

· 临床 ·

补脾清肺汤治疗铜绿假单胞菌定植支气管扩张症患者的 临床疗效

袁沙沙¹, 王宁¹, 苗青^{2*}

(1. 中国中医科学院, 北京 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的:评价补脾清肺汤治疗铜绿假单胞菌(PA)定植支气管扩张症(肺脾气虚、痰热蕴肺证)患者的临床疗效。方法:将72例PA定植支气管扩张症(肺脾气虚、痰热蕴肺证)患者随机分为观察组和对照组各36例(观察组失访2例,退出3例,完成31例;对照组失访3例,退出4例,完成29例)。观察组口服补脾清肺汤颗粒剂,隔日1剂,早晚2次冲服;联合服用阿奇霉素片模拟片,0.5 g,隔日1次。对照组口服阿奇霉素片0.5 g,隔日1次;联合口服补脾清肺汤颗粒剂模拟剂,隔日1剂,早晚2次冲服。两组患者均进行健康教育及体位排痰。疗程24周,随访24周。评价治疗后两组患者急性加重次数、生活质量(圣·乔治呼吸问卷)评分、中医证候积分、肺功能[第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred),第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV₁/FVC)]及血清免疫球蛋白(Ig)A,IgE,IgG,IgM水平变化。结果:观察组治疗24周及随访24周后急性加重次数低于对照组患者($P<0.05$)。与本组治疗前比较,观察组治疗24周后生活质量(圣·乔治呼吸问卷)总分及症状评分明显下降($P<0.05$);对照组治疗12周及24周后生活质量改善差异无统计学意义。观察组治疗12周后中医证候疗效有效率为64.52%(20/31),对照组为31.03%(9/29),观察组明显高于对照组($\chi^2=6.726, P<0.05$),治疗24周后观察组有效率为83.87%(26/31),对照组为68.97%(20/29),观察组高于对照组,但差异无统计学意义。观察组治疗12周及24周后咳嗽、咳痰、乏力、纳呆、自汗、腹胀、便秘等症状得分改善明显优于对照组($P<0.05$)。观察组及对照组在肺功能及血清免疫球蛋白方面差异无统计学意义。结论:补脾清肺汤治疗PA定植支气管扩张症(肺脾气虚、痰热蕴肺证)患者,可减少患者的急性加重次数,改善症状及生活质量。

[关键词] 支气管扩张症;铜绿假单胞菌;补脾清肺汤;阿奇霉素;急性加重次数;生活质量

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R562.2+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0118-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212493

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20211027.2020.007.html>

[网络出版日期] 2021-10-28 15:47

Clinical Observation of Bupi Qingfei Decoction in Treatment of Bronchiectasis Colonized by *Pseudomonas aeruginosa*

YUAN Sha-sha¹, WANG Ning¹, MIAO Qing^{2*}

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

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

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Bupi Qingfei decoction in the treatment of bronchiectasis colonized by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (lung-spleen Qi deficiency syndrome and phlegm heat accumulating in lung syndrome). **Method:** A total of 72 bronchiectasis patients colonized with PA (lung-spleen Qi deficiency syndrome and phlegm heat accumulating in lung syndrome) were randomly divided into the observation group (36 cases, two cases were lost to follow-up and three dropped out) and control group

[收稿日期] 20210405(006)

[基金项目] 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究项目(Z171100001017107,Z181100001718119)

[第一作者] 袁沙沙,在读博士,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治,Tel:010-62835896,E-mail:384482587@qq.com

[通信作者] *苗青,博士,主任医师,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治,Tel:010-62835376,E-mail:miaqing55@sina.com

