

苇金消痈汤加减辅助治疗支气管扩张急性加重期痰热壅肺证的临床分析

房波^{1*}, 赵刚²

(1. 即墨市中医医院, 山东 即墨 266200; 2. 青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266000)

[摘要] **目的:**探讨苇金消痈汤加减辅助治疗痰热壅肺型支气管扩张急性加重期的疗效以及对痰液和血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的影响。**方法:**收集支气管扩张急性加重期患者98例,参照随机按数字表法平均分为对照组和治疗组各49例;两组患者参照《成人支气管扩张症诊治专家共识》给予非药物干预。对照组抗感染采取盐酸左旋氧氟沙星注射液,0.4 g加入生理盐水400 mL,200 mL/次,2次/d;对铜绿假单胞菌感染者,0.6 g加入生理盐水600 mL,300 mL/次,2次/d。化痰采取氨溴索注射液,30 mg加入生理盐水100 mL,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予苇金消痈汤,1剂/d,常规水煎煮2次,分早晚2次内服。两组疗程均为2周。比较两组第1秒最大呼气量(FEV₁),FEV₁/用力肺活量(FVC),血氧分压(PaO₂),二氧化碳分压(PaCO₂),血氧饱和度(SaO₂)及临床症状评分;分析两组患者临床疗效;测定两组患者痰液和血清中MMP-9,TIMP-1水平。**结果:**治疗后治疗组FEV₁,FEV₁/FVC,PaO₂和SaO₂均明显高于对照组,而PaCO₂和咳嗽等临床积分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组和对照组临床治疗总有效率分别为95.92%和79.59%,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组痰液和血清中MMP-9水平均明显低于对照组,而TIMP-1高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在常规西医治疗的基础上,苇金消痈汤辅助治疗痰热壅肺型支气管扩张急性加重期疗效确切,抑制痰液和血清中MMP-9水平及上调TIMP-1水平可能在其中发挥重要作用。

[关键词] 苇金消痈汤;支气管扩张;痰热壅肺证;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制剂-1

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0194-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150194

Clinical Analysis of Weijin Xiaoyong Decoction in Adjuvant Therapy of Bronchiectasis at Acute Exacerbation Stage with Syndrome of Phlegm-heat Obstructing Lung

FANG Bo^{1*}, ZHAO Gang²

(1. Jimo Traditional Chinese Medicine Hospital, Jimo 266200, China;

2. The Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Weijin Xiaoyong decoction in the adjuvant therapy of bronchiectasis at acute exacerbation stage with syndrome of phlegm-heat obstructing lung, and investigate its effects on levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in serum and sputum. **Method:** Ninety-eight patients with acute exacerbation stage bronchiectasis were randomly divided into treatment group (49 cases) and control group (49 cases) according to random number table. Non-pharmaceutical interventions were given according to 'Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Adult Bronchiectasis Disease' in both groups. In the control group, 0.4 g ofloxacin hydrochloride injection was added to 400 mL normal saline for anti-infection (200 mL/time, *bid*), 0.6 g ofloxacin hydrochloride injection was added to 600 mL normal saline for pseudomonas aeruginosa infection (300 mL/time, *bid*), 30 mg ambroxol injection was added to 100 mL normal saline for dissipating phlegm, *qd*. The patients in treatment group also received Weijin Xiaoyong decoction (one

[收稿日期] 20151201(227)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2009CL018)

[通讯作者] *房波,主治医师,从事中西医结合急诊临床工作,Tel:13808983303,E-mail:fangbosd14@163.com

dose/day, boiled and taken orally twice) based on the treatment in control group. The treatment course was 2 weeks for both groups. Forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1 /forced vital capacity (FVC), blood oxygen partial pressure (PaO_2), CO_2 partial pressure ($PaCO_2$), blood oxygen saturation (SaO_2) and clinical symptom scores were compared between two groups. The clinical efficacy was analyzed in two groups. The levels of MMP-9 and TIMP-1 in serum and sputum were detected in both groups. **Result:** After treatment, FEV_1 , FEV_1 /FVC, PaO_2 and SaO_2 levels in treatment group were significantly higher than those in control group, while clinical scores such as $PaCO_2$ and cough were significantly lower than those in control one ($P < 0.01$). The total effective rate was 95.92% in treatment group, significantly higher than 79.59% in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-9 in serum and sputum in treatment group were significantly lower than those in control group, while TIMP-1 levels were higher than those of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Weijin Xiaoyong decoction based on the routine western medicine, has an exact effect in the adjuvant therapy of bronchiectasis at acute exacerbation stage with syndrome of phlegm-heat obstructing lung, and the mechanism may be associated with down-regulating MMP-9 levels in serum and sputum, and up-regulating TIMP-1 level.

