

稳定期辨证用药对慢性阻塞性肺疾病 频繁急性加重表型的获益评价

邓明玲*, 巴燕, 温奕超

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的:**探讨对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)频繁急性加重表型患者给予中药辨证维持治疗,对近期临床症状、肺功能的改善作用及远期急性加重情况的影响。**方法:**将 168 例患者采用 SAS 软件生成随机按数字表法分为对照组和观察组各 83 例。对照组采用福莫特罗/布地奈德吸入剂,2 吸/次,2 次/d。观察组在对照组治疗的基础上辨证给药,肺脾气虚证服用金咳息胶囊,4 粒/次,3 次/d;肺肾气虚证服用固肾定喘丸,1.5~2 g/次,3 次/d;肺肾气阴两虚证服用补肾润肺口服液,30 mL/次,1 次/d;兼热痰者加服清气化痰丸,6 g/次,3 次/d;兼寒痰者加服咳喘顺丸,5 g/次,3 次/d;兼血瘀者加服血府逐瘀丸,8 g/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月,疗程结束后进行 6 个月的随访。进行治疗前后临床症状和呼吸困难程度(mMRC)评分;检测治疗前后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),FEV₁占预计值百分比(FEV₁%),并进行气流受限严重程度评估;检测治疗前后白细胞介素-6(IL-6),IL-8,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 C-反应蛋白(CRP)水平;随访记录急性加重情况比较。**结果:**观察组 COPD 临床控制总有效率为 90.91%,高于对照组 74.6%($\chi^2 = 6.058, P < 0.05$);治疗后观察组临床症状,改良版英国医学研究会呼吸问卷(mMRC)评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组 FEV₁% 高于对照组水平($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清 CRP,IL-6,IL-8,TNF-α 水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组气流受限严重程度轻于对照组($\chi^2 = 6.354, P < 0.05$);经随访,观察组平均急性加重次数少于对照组($P < 0.05$),住院次数少于对照组($P < 0.05$)。**结论:**中药辨证治疗稳定期 COPD 频繁急性加重表型患者近期可减轻临床症状、改善肺功能和呼吸困难症状,控制炎症反应,远期可减少急性加重次数、降低了急性加重风险因素,患者近期和远期均获益显著。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;频繁急性加重表型;辨证治疗;急性加重次数

[中图分类号] R289IR25;R256;R256.1;R296.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0182-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181629

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180523.1353.006.html>

[网络出版时间] 2018-05-24 10:21

Evaluation of Differentiation Maintenance Treatment in Patients with Acute Exacerbation Type Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

DENG Ming-ling*, BA Yan, WEN Yi-chao

(Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of differentiation maintenance treatment of traditional Chinese medicine (TCM) in patients with acute exacerbation type chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and investigate its effects on recent symptoms, pulmonary function, and long term acute exacerbation. **Method:** One hundred and sixty eight patients were randomly divided into control group and observation group by random number table with use of SAS software. Patients in control group received budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation, 2 inhalations/days, 2 times/days. Based on the treatment of control group, the patients in observation group received additional differentiation maintenance treatment of TCM. patients with lung-spleen Qi deficiency

[收稿日期] 20180126(103)

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(201411A048)

[通信作者] * 邓明玲, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合老年病的防治工作, E-mail: 591377076@qq.com

