

标本兼治序贯疗法改善慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的研究

——附58例临床资料

张洁¹ 李灵生² 马秋晓¹ 张琼¹

(1.中国中医科学院西苑医院,北京100091;2.解放军总医院,北京100853)

摘要 目的:观察标本兼治序贯疗法对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者活动耐力、生活质量的影响,探索中医药治疗COPD的部分分子生物学机制。方法:将130例COPD急性加重期(本虚兼痰热证)患者随机分为治疗组与对照组,最终治疗组完成58例,对照组完成61例。对照组予西医基础治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中医标本兼治序贯疗法治疗。2组均于急性加重期治疗2周,稳定期治疗12周,治疗结束后随访24周。对2组患者6 min步行距离、慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)问卷积分、急性加重次数、改良版英国医学调查委员会问卷(mMRC)评级、中医症状积分、全血超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血浆B型尿钠肽(BNP)水平的变化进行比较分析,并比较临床疗效。结果:进入稳定期时,治疗组患者6 min步行距离、CAT问卷积分、中医症状总积分改善情况明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),临床总有效率明显高于对照组($P<0.01$),Hs-CRP水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗结束时,治疗组患者6 min步行距离、CAT问卷积分、中医症状总积分改善情况明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),临床总有效率明显高于对照组($P<0.01$),mMRC评级较对照组明显改善($P<0.05$)。随访结束时,治疗组CAT问卷积分、中医症状总积分改善情况明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组随访期平均急性加重次数明显少于对照组($P<0.05$)。结论:标本兼治序贯疗法能够明显改善COPD患者主要临床症状,提高活动耐力,减少急性加重次数,达到提高患者生活质量的目标,且具有良好的安全性,其可能的作用机制与降低炎症因子水平有关,有待进一步研究。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;标本兼治;序贯疗法;宣肺平喘颗粒;固本咳喘颗粒;中西医结合疗法;生活质量

中图分类号 R563.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)04-0037-04

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81673817)

近年来,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)发病率和病死率不断攀升,影响患者生活质量,加重社会经济负担。随着更多研究的开展及指南共识的更新,COPD的慢性、全程治疗管理理念已成为业内普遍共识,即快速缓解急性加重期症状、维持稳定期病情、减少合并症、降低未来急性加重风险^[1-3]。目前中医临床对COPD的治疗多以“急则治其标,缓则治其本”为基本治则^[4],急性期以化痰、清热、散瘀为主,稳定期以补益肺、脾、肾为主^[4-8]。COPD证属虚实夹杂,以“肺脾肾虚兼痰热”为主,并贯穿疾病始终,故治疗上应坚持“攻补兼施、标本兼治”。课题组拟将中医药对慢病因病制宜、标本兼治、全程管理的治疗优势应用于COPD的治疗管理。宣肺平喘颗粒及固本咳喘颗粒为中国中医科学院西苑医院应用多年的院内制剂,安全性

好,并经前期研究证实其对COPD、慢性支气管炎有良好的疗效。本研究我们将两种颗粒剂全程、联合、序贯应用于COPD的治疗,旨在观察标本兼治序贯疗法对COPD患者活动耐力及生活质量的影响,为中医药治疗COPD提供新的思路。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2017年1月至2018年3月中国中医科学院西苑医院肺病科诊治的COPD急性加重期(本虚兼痰热证)患者130例,采用随机数字表法分为治疗组64例、对照组66例,治疗组脱落6例(失访3例,退出3例),对照组脱落5例(失访2例,退出3例),最终治疗组完成58例,对照组完成61例。2组患者在年龄、性别、病程、肺功能1 s用力呼气容积占预计值比(FEV1/pre)、1 s用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV1/FVC)、1年内急性加重次数、慢

性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 问卷积分、改良版英国医学调查委员会问卷 (mMRC) 评级等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 详见表1。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会审核通过 (批件号: 2016XLA108-2)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《慢