[**Key words**] Weijin Xiaoyong decoction; bronchiectasis; syndrome of phlegm-heat obstructing lung; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1

支气管扩张症为呼吸系统常见病,以持续或反复性咳嗽、咳痰为其主要表现;该病易于反复急性加重,甚者可发展成呼吸衰竭,严重影响患者的生活质量。支气管扩张症患者在急性加重期常伴有症状恶化,如咳嗽频多增多、痰量显著增加或性质改变、脓痰增加和(或)喘息、气急、咯血以及发热等全身症状,对该类患者西医临床推荐应用抗菌药物干预^[1];但许多支气管扩张症患者频繁应用抗菌药物,易于造成细菌对抗菌药物耐药等副作用^[1]。因此,探寻治疗支气管扩张急性加重期的有效疗效仍是当前临床急需解决的医学难题。

近年来,随着中医药在支气管扩张防治方面取得了较大进展,其作用也越来越受到广泛的关注。临床研究资料表明,中药复方运用于支气管扩张急性加重期的治疗,不仅能够提高近期治疗效果,也极大提高了远期疗效,减少加重次数及不良反应^[2]。支气管扩张在中医学属“肺癆”病范畴,苇茎汤出自《备急千金要方》,是中医治疗肺癆的代表方剂;本研究在总结多年治疗肺癆的临床实践基础上,针对支气管扩张急性加重期痰热壅肺证的病机特点,依据中医辨证施治原则及方剂君臣佐使组方规律,以苇茎汤为基本加减为苇金消痈汤进行干预。本研究以西医积极抗感染、化痰治疗为对照干预,采取中药苇金消痈汤治疗支气管扩张急性加重期痰热壅肺证患者,有一定的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 98例均来自即墨市中医医院2013年6月—2014年12月收治的支气管扩张急性加重

期患者,依据中医辨证均为痰热壅肺型,按随机数字表法平均分为对照组和治疗组,各49例,两组均无脱落病例;对照组男性27例,女性22例;年龄43~67岁,平均(57.91±7.62)岁;病程2.5~7年,平均(4.94±0.68)年;症状加重时间3~17d,平均(9.82±1.14)d。治疗组男性28例,女性21例;年龄44~69岁,平均(58.22±7.88)岁;病程2.5~6.5年,平均(4.88±0.71)年;症状加重时间4~19d,平均(9.75±1.11)d。两组患者在性别、年龄、病程及症状加重时间基线数据比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 支气管扩张诊断标准 依据《内科学》^[3]相关诊断标准。反复慢性咳嗽、咳脓痰、咯血和既往有诱发支气管扩张的呼吸道感染病史,高分辨率CT(HRCT)显示支气管扩张的异常影像学改变。

1.2.2 支气管急性加重期诊断标准^[4] 表现为痰量或痰色的改变,咳嗽加重,发热,呼吸困难加重,喘息加重,肺部听诊变化,肺功能减退,胸部影像学上显示肺部病灶进展,全身情况不适或活动量显著下降。同时具备上述9项中的4项即可确诊。

1.2.3 痰热壅肺证诊断标准 根据《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》^[5]相关标准。证候:咳嗽痰多,咯吐黄白黏痰或脓性痰,痰中带血或痰血相间,血色鲜红,或有热腥味,或兼有发热口渴,胸闷,气急,乏力,失眠,纳呆,头晕,舌红苔黄或黄腻,脉数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合支气管扩张诊断标准,且处

于急性加重期;②符合中医痰热壅肺证患者;③年龄40~70岁;④近1个月未服用中药治疗者;⑤所有患者均自愿加入本治疗方案,且签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并有心、肺、肝、肾及内分泌系统等严重疾病者;②近3个月内参与其他临床试验者;③已出现心力衰竭的患者;④精神病患者;⑤已经服用其他中药者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[1]给予非药物干预,包括排痰如体位引流、震动拍击、主动呼吸训练及其他辅助排痰技术,对合并呼吸困难者进行吸气肌训练。

对照组抗感染采取盐酸左旋氧氟沙星注射液(重庆莱美药业股份有限公司,国药准字H20030944),0.4g加入生理盐水400mL,200mL/次,分2次/d,静脉注射;铜绿假单胞菌感染者,0.6g加入生理盐水600mL,300mL/次,2次/d,静脉注射。化痰采取氨溴索注射液(常州四药制药有限公司,国药准字H20031344),30mg加入生理盐水100mL,1次/d,静脉注射。治疗组在对照组治疗的基础上给予苇金消痛汤,方药组成:芦根30g,薏苡仁15g,桃仁12g,冬瓜仁15g,金荞麦12g,黄连10g,黄芩10g,桔梗9g,甘草6g;1剂/d,常规水煎煮2次,取药液400mL,分早晚2次内服。所有饮片均一次性购于北京同仁堂药店,储存于即墨市中医医院制剂室,并由其代为煎煮。两组疗程均为2周。

