东莞市中医院伦理委员会批准并跟踪全过程。

1.2 诊断标准 AECOPD诊断及病情分级参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[1],COPD根据病史、危险因素、体征及肺功能检查确定诊断,急性加重是指患者出现超越日常状况的持续恶化,并需改变基础COPD的常规用药。根据肺功能指标把病情程度分为轻、中、重、极重度。痰热郁肺证辨证标准参照《中医内科学》^{[4]102}:咳嗽,喘息气粗,胸满,烦躁,目胀睛突,痰黄或白,黏稠难咯,或伴身热,微恶寒,有汗不多,口渴欲饮,溲赤,便干,舌边尖

红,苔黄或黄腻,脉数或滑数。

1.3 纳入标准 符合AECOPD(痰热郁肺型)诊断标准;同意接受治疗并签署知情同意书;年龄40~80岁;病情程度包括轻、中、重、极重度患者。

1.4 排除标准 需要气管插管、机械通气者;严重肝肾功能衰竭者;合并腹泻患者;中医证型合并脾胃虚弱者^{[4][11]}。

2 治疗方法

2.1 对照组 按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[1]常规处理。根据药敏结果及病史特征(有无铜绿假单胞菌感染风险等)选择抗生素;复方异丙托溴铵溶液(勃林格翰公司生产,国药准字H20046117)0.5 mg,氧驱雾化,3次/d;布地奈德溶液(阿斯利康公司生产,国药准字H20140475)1 mg,氧驱雾化,2次/d;盐酸氨溴索注射液(勃林格翰公司生产,国药准字H20030360)30 mg,静脉推注,2次/d;其他对症支持治疗。疗程7 d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,予加味凉膈散汤剂口服,药物组成:川大黄10 g,甘草6 g,山栀子10 g,薄荷叶6 g(后下),黄芩10 g,连翘15 g,竹叶10 g,浙贝母10 g,苦杏仁10 g,瓜蒌仁10 g,前胡10 g,玄明粉8 g(另包,冲服)。由我院中药房煎制,每日1剂,分早晚2次饭后温服,每次200 mL,疗程7 d。

3 疗效观察

3.1 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]慢性支气管炎疗效判定标准中的证候积分表,将AECOPD主要证候咳嗽、咯痰、气喘、肢肿等按照无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。临床控制:临床症状、体征消失或者基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征无明显好转,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

3.2 观察指标

3.2.1 腹胀证候评分、便秘证候

评分、腹腔内压 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》关于痞满^{[5]88}、便秘^{[5]31}一章的疾病疗效判定标准量化腹胀及便秘症状,按无、轻、中、重、极重分别计0、1、2、3、4分。使用间接测量法测量腹腔内压。患者空腹,排净尿液,平卧,两手平放体侧,两腿伸直,量尺以肚脐为起止点,切面与躯干长轴垂

直,统一于呼气末读数,测量腹围,根据公式“腹围=70.4+0.986×腹腔内压”计算腹腔内压^[6]。分别于治疗前后对患者腹胀、便秘证候进行评分,并记录腹腔内压。

3.2.2 炎症指标和免疫功能指标 治疗前后检测患者外周血白细胞总数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-4(IL-4)、白介素-8(IL-8)。CRP采用免疫比浊法,PCT采用胶乳增强免疫比浊法,由总院检验科完成。IL-4、IL-8采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,使用赫澎(上海)生物科技有限公司试剂盒,由总院检验科按照试剂盒说明书操作完成。免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)采用单项免疫扩散法,由总院检验科完成。

3.3 统计学方法 所有数据使用SPSS 16.0软件进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用成组设计 t 检验;计数资料用 n 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者中医证候疗效比较 结果见表1。

表1 治疗组与对照组中医证候疗效比较 单位:例

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	60	53	3	2	2	96.67 [#]
对照组	60	45	4	3	8	86.67

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后腹胀证候评分、便秘证候评分、腹腔内压比较 结果见表2。治疗后2组患者腹胀、便秘证候评分均明显低于治疗前($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组治疗后明显低于同期对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组腹腔内压明显低于治疗前和对照组治疗后($P < 0.01$)。

表2 治疗组与对照组治疗前后腹胀证候评分、便秘证候评分、腹腔内压比较

组别	例数	时间	腹胀证候评分/分	便秘证候评分/分	腹腔内压/cmH ₂ O
治疗组	60	治疗前	2.14±0.67	2.84±0.78	16.82±6.08
		治疗后	0.75±0.27 ^{###}	0.98±0.34 ^{###}	7.32±2.21 ^{###}
对照组	60	治疗前	2.21±0.82	2.98±0.68	16.34±5.71
		治疗后	1.87±0.44 [*]	2.67±0.74 [*]	14.59±5.64

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^{###} $P < 0.01$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后炎症指标比较 结果见表3。2组患者治疗前外周血WBC、CRP、PCT、IL-4、IL-8含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且治疗组治疗后显著性低于同期对照组($P < 0.01$)。