性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013年修订版)》^[3]中COPD急性加重期的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医临床诊疗术语证候部分: 肺系证类》^[9]、《中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分》^[10]“肺胀病”和《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011版)》^[4]中的相关标准拟定COPD急性加重期本虚兼痰热证诊断标准。主症: 咳嗽或喘息、气短, 动则加重; 痰黄或白黏痰, 咯痰不爽。次症: 乏力, 神疲, 自汗或盗汗; 恶风, 易感冒; 脘腹胀满或腹胀便溏; 腰膝酸软或耳鸣头昏。舌脉: 舌苔黄或腻, 脉滑或沉细或弱。同时符合主症以及次症中的任意1项, 结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合COPD急性加重期西医诊断标准及本虚兼痰热证辨证标准; 属于B级或C级急性加重期; 年龄30~70岁; 1个月内未参加其他研究; 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并有严重的心脑血管、肺、肾、肝等系统疾病及精神病者; 各种原因长期卧床者; 妊娠或哺乳期妇女; 对研究药物过敏者; 正在参加其他药物试验者; 有酗酒或滥用药物史等影响依从性因素者; 已使用过其他同类药物治疗者。

1.5 剔除和脱落标准 纳入后发现病例不符合诊断标准或纳入标准, 或符合排除标准者; 研究期间自行服用其他影响试验疗效的药物, 或未按试验方案服药者; 未完成试验、失访或因临床资料不完整影响安全性或疗效的判定者; 治疗期间出现不良反应或者严重不良事件需要终止试验者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予西医基础治疗, 主要包括吸氧、抗感染、化痰、舒张支气管等^[3]。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上, 加用宣肺平喘颗粒及固本咳喘颗粒口服。急性加重期: 宣肺平喘颗粒2袋/次, 2次/d; 固本咳喘颗粒1袋/次, 1次/d。稳定期: 宣肺平喘颗粒2袋/次, 1次/d; 固本咳喘颗粒1袋/次, 2次/d。宣肺平喘颗粒由麻黄、生石膏、苦杏仁、甘草、黄连、黄芩、黄柏、地龙、紫菀、百部、浙贝

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组	对照组	F/χ^2	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$) /岁	63.22 $\pm$ 4.94	62.43 $\pm$ 5.90	0.64	0.43
性别 (男/女) /例	39/19	41/20	0.00	1.00
病程 ($\bar{x} \pm s$) /月	33.62 $\pm$ 31.96	25.49 $\pm$ 25.94	2.33	0.13
FEV1/pre ($\bar{x} \pm s$)	49.89 $\pm$ 17.11	51.44 $\pm$ 14.87	0.28	0.60
FEV1/FVC ($\bar{x} \pm s$)	57.83 $\pm$ 10.87	56.27 $\pm$ 11.40	0.59	0.45
1年内急性加重次数 ($\bar{x} \pm s$) /次	0.86 $\pm$ 0.81	0.84 $\pm$ 0.84	0.30	0.86
CAT问卷积分 ($\bar{x} \pm s$) /分	21.73 $\pm$ 5.50	20.79 $\pm$ 6.10	0.77	0.38
mMRC评级 (0级/1级/2级/3级/4级) /例	1/5/40/12/0	0/6/45/9/1	2.74	0.60

母、穿山龙组成; 固本咳喘颗粒由党参、白术 (麸炒)、茯苓、麦冬、甘草 (蜜炙)、五味子 (醋制)、补骨脂 (盐水炒) 组成。配方颗粒由中国中医科学院西苑医院制剂室制成。

2组均于急性加重期治疗2周, 稳定期治疗12周, 治疗结束后随访24周。治疗期间禁止使用具有清肺化痰、固本培元功效的其他中药制剂。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 6 min步行距离、CAT问卷积分 分别于治疗前、进入稳定期 (治疗2周 $\pm$ 3 d) 及治疗结束时 (稳定期治疗12周 $\pm$ 3d) 测定2组患者6 min步行距离, 于治疗前、进入稳定期、治疗结束及随访结束时 (随访期24周 $\pm$ 3 d) 对2组患者进行CAT问卷积分, 评价患者生活质量, 评分越高表示生活质量越差。

3.1.2 急性加重次数、mMRC评级 统计2组患者稳定期及随访期急性加重次数; 分别于进入稳定期、治疗结束时和随访结束时对2组患者进行mMRC评级, 评价患者呼吸困难程度, 级别越高表示呼吸困难程度越重。