(36 cases, three cases were lost to follow-up and four dropped out). There were 31 cases in the observation group and 29 cases in the control group completing the trial. Patients in the observation group were treated with Bupi Qingfei decoction orally, once in the morning and again in the evening, one bag every other day, and simulated azithromycin tablet at the dose of 0.5 g, once every other day, while those in the control group with azithromycin tablet at 0.5 g, once every other day, and simulated Bupi Qingfei decoction, once in the morning and again in the evening, one bag every other day. Patients in both groups received health education and postural expectoration. The treatment lasted for 24 weeks, followed by a 24-week follow-up. The frequency of acute exacerbation, quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, lung function [forced expiratory volume in one second percentage of predicted (FEV₁%pred) and FEV₁/forced vital capacity (FVC)], and serum immunoglobulin (Ig) A, IgE, IgG, and IgM levels of the two groups were evaluated after treatment. **Result:** The frequencies of acute exacerbation after 24 weeks of treatment and during the 24-week follow-up in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The total quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire) score and symptom scores in the observation group after 24 weeks of treatment were significantly decreased as compared with those before treatment ($P<0.05$). There was no significant improvement in the quality of life in the control group either after 24 weeks of treatment or during the 24-week follow-up. The effective rate against TCM syndrome in the observation group was 64.52% (20/31) after 12 weeks of treatment, which was obviously higher than 31.03% (9/29) in the control group ($\chi^2=6.726, P<0.05$). After 24 weeks of treatment, the effective rate in the observation group was 83.87%, slightly higher than 68.97% in the control group. After 12 and 24 weeks of treatment, the scores of cough, expectoration, fatigue, anorexia, spontaneous sweating, abdominal distension, and loose stool in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant changes in lung function and serum immunoglobulin classes in the two groups. **Conclusion:** Bupi Qingfei decoction is effective in reducing the frequency of acute exacerbation, alleviating the symptoms, and improving the quality of life of bronchiectasis patients colonized by PA (lung-spleen Qi deficiency syndrome and phlegm heat accumulating in lung syndrome).

[Keywords] bronchiectasis; *Pseudomonas aeruginosa* (PA); Bupi Qingfei decoction; azithromycin; frequency of acute exacerbation; quality of life

支气管扩张症是由各种疾病引起反复发生的化脓性感染,导致气管反复损伤和(或)阻塞,致使支气管壁结构破坏,引起支气管异常和持续性扩张^[1]。近年来支气管扩张症合并铜绿假单胞菌(PA)定植得到越来越多的关注。研究显示,PA是支气管扩张症患者痰液标本中最常见的病原体之一^[2],PA定植与支气管扩张症患者炎症水平、肺功能损伤、病情恶化、生活质量下降和死亡率增加息息相关^[3-7]。国内一项支气管扩张症患者PA感染对临床预后影响的前瞻性队列研究表明PA感染是疾病严重程度的标志,也是频繁住院的预测因子,并且PA合并中度或高危合并症时会增加患者死亡风险^[8]。目前用于评估支气管扩张症严重程度的评分系统如支气管扩张症严重程度指数(BSI),支气管扩张症严重程度评分(FACED评分),FACED plus exacerbations (E-FACED)评分均将PA定植纳入其

中。因此,支气管扩张症患者PA的清除显得尤为重要。研究显示大环内酯类药物对PA有效,长期小剂量口服大环内酯类抗生素可改善支气管扩张症患者首次加重发作的时间^[9],降低急性加重风险^[10],延缓肺功能下降^[11],改善生活质量^[12]。因此被推荐为一线药物。但大环内酯类药物的长期使用带来的细菌耐药、菌群失调、消化系统、循环系统及皮肤不良反应等亦不容忽视^[13]。

支气管扩张症多归属于中医“肺痈”范畴论治。课题组在临床实践中发现PA定植支气管扩张症患者多表现为咳嗽、咳痰、痰色黄白或绿,兼见乏力、食欲减退、消瘦等症状,病性以虚实夹杂为主,基于李东垣“火与元气不两立”理论,提出脾胃元气不足,阴火内伏,痰热壅肺是PA定植支气管扩张症患者的主要病机^[14-15]。前期研究发现补脾清肺汤在改善患者症状方面显示出一定优势^[15]。本临床研究

旨在观察补脾清肺汤对PA定植支气管扩张症患者的临床疗效,并探讨其可能作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会审查通过,批号2017XLA023-3。样本量以急性加重次数为疗效评价指标进行计算。根据文献^[10]稳定期支气管扩张症患者口服阿奇霉素治疗期间加重次数为0.59次/人,本试验采用非劣设计,则 δ 值为0.059, σ 取值为0.1,所需样本量为32人/组,脱落率以10%计,最终共纳入2017年