1.6 观察指标 ①两组肺功能检测,测定指标包括第1秒最大呼气量(FEV₁)和用力肺活量(FVC),计算FEV₁/FVC的百分比,应用意大利COSMED(PonyEX)便携式肺功能仪于治疗前后检测。②两组动脉血气分析,检测指标包括,血氧分压(PaO₂),二氧化碳分压(PaCO₂)及血氧饱和度(SaO₂),应用美国雅培手掌血气分析仪(i-stat 300)型便携式于治疗前后测定。③两组临床症状评分,参照Torrego等^[6]制定

标准给患者评分,依据患者的咳嗽、呼吸困难、咳痰性状、痰量、胸痛及咯血症状的程度进行计分,计分为正常(0分)、轻度(3分)、中度(6分)、重度(9分)。④两组痰液和血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)检测,痰液获取:所有患者晨起漱口,用力咳出深部痰液,收集痰液约4mL;将咳出的痰液弃去唾液,对痰液进行涂片检查(合格痰为低倍镜下中性粒细胞>25个,鳞状上皮细胞<10个);将合格痰采取0.1%的二硫苏糖醇溶液充分混匀,室温离心约5min,取上清液在-20℃保存待测。血清获取:所有患者晨起空腹抽取外周血约4mL,室温离心,去血清于-20℃保持待测。检测方法均为酶联免疫吸附(ELISA)法,MMP-9试剂盒(北京安必奇生物科技有限公司,批号DEIA778),TIMP-1试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号QN-PS-0438)。

1.7 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]。临床治愈:症状、体征完全消失,实验室检查恢复正常。好转:症状、体证明显减轻,肺部病灶部分吸收,或脓腔范围缩小。未愈:症状、体征均未见好转。

临床总有效率=临床治愈率+好转率

1.8 统计学方法 数据均采用SPSS 19.0统计软件包处理,以 $\bar{x} \pm s$ 为计量资料表示,组间比较采取t检验分析,以 χ^2 检验处理计数资料,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肺功能和血气分析指标比较 治疗后两组患者FEV₁,FEV₁/FVC,PaO₂和SaO₂比治疗前均显著升高,而PaCO₂明显下降(P<0.01);治疗组治疗后FEV₁,FEV₁/FVC,PaO₂和SaO₂均高于对照组,而PaCO₂低于对照组,比较差异有统计学意义(P<0.01),见表1。

表1 两组患者肺功能和血气指标分析比较($\bar{x} \pm s, n=49$)

Table 1 Comparison of lung function and blood gas analysis between two groups($\bar{x} \pm s, n=49$)

组别	时间	FEV ₁ /L·s ⁻¹	FEV ₁ /FVC/%	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	SaO ₂ /%
对照	治疗前	3.28±0.40	67.98±7.50	51.03±5.72	88.83±9.15	71.15±7.58
	治疗后	3.97±0.41 ¹⁾	75.27±8.69 ¹⁾	62.57±6.99 ¹⁾	61.15±6.68 ¹⁾	80.27±8.72 ¹⁾
治疗	治疗前	3.25±0.39	68.03±7.44	50.95±5.68	88.69±9.36	71.33±7.62
	治疗后	4.70±0.53 ^{1,2)}	86.31±9.65 ^{1,2)}	80.11±8.73 ^{1,2)}	47.03±4.95 ^{1,2)}	88.65±9.62 ^{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2~4同)。