3.1.3 中医症状积分 分别于治疗前、进入稳定期、治疗结束和随访结束时对2组患者进行中医症状积分量表评分。主症咳嗽、咳痰、喘息气短按无、轻、中、重分别记0、3、6、9分; 次症乏力、自汗、恶风、易感冒、腹胀、便溏、腰膝酸软按有或无分别记2分、0分。

3.1.4 全血超敏C反应蛋白 (Hs-CRP)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血浆B型尿钠肽 (BNP) 水平 治疗前和进入稳定期时检测2组患者全血Hs-CRP、血清TNF- α 、血浆BNP水平。

3.1.5 安全性指标 治疗期间监测患者血压、心率及血、尿常规、心电图、肝肾功能等安全性指标, 记录与治疗药物有关的不良反应。

3.2 疗效判定标准 分别于进入稳定期、治疗结束及随访结束时, 评价2组患者的临床疗效。显效: 临床症状明显好转, 疗效指数 $\geq 70\%$; 有效: 临床症状减轻, 疗效指数 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$; 无效: 临床症状无明显好转或加重, 疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数= (治疗

前中医症状总积分-治疗后中医症状总积分)/治疗前中医症状总积分 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 全部数据采用SPSS 20软件进行统计学分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)、中位数(四分位数间距)[M(IQR)]描述;分类计数资料用例数(百分比)描述。计量资料采用 t 检验、非参数Wilcoxon秩和检验;计数资料分类组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者各时期6 min步行距离、CAT问卷积分比较 结果见表2。

3.4.2 2组患者各时期急性加重次数比较 治疗组稳定期平均急性加重次数为(0.38 ± 0.49)次,随访期平均急性加重次数为(0.67 ± 0.63)次;对照组稳定期平均急性加重次数为(0.70 ± 0.72)次,随访期平均急性加重次数为(0.97 ± 0.82)次。治疗组随访期平均急性加重次数明显少于对照组($P<0.05$)。

3.4.3 2组患者各时期中医症状总积分、临床疗效、mMRC评级比较 见表3。

3.4.4 2组患者治疗前与进入稳定期时Hs-CRP、TNF- α 、BNP水平比较 治疗前2组患者Hs-CRP、TNF- α 、BNP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);进入稳定期时,治疗组患者Hs-CRP水平明显低于对照组,其他2项指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3.5 安全性观察 治疗期间,2组患者均未出现与治疗药物相关的不良反应。

4 讨论

目前西医COPD全球防治倡议的主要治疗方案为急性加重期快速缓解症状、稳定期维持治疗、降低未来急性加重的风险^[1-3]。而中医学认为本病以本虚标热证多见,以肺脾肾三脏亏虚兼见痰热为主要病机,且贯穿于疾病始终^[4-8],需“标本兼治”。急性加重期应以祛邪为主,佐以扶正;稳定期以扶正为主,祛邪为佐。故本课题对COPD“急则治标、缓则治

本”的治则治法进行尝试性突破,将中药以标本兼治的序贯方法全程应用于COPD患者急性加重期、稳定期的治疗,并进行6个月的随访,着力于发挥中医药治疗慢病的整体全程优势。

本研究所用药物为宣肺平喘颗粒和固本咳喘颗粒。宣肺平喘颗粒配方为西苑医院院内制剂(京药制字Z20063024),方中:麻黄、生石膏、苦杏仁、甘草源自仲景麻杏石甘汤,辛凉宣泄、清肺平喘;配伍黄连、黄芩、黄柏苦寒泻热,开肺胃二焦,更增降气平喘之功;地龙、紫菀、百部、浙贝母、穿山龙解痉化痰、止咳平喘。全方宣泄肺热、化痰止咳平喘,用以攻伐COPD患者痰热、气壅等实邪。固本咳喘颗粒配方为西苑医院研制的上市药(固本咳喘片),方中:党参、白术(麸炒)、茯苓、甘草(蜜炙)源自四君子汤,益气健脾;配伍麦冬、五味子(醋制)、补骨脂(盐水炒)

