

• XXXX •

基于“清补相合”运用清肺理痰方治疗支气管扩张症稳定期 气道黏液高分泌状态的临床观察

李广森, 樊茂蓉*, 王冰*, 袁沙沙, 石霞, 梁艳霞, 王雯雯, 刘峰谷
(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的:评价清肺理痰方治疗伴有气道黏液高分泌状态的支气管扩张症稳定期(痰热蕴肺、脾肾两虚证)的疗效与安全性。方法:将68例支气管扩张症稳定期气道黏液高分泌患者随机分为观察组和对照组,各34例,观察组予以清肺理痰方颗粒剂,对照组给予清肺理痰方模拟剂,同时两组均予以基础治疗,疗程3个月。对两组患者治疗前后的咳嗽咳痰评估问卷(CASA-Q)评分、24 h痰量、症状分级量化积分、痰黏蛋白5AC(MUC5AC)和中性粒细胞弹性蛋白酶水平(NE)、肺功能、炎性标志物水平进行比较,使用SPSS 25.0软件对收集数据进行统计分析。结果:经治疗后,与本组治疗前比较,观察组咳嗽症状(COUS)、咳嗽影响(COUI)、咳痰症状(SPUS)、咳痰影响(SPUI)4个域分值较明显上升($P<0.05$);对照组COUS、COUI、SPUS三个域分值明显上升($P<0.05$),SPUI域分值治疗后上升不明显;两组24 h痰量均明显下降($P<0.05$),组间比较观察组降低效果明显优于对照组($P<0.05$);两组症状分级量化总分及气道黏液高分泌症状积分均有明显下降($P<0.05$),观察组下降效果明显优于对照组($P<0.05$);两组痰MUC5AC水平均明显下降($P<0.05$);观察组NE水平明显下降($P<0.05$),对照组NE水平下降不明显;经治疗后两组肺功能有改善,一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)改善明显($P<0.05$),观察组改善明显优于对照组($P<0.05$);观察组ESR水平明显下降($P<0.05$),对照组ESR水平下降不明显;两组在治疗期间均未出现明显不良反应,且安全性指标未见异常。结论:清肺理痰方可明显改善支气管扩张症稳定期合并气道黏液高分泌(痰热蕴肺、脾肾两虚证)患者咳嗽咳痰状况及中医证候,明显减少患者24 h痰量,下调患者气道MUC5AC及NE水平并一定程度上改善患者肺功能,具有较好的临床应用价值。

[关键词] 清肺理痰方; 清补法; 气道黏液高分泌; 支气管扩张症; 临床研究

[中图分类号] R256;R287;R562 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251222

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Clinical Observation on Treatment of Airway Mucus Hypersecretion in Stable Bronchiectasis with Qingfei Litan Prescription Based on Principle of Combination of Clearing and Tonifying

LI Guangsen, FAN Maorong*, WANG Bing*, YUAN Shasha, SHI Xia, LIANG Yanxia, WANG Wenwen, LIU Fenggu

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Qingfei Litan Prescription in the treatment of stable bronchiectasis with airway mucus hypersecretion (syndrome of phlegm-heat accumulation in the lungs and deficiency of both spleen and kidney). **Methods:** A total of 68 patients with airway mucus hypersecretion in stable bronchiectasis were randomized into an observation group and a control group, with 34 patients in each group. The observation group was treated with Qingfei Litang Prescription granules, while the control group received a placebo of Qingfei Litang prescription. At the same time, both groups

[收稿日期] 2025-01-27

[基金项目] 第五批全国中医临床优秀人才项目(020600009);中国中医科学院西苑医院具有知识产权的医疗机构制剂和中药新药的研发与转化专项(XYZX0301-01);中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(ZZ15-WT-07-02);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01103);中国中医科学院西苑医院名老中医经验传承研究专项(XYZX0101-31)

[第一作者] 李广森,在读博士,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究,E-mail:lgs_cz@163.com

[通信作者] *樊茂蓉,博士,主任医师,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究,E-mail:fanmr1974@qq.com;