11月至2019年6月中国中医科学院西苑医院肺病科的72例患者作为研究对象。

采用SPSS 20.0软件生成的随机数字表,按1:1分为观察组和对照组。观察组36例(脱落5例:失访2例,退出3例),完成31例;对照组36例(脱落7例:失访3例,退出4例),完成29例。两组患者性别,年龄,病程,过去1年急性加重次数,BSI评分,生活质量(圣·乔治呼吸问卷)评分和中医证候积分基线资料比较,差异不具有统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	例数	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)	病程($\bar{x}\pm s$)	过去1年急性加重次数 ($\bar{x}\pm s$)/次	BSI评分 ($\bar{x}\pm s$)/分	生活质量评分 ($\bar{x}\pm s$)/分	中医证候积分 ($\bar{x}\pm s$)/分
		男	女	/岁	/年				
观察	31	5	5	53.93±10.68	20.96±12.87	1.74±0.89	9.29±3.82	30.84±18.83	26.39±4.94
对照	29	7	7	52.90±13.28	16.59±14.78	2.14±1.57	8.97±4.32	32.07±19.42	28.83±4.39

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 支气管扩张症诊断标准参照成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)^[1]制订。胸部高分辨率计算机断层成像(HRCT)是诊断支气管扩张症的主要手段。根据既往病史、临床表现、体征及实验室检查等资料综合分析确定。稳定期标准为患者无发热,无咯血,无喘息气促等全身症状。急性加重标准^[16]为患者出现症状恶化,即咳嗽、痰量增加或性质改变、脓痰增加和(或)喘息、气急、咯血及发热等全身症状。PA定植为近3个月内痰培养发现铜绿假单胞菌者。

1.2.2 中医辨证分型标准 肺脾气虚、痰热蕴肺型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》^[17]制订,咳嗽,咯吐脓性痰,痰色青绿,气短,体倦乏力,食少纳呆,自汗,面色黄,舌红或淡红,苔薄或腻,脉弦或滑。

1.3 纳入标准 ①符合PA定植支气管扩张症诊断标准的门诊或住院患者;②年龄18~70岁;③中医辨证为肺脾气虚、痰热蕴肺者;④过去1年至少急性加重1次的患者;⑤愿意依从医师的诊断、治疗安排并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①不符合上述西医诊断和中医辨证标准者;②妊娠妇女或哺乳期妇女;③慢性酗酒史或滥用药物史或任何影响依从性的因素;④筛选期依从性差;⑤合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病;⑥肝肾功能异常,肝功能[丙氨酸氨基转氨酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转氨酶

(AST)超过正常值上限1倍以上]和(或)肾功能[尿素氮(BUN)或肌酐(Cr)]异常者;⑦精神病患者;⑧过敏体质及对本药过敏者;⑨已使用过其他同类药物治疗者;⑩1个月内参加过其他临床试验者。

1.5 治疗方法 ①观察组,口服补脾清肺汤颗粒剂[药物组成为党参20g,炙黄芪30g,柴胡10g,前胡10g,黄连6g,乌梅10g,鱼腥草30g,白及10g,生薏苡仁30g,桔梗10g,炙甘草6g,由北京康仁堂药业集团公司提供,制剂生产严格遵循《药品生产质量管理规范》(GMP)标准的中药免煎颗粒提供,5g/袋,批号XS1117612],水冲服,隔日1剂,分2次服用;联合服用阿奇霉素片(0.25g/片)模拟片(中国中医科学院西苑医院,批号20170008),0.5g,隔日1次,口服。②对照组,阿奇霉素片(辉瑞制药有限公司,规格0.25g/片,国药准字H10960167),0.5g,隔日1次,口服;联合口服补脾清肺汤颗粒剂模拟剂(北京康仁堂药业集团公司,批号XS1117612),水冲服,隔日1剂,分2次服用。两组患者均进行健康教育及体位排痰。疗程为服药24周,随访24周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①急性加重次数,分别统计患者服药期间(12周,24周)及随访24周的急性加重次数;②生活质量(圣·乔治呼吸问卷)评分,基线及服药12周,24周后各记录1次,共3次。

1.6.2 次要疗效指标 ①中医证候积分,基线及服药12周,24周后各记录1次,共3次;②肺功能(Masterscreen型肺功能仪,德国Jaeger公司)

[第1秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%$ pred),第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)],基线及服药12周,24周后各记录1次,共3次;③血清免疫球蛋白(Ig)A,IgM,IgG(罗氏公司,试剂批号分别为493180,454873,493175),IgE(德国德赛诊断系统有限公司,试剂批号00005132),治疗前、后各记录1次,共2次。