syndrome orally took Jinkexi capsules, 4 capsules/time, *tid*. Patients with lung-kidney Qi deficiency syndrome orally took Gushen Dingchuan pills, 1.5-2.0 g/time, *tid*. Patients with lung and kidney Qi-Yin deficiency syndrome took Bushen Ruifei decoction, 30 mL/time, *qd*. Patients with heat-phlegm took Qingqi Huatan pills, 6 g/time, *tid*. Patients with cold-phlegm took Kechuanshun pills, 5 g/time, *tid*. Patients with blood stasis received Xuefu Zhuyu pills, 8 g/time, *bid*. The course of treatment was 6 months for both groups, and 6 months of follow-up were recorded after the treatment. Before and after treatment, scores of clinical symptoms and modified British medical research council (mMRC) were graded. Levels of 1 second forced expiratory volume (FEV_1), percentage of estimated value of FEV_1 ($FEV_1\%$) and severity of air flow limitation were evaluated. Levels of interleukins-6 (IL-6), IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were detected. And acute exacerbation was recorded and compared during the follow-up. **Result:** The total effective rate for COPD was 90.91% in observation group, higher than 74.6% in control group ($\chi^2 = 6.058, P < 0.05$). After treatment, the scores of clinical symptoms and mMRC in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$), and $FEV_1\%$ was higher than that in control group ($P < 0.05$). The levels of CRP, IL-6, IL-8, and TNF- α in serum were lower than those in control group ($P < 0.01$). And the limited severity of airflow was lower than that in control group ($\chi^2 = 6.354, P < 0.05$). During the follow-up period, mean number of acute aggravation times and number of hospitalization in observation group were less than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Differentiation maintenance treatment of TCM can relieve clinical symptoms, ameliorate pulmonary function and dyspnea, improve quality of life, control inflammatory reaction, decrease times of acute exacerbation in a long term and reduce acute aggravating risk factors, with both significant short-term and long-term benefits.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; differentiation maintenance treatment; time of acute aggravation times

进来,学者认识到慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)在临床、疾病、影像学、对治疗的反应等方面均存在明显的异质性,认为 COPD 是一种异质性疾病,对其差异的认识开展个性化的治疗、改善患者的预后均有重要的指导意义^[1-2]。频繁急性加重表型是 COPD 主要临床表型,指 COPD 每年急性加重 ≥ 2 次,且需要口服糖皮质激素和/或抗生素,或需要住院治疗的患者。其不仅发生于 COPD 的严重阶段,即便在全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议(GOLD)分级, II 级的患者中也广泛存在^[3];并导致该型患者的住院率增加、呼吸困难加重、肺功能下降加快、运动耐量减低、健康状态严重下降,极度影响患者预后情况^[3]。

中医认为 COPD 为肺脏感邪,迁延失治,痰瘀稽留,损伤正气,导致肺、脾、肾虚损,为本虚实之证,稳定期以虚为主,急性加重期以实为主^[4]。中医认为频繁急性加重与久病致肺、脾、肾三脏的虚损密切相关,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,肺脾气虚是频繁急性加重型 COPD 首要原因,潜在因素为“痰、瘀”,而久病伤及肾,肾不纳肺气或肾虚蒸腾失职,水湿运化不利,水饮内停而生痰凝均可导致 COPD 的复发或加重^[2,5]。慢阻肺稳定期的防治目的是减轻当前

症状和防止疾病进展、防止和治疗急性加重及减少病死率,目前西医尚缺少有效改善预后的方法^[2],因而积极探寻有效的减少急性加重防治措施具有重要的临床意义。中医对频繁急性加重型的认识也处于起始阶段,但对于稳定期 COPD 患者从实证、虚证和虚实夹杂方面辨证论治,在患者症状及肺功能改善等方面取得了满意的疗效^[6]。本研究观察了针对频繁急性加重型 COPD 稳定期患者给予中药辨证干预,以观察该表型患者是否有近期和远期临床获益进行评价。

1 料和方法

1.1 一般资料 本研究共筛选 166 例患者,源于 2015 年 6 月至 2017 年 1 月新疆医科大学附属中医医院干二科和呼吸科。采用 SAS 软件生成随机按数字表法分为对照组和观察组各 83 例。对照组男 33 例,女 50 例;年龄 53 ~ 75 岁,平均(65.18 ± 11.74)岁;COPD 病程 4 ~ 20 年,平均(9.52 ± 4.61)年;过去一年里急性加重发作次数(3.12 ± 0.75)次;GOLD^[7] II 级 19 例, GOLD III 级 39 例, GOLD IV 级 25 例;综合评估^[7] B 组 11 例, C 组 45 例, D 组 27 例;吸烟史 48 例,吸烟指数(34.25 ± 6.27)包;身高(165.93 ± 4.48) cm;体质量(71.38 ± 5.82) kg;中