*王冰,博士,副主任医师,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究,E-mail:dc_wangbing@126.com

received basic treatment for a course of 3 months. The scores of the Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q), 24 h sputum volume, symptom grading and quantitative scores, levels of sputum mucin 5AC (MUC5AC) and neutrophil elastase (NE), lung function indicators, and inflammatory marker levels of the two groups were compared before and after treatment. The collected data were statistically analyzed in SPSS 25.0 software. **Results:** After treatment, the observation group showed increases in the scores of four domains: cough symptom (COUS), cough influence (COUI), sputum symptom (SPUS), and sputum influence (SPUI) ($P<0.05$), and the control group showed increases in the scores of three domains: COUS, COUI, and SPUS ($P<0.05$) and an insignificant increase in the score of SPUI domain. After treatment, the 24-h sputum volume decreased in both groups ($P<0.05$) and the decrease was larger in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The quantitative total score of symptom grading and the score of airway mucus hypersecretion symptoms decreased in both groups ($P<0.05$), and the observation group showed larger decreases than the control group ($P<0.05$). The sputum MUC5AC level decreased in both groups ($P<0.05$). The NE level decreased in the observation group ($P<0.05$), while the decrease in the control group was not significant. The lung function improved after the treatment in both groups, with the improvement being significant in terms of FEV₁/FVC ratio ($P<0.05$), and the improvement of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). The erythrocyte sedimentation rate (ESR) of the observation group ($P<0.05$), while that of the control group decreased insignificantly. Neither group showed obvious adverse reactions or abnormality in safety indexes during the treatment period. **Conclusion:** Qingfei Litan prescription can significantly ameliorate the cough and expectoration and traditional Chinese medicine symptoms, significantly reduce the 24 h sputum volume, down-regulate the levels of MUC5AC and NE, and improve the lung function to a certain degree in the patients suffering from stable bronchiectasis with airway mucus hypersecretion (syndrome of phlegm-heat accumulation in the lungs and deficiency of both spleen and kidney), demonstrating good clinical application value.

[Keywords] Qingfei Litan prescription; clearing and tonifying method; airway mucus hypersecretion; bronchiectasis; clinical study

支气管扩张症(以下简称支扩)是以咳嗽咳痰、反复气道感染、伴或不伴有呼吸困难、咯血为主要临床表现症状的慢性气道炎症性疾病^[1-2]。近年来研究显示,我国成人支气管扩张症发病率呈逐年升高趋势,人均治疗总成本和住院费用也随之增加^[3],对病患家庭和社会均造成了巨大的健康和经济负担,需要引起注意。黏液纤毛清除功能是呼吸系统防御的重要组成部分,支扩患者通常由于急性呼吸道感染、慢性气道炎症、纤毛运动障碍等原因自身黏液纤毛清除系统遭受损害,进而出现气道黏液高分泌(AMH)^[4]。其相关机制与气道上皮损伤、炎症细胞浸润、炎症因子释放、杯状细胞及黏膜下腺体增生相关^[5-6]。AMH与支扩等慢性气道炎症性疾病的预后紧密联系,研究显示,AMH可引起患者肺功能下降、住院风险升高、预后不良等情况,严重影响患者生活生存质量^[7],因此改善AMH是支扩患者病程管理的重要环节,也是预防其反复急性加重的关键因素。目前针对AMH缺乏系统的评估与治疗方案,国内外相关指南及专家共识已指出祛痰在支扩稳定期的治疗中占有重要地位^[1,8-9],但现代医学对于AMH的治疗手段尚为有限,无论是羧甲司坦等黏液调节剂、黏液溶解剂,还是气道廓清技术,均停留在促进机体排出痰液这一环节,对于从源头减少痰液的产生并不能够发挥作用。支扩在中医归属“肺痈”范畴,气道黏液高分泌状态则与“痰饮病”联系密切。本课题组在前期临床工作中发现,合并有AMH的支扩患者因病程漫长、频繁使用抗生素

以至气阳两伤,多存在上实下虚、痰热与脾肾虚损并存的情况^[10]。通过不断摸索与总结,确立了运用“清补相合”法改善支扩患者AMH的治疗方案^[11]。清肺理痰方是在“清补相合”思想指导下,通过《外台秘要》苇茎汤及理痰汤加减化裁而来,在临床上治疗支扩合并AMH取得了良好疗效,本研究在此基础上,采用前瞻性随机对照研究方法,探究清肺理痰方的有效性与安全性,旨在科学评价清肺理痰方对支气管扩张症稳定期患者AMH的治疗效果,为中医药治疗支气管扩张症稳定期AMH患者提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据预试验所得有效率对照组为0.32,治疗组为0.68,按两组样本率的检验时的样本量估算方式, $N=[\pi_1(1-\pi_1)+\pi_2(1-\pi_2)]\times(\mu\alpha+\mu\beta)/2\delta^2$,N为单组样本量, $\pi_1=0.32$, $\pi_2=0.68$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $\delta=\pi_2-\pi_1=0.36$,查正态分布表单侧界值 $\mu_{0.05}=1.64$, $\mu_{0.1}=1.28$,代入公式,单组样本28例,观察组与对照组按1:1比例安排病例数,考虑每组20%的失访率,最终样本量为 $28\times 2\times 1.2=68$ 例。