表2 治疗组与对照组患者各时期6 min步行距离、CAT问卷积分比较

组别	例数	时间	6 min步行距离($\bar{x}\pm s$)		CAT问卷积分($\bar{x}\pm s$)	
			距离/m	与治疗前差值/m	积分/分	与治疗前差值/分
治疗组	58	治疗前	385.06 $\pm$ 47.35		21.73 $\pm$ 5.50	
		进入稳定期	424.61 $\pm$ 47.25**	39.55 $\pm$ 11.60**	15.26 $\pm$ 5.00	6.47 $\pm$ 1.58 Δ
		治疗结束	445.85 $\pm$ 49.51**	60.71 $\pm$ 20.43**	12.44 $\pm$ 5.48	9.29 $\pm$ 4.01 Δ
		随访结束			12.51 $\pm$ 5.26	9.22 $\pm$ 4.14 Δ
对照组	61	治疗前	387.08 $\pm$ 35.23		20.79 $\pm$ 6.10	
		进入稳定期	413.61 $\pm$ 38.61**	26.89 $\pm$ 10.18	17.37 $\pm$ 6.21	3.42 $\pm$ 1.87
		治疗结束	426.18 $\pm$ 39.60**	39.10 $\pm$ 13.97	15.14 $\pm$ 7.00	5.65 $\pm$ 3.16
		随访结束			15.34 $\pm$ 7.00	5.46 $\pm$ 3.19

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

表3 治疗组与对照组患者各时期中医症状总积分、临床疗效、mMRC评级比较

组别	例数	时间	中医症状总积分($\bar{x}\pm s$)		临床疗效		mMRC评级 (0级/1级/2级/3级/4级)/例
			积分/分	与治疗前差值/分	各级别例数 (显效/有效/无效)/例	总有效率/%	
治疗组	58	治疗前	23.69 $\pm$ 4.59				
		进入稳定期	16.79 $\pm$ 4.91	6.90 $\pm$ 1.76**	0/35/23	60.34%**	4/28/25/1/0
		治疗结束	13.41 $\pm$ 5.08	10.27 $\pm$ 4.11**	6/42/10	82.76%**	13/27/17/1/0 Δ
		随访结束	13.24 $\pm$ 5.11	10.45 $\pm$ 4.84**	8/40/10	82.76% Δ	11/25/19/3/0
对照组	61	治疗前	23.11 $\pm$ 3.41				
		进入稳定期	18.36 $\pm$ 3.96	4.75 $\pm$ 2.31	0/13/48	21.31%	3/27/29/2/0
		治疗结束	16.20 $\pm$ 4.39	6.91 $\pm$ 4.08	0/32/29	52.46%	4/26/28/3/0
		随访结束	15.84 $\pm$ 4.54	7.28 $\pm$ 4.21	0/33/28	54.10%	8/21/27/4/1

注:与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前与进入稳定期时Hs-CRP、TNF- α 、BNP水平比较

组别	例数	时间	Hs-CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	TNF- α ($\bar{x}\pm s$)/(pg/mg)	BNP[M(IQR)]/(pg/mL)
治疗组	58	治疗前	14.86 $\pm$ 28.12	15.37 $\pm$ 5.80	77.35(104.65)
		进入稳定期	8.27 $\pm$ 10.55 Δ	12.70 $\pm$ 5.68	87.27(204.79)
对照组	61	治疗前	21.07 $\pm$ 33.40	15.99 $\pm$ 5.58	68.57(120.62)
		进入稳定期	13.75 $\pm$ 12.50	14.76 $\pm$ 6.37	99.90(243.46)

注:与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

润肺止咳、补肾纳气。全方益气止咳,肺脾肾三脏同补,以益气之主,以养气之源、固气之根,用以补益COPD患者肺脾肾三脏之亏虚。我们根据COPD不同阶段的特点调整药量及服药频次,急性加重期加大宣肺平喘颗粒药量,以祛邪为主;稳定期增加固本咳喘颗粒服药频次,以扶正为主。