1.6.3 安全性评价 血常规(XE-2100,SP-1000i型全自动血常规分析仪,希森美康公司),尿常规(UF-1000i,AX-4030型全自动尿液分析仪,希森美康公司),心电图(MAC1200ST型心电图机,美国GE Medical Systems公司),肝肾功能[ALT,AST,血清总胆红素(TBIL),血清直接胆红素(DBIL),碱性磷酸酶(ALP),BUN,Cr](Cobas8000型生化分析仪,罗氏公司)。治疗前、后各检测1次,共检测2次。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[18]制订疾病疗效标准,有效为中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 50\%$;无效为中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $< 50\%$ 。根据文献^[19]应用圣·乔治呼吸问卷对患者生活质量综合评定,有效为圣·乔治评分治疗后较治疗前降低4分以上;稳定为圣·乔治评分治疗前后波动小于等于4分;恶化为圣·乔治评分治疗后较治疗前增加4分以上。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布采用t检验、配对t检验;不符合正态分布采用秩和检验等方法;计数资料采用卡方检验等。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组患者急性加重次数比较 观察组患者治疗12周后急性加重次数低于对照组患者,但组间比较差异无统计学意义;治疗24周后及随访24周后急性加重次数明显低于对照组患者,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者急性加重次数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of acute exacerbation times between two groups ($\bar{x} \pm s$) 次

组别	例数	治疗12周	治疗24周	随访24周
观察	31	0.32±0.48	0.74±0.58 ¹⁾	1.03±0.73 ¹⁾
对照	29	0.55±0.57	1.17±0.76	1.45±0.87

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者生活质量(圣·乔治呼吸问卷)比较

2.2.1 两组患者疗效判定比较 观察组与对照组治疗前后进行比较,观察组31例,其中治疗12周后好转22例,稳定7例,恶化2例;治疗24周后好转23例,稳定5例,恶化3例;对照组治疗12周后好转13例,稳定14例,恶化2例;治疗24周后好转17例,稳定10例,恶化2例;两组之间治疗12周及24周后生活质量疗效评定差异不具有统计学意义。

2.2.2 两组患者圣·乔治呼吸问卷评分比较 两组患者圣·乔治问卷总分、症状评分、活动受限评分、心理状况评分治疗后较治疗前均有下降趋势,但仅有观察组患者的问卷总分、症状评分在治疗24周后与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其余评分组内及组间比较差异均不具有统计学意义,见表3。

表3 两组患者治疗前后圣·乔治呼吸问卷评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of St. George's Respiratory Questionnaire scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	总分	症状评分	活动受限评分	心理状况评分
观察	31	治疗前	30.84±18.83	43.42±23.91	35.48±24.81	22.42±19.42
		治疗12周	24.71±15.29	36.77±16.66	31.78±21.15	19.45±15.82
		治疗24周	21.60±15.65 ¹⁾	32.53±18.70 ¹⁾	27.67±19.99	16.53±15.18
对照	29	治疗前	32.07±19.42	44.04±21.80	32.10±23.72	28.31±20.35
		治疗12周	27.16±18.68	39.58±24.54	27.99±22.01	22.80±18.70
		治疗24周	24.63±17.76	35.05±21.07	26.50±21.96	20.31±17.58

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者中医证候疗效比较 观察组与对照组治疗前后进行比较,观察组31例,其中治疗12周后有效20例,24周后有效26例;对照组29例,其中治疗12周后有效9例,24周后有效20例。两组之间治疗12周后中医证候疗效比较差异具有统计学意

义($\chi^2 = 6.726, P < 0.05$);治疗24周后中医证候疗效比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.861, P > 0.05$),见表4。

2.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较 研究显示,与本组治疗前比较,治疗12周后,观察组及治疗组咳嗽、咳痰、乏力、纳呆、自汗、腹胀得分较

表4 两组患者中医证候疗效比较

Table 4 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes between two groups 例(%)

组别	例数	时间	有效	无效
观察	31	治疗12周	20(64.52) ¹⁾	11(35.48)
		治疗24周	26(83.87)	5(16.13)
对照	29	治疗12周	9(31.03)	20(68.97)
		治疗24周	20(68.97)	9(31.03)