医证候^[5], 肺脾气虚 35 例、肺肾气虚 30 例、肺肾气阴两虚 18 例。对照组男 39 例, 女 44 例; 年龄 55 ~ 75 岁, 平均 (66.37 ± 12.28) 岁; COPD 病程 6 ~ 23 年, 平均 (9.17 ± 4.95) 年; 过去一年急性加重发作次数 (3.36 ± 0.82) 次; GOLD II 级 16 例, GOLD III 级 41 例, GOLD IV 级 26 例; 综合评估 B 组 13 例, C 组 44 例, D 组 26 例; 吸烟史 45 例, 吸烟指数 (32.73 ± 7.44) 包; 身高 (166.17 ± 4.62) cm; 体重 (71.68 ± 6.07) kg; 中医证候, 肺脾气虚 31 例、肺肾气虚 32 例、肺肾气阴两虚 20 例。两组患者在年龄、性别、急性加重发作次数、病程, GOLD 分级、综合评估、中医证候、身高、体重、吸烟史及吸烟指数等基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。病例完成情况流程, 见图 1。

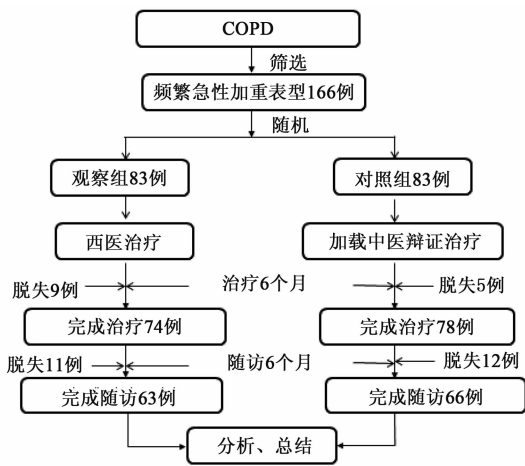


图1 临床研究流程
Fig.1 Test flow chart

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 COPD 稳定期诊断标准 2013 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版)^[7]。频繁急性加重表型, 每年急性加重 ≥ 2 次, 且需要口服糖皮质激素和/或抗生素, 或需要住院治疗的患者。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会 2011 制定的《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》(2011 版)^[4], 包括肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚 3 个最主要的稳定期证型。

1.3 纳入标准 ①符合指南关于稳定期的诊断标准, 急性加重病情控制后最少 1 周, GOLD 分级 2, 3, 4 级, 综合评估为 B, C, D 三组者; ②符合频繁急性加重表型诊断; ③符合中医证型诊断(肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚); ④年龄 50 ~ 75 岁, 男女不限; ⑤患者长期居住于当地, 愿意定期随访; ⑥患者

自愿加入本治疗方案, 并得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并肺结核、肺部肿瘤、严重的心血管疾病者; ②合并消化系统、血液系统疾病、神经系统严重疾病, 需要紧急治疗者; ③合并神经精神疾病、痴呆或其他认识障碍疾病者; ④不愿意配合中药治疗或对本研究已知药物成分过敏者; ⑤同期采用其他疗法, 影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组采用布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB 公司, 批准文号 H20110556), 2 吸/次, 2 次/d。观察组西药使用同对照组并进行中医辨证给予中药治疗。肺脾气虚证者服用金咳息胶囊(吉林双药药业集团有限公司, 国药准字 Z10920063), 4 粒/次, 3 次/d; 肺肾气虚证者服用固肾定喘丸(广州白云山敬修堂药业股份有限公司, 国药准字 Z44020906), 1.5 ~ 2.0 g/次, 3 次/d; 肺肾气阴两虚证者服用补肾润肺口服液(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司, 国药准字 B20150002), 30 mL/次, 1 次/d。兼热痰者加用清气化痰丸(北京同仁堂制药有限公司, 国药准字 Z11020655), 6 g/次, 3 次/d; 兼寒痰者加用咳喘顺丸(广州白云山陈李济药厂有限公司, 国药准字 Z44021051), 5 g/次, 3 次/d; 兼血瘀者加用血府逐瘀丸(哈药集团世一堂制药厂, 国药准字 Z20055352), 8 g/次, 2 次/d。两组疗程为每月访视 1 次, 进行辨证给药, 连续治疗 6 个月, 急性发作期暂停给药, 症状控制、病情稳定后 1 周继续用药; 疗程结束后进行 6 个月的随访。