3.4.4 2组患者治疗前后免疫功能指标比较 结果见表4。2组患者治疗前外周血IgA、IgG、IgM含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均明显高于治疗前($P<0.01$),且治疗组治疗后显著高于同期对照组($P<0.01$)。

4 讨论

有研究报道,68.71%的AECOPD患者合并有便秘、腹胀等消化道症状^[7]。便秘、腹胀会增加腹腔内压,进一步影响膈肌活动及胸肺顺应性。采取润肠通便等降低腹腔内压的措施,可以显著改善COPD患者的呼吸力学指标^[8]。本研究结果表明,治疗组便秘、腹胀症状评分及腹腔内压均明显低于对照组,因而更能改善患者的呼吸困难等症状。COPD本身就是一种以慢性气道炎症为主的全身炎症疾病,急性加重多为呼吸道感染诱发,主要病原体是细菌^[9]。CRP是机体感染时刺激肝细胞合成的急性时相蛋白,能激活补体从而活化吞噬细胞,起到清除病原体的作用,是反映炎症的敏感指标^[9];PCT多于细菌感染刺激后由甲状腺、胰腺组织的C细胞等分泌,随感染的进展情况而改变,能反映感染的严重程度^[9];WBC、CRP、PCT能反映COPD患者的感染程度,在AECOPD患者中明显升高^[9]。联合监测上述指标对判断COPD急性加重期患者是否存在细菌感染及评估感染程度具有重要意义^[9]。本研究结果表明,治疗组治疗后WBC、CRP、PCT明显低于对照组,提示加味凉膈散更能改善AECOPD患者的感染。COPD的慢性气道炎症是各种炎症因子相互作用形成的炎症反应,炎症因子在COPD的发病机制中起着趋化淋巴细胞、活化巨噬细胞、促进其他炎症因子释放的作用,急性加重时炎症反应进一步加重,IL-4、IL-8都是参与COPD炎症反应的主要炎症因子^[2]。COPD同时也存在免疫功能紊乱,包括细胞免疫及体液免疫,不同病期的COPD患者免疫球蛋白均低于正常人,急性加重期更为明显^[3]。血清IgA、IgG、IgM能反映AECOPD患者的体液免疫功能,而且跟病情程度有相关性^[3]。本研究结果表明,治疗组治疗后IL-4、IL-8明显下降,免疫球蛋白明显上升,且优于对照组,说明加味凉膈散能改善AECOPD患者的炎症反应和免疫功能。

根据证候研究,“痰热郁肺”是AECOPD最常见的证型(64.29%)^[10]。本病病位虽以肺为主,但也涉及大肠,体现了“肺与大肠相表里”的理论。急性加重时

表3 治疗组与对照组治疗前后外周血WBC、CRP、PCT、IL-4、IL-8含量比较

组别	例数	时间	WBC/($10^9/L$)	CRP/(mg/L)	PCT/(pg/mL)	IL-4/(pg/mL)	IL-8/(pg/mL)
治疗组	60	治疗前	10.59±3.44	105.6±20.3	2.44±1.03	83.43±21.45	72.54±16.55
		治疗后	6.47±1.59 ^{###}	20.4±4.51 ^{###}	0.09±0.03 ^{###}	23.54±9.21 ^{###}	15.72±9.40 ^{###}
对照组	60	治疗前	10.26±3.35	107.5±21.2	2.56±1.24	84.25±19.8	71.97±17.14
		治疗后	8.14±1.79 ^{**}	31.5±3.88 ^{**}	0.54±0.12 ^{**}	41.57±12.23 ^{**}	37.21±10.71 ^{**}

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,### $P<0.01$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后外周血IgA、IgG、IgM含量比较 单位:g/L

组别	例数	时间	IgA	IgM	IgG
治疗组	60	治疗前	0.69±0.17	0.45±0.11	5.98±1.12
		治疗后	3.36±0.69 ^{###}	2.09±0.49 ^{###}	15.71±4.92 ^{###}
对照组	60	治疗前	0.63±0.18	0.46±0.12	6.04±1.37
		治疗后	1.54±0.73 ^{**}	1.67±0.37 ^{**}	10.65±4.31 ^{**}

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,### $P<0.01$ 。

痰热郁肺,肺失宣降,热邪灼伤肠液,容易造成腑气不通、肠液耗伤,临床会出现腹胀、便秘等消化道症状,因此宜采用泻肺通腑的治法。加味凉膈散具有清热化痰、宣肺通腑的功效,与AECOPD患者痰热郁肺、腑气不通的病机相合,因此本研究治疗组中医证候疗效更为显著。现代研究表明,凉膈散中的主要中药大黄、黄芩、连翘等及整方具有抗细菌感染及调节炎症因子的作用^[11-14];大黄^[15]、黄芩^[16]、连翘、栀子、竹叶、杏仁的活性成分具有调节免疫功能包括体液免疫的作用。