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

表5 两组患者中医症状得分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of TCM symptom scores between two groups ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	咳嗽	咳痰	气短	乏力	纳呆	自汗	腹胀	便溏
观察	31	治疗前	6.71±1.32	6.65±1.50	4.19±1.66	1.42±0.92	1.16±1.00	0.52±0.89	1.74±0.68	1.87±0.50
		治疗12周	3.42±4.20 ^{1,2)}	3.48±1.46 ^{1,2)}	3.35±1.74	0.45±0.85 ^{1,2)}	0.32±0.75 ^{1,2)}	0.19±0.60 ^{1,2)}	0.32±0.75 ^{1,2)}	0.26±0.68
		治疗24周	2.19±1.19 ^{1,2)}	2.39±0.95 ^{1,2)}	2.84±1.61 ¹⁾	0.19±0.60 ^{1,2)}	0.19±0.60 ^{1,2)}	0.13±0.50 ^{1,2)}	0.06±0.34 ^{1,2)}	0.00±0.00 ^{1,2)}
对照	29	治疗前	6.83±1.00	6.97±1.45	4.76±1.64	1.86±0.52	1.38±0.94	1.38±0.94	1.79±0.62	1.72±0.70
		治疗12周	4.21±1.45 ¹⁾	5.24±1.12 ¹⁾	3.45±1.76	1.31±0.97 ¹⁾	0.83±1.00 ¹⁾	0.62±0.94 ¹⁾	1.45±0.91 ¹⁾	0.69±0.97
		治疗24周	3.24±1.55 ¹⁾	3.38±1.21 ¹⁾	2.55±1.50 ¹⁾	1.17±1.00 ¹⁾	0.62±0.94 ¹⁾	0.69±0.97 ¹⁾	1.31±0.97 ¹⁾	0.76±0.99 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾P<0.05;与对照组治疗后比较²⁾P<0.05(表6,7同)。

2.5 两组患者治疗前后肺功能比较 观察组与对照组治疗前后,组内与组间FEV₁%pred, FEV₁/FVC比较差异均不具有统计学意义,见表6。

表6 两组患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of pulmonary function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) %

组别	例数	时间	FEV ₁ %pred	FEV ₁ /FVC
观察	31	治疗前	49.55±20.84	64.28±16.09
		治疗12周	51.35±22.61	65.58±14.18
		治疗24周	51.99±23.10	65.83±17.76
对照	29	治疗前	52.00±20.76	63.52±13.10
		治疗12周	55.80±24.52	68.15±14.49
		治疗24周	56.06±26.48	67.64±12.07

2.6 两组患者治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 观察组与对照组治疗前后,组内与组间IgA, IgE, IgG, IgM水平比较差异均不具有统计学意义,见表7。

表7 两组患者治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 [M(Q1, Q3)]

Table 7 Comparison of serum immunoglobulin levels between two groups before and after treatment [M(Q1, Q3)]

组别	例数	时间	IgA/mg·L ⁻¹	IgE/U·mL ⁻¹	IgG/g·L ⁻¹	IgM/g·L ⁻¹
观察	31	治疗前	2.94(2.19, 4.40)	16.18(0.50, 55.25)	12.73(3.29, 14.42)	1.02(0.63, 1.75)
		治疗后	2.83(1.88, 3.34)	10.19(0.50, 54.96)	11.63(10.02, 14.21)	1.13(0.71, 1.55)
对照	29	治疗前	2.13(1.86, 3.51)	29.13(5.99, 53.25)	12.76(8.40, 15.02)	0.99(0.72, 2.07)
		治疗后	2.65(1.80, 2.92)	17.85(0.50, 46.14)	11.97(9.96, 14.86)	1.00(0.74, 1.80)

治疗前均明显(P<0.05)下降,气短、便溏有下降趋势,但差异无统计学意义;治疗24周后,两组患者咳嗽、咳痰、气短、乏力、纳呆、自汗、腹胀、便溏等症状得分较治疗前均明显下降(P<0.05)。与对照组治疗后比较,治疗12周及24周后,观察组患者咳嗽、咳痰、乏力、纳呆、自汗、腹胀、便溏等症状得分均明显下降(P<0.05),气短症状得分两组差异无统计学意义。见表5。

2.7 安全性评价 观察组有1例患者服药后出现轻微恶心,嘱进食后服药胃脘部不适消失;对照组有2例患者服药后出现胃痛、恶心等胃肠道症状,嘱患者进食后服用减轻,后因胃肠道症状反复而退出研究,后电话随访停药后症状消失。