选取2022年3月至2024年3月期间就诊于中国中医科学院西苑医院,符合支扩稳定期AMH西医诊断标准和中医痰热蕴肺、脾肾两虚证的68例患者,采用SPSS 25.0软件生成的随机数字表,按1:1将患者分为观察组和对照组。观察组脱落2例(合并新冠肺炎住院中止试验1例,未遵医嘱服药1例),对照组脱落2例(失访1例,因出现恶心不适中

途自行退出1例),最终观察组实际完成32例(94.12%),对照组实际完成32例(94.12%)。两组患者的年龄、性别、身体质量指数(BMI)指数、病程、近一年急性加重次数、烟雾粉尘接触史等基线数据比较无显著性差异,具有可比性,基线情况详见增强出版附加材料。

1.2 伦理 本研究得到中国中医科学院西苑医院医学委员会的批准伦理批号(2022XLA032),所有受试者均阅读并签署知情同意书;本研究已经国际传统医学临床实验注册平台注册,注册号ITMCTR2200006062。研究流程图见增强出版附加材料。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会成人支气管扩张诊治专家共识(2021版)^[1]诊断部分制定。

1.2.1.1 支气管扩张症诊断标准 (1)慢性咳嗽、大量咳痰和(或)间断咯血、伴或不伴气促和呼吸衰竭等轻重不等的症状;(2)影像学检查:①胸部高分辨率CT(HRCT)直接征象:a.支气管内径/伴行肺动脉直径>1;b.从中心到外周,支气管未逐渐变细;c.距外周胸膜1 cm或接近纵隔胸膜范围内可见支气管影。②胸部HRCT间接征象:a.支气管壁增厚;b.黏液嵌塞;c.呼气相CT发现“马赛克”征或“气体陷闭”等。(3)实验室检查:①血炎症标记物:急性加重或继发感染时白细胞计数和中性粒细胞计数比例多增高,C-反应蛋白增高,血沉增加;②痰微生物学检查:痰涂片可发现革兰氏阴性及革兰氏阳性细菌,多为流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌(PA)等。

1.2.1.2 支气管扩张症的分期 (1)急性加重标准:咳嗽、痰量变化、脓性痰、呼吸困难或者运动耐受度、乏力或不适、咯血,这6项症状中的3项及以上出现恶化,时间超过48 h,且临床医生认为需要处理的情况。(2)稳定期标准:支气管扩张症患者连续3周评估均处于稳定状态。

1.2.2 中医辨证标准 参照中华中医药学会2008年制定的《中医内科常见病诊疗指南 中医病证部分》^[12]制定,痰热蕴肺、脾肾两虚证辨证标准:咳嗽,咯吐黄、白黏痰,气短,体倦乏力、口干、消瘦、腰膝酸软,大便溏薄或黏滞不爽,舌质淡,苔白或腻,脉沉细。

1.3 纳入标准 (1)符合支气管扩张症稳定期气道黏液高分泌诊断标准的患者;(2)年龄18~75岁;(3)中医辨证为痰热蕴肺、脾肾两虚者;(4)每日痰量>30 mL;(5)愿遵从医师的诊断、治疗安排并签署

知情同意书者。

1.4 排除标准 (1)以咯血为主要表现的干性支扩患者;(2)入组前4周内曾出现病情变化者;(3)妊娠妇女或哺乳期妇女;(4)慢性酗酒史或滥用药物史或任何影响依从性的因素;(5)合并有严重心、脑血管、肝、肾和造血系统、消化性溃疡等原发性疾病者;(6)肝肾功能异常:肝[丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]超过正常值上限一倍以上或肾功能[血尿素氮(BUN)或血肌酐(Cr)]异常者;(7)精神疾病患者;(8)过敏体质及对本药过敏者;(9)1个月内参加过其他临床试验者;(10)研究者认为不适入选的其他情况。

1.5 病例剔除标准 (1)患者治疗过程中出现严重并发症或其他其他疾病,需停止或介入其他治疗;(2)未严格遵医嘱服药者;(3)违反纳入和排除标准者;(4)患者自行要求退出试验者。

