

清肺化浊汤辅助治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病(痰热壅肺证)50例

王凤秀¹, 张廷明¹, 丁长玲^{2*}

(1. 山东省滨州市人民医院, 山东 滨州 256600; 2. 山东省滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256600)

[摘要] **目的:**探讨清肺化浊汤辅助治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)(痰热壅肺证)的临床疗效及对血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**100例AECOPD患者采用随机数字法分为对照组和中药组各50例。对照组给予控制性氧疗,抗感染,激素,支气管舒张剂等综合治疗措施。中药组在对照组治疗的基础上加用清肺化浊汤,1剂/d,两组疗程均为2周。对咯痰、咳嗽、气喘及肺部湿啰音等主要症状进行治疗前后评分;采用《呼吸功能状态和呼吸困难问卷修改版》(PFSDQ-M)量表进行治疗前后生存质量评价;进行治疗前后肺功能评价;检测治疗前后血清SOD,MDA,IL-10及TNF- α 水平。**结果:**经Ridit分析,中药组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后中药组咯痰、咳嗽、气喘及肺部啰音评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后中药组生存质量评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后对照组呼气容积(FEV_1)和呼气容积占用力肺活量(FEV_1/FVC)有所改善,但差异无统计学意义;中药组治疗后 FEV_1 和 FEV_1/FVC 较治疗前有所增高,并高于对照组($P < 0.01$);治疗后中药组血清TNF- α 和MDA水平低于对照组($P < 0.01$);IL-10和SOD水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**清肺化浊汤能减轻AECOPD(痰热壅肺证)临床症状、改善肺功能,提高患者的生活质量,其作用机制可能与调节氧化/抗氧化系统,抑制炎症反应有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;清肺化浊汤;氧化/抗氧化;白细胞介素-10;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0187-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030187

Qingfei Huazhuo Treating 50 Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients During Acute Exacerbation

Period WANG Feng-xiu¹, ZHANG Ting-ming¹, DING Chang-ling^{2*} (1. Binzhou People's Hospital of Shandong Province, Binzhou 256600, China; 2. Affiliated Hospital of Binzhou Medical College of Shandong Province, Binzhou 256600, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy of Qingfei Huazhuo decoction in assisted-treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) of phlegm heat obstructing lung syndrome and to investigate its influence on serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** One hundred AECOPD patients were randomly divided into the control group (50 cases) and the traditional Chinese medicine group (50 cases) by random number table. Patients in the control group received comprehensive treatment therapy including controlling oxygen therapy, infection resistance, hormone and bronchial relaxation. Based on the treatment of control group, patients in traditional Chinese medicine group added Qingfei Huazhuo decoction, 1 does daily. All patients received 2-week treatment. Scores of the main symptoms including cough up phlegm, cough, asthma and pulmonary rales were recorded before and after treatment. Quality of life through respiratory function state and difficulty in breathing questionnaire-modified (PFSDQ-M) were evaluated. The pulmonary function was appraised before and after treatment. Levels of serum SOD, MDA, IL-10 and TNF- α were tested before and after therapy. **Result:** The clinical effect in traditional Chinese medicine group was superior to that in control group with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, scores of cough up phlegm, cough, asthma and pulmonary rales in

[收稿日期] 20140828(209)

[第一作者] 王凤秀,副主任药师,从事临床药学的研究,Tel:18663096519,E-mail:1148436257@qq.com

[通讯作者] *丁长玲,硕士,副主任药师,从事临床药学与药品不良反应监测的研究,Tel:0543-3256751,E-mail:1148436257@qq.com

traditional Chinese medicine group were less than those in control group ($P < 0.01$). Quality of life score in traditional Chinese medicine group was inferior to that in control group ($P < 0.01$). Forced expiratory volume in one second (FEV_1) and forced expiratory volume accounted for forced vital capacity (FEV_1/FVC) in control group improved, but there was no statistically significant difference. Expected value of FEV_1 and FEV_1/FVC in control group rose as compared with that before therapy, while the rose degree was higher than that in control group ($P < 0.01$). Levels of serum TNF- α and MDA in traditional Chinese medicine group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Besides, the IL-10 and SOD levels were higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qingfei Huazhuo decoction could reduce clinical symptoms of AECOPD of phlegm heat obstructing lung syndrome, improve lung function and patient's life of quality. The mechanism of action may be related to adjusting oxidation/antioxidant system and inhibiting inflammatory reaction.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation period; Qingfei Huazhuo decoction; oxidation/antioxidation; interleukin-10; tumor necrosis factor- α