1.6 观察指标

1.6.1 近期疗效 ①临床症状和呼吸困难评分, 参照“肺胀病(慢性阻塞性肺疾病稳定期)中医诊疗方案”制定^[8], 分别对咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、气短、乏力、紫绀进行评分, 分为 4 级, 分别记 0, 1, 2, 3 分; 呼吸困难程度采用改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)^[7]分为 5 级, 分别记 0, 1, 2, 3, 4 分。于治疗前后各评价 1 次。②肺功能评价于治疗前后的第 1 秒用力呼气容积(FEV₁), FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%)。③气流受限严重程度为轻度, FEV₁% ≥ 80%; 中度 50% ~ 79%; 重度 30% ~ 49%; 极重度 < 30%。④炎症因素检测, 治疗前后检查白细胞介素-6(IL-6), IL-8, C-反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平, 采用酶联免疫吸附法, IL-6, IL-8, TNF-α 试剂盒(美国 RD 公司, 批号分别为 20171002A, 20170910, CN1708041); CRP 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司, 批号 20170931)。

治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 远期疗效 疗程结束后进行 6 个月的随访, 分别记录患者此期间和治疗期内的急性加重^[7]次数, 并是否因此而住院。

1.7 疗效标准 参照《24 个专业 105 个病种中医临床诊疗方案(试行版)》^[8]标准执行, 临床控制为急性加重次数减少, 疗效指数 $\geq 90\%$; 显效为急性加重次数减少, 疗效指数 $70\% \sim 89\%$; 有效为急性加重次数无变化, 疗效指数 $30\% \sim 69\%$; 无效为急性加重次数增加或无不变, 疗效指数 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 20.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 COPD 临床控制情况比较 观察组患者 COPD 临床控制总有效率为 90.91% , 高于

对照组 74.6% ($\chi^2 = 6.058, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者 COPD 临床控制情况比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy for COPD between two groups

组别	例数	临床控制 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效 率/%
对照	63	10(15.87)	22(34.92)	15(23.81)	16(25.40)	74.60
观察	66	21(31.82)	24(36.36)	16(24.24)	5(9.09)	90.91 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

2.2 两组患者治疗前后临床症状和 mMRC 评分比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者临床症状(咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、气短、乏力、紫绀)和 mMRC 评分均明显下降($P < 0.01$); 治疗后观察组患者临床症状和 mMRC 评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后临床症状和 mMRC 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of clinical symptoms and mMRC in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	临床症状评分			
			咳嗽	咯痰	喘息	胸闷
对照	74	治疗前	1.84 ± 0.61	1.73 ± 0.57	1.56 ± 0.46	1.37 ± 0.41
		治疗后	0.80 ± 0.35 ¹⁾	0.76 ± 0.37 ¹⁾	0.65 ± 0.28 ¹⁾	0.64 ± 0.31 ¹⁾
观察	78	治疗前	1.87 ± 0.65	1.72 ± 0.55	1.58 ± 0.49	1.42 ± 0.46
		治疗后	0.42 ± 0.27 ^{1,2)}	0.39 ± 0.24 ^{1,2)}	0.37 ± 0.21 ^{1,2)}	0.34 ± 0.17 ^{1,2)}