1.6 干预方法

1.6.1 观察组 给予清肺理痰方颗粒制剂,组方为芦根20 g、薏苡仁15 g、冬瓜仁15 g、桃仁6 g、桔梗10 g、芡实20 g、山药20 g、熟地黄10 g、党参10 g、法半夏9 g、茯苓10 g、陈皮10 g,开水冲服,每日1剂,每日2次,早晚饭后服。颗粒制剂由北京康仁堂药业集团公司提供,制剂生产严格遵循GMP标准的中药免煎颗粒要求,5 g/袋(生产批号分别为21026511、22024011、22015511、22034682、22029411、22023771、22009221、22032181、22039871、22034191、22025741、22029751、22033651、22022141)。

1.6.2 对照组 给予清肺理痰方模拟剂:采用对照组含量10%的清肺理痰方配以糊精作为辅料制成,服用方法同观察组,由北京康仁堂药业集团公司提供,5 g/袋。

1.6.3 基础治疗 两组患者均进行羧甲司坦口服溶液治疗(每次10 mL,每日3次,口服)^[7]、健康教育及体位排痰。羧甲司坦口服溶液(广州白云山制药股份有限公司,国药准字H20073871)。本研究疗程3个月,每个月电话访视1次。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效指标 (1)咳嗽咳痰评估问卷(CASA-Q)评分:采用CASA-Q^[13]进行评分,入组前、服药结束及访视期每个月各记录1次,共4次。(2)24 h痰量:24 h痰量以受试者用含有刻度的量杯收集24 h内咳出的所有痰液的方式获取。入组前、服药结束及访视期每个月各记录1次,共4次。

1.7.2 次要疗效指标 (1)症状分级量化积分,入组前、服药结束及访视期每个月各记录1次,共4次。(2)痰黏蛋白5AC(MUC5AC)水平,①痰液留取过程:尽量采集患者清晨的第一口痰,给予患者一次性无菌痰杯,留取标本前嘱患者用清水漱口至少3次以上,以减少口腔杂物和细菌影响,咳深部的痰液,痰量不少于3 mL,留取痰杯内,盖好杯盖以备检测。②痰液标本处理:平口镊取出痰液中稠密的部分放入试管中,加入痰液4倍体积的0.1%二硫苏糖醇(DTT),充分混匀痰混合物(用漩涡震荡器震荡数秒,不应震荡时间过长以避免破坏细胞),将痰混合物置入37℃电热恒温水箱水浴10 min,其间适当手动震荡加速痰液混匀(2~3次)。取出试管用尼龙滤网(300目)过滤痰混匀液,将痰滤液 $2\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心7 min后将上清置入已编号的无菌容器内,置于-80℃冰箱冷藏。委托第三方公司采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)对提取的痰液上清液进行检测,在转运到第三方检测实验室过程中用干冰冷藏。入组前及服药结束后各测量1次。(检测试剂盒购自英国艾博抗公司,批号2101040616)。(3)痰中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平,痰液获取及检测方法同上,入组前及服药结束后各测量1次。(检测试剂盒购自英国艾博抗公司,批号2101041134)。(4)肺功能[一秒用力呼气容积(FEV_1)%pred、用力肺活量(FVC)%pred、 FEV_1/FVC 、呼气峰流速(PEF)%pred值],使用Masterscreen型肺功能仪(德国Jaeger公司)检测,入组前及服药结束后各测量1次。(5)血清炎性标志物:检测血沉(ESR,奥地利格雷那公司,全自动血液沉降检测仪SRS 100)、C反应蛋白(CRP,检测试剂盒购自瑞士罗氏公司,批号585095)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,检测试剂盒购自上海森雄科技实业公司,批号20210305),入组前及服药结束后各测量1次。

1.7.3 安全性评价指标 试验期间对患者的血常规[XE-2100, SP-1000i型全自动血常规分析仪,希森美康医用电子(上海)有限公司]、尿常规[UF-1000i, AX-4030型全自动尿液分析仪,希森美康医用电子(上海)有限公司]、肝肾功能(Cobas8000型生化分析仪,瑞士罗氏公司)及心电图(MAC1200ST型心电图机,美国GE Medical Systems公司)进行检查;同时记录试验期间发生不良事件的具体情况,与试验药物相关性和处理方式。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]制订疾病疗效标准。有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 50\%$;无效:中医临