3 讨论

铜绿假单胞菌属于革兰氏阴性杆菌,是临床较为常见的非发酵杆菌,具有易定植、易变异和多耐药的特点。细菌生物被膜形成是PA主要的耐药机制之一,其可使PA逃避机体免疫和抗菌药物的杀伤作用,导致疾病反复发作。PA作为支气管扩张症患者最常见的致病微生物,研究显示其毒力因子氰化物可严重损害患者的肺功能^[20],毒力因子exoU或pIdA基因阳性是支气管扩张症患者急性加重的重要危险因素^[21],因此有效清除PA定植可以降低患者的急性加重风险。

目前比较认可的大环内酯类抗生素,虽然其自身没有抗PA的作用,但能抑制生物被膜的形成,同

时具有调节免疫及增强吞噬细胞的吞噬作用,因此被应用于PA定植的支气管扩张症患者,尤其在减少患者的急性加重次数方面有显著优势。国外的3个随机、双盲、安慰剂对照试验(EMBRACE研究^[10], BAT研究^[22], BLESS研究^[11])均表明阿奇霉素较安慰剂可减少支气管扩张症患者的急性加重次数。此外还有数个研究观察了小剂量大环内酯类药物在改善支气管扩张症患者生活质量、延缓肺功能下降、减少痰量及清除痰菌等方面具有一定疗效。

现有中医学者将耐药菌感染定植归属于伏邪学说,认为其核心病机是正气不足,邪毒内伏,正所谓“邪之所凑,其气必虚”^[23]。苗青教授基于李东垣“火与元气不两立,一胜则一负”理论提出气火失调,即脾胃元气不足,阴火内伏,痰热壅肺是支气管扩张症发展的病机。肺脾气虚往往使机体的免疫功能下降,抗邪能力减弱,导致阴火(包括气道定植菌、慢性炎性反应等)为患,若元气充足则阴火内敛,形成支气管扩张症正虚邪恋-邪势复盛-邪胜正衰的发病模式。因此,在临床上运用补肺健脾治其根本,同时清肺化痰、酸苦泻火治其标,并自拟补脾清肺汤。方中以党参、黄芪、炙甘草为君药,重在健脾补肺,甘温除热,李东垣认为“此三味皆甘温,能补元气,甘能泻火”,现在药理表明党参、黄芪所制成的注射液可增强CD4⁺T细胞的作用,提高免疫功能,使化疗所致的细胞免疫水平下降及细胞免疫功能损伤得到较快恢复^[24];柴胡、前胡、乌梅、黄连、鱼腥草合用,取柴前梅连散之意,方中乌梅味酸益阴,有去“死肌、恶肉”之效,对支气管扩张症气道局部破坏导致的肉腐成壅具有祛腐生肌之用,同时现代药理研究表明,乌梅对PA具有明显的抑制作用^[25-26];黄连、鱼腥草清泻内伏之阴火,化痰祛浊;前胡泻肺降气,下痰止咳;柴胡升散上行,疏肝理气,同时《名医别录》云柴胡可除“诸痰热结实”。阴火内伏,无路外泄,当火郁发之,助邪外出,前胡、柴胡均为风药,柴胡主升,前胡主降,二者合用,一升一降,具有推陈致新、消痰祛浊、开肺止咳之效。全方攻补兼施,寒温相辅,共奏补益脾肺,清肺化痰之功。正气存内,邪不可干,故补脾清肺汤可减少因患者机体抗邪能力下降导致的病情反复,进而减少急性加重次数。本研究结果显示在服药24周及随访24周后,补脾清肺汤在减少急性加重次数方面的疗效优于阿奇霉素,因阿奇霉素在减少支气管扩张症反复急性加重方面疗效确切,通过组间比较亦证实了补脾清肺汤临床疗效显著。按照中医证候积

分进行疗效评价,补脾清肺汤组的有效率在服药12周后明显优于阿奇霉素组,但24周后两组差异无统计学意义,说明补脾清肺汤能够更快地改善中医证候积分,并且补脾清肺汤较阿奇霉素能更好地改善患者肺系及脾胃系症状(咳嗽、咳痰、乏力、纳呆、自汗、腹胀、便溏)。在圣·乔治呼吸问卷总分和症状评分中,补脾清肺汤亦显示出明显优势。综上体现了中医标本兼治在治疗PA定植支气管扩张症的临床优势。