组别	例数	时间	临床症状评分			mMRC
			气短	乏力	紫绀	
对照	74	治疗前	1.55 ± 0.53	1.69 ± 0.57	1.34 ± 0.44	2.84 ± 0.79
		治疗后	0.66 ± 0.23 ¹⁾	0.71 ± 0.24 ¹⁾	0.68 ± 0.22 ¹⁾	2.22 ± 0.68 ¹⁾
观察	78	治疗前	1.57 ± 0.49	1.65 ± 0.53	1.38 ± 0.46	2.87 ± 0.75
		治疗后	0.31 ± 0.15 ^{1,2)}	0.29 ± 0.13 ^{1,2)}	0.30 ± 0.16 ^{1,2)}	1.71 ± 0.57 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

2.3 两组患者治疗前后 FEV₁ 和 FEV₁% 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 FEV₁ 均有升高, 但差异无统计学意义; 治疗后两组患者 FEV₁% 均有所升高($P < 0.05$), 观察组升高更为显著($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗后气流受限严重程度情况比较 经有序资料卡方检验, 治疗后, 观察组患者气流受限严重程度轻于对照组, 比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.354, P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平变化比较 治疗后两组患者血清 CRP, IL-6, IL-8 和 TNF- α 均较治疗前明显降低($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 CRP, IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组患者急性加重情况比较 两组患者平均随访时间差异无统计学意义; 观察组患者急性加重次数和因加重而导致的住院次数均少于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 6。

表 3 两组患者治疗前后 FEV₁ 和 FEV₁% 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of FEV₁ and FEV₁% changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FEV ₁ /L	FEV ₁ %
对照	74	治疗前	1.31 ± 0.52	48.75 ± 7.24
		治疗后	1.44 ± 0.59	55.13 ± 9.08 ¹⁾
观察	78	治疗前	1.28 ± 0.55	49.42 ± 7.69
		治疗后	1.56 ± 0.63	63.27 ± 10.52 ^{1,2)}

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 5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory level changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	例数	时间	CRP	IL-6	IL-8	TNF-α
对照	74	治疗前	12.07 ± 2.38	17.34 ± 4.15	24.17 ± 5.06	19.56 ± 4.78
		治疗后	9.51 ± 1.80 ¹⁾	13.91 ± 2.76 ¹⁾	15.84 ± 3.19 ¹⁾	14.61 ± 2.75 ¹⁾
观察	78	治疗前	11.84 ± 2.53	18.63 ± 4.47	23.85 ± 4.76	18.82 ± 4.65
		治疗后	7.43 ± 1.55 ^{1,2)}	10.79 ± 2.01 ^{1,2)}	11.65 ± 2.27 ^{1,2)}	10.37 ± 2.29 ^{1,2)}

表 6 两组患者次急性加重情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of acute exacerbation between in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	随访/月	急性加重/次	住院/次
对照	63	13.28 ± 2.17	2.39 ± 0.63	0.93 ± 0.31
观察	66	13.85 ± 2.49	1.68 ± 0.52 ¹⁾	0.61 ± 0.24 ¹⁾

方案,但临床实际中并非所有患者均获得最佳反应。对 COPD 在临床特征方面存在诸多异质性的认识,使临床需要考虑多种综合因素,对于临床不同表型患者给予个性化治疗,这对于临床症状的控制和改善患者的预后均具有重指导意义^[1,9]。COPD 的特点就是稳定期和急性加重 (AECOPD) 交替, AECOPD 导致肺功能急剧下降,严重影响生活质量,频繁急性加重表型的病理生理学机制较复杂,包括炎症反应增加、肺过度膨胀、细菌负荷增加、病毒感染^[3]。学者研究显示频繁急性加重表型 COPD 稳定期患者普遍存在细菌定植,细菌定植加剧 COPD 稳定期全身炎症反应,并可能是 COPD 频繁急性加重的重要因素^[10-11]。预防和治疗 COPD 的急性加重作为 COPD 稳定期的治疗目标。于该型患者指南强调采用吸入型糖皮质激素 + 长效的 β₂ 肾上腺素受体激动剂或单用长效抗胆碱能药来治疗,以使患者获益,病情比较严重的患者可以考虑三联疗法^[1],但仍然没有一种有效的方案被推荐用于频繁急性加重表型的防治。