床症状、体征均有好转,证候积分减少不足50%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行分析。符合正态分布的定量资料采用 t 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的定量资料采用非参数检验,对多个观察时点的定量数据采用重复测量方差分析 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后CASA-Q评分比较 与本组治疗前比较,观察组咳嗽症状(COUS)、咳嗽影响(COUI)、咳痰症状(SPUS)评分在治疗1个月后明显升高($P < 0.05$),咳痰影响(SPUI)评分在治疗1个月后升高,但差异无统计学意义,COUS、COUI、SPUS、SPUI评分在治疗2个月及3个月后均有明显升高($P < 0.05$);与本组治疗1个月后比较,观察组COUS、COUI评分在治疗2个月后明显升高($P < 0.05$),SPUS、SPUI评分在治疗2个月后升高,观察组COUS、COUI、SPUS、SPUI评分在治疗3个月后明显升高($P < 0.05$);与本组治疗2个月后比较,观察组COUS、COUI、SPUS、SPUI评分在治疗3个月后明显升高($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组COUS、COUI、SPUS、SPUI评分在治疗1~2个月均有升高,对照组COUS、COUI、SPUS评分在治疗3个月后明显升高($P < 0.05$),SPUI评分在治疗3个月后升高,但无统计学意义;与本组治疗1个月后比较,对照组COUS、COUI、SPUS、SPUI评分在治疗2个月后升高,对照组COUS、SPUS评分在治疗3个月后明显升高($P < 0.05$),COUI、SPUI评分在治疗3个月后升高;与本组治疗2个月比较,对照组COUS、SPUI评分在治疗3个月后明显升高($P < 0.05$),COUI、SPUS评分在治疗3个月后升高,但差异无统计学意义;与对照组同时点比较,观察组在治疗后各项评分较对照组高,但差异无统计学意义。见表1。

2.2 24 h痰量 与本组治疗前比较,观察组在治疗1个月、2个月、3个月后24 h痰量均明显降低;与本组治疗1个月后比较,观察组在治疗2个月、3个月后24 h痰量均明显降低($P < 0.05$);与本组治疗2个月后比较,观察组在治疗3个月后24 h痰量有降低,差异无统计学意义。与本组治疗前比较,对照组在治疗1个月后、2个月、3个月后24 h痰量均明显降低($P < 0.05$);与本组治疗1个月后比较,对照组在治疗2个月、3个月后24 h痰量均有降低,但无统计学意义;与本组治疗2个月后比较,对照组在治疗3个月后24 h痰量有降低,无统计学意义;观察组在治疗1个月、2个月、3个月后24 h痰量均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表 5 两组患者治疗前后肺功能比较 (n=32)

Table 5 Comparison of lung function before and after treatment (n=32)

组别	时间	FEV ₁ %pred($\bar{x}\pm s$)	FVC% pred($\bar{x}\pm s$)	PEF% pred($\bar{x}\pm s$)	FEV ₁ /FVC% [M(P ₂₅ , P ₇₅)]/%
观察组	治疗前	64.12±26.07	73.55±17.58	70.09±27.92	72.32(53.18, 80.92)
	治疗后	66.65±25.91	76.54±21.09	73.49±27.82	72.76(61.38, 83.25) ^{1,2)}
对照组	治疗前	62.53±24.36	73.66±22.88	62.14±20.92	68.67(63.24, 76.81)
	治疗后	61.78±21.43	74.61±18.36	63.02±20.71	66.22(62.30, 72.05) ¹⁾

TNF- α 水平较治疗前降低,但组内比较无统计学意义;观察组治疗后血沉水平较治疗前明显下降 ($P<0.05$);对照组治疗前后 CRP、TNF- α 、血沉水平差异无统计学意义;与对照组比较,观察组在治疗后 CRP 水平较对照组低,但差异无统计学意义,血沉水平较对照组明显降低 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后两组炎症标志物比较 (n=32)

Table 6 Comparison of inflammatory markers before and after treatment (n=32)

组别	时间	CRP($\bar{x}\pm s$) /mg·L ⁻¹	TNF- α ($\bar{x}\pm s$) /ng·L ⁻¹	血沉/mm·h ⁻¹ [M(P ₂₅ , P ₇₅)]/%
观察组	治疗前	3.64±4.56	11.53±6.36	17.00(7.50, 27.50)
	治疗后	4.36±6.58	10.76±11.88	9.50(4.25, 20.00) ¹⁾
对照组	治疗前	1.67±4.85	8.73±9.73	28.50(9.75, 40.00)
	治疗后	4.38±6.67	10.04±11.28	18.50(7.25, 38.50)

2.7 安全性评价 观察组共有 2 例不良反应,不良反应发生率为 6.88%;对照组共有 1 例不良反应,不良反应发生率为 2.94%,经检验两组不良反应发生率并无明显差异,见表 7。观察组中的 2 名受试者反应在服药后出现了轻微便溏症状,建议患者在进食后再进行服药,后随访受试者表示遵医嘱执行后症状消失。对照组 1 名受试者在服药后出现恶心、胃脘部不适,后选择自行退出试验。此外治疗前后两组尿常规、肝功能、肾功能、心电图均未发现明显异常数值。