慢阻肺急性加重期(AECOPD)是指患者以呼吸道症状加重为特征的临床事件,是 COPD 病程的重要组成部分,感染是引起慢性阻塞性肺疾病急性加重的主要原因。COPD 的急性加重可降低患者的生命质量,使症状加重、肺功能恶化,数周才能恢复,加快患者肺功能下降速率,特别是与住院患者的病死率增加相关。现代医学对于 AECOPD 的治疗手段包括支气管舒张剂、激素、抗生素、氧疗及机械通气等^[1-2]。中医学认为急性加重期以标实即痰、瘀为急,痰(瘀血)热壅肺是 AECOPD 的主要病机^[3]。清肺化浊汤是笔者治疗 AECOPD 痰热壅肺证的临床验方,观察了清肺化浊汤辅助西医常规疗法治疗 AECOPD 的临床疗效。

AECOPD 的发病机制较复杂,包括多种炎症介质的激活,破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应;肺部的蛋白酶和抗蛋白酶失衡、氧化与抗氧化失衡以及自主神经系统功能紊乱等^[1]。其中炎症反应和氧化/抗氧化失衡是 AECOPD 发病机制的重要特征。本研究从这两方面探讨了清肺化浊汤治疗 AECOPD 的临床机制

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取滨州医学院附属医院呼吸内科 2012 年 7 月—2014 年 2 月 100 例患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和中药组各 50 例。对照组男 31 例,女 19 例;年龄 47~70 岁,平均(57.4 ± 9.6)岁;COPD 病程 2~17 年,平均(7.6 ± 4.9)年;本次病程(27.5 ± 13.2)h。观察组男 29 例,女 21 例;年龄 45~73 岁,平均(56.8 ± 10.3)岁;COPD 病程 3~20 年,平均(8.0 ± 5.1)年;本次病程(25.9 ± 12.8)h。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”^[1],有明确的 COPD 病史,患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,脓性或黏液脓性痰,可伴有发热等炎症明显加重。

1.2.2 痰热壅肺辨证标准 参照“慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南”^[4]制定。

1.3 纳入标准 ①符合 AECOPD 诊断标准,本次急性病程在 72 h 内者;②符合痰热壅肺辨证者;③肺功能分级为 II~III 级者^[1];④年龄 45~75 岁;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①AECOPD 患者肺功能分级为 I 或 IV 者;②经证实由结核、真菌、肿瘤、矽肺、刺激性气体、过敏等因素所致;③合并重度呼吸衰竭,需要进行有创人工机械通气治疗不能配合证候信息采集的患者;④入院时即有昏迷、休克、消化道出血、DIC、肺性脑病、肺栓塞等严重并发症者;⑤合并心血管、泌尿、消化、造血、内分泌代谢系统等疾病者。

1.5 治疗方法 对照组 ①控制性氧疗,保证 88%~92% 氧饱和度;②注射用阿莫西林钠舒巴坦钠(华北制药股份有限公司,国药准字 H20040294), $3 \sim 6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注;③硫酸特布他林片(海南康芝药业股份有限公司,国药准字 H460020459), $2.5 \text{ mg}/\text{次}, 2 \text{ 次}/\text{d}$;④醋酸泼尼松片(哈药集团制药总厂,国药准字 H23022389), $10 \text{ mg}/\text{次}, 3 \text{ 次}/\text{d}$;⑤乙酰半胱氨酸片(海南赞邦制药有限公司,国药准字 H20080325), $0.2 \text{ g}/\text{次}, 3 \text{ 次}/\text{d}$;中药组在对照组治疗的基础上加用清肺化浊汤,基本药物:鱼腥草 20 g,芦根 15 g,桑白皮 10 g,瓜蒌 15 g,黄芩 10 g,苦杏仁 10 g,金银花 20 g,桔梗 15 g,葶苈子 10 g,地龙 10 g,浙贝母 12 g,川牛膝 15 g,川芎 10