COPD 属于中医“肺胀”“喘证”“咳嗽”等范畴。中医学以整体辨证与本脏治疗相结合,通过 COPD

表 4 两组患者治疗后气流受限严重程度情况比较

Table 4 Comparison of severity of airflow limitation in two groups before and after treatment

组别	例数	轻度	中度	重度	极重度
对照	74	4	27	29	14
观察	78	9	39	22	8

3 讨论

COPD 严重影响老年人的健康和生活质量,指南推荐对于相同严重程度的患者选择同一种治疗

发病的多个环节的研究,与现代医学对其表型分类的认识不谋而合^[2,12]。国医大师邓铁涛教授认为,“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”,肺脏受邪迁延反复失治,损伤正气,痰瘀稽留,正虚显露而多表现为肺阴阳两虚,故稳定期以肺脏虚损为主,累及脾、肾、心、肝。久病累及于肾,精气耗损,肾不纳气而虚喘,肾气虚阳虚形寒肢冷;子耗母气,则脾运失健,肺脾两虚;肺气不宣肝气难降,气机不畅痰饮不化,久滞肝郁;久咳久喘,肺病日深,治节失职,心营不畅,则肺病及心^[13]。学者的调查显示 AECOPD 危险窗病性因素以气虚、痰和湿为主,兼见血瘀,病性虚实近半;病位在肺,涉及肾、脾,提示了经急性治疗,病情逐渐稳定,痰热好转,热象渐除转为痰湿,痰(瘀)虽然减轻但仍羁留,正虚渐露,虚实夹杂,表现为气、阴虚,集中于肺脾肾三脏,临床仍然要加强治疗,以免再次复发加重^[14]。有关学者基于“疾病-表型-证型”的研究思路,提出针对频繁急性加重表型 COPD 进行中医多发证型的干预研究,使得规范辨证群体的同质性,使得治疗结局更加可预测,辨证治疗更加精准^[2]。

本研究基于指南^[4,8]将 COPD 稳定期患者常见证型作频繁急性加重型的证型进辨治,以疾病为纲,脏腑辨证为主,结合病理因素。对于肺脾气虚证,采用补肺健脾、降气化痰治法,金咳息胶囊具有补肺健脾纳气,止咳平喘,理肺化痰之功,推荐用于肺脾两虚,肾不纳气所致久咳等证^[8]。对于肺肾气虚证,采用补肾益肺、纳气定喘治法,固肾定喘丸具有温肾

纳气,健脾利水之功,前期研究显示可改善稳定期患者肺功能,促进呼吸肌功能的恢复,减轻临床症状,增强患者活力^[15]。对于肺肾气阴两虚证,采用益气养阴固肾,纳气平喘治法,补肾润肺口服液具有补肾培元,滋阴养肺之功,可改善稳定期 COPD 呼吸困难症状,减轻炎症反应,提高肺功能^[16]。对于热痰采用清气化痰丸,具清肺化痰,以清除阻于肺络之痰热;对于寒痰采用咳喘顺丸具有宣肺化痰,止咳平喘之功;兼血瘀则采用血府逐瘀丸,具有活血祛瘀,行气止痛之功。

本研究显示在采用中药辨证治疗 6 个月后,观察组患者临床症状和 mMRC 评分均低于对照组,FEV₁% 高于对照组,气流受限严重程度轻于对照组,可见频繁急性加重型稳定期 COPD 患者因中药治疗而获得了临床症状,mMRC 和气流受限的减轻,呼吸肺功能和生活质量的提高,短期获益明显。