表 7 不良反应发生率

Table 7 Adverse reaction incidence rate 例(%)

不良反应	有	无	合计
观察组	2(6.88)	32(93.12)	34(100)
对照组	1(2.94)	33(97.06)	34(100)

3 讨论

AMH 是支扩的基础病理生理与临床特征,数据显示,75%~100% 的支扩患者伴有咳痰的症状^[7]。伴有 AMH 的患者气道黏液清除能力下降,黏液滞留于气道内造成气流受限,为病原菌的定植提供有利条件,引起反复呼吸道感染。因此,减少气道黏液分泌、增强或恢复气道黏液清除能力是破坏支扩发病“漩涡”机制的关键治疗策略^[15]。

痰热蕴肺及脾肾两虚是支扩急性加重反复发

作人群的主要证型^[16]。《医门法律》有言:“肺病由五脏蕴崇之火,与胃中停蓄之热,上乘乎肺,肺受火热熏灼,即血为之凝,血凝即痰为之裹,遂成小痲”,指出火热是肺病的重要病理因素。倘若支扩患病日久,患者久嗽不愈肺气亏虚,子病及母而致脾虚,脾虚不能运化水液,则会聚湿成痰阻碍水液代谢;此外肾为水火阴阳之宅,化气行水蒸腾水液,今痰饮为患影响肾阳温化,日久肾亦为之虚损,故病久之人临床多见脾肾两虚、气阳两伤。患者一方面表现出咯黄脓痰,量多质稠,身热汗出,口干欲饮等上实之象;另一方面出现乏力消瘦、纳差、腰膝酸软、倦怠畏寒、大便溏薄或黏滞不畅、舌胖大、苔腻等下虚之情形。面对患者上热与下虚并存的问题,如若按常法一味清热化痰,恐下元不固;若单纯补虚,则实邪未除而上热愈甚,徒增身体负担。正如古人所言:肾为生痰之本,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,因此课题组提出将清法与补法相结合,从“生”、“化”、“排”三个层次解决本病上热与下虚并存的问题。其中“生”是指补肾固本,增强肾之闭藏从而抑制未生之痰;“化”是指健脾化湿,转化将生未成之痰;而“排”是指清肺排脓,促排已成之痰。

课题组经过长期临床摸索总结出清肺理痰方,该方由《千金》苇茎汤与理痰汤加减化裁而成。方中以大剂量芦根为君,功专清热排脓,张锡纯谓此药“根居于水底,是以其性凉而善升……且其性凉能清肺热,中空能理肺气,而又味甘多液,更善滋阴养肺”,认为芦根既有滋阴之功而无寒凉之弊,其功用甚至优于苇茎,现代药理研究表明,芦根具有较强的抗病原微生物、抗炎、调节免疫力的作用^[17-18];桔梗兼行肺气,调畅气机增强祛痰排脓之力;冬瓜仁性寒滑利,与桃仁配伍清热活血,引痰热从肠道出。理痰汤是张锡纯在二陈汤基础上加用补肾药物而成,因其认为痰饮的产生其标在脾胃,其本在肾,因此治痰需用二陈汤而不止于二陈汤,还需通过增强肾之闭藏来避免水液运化失权,痰饮内生不竭,故取“气顺则痰消”之意,借二陈汤中半夏与陈皮行燥湿化痰、理气和中之力;薏苡仁、茯苓健脾利湿,兼制半夏之燥;芡实、山药脾肾同补,收敛肾气;党参健脾,熟地益肾。全方集清

热、化痰、理气、渗湿、健脾、益肾于一体,三脏同调,上下同治,清补相合。

本研究发现该方能够明显减少支扩合并AMH患者的24 h痰量,用药第2个月痰量在明显下降后依然能持续稳定在少量状态,且疗效优于对照组,表明清肺理痰方能够持续有效且稳定地减少患者痰量产生,中医药治疗支扩合并AMH状态优势明显。目前对于AMH的评估工具较为有限,本研究通过咳嗽咳痰评估问卷(CASA-Q)^[13]进行评价。该问卷由COUS、COUI、SPUS、SPUI四个维度构成,经过不断修改完善,内部一致性与重测信度较高,在评估AMH方面已得到了国内专家共识的认可^[7]。本研究结果显示经清肺理痰方干预后观察组CASA-Q四域及对照组COUS、COUI、SPUS三域的分值均表现出明显升高,表明两组均能改善受试者的咳嗽咳痰状况,并提高相关生活质量;但观察组CASA-Q四域的分值普遍在用药第1或者第2个月便出现明显提升,相较于观察组改变的更早,且在后续治疗过程中未有反弹情况出现,表明清肺理痰方改善患者咳嗽咳痰状况疗效明显、迅速,且作用稳定持久。