综上,加味凉膈散可显著改善痰热郁肺型AECOPD患者的症状,降低腹腔内压,改善患者的感染、炎症反应及免疫功能,疗效显著,值得临床应用及进一步深入研究。下一步可探索凉膈散治疗本病其他可能的作用机制,如对氧化应激、细胞免疫功能以及炎症因子调控通路的影响,以便为临床应用提供更为可靠的依据。

参考文献

- [1] 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].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):67.
- [2] 肖艳君,金保红.慢性阻塞性肺疾病中IL-4、IL-8表达的临床意义[J].宁夏医学杂志,2013,35(2):164.
- [3] 陈昌枝,邵有和,覃家盟,等.慢性阻塞性肺疾病患者免疫球蛋白的表达及与肺功能的关系[J].临床肺科杂志,2015,20(8):1404.
- [4] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002.
- [5] 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.
- [6] 张静,李雪洁.腹围与膀胱压的相关性研究与护理应用[J].中国实用护理杂志(下旬版),2009,25(11):65.
- [7] 潘慧,文谦,王成伟,等.慢性阻塞性肺疾病急性期便秘症状发生及相关性调查[J].中国中医急症,2014,23(8):1414.

“七叶灵颗粒”联合呼吸功能锻炼对早期肺癌患者术后肺功能及生存质量的影响

——附 50 例临床资料

蔡霄月 侯旭敏 张铭 崔清 郭毅峻 董昀

(上海市胸科医院, 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要 目的:观察七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼对早期肺癌患者术后肺功能及生存质量的影响。方法:100例经胸腔镜(VATS)肺癌根治术后,属气阴两虚证的早期肺癌患者随机分为治疗组和对照组,每组50例。治疗组予七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼,对照组予安慰剂联合呼吸功能锻炼,2组疗程均为8周。观察2组患者术前和术后3个月(即治疗8周后)肺功能指标变化情况;比较2组患者治疗前后生存质量评分、中医证候积分,以及中医证候疗效。结果:术后3个月2组患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)和一氧化碳弥散量(DLCO)均较术前显著下降($P<0.01$),对照组FEV1/FVC值较术前显著下降($P<0.05$),治疗组FEV1/FVC值与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),FVC明显高于同期对照组($P<0.05$)。在生存质量评价方面,治疗组患者生理状况、功能状况、肺癌相关症状及总分均明显高于对照组($P<0.01$)。治疗组治疗后神疲乏力、舌脉、自汗、少气懒言等中医证候积分以及总分均明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:在呼吸功能锻炼基础上加用七叶灵颗粒有助于VATS肺癌根治术后早期肺癌患者肺功能的康复,且能显著改善患者术后的临床症状,提高生存质量。

关键词 肺癌术后;康复;气阴两虚;益气养精;七叶灵颗粒;呼吸锻炼;肺功能;生存质量

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)06-0031-04

基金项目 上海市科委科研项目(16401933400);上海市卫计委中医药科研专项2016—2017年度课题(2016JP004)

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,手术是早期肺癌的首选治疗方式。电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)与传统开胸手

术比较,因其术后并发症发生率低、住院时间短、疼痛控制好等优势在临床早期肺癌手术切除中被广泛应用^[1-2],但手术本身的创伤不可避免地会对患者的心

- [8] 杨学瑾,赵赞.COPD呼吸患者腹腔压力改变对机械通气的影响及护理策略[J].当代护士(下旬刊),2018,25(11):6.
- [9] 叶春幸,林华胜,卓宋明,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原和C反应蛋白检测的临床意义[J].广东医学院学报,2015,33(2):163.
- [10] 王至婉,李建生,王明航,等.基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究[J].中华中医药杂志,2008,23(4):325.
- [11] 王琳,杨阳,张一颖,等.中药抗菌作用文献研究现状[J].世界中西医结合杂志,2017,12(12):1663.
- [12] 向丽,王沛明,胡樱凡,等.大黄黄芩配伍对内毒素血症模型大鼠血清中炎症因子的影响研究[J].中药与临床,2018,9(1):25.
- [13] 陈文,王沛明,张祎,等.基于TLR4通路初探黄芩对内毒素血症大鼠肝肺组织中细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α

以及氧化应激因子MDA、SOD水平的影响[J].中药药理与临床,2016,32(3):87.

- [14] 王兵,邵蕾,徐春雷,等.加味凉膈散对早期脓毒症解毒抗炎攻邪安正作用观察[J].辽宁中医杂志,2009,36(6):941.
- [15] 吴小丽,吴金明,贾国葆,等.大黄联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响[J].肝胆胰外科杂志,2010,22(1):38.
- [16] 梁英,金迪,李丹丹,等.黄芩多糖的免疫调节活性[J].中国食品学报,2017,17(2):23.

第一作者:连乐燊(1981—),男,医学硕士,副主任中医师,研究方向为中西医结合防治呼吸系统疾病。5298596@qq.com

修回日期:2019-11-25

编辑:吴宁