在判定生活质量疗效方面,补脾清肺汤和阿奇霉素虽均可一定程度的改善患者的生活质量,但组间无显著差异。在评价患者圣·乔治呼吸问卷活动受限评分、心理状况评分方面,虽两组得分较疗前均有减少趋势,但组间及组内亦无显著性差异,故未得出阿奇霉素在改善患者生活质量方面的证据,这一研究结果同EMBRACE研究^[8]和BLESS研究^[9]的结果一致。本次研究未见补脾清肺汤及阿奇霉素对患者肺功能及血清免疫球蛋白的显著影响。

综上所述,在治疗PA定植支气管扩张症(肺气虚、痰热蕴肺证)患者时,补脾清肺汤在减少急性加重次数、改善生活质量及症状方面有显著优势。但在改善活动受限、心理状况、肺功能及免疫球蛋白等方面未见明显疗效。考虑与样本量偏少、疗程偏短等因素有关,有待开展进一步的研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 蔡柏蔷,何权瀛,高占成,等. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)[J]. 中华危重症医学杂志:电子,2012,5(5):315-328.
- [2] TUNNEY M M, EINARSSON G G, WEI L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10):1118-1126.
- [3] CHALMERS J D, SMITH M P, MCHUGH B J, et al. Shortand longterm antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in noncystic fibrosis bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(7):657-665.
- [4] DAVIES G, WELLS A U, DOFFMAN S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2006, 28(5):974-979.
- [5] CHAWLA K, VISHWANATH S, MANU M K, et al. Influence of pseudomonas aeruginosa on exacerbation

- in patients with bronchiectasis[J]. *J Glob Infect Dis*, 2015, 7(1):18-22.
- [6] WILSON C B, JONES P W, O'LEARY C J, et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(8):1754-1760.
- [7] LOEBINGER M R, WELLS A U, HANSELL D M, et al. Mortality in bronchiectasis: a longterm study assessing the factors influencing survival [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(4):843-849.
- [8] WANG R C, DING S Z, LEI C, The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to clinical outcomes in bronchiectasis: a prospective cohort study [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):459-469.
- [9] CHALMERS J D, BOERSMA W, LONERGAN M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10):845-854.
- [10] CONROY W, LATA J, NOELETAL K, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9842):660-667.
- [11] SERISIER D J, MARTIN M L, MCGUCKIN M A, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(12):1260-1267
- [12] 刘积锋,钟小宁,何志义,等. 小剂量罗红霉素对支气管扩张症稳定期治疗的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(11):824-827.
- [13] 张怡,范莉超,徐金富. 长期低剂量大环内酯类药物在支气管扩张症中的应用及安全性[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(11):1301-1304.
- [14] 徐波,张静,任培中,等. 90例支气管扩张症稳定期患者中医证候与体质类型调查研究[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(12):1026-1029,1062.
- [15] 宋雪萍. 补脾清肺汤治疗支气管扩张症(脾虚肺热证)的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2015:30-31.
- [16] HILL A T, HAWORTH C S, ALIBERTI S, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6):1700051.
- [17] 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.
- [18] 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,2002:14,15,22-23,65.
- [19] JONES P W, QUIRK F H, BAVEYSTOCK C M. The St Georg's respiratory questionnaire [J]. *Respir Med*, 1991, 85(Suppl B):25-31.
- [20] RYALL B, DAVIES J C, WILSON R, et al. *Pseudomonas aeruginosa*, cyanide accumulation and lung function in CF and nonCF bronchiectasis patients [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(3):740-747.
- [21] LUO R G, MIAO X Y, LUO L L, et al. Presence of *pldA* and *exoU* in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is associated with high risk of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(5):601-606.
- [22] ALTENBURG J, DE GRAAFF C S, STIENSTRA Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(12):1251-1259.
- [23] 付跃峰,孔令博,姜尚上,等. 刘清泉教授治疗耐药菌感染学术思想探讨[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(1):136-138+142.
- [24] 张旭宏,李英洲,王艳秋,等. 参芪扶正注射液对结肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(13):129-130.
- [25] 王玉婷,徐红日,赵世同,等. 扶正解毒化痰方对多重耐药铜绿假单胞菌 MexAB-OprM 外排泵表达影响的研究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(4):859-863.
- [26] 李振,李萍,唐健萍. 22种中草药体外抗菌作用的研究[J]. *实验室科学*, 2013, 16(5):9-12.

[责任编辑 王鑫]