本次研究结果显示清肺理痰方可以调控支扩合并AMH患者体内的MUC5AC、NE、ESR水平及改善患者肺功能。黏液层脱水是支扩的特征之一,其部分原因为黏蛋白分泌异常增加^[19]。MUC5AC是气道黏蛋白的主要成分,其合成与分泌直接影响AMH的形成,研究显示MUC5AC在健康人气道中的表达量较少,但气道炎症状态下其浓度会大幅增加^[20],因此MUC5AC浓度可用以评价气道黏液高分泌及气道炎症的程度;NE是由中性粒细胞释放的一种蛋白酶,可通过促进黏液分泌、损害机体的正常免疫反应、降解细胞外基质、募集炎症因子等途径参与支扩的发病过程^[21-22],可用于评估支扩患者的病情变化^[23-24]。本研究中观察组的痰液MUC5AC与NE水平较治疗前均明显下降,且其症状量化积分及AMH症状积分改善均明显优于对照组,表明相较于单纯西医祛痰治疗,通过清补法运用中药改善AMH的效果更佳,推测清肺理痰方可能是通过干预NE及MUC5AC表达、合成或释放来改善患者的气道黏液高分泌状态。TNF- α 为促炎因子,当发生感染时其血液含量升高,并诱导炎症因子局部聚集、黏附、浸润,加重损伤部位炎症及应激反应;CRP为一种急性期反应蛋白,在炎症或组织损伤时迅速升高;二者与ESR均可作为反映体内炎症程度的标志物,当升高时提示炎症较高,可导致

或加重支扩病情,增加肺部感染风险^[25-27],观察组与对照组用药之后的血清TNF- α 、CRP、ESR均较治疗前有所下降,观察组ESR的下降具有统计学差异,两组其余各项炎症标志物仅有下降趋势。这可能是由于本次纳入的支扩患者均为稳定期,其基线炎症水平较低,因此干预前后差异性不明显。本研究中两组的肺功能指标FEV₁/FVC%在治疗后改善明显,且观察组改善优于对照组,表明清肺理痰方可能通过黏液清除减轻气道阻塞,从而改善患者气流受限。两组FEV₁%pred、FVC%、PEF% pred在治疗前后未有明显改变,一方面可能与样本量较少或是治疗周期尚且较短有关;另一方面也考虑纳入病例整体年龄偏高,气道损伤可能已不可逆。

综上所述,基于清补相合法运用清肺理痰方可以改善支扩患者(痰热蕴肺、脾肾两虚证)的气道黏液高分泌状态及相关症状,提高生活质量,为支扩合并气道黏液高分泌状态患者的中医药治疗提供了临床依据。但本次研究尚存在不足之处:本研究评估气道黏液高分泌的采用的CASA-Q具有一定主观性,今后评估气道黏液高分泌状态需要更加客观的指标;本研究样本量较少,观察时间较短,可能存在信息偏倚,下一步应扩大样本量、开展多中心临床研究、对患者进行更长期的观察与随访;本研究为临床研究,未来需更深入地开展动物及基础研究,探寻具体相关机制,以获得关于本治疗方案对气道黏液高分泌更为全面立体的评价结果。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321. Bronchiectasis Expert Consensus Writing Collaborative Group, Infection Group, Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of bronchiectasis in adults in China[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2021, 44(4): 311-321.
- [2] XU J, GAO Y, SONG Y, et al. Research advances and clinical management of bronchiectasis: Chinese perspective[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(2): 17.
- [3] FENG J, SUN L, SUN X, et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013-2017: A nationwide population-based cohort study[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 111.
- [4] CHALMERS J D, CHANG A B, CHOTIRMALL S H, et al. Bronchiectasis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 45.
- [5] FAHY J V, DICKEY B F. Airway mucus function and dysfunction