进一步的随访(平均 13 个月)发现,观察组患者急性加重次数和因加重而导致的住院次数均少于对照组,提示了中药辨证治后频繁急性加重型患者发作次数减少了,住院次数也减少了,可见患者的病情得到了缓解/稳定,起到了指南对于稳定期 COPD 的防治要求,患者的远期获益也显著。

炎症因素被认为是频繁急性加重型的重要原因。炎症贯穿于 COPD 发生发展的始终,稳定期 COPD 广泛存在气道和全身炎症反应,基础气道炎症的严重程度被认为是慢阻肺频繁发生急性加重的危险因素^[17],频繁发生急性加重的 COPD 患者稳定期气道炎症通常较重,感染和非感染因素均可导致气道炎症^[18]。如学者的研究显示该表型患者在稳定期痰液 IL-6 和血浆 CRP 均增高,CRP 水平越高患者再次发生 AECOPD 的间隔时间越短^[11]。因此减弱慢性炎症程度进展才能延缓 COPD 严重程度,并有助于减少 AECOPD 的发生。本研究显示治疗后观察组患者血清 CRP,IL-6,IL-8 和 TNF- α 水平均低于对照组,提示了中药的使用减轻了该类患者全身的慢性炎症状态,这有助于病情的缓解,也可降低 AECOPD 的发生。

[参考文献]

[1] 杜晓梅,冒长青,周敏. 慢性阻塞性肺疾病表型与个体化药物治疗的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(7):714-717.
[2] 高振,哈木拉提·吾甫尔,李风森. “疾病-表型-证型”联合诊断模式下的慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型(肺脾气虚证)研究思路探讨[J]. 中华

中医药杂志, 2016,31(8):2905-2909.

[3] 翟翠,兀小娟,宋旸,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重表型的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2017(5):612-616.
[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):80-84.
[5] 徐朋飞,张伟. 浅析健脾益肾在 COPD 稳定期治疗中的重要作用[J]. 中医药学报, 2014, 42(3):111-113.
[6] 吴健广,郭思佳,封继宏,等. 中医辨证论治慢性阻塞性肺疾病稳定期研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015,33(5):1104-1106.
[7] 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):255-264.
[8] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医临床诊疗方案(试行版)[M]. 北京:国家中医药管理局医政司出版, 2012:85-91.
[9] Corhay J L. Personalize medicine: chronic obstructive pulmonary disease treatment[J]. Revue Médicale De Liège, 2015, 70(5-6):310-315.
[10] 王靓雅,刘冰,祖权,等. 补肺健脾益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病营养状况和对免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22):182-187.
[11] 刘林生,罗巍,陈俊东. 频繁急性加重表型慢性阻塞性肺疾病的临床特征研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(1):25-27.
[12] 黄少君,傅汝梅. 培土生金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道重塑机制的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1):174-179.
[13] 魏伟超,吴伟,王创畅. 邓铁涛五脏相关理论在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(23):2068-2070.
[14] 张海龙,李建生,王海峰,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重危险窗证素分布规律[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10):3094-3097.
[15] 杨勋,胡红玲,赵苏,等. 固肾定喘丸对慢性阻塞性肺病患者稳定期肺功能及生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22):283-286.
[16] 陈劲,龙寿洪. 补肾润肺口服液辅助治疗稳定期 COPD 的临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(3):81-84.
[17] 解宝泉,戈艳蕾,刘聪辉,等. 布地奈德对伴有吸烟的慢阻肺频繁急性加重表型患者的 FENO 水平影响分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9):1584-1586.
[18] 黄照明,刘翱. COPD 频繁急性加重表型的识别及频繁急性加重原因研究进展[J]. 西南国防医药, 2015, 25(6):684-686.

[责任编辑 何希荣]