g, 桃仁 10 g, 大黄 6 g, 1 剂/d, 水煎煮分 2 次服。两组疗程均为 2 周。

1.6 观察指标 ①主要症状、体征评分对咯痰、咳嗽、气喘及肺部湿啰音进行治疗前后评分, 分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》, 根据无、轻、中、重分别记录 0, 1, 2, 3 分。治疗前后各评价 1 次。②生存质量采用《呼吸功能状态和呼吸困难问卷修改版》(PFSDQ-M)^[5] 进行评定, 包括日常活动变化、活动气短、活动疲劳、呼吸困难评价、疲劳评价等, 得分越高表示生存质量越差。治疗前后各评价 1 次。③肺功能测量第一秒用力呼气容积占预计值的百分比 (FEV₁% 预计值) 和第一秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比 (FEV₁/FVC), 治疗前后各测量 1 次。④血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 采用 TBA 反应比色法测定血清丙二醛 (MDA), 用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶 (SOD) 活力。试剂盒由南京建成生物研究所提供, 批号 20140215, 治疗前后各检测 1 次。⑤血清白细胞介素-10 (IL-10) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒由山东医学科学院提供, 批号 20140309, 治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床控制: 咳嗽、咳痰、哮喘等症状完全好转, 听诊时肺部湿啰音消失, 生活完全自理。显

效: 咳嗽、咳痰、哮喘等症状有所改善, 听诊时肺部湿啰音明显减轻, 生活自理能力改善 2/3 以上。有效: 咳嗽、咳痰、哮喘等症状有所改善, 听诊时肺部湿啰音减轻, 生活自理能力改善 1/3 以上。无效: 咳嗽、咳痰、哮喘等症状及肺部听诊音无变化或情况恶化, 生活自理能力改善不足 1/3。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件分析, 计量资料采用 *t* 检验, 并用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 分, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析, 中药组临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较
Table 1 Comparison of clinical curative effects for two groups

组别	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	15	17	10	8
中药	20	22	6	2

2.2 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组咯痰、咳嗽、气喘及肺部湿啰音等主要症状评分均比治疗前有明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后中药组主要症状评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)
Table 2 Comparison of main signs and symptoms scores pretherapy and post treatment for two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	时间	咯痰	咳嗽	气喘	肺部啰音
对照	治疗前	2.25 ± 0.43	2.41 ± 0.47	1.85 ± 0.39	2.15 ± 0.49
	治疗后	1.07 ± 0.62 ¹⁾	0.97 ± 0.58 ¹⁾	0.84 ± 0.27 ¹⁾	0.86 ± 0.32 ¹⁾
中药	治疗前	2.31 ± 0.50	2.36 ± 0.53	1.92 ± 0.44	2.19 ± 0.45
	治疗后	0.54 ± 0.35 ^{1,2)}	0.51 ± 0.30 ^{1,2)}	0.42 ± 0.23 ^{1,2)}	0.44 ± 0.28 ^{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 4 同)。

2.3 两组治疗前后生存质量及肺功能评分比较 治疗后两组生存质量及肺功能评分均比治疗前明显

下降, 治疗后中药组生存质量及肺功能评分低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后生存质量及肺功能评价比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)
Table 3 Comparison of life quality and evaluation of lung function pretherapy and post treatment for two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	时间	生存质量 /分	FEV ₁ 预计值 /%	FEV ₁ /FVC /%
对照	治疗前	124.8 ± 15.7	50.4 ± 8.86	59.2 ± 10.43
	治疗后	72.7 ± 10.5 ¹⁾	53.6 ± 10.54	63.8 ± 11.17
中药	治疗前	126.3 ± 16.2	49.8 ± 8.57	58.6 ± 10.59
	治疗后	60.4 ± 9.8 ^{1,3)}	59.3 ± 10.41 ^{1,2)}	69.7 ± 12.36 ^{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⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后肺功能测量情况比较 治疗后

对照组 FEV₁ 预计值和 FEV₁/FVC 有所改善, 但差

异无统计学意义;中药组治疗后 FEV₁ 预计值和 FEV₁/FVC 较治疗前有所增高,并高于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组治疗前后血清 TNF- α , IL-10, SOD 和 MDA