- [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23):2233-2247.
- [6] SHAH B K, SINGH B, WANG Y, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023:8840594.
- [7] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(10):723-729. Chinese Expert Consensus Writing Group for the Management of Airway Mucus Hypersecretion in Chronic Airway Inflammatory Diseases. Chinese expert consensus on the management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory diseases[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38(10):723-729.
- [8] HERRERO-CORTINA B, LEE A L, OLIVEIRA A, et al. European Respiratory Society statement on airway clearance techniques in adults with bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(1):2202053.
- [9] CHOI H, MCSHANE P J, ALIBERTI S, et al. Bronchiectasis management in adults: State of the art and future directions[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(6):2400518.
- [10] 王冰, 袁沙沙, 樊茂蓉, 等. 中医药改善支气管扩张症稳定期患者气道黏液高分泌状态的优势[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(24):208-212. WANG B, YUAN S S, FAN M R, et al. Advantages of Chinese medicine in improving airway mucus hypersecretion in stable bronchiectasis patients[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(24):208-212.
- [11] 袁沙沙, 石霞, 王冰, 等. 清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(1):97-104. YUAN S S, SHA X, WANG B, et al. Clinical effect of Qingbu Weijing decoction on patients suffering from stable bronchiectasis complicated with airway mucus hypersecretion[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(1):97-104.
- [12] 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: 17-18. China Association of Chinese Medicine. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Internal Diseases in Traditional Chinese Medicine (TCM Pattern Differentiation Section)[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2008: 17-18.
- [13] CHOI H, MCSHANE P J, ALIBERTI S, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire[J]. *Respir Med*, 2008, 102(11):1545-1555.
- [14] 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. ZHENG X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicines (Trial Implementation)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [15] LIN J L, XU J F, QU J M. Bronchiectasis in China[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(5):609-616.
- [16] 宗慧琪, 胡哲恺, 王冰, 等. 反复急性加重的支气管扩张症58例患者临床特征及中医证候的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2):1044-1048. ZONG H Q, HU Z K, WANG B, et al. Correlation study on clinical characteristics and traditional Chinese medicine syndromes of 58 bronchiectasis patients with frequent acute exacerbation[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(2):1044-1048.
- [17] 张克, 牛国顺, 邓莉, 等. 鲜芦根水提物对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. *中医研究*, 2016, 29(10):68-70. ZHANG K, NIU G D, DENG L, et al. Effect of aqueous extract of fresh rutabaga root on cellular immune function in mice[J]. *Tradit Chin Med Res*, 2016, 29(10):68-70.
- [18] 孙淑玲. 中药芦根的药理作用及临床应用[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(36):165. SUN S L. Pharmacological actions and clinical applications of the Chinese medicine *Rehmannia glutinosa*[J]. *Chin J Integr Med Cardio Dis*, 2016, 4(36):165.
- [19] RAMSEY K A, CHEN A C H, RADICIONI G, et al. Airway mucus hyperconcentration in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(6):661-670.
- [20] KESIMER M, FORD A A, CEPPE A, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10):911-922.
- [21] 焦丽君, 章菁仪, 王欣燕. 中性粒细胞弹性蛋白酶对支气管扩张症作用机制的研究进展[J]. *现代医学*, 2021, 49(6):710-713. JIAO L J, ZHANG Q Y, WANG X Y. Advances in the mechanism of action of neutrophil elastase on bronchiectasis[J]. *Mod Med J*, 2021, 49(6):710-713.
- [22] MOULTON B C, BARKER A F. Pathogenesis of bronchiectasis[J]. *Clin Chest Med*, 2012, 33(2):211-217.
- [23] 丁薇, 徐瑾, 王再远, 等. 痰中性粒细胞弹性蛋白酶活性在老年支气管扩张症急性加重期患者疗效评估中的价值[J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(6):1200-1202. DING W, XU J, WANG Z Y, et al. The value of sputum neutrophil elastase activity in the evaluation of therapeutic effect in elderly patients with acute exacerbation of bronchiectasis[J]. *BMC Geriatr*, 2023, 29(6):1200-1202.
- [24] GRAMEGNA A, AMATI F, TERRANOVA L, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):211.
- [25] YAMAYA M, KIKUCHI A, SUGAWARA M, et al. Anti-inflammatory effects of medications used for viral infection-induced respiratory diseases[J]. *Respir Investig*, 2023, 61(2):270-283.
- [26] POLVERINO E, ROSALES-MAYOR E, BENEGAS M, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences[J]. *J Infect*, 2018, 77(2):99-106.
- [27] 陈勇, 陈宇, 张娜, 等. 血液相关指标在社区获得性肺炎预后评估中的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(23):3573-3576. CHEN Y, CHEN Y, ZHANG N, et al. Value of blood-related index in prognosis assessment of community-acquired pneumonia[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2019, 29(23):3573-3576.

[责任编辑 张丰丰]