本研究结果显示,治疗组患者在进入稳定期、治疗结束时有着更长的6 min步行距离,且在治疗期与随访期全程有着更低的CAT积分。6 min步行距离是评价心肺疾病患者活动耐量的重要工具,CAT积分反映了COPD对患者生活质量的影响,结果显示标本兼治序贯疗法提高了COPD患者的活动耐力及生活质量。此外,治疗组患者在整个随访期有着更少的急性加重次数,证明本法能降低COPD患者的急性加重风险,改善远期预后。在治疗结束时,治疗组患者mMRC评级优于对照组,mMRC是用来评价COPD患者呼吸困难程度的量表,也可以间接反映COPD患者的健康水平^[1-3],说明标本兼治序贯疗法能够一定程度上改善患者呼吸困难的临床症状。同时,治疗组患者急性期、稳定期及随访期的中医临床症状较对照组明显改善,即缓解了患者急性发作期以“痰热、气壅、血瘀”等“标实”为主的临床症状,同时针对患者肺脾肾三脏亏虚为主的“本虚”病机加以固本培元,改善了患者的远期体质,从而提高了患者的生活质量。

COPD的主要发病机制是慢性刺激产生了放大的炎症反应,在患者气道和肺组织中可以发现增多的巨噬细胞、活化的中性粒细胞和淋巴细胞,同时还存在着炎症介质的增高^[1]。全血Hs-CRP是反映炎症及感染的急性项蛋白;TNF- α 是介导炎症反应的重要细胞因子,参与炎症反应的发生;BNP是肺动脉压、动脉血氧分压的敏感指标,在COPD患者中呈高表达状态,是反映病情严重程度及远期预后的良好指标^[11-14]。本研究结果表明,进入稳定期时,治疗组全血Hs-CRP水平明显低于对照组,说明标本兼治序贯疗法可能通过降低炎症因子水平改善病情,但血清TNF- α 及血浆BNP组间比较未见统计学差异,需要进一步扩大生物标志物的范围及进行远期测定。

综上,本研究证实加用标本兼治序贯疗法能够明显改善COPD患者呼吸困难及咳嗽等主要症状,提高患者6 min步行距离,提高活动耐力,减少急性加重次数和加重风险,达到提高患者生活质量的目标。同时,本临床研究显示了治疗药物良好的安全性,具有较好的临床应用前景。今后我们拟采用多中心试验的方式,进一步扩大样本量,以提高研究结果的代表性,同时扩大患者生物标志物的观察指标范围,通

过检索整理文献进一步选取更为全面且具有针对性的观察指标,以求在标本兼治序贯疗法治疗COPD的分子生物机制方面取得突破。

参考文献

- [1] ASIA PACIFIC COPD ROUNDTABLE GROUP.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective[J]. Respirology, 2005, 10 (1): 9.
- [2] 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(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志, 2017, 37 (14): 1041.
- [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): 255.
- [4] 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诊疗指南(2011版)[J].中医杂志, 2012, 53 (1): 80.
- [5] 于丽丽, 王天芳, 徐雯洁, 等.慢性阻塞性肺疾病稳定期证候及证候要素分布特点的临床研究[J].北京中医药大学学报, 2010, 33 (10): 699.
- [6] 齐莹.慢性阻塞性肺疾病稳定期综合评估与中医证素的相关性研究[D].北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] 许光兰, 李娇, 韦艾凌, 等.慢性阻塞性肺疾病中医证型相关文献统计分析[J].山东中医杂志, 2012, 31 (1): 11.
- [8] 王冰, 苗青.慢性阻塞性肺病急性加重期中医证候性别差异研究[J].辽宁中医杂志, 2013, 40 (10): 1971.
- [9] 国家中医药管理局.中医临床诊疗术语证候部分: 肺系证类[M].北京: 中国标准出版社, 1997: 20.
- [10] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分[M].北京: 中国中医药出版社, 2008: 11.
- [11] 王建枝, 殷莲华.病理生理学[M].8版.北京: 人民卫生出版社, 2013: 146.
- [12] WOUTERS E F, GROENEWEGEN K H, DENTENE M A, et al.Systematic inflammation in chronic obstructive Pulmonary disease[J].Proe Am Thorac Soc, 2007, 4: 626.
- [13] 万学红, 卢雪峰.诊断学[M].8版.北京: 人民卫生出版社, 2013: 442.
- [14] 赵娜, 谢才德.血浆B型脑钠肽水平在慢性阻塞性肺疾病近远期治疗预后评估中的价值[J].临床肺科杂志, 2017, 22 (3): 427.

第一作者: 张洁(1989—), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 中西医结合治疗心肺疾病。

通讯作者: 张琼, 医学博士, 主任医师。zhangq810@263.net

修回日期: 2020-10-27

编辑: 吴宁