水平 治疗后两组血清 TNF- α 和 MDA 水平均比治疗前下降,中药组下降更为明显 ($P < 0.01$);治疗后两组血清 IL-10 和 SOD 水平均较治疗前上升,中药组上升更为显著 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TNF- α , IL-10, SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	SOD/NU·mL ⁻¹	MDA/nmol·mL ⁻¹
对照	治疗前	14.8 ± 2.17	38.7 ± 6.03	91.5 ± 11.8	7.96 ± 0.88
	治疗后	11.5 ± 1.84 ¹⁾	42.3 ± 7.75 ¹⁾	103.4 ± 14.2 ¹⁾	7.04 ± 0.75 ¹⁾
观察	治疗前	14.5 ± 2.26	36.4 ± 6.82	90.3 ± 12.6	7.91 ± 0.94
	治疗后	9.3 ± 1.59 ^{1,2)}	51.6 ± 9.07 ^{1,2)}	118.5 ± 16.8 ^{1,2)}	5.95 ± 0.83 ^{1,2)}

3 讨论

中医学认为 AECOPD 属“肺胀”、“咳嗽”、“喘证”等范畴。临床多治以清肺、化痰、散瘀之法。清肺化浊汤中以鱼腥草、金银花、黄芩、芦根清热解毒、排脓消痈,瓜蒌、桔梗、浙贝母祛痰止咳,桑白皮、葶苈子、苦杏仁宣肺平喘,地龙活血通络平喘,桃仁、川芎、川牛膝活血散瘀,川芎还能行气宽胸,大黄通腑泻热,取肺与大肠相表里之意。全方共奏清热化痰、散瘀通络,降气平喘之功。本组资料显示,治疗后中药组咯痰、咳嗽、气喘及肺部湿啰音低于对照组,临床疗效优于对照组;治疗后中药组 FEV₁ 预计值和 FEV₁/FVC 较治疗前增高,且高于对照组,提示了清肺化浊汤改善了 AECOPD 患者的肺功能。

PFSDQ-M 量表反映了患者的肺功能情况及呼吸困难程度,是 COPD 患者的成熟的自评量表之一^[5]。本组资料显示治疗后中药组 PFSDQ-M 评分低于对照组,提示了清肺化浊汤在改善患者临床症状、体征和肺功能的同时,提高了患者的生活质量。

机体氧化/抗氧化系统失衡是 AECOPD 发生重要机制之一。感染可致大量氧自由基和脂质过氧化物释放,产生的氧化应激损伤,促进了 COPD 发生、发展^[6]。MDA 含量高低可反映体内自由基氧化损伤反应的强度,是体内氧自由基活性的重要指标之一。血中 SOD 活性的高低反映机体内抗氧化保护系统的强弱^[7]。本组资料显示治疗后观察组 MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组,提示了清肺化浊汤促使机体氧化/抗氧化系统趋于平衡,提高了机体的抗氧化能力。

急性感染的特征是炎性因子的表达,氧化应激也可导致炎性细胞因子的释放,从而加剧炎性反应,在 AECOPD 的病理机制中氧化应激和炎症反应密不可分。TNF- α 是重要的炎症因子,刺激血小板激活因子、前列腺素、白三烯等合成,从而导致气道高

反应性,气道炎症致肺功能下降;IL-10 主要生物功能是抑制和终止炎症反应,阻止炎症因子的分泌,抑制 Th1 细胞克隆的细胞因子的合成^[8]。本研究显示治疗后观察组 TNF- α 水平下降并低于对照组, IL-10 升高并高于对照组,提示了清肺化浊汤对 AECOPD 患者的炎症反应具有一定的抑制作用,从而改善了气道高反应性。

[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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 67-69.

[2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(1): 3-5.

[3] 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): 325-326.

[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证候诊断标准(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-180.

[5] Kovelis D, Segretti N O, Probst V S, et al. Validation of the modified pulmonary functional status and dyspnea questionnaire and the medical research council scale for use in brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Brasil Pneumolo, 2008, 34(12): 1008-1011.

[6] 杨月, 李永春. COPD 患者氧化剂损伤与抗氧化治疗的研究进展[J]. 中国全科医学, 2005, 8(23): 1980-1982.

[7] 朱伟东, 金普放, 酆岳. 金水六君煎对慢性阻塞性肺疾病患者血清超氧化物歧化酶、丙二醛的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(1): 30-32.

[8] 荆小莉, 王东平, 李慧, 等. 清热化痰对慢性阻塞性肺疾病急性发作患者氧化应激和炎症的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(4): 582-584.

[责任编辑 何希荣]