2.2 两组患者临床症状评分比较 治疗后两组患者咳嗽等临床积分均明显降低(P<0.01);治疗组

治疗后咳嗽等临床症状均明显低于对照组,比较差异有统计学意义(P<0.01),见表2。

表 2 两组患者临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison of clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	咳嗽	呼吸困难	咳痰性状	痰量	胸痛	咯血
对照	治疗前	8.25 ± 0.97	8.14 ± 0.93	8.05 ± 0.91	8.10 ± 0.94	8.15 ± 0.88	8.03 ± 0.90
	治疗后	4.77 ± 0.58 ¹⁾	4.82 ± 0.61 ¹⁾	4.62 ± 0.58 ¹⁾	4.52 ± 0.55 ¹⁾	4.49 ± 0.61 ¹⁾	4.43 ± 0.58 ¹⁾
治疗	治疗前	8.30 ± 0.95	8.09 ± 0.90	8.01 ± 0.88	8.04 ± 0.85	8.08 ± 0.91	8.06 ± 0.87
	治疗后	1.92 ± 0.28 ^{1,2)}	1.85 ± 0.25 ^{1,2)}	1.70 ± 0.22 ^{1,2)}	1.61 ± 0.19 ^{1,2)}	1.66 ± 0.20 ^{1,2)}	1.62 ± 0.21 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗组治疗后总有效率为 95.92%，对照组为 79.59%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者痰液和血清中 MMP-9 和 TIMP-1 水平比较 治疗后两组患者痰液和血清中 MMP-9 水平平均明显降低，而 TIMP-1 显著升高 ($P < 0.01$)；治疗组治疗后痰液和血清中 MMP-9 水平均明显低于对照组，而 TIMP-1 明显高于对照组，比较差异均有

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment

组别	临床治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	9	10	79.59
治疗	36	11	2	95.92 ¹⁾

注：与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 4。

表 4 两组患者痰液和血清中 MMP-9 和 TIMP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 4 Comparison of MMP-9 and TIMP-1 levels in sputum and serum between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	时间	MMP-9		TIMP-1	
		痰液	血清	痰液	血清
对照	治疗前	81.55 ± 9.60	69.25 ± 8.81	67.92 ± 7.75	70.33 ± 7.85
	治疗后	60.12 ± 7.03 ¹⁾	55.06 ± 6.13 ¹⁾	88.45 ± 9.97 ¹⁾	91.63 ± 9.94 ¹⁾
治疗	治疗前	81.82 ± 9.52	68.94 ± 8.76	68.14 ± 7.89	70.71 ± 7.93
	治疗后	49.25 ± 6.11 ^{1,2)}	46.49 ± 5.90 ^{1,2)}	100.43 ± 11.151 ^{1,2)}	106.57 ± 11.72 ^{1,2)}

3 讨论

支气管扩张急性加重期是临床治疗的难点，应用抗菌是其主要治疗手段，治疗的主要目的是缓解咳嗽气急等临床症状，减少加重发作次数等。但长期盲目实用抗生素易引起耐药及机体菌群失调，进一步破坏支气管结构^[8]。少数学者认为，采用抗菌药物轮换策略有助于减轻细菌耐药，但目前尚无临床证据支持其常规应用^[1]。因此，探索并开发其他对支气管扩张急性加重期的有效疗法已非常必要。

在中医学理论中，支气管扩张属“咳嗽”、“肺痈”、“咯血”等范畴，其病因病机，《诸病源候论·肺痈候》云：“肺痈者…寒乘虚伤肺，寒搏于血，蕴结成痈，热又加之，积热不散，血败为脓。”认为“痰”是支气管炎的产物，与中医学“肺热”密切相关，而风寒化热亦可为痈。《张氏医通·肺痈》记载：“肺痈者，由感受风寒，未经发越，停留胸中，蕴发为热。”由此，本病由感受外邪，内犯于肺，或痰热素盛，蒸灼肺脏，以致热壅血瘀，蕴酿成痈，血败肉腐化脓。中医治病，急则治标，缓则治本，本组研究筛选患者均

为急性加重期，所以治疗上以清肺排脓、活血消痈为治疗方法。

基于痰热壅肺证占支气管扩张辨证分型的绝大多数^[9]，本研究选取临床中辨证为痰热壅肺证患者 98 例，在西医常规治疗的基础上，给予苇金消痈汤辅助治疗。方中芦根甘寒轻浮，善清肺热；冬瓜仁清热化痰，利湿排脓，能清上彻下，肃降肺气，与芦根配合则清肺宣壅，涤痰排脓；薏苡仁甘淡微寒，上清肺热而排脓，下利肠胃而渗湿；桃仁活血逐瘀，金荞麦归肺经，清热解毒、排脓祛瘀，两者合用可助消痈；黄芩、黄连降火解毒；桔梗、甘草解毒祛痰、宣肺散结以消痈；全方合用具清热解毒，化浊祛痰，活血散瘀，解痰、瘀、热毒之壅滞，以散结消痈。

本组研究显示，单一西医干预后患者咳嗽、呼吸困难、咳痰性状、痰量、胸痛及咯血临床症状变化程度均较低，组内患者的肺功能和血气指标有一定改善，临床总有效率仅为 79.59%。采取苇金消痈汤加减治疗后，在促进咳嗽等上述临床症状恢复方面均明显优于对照组，在肺功能指标 FEV₁，FEV₁/FVC

和血气指标 PaO_2 , SaO_2 , PaCO_2 改善均比对照组上升,提示苇金消痈汤治疗可改善患者的肺功能,促进其早期恢复的作用;并可获得更好的临床疗效。

支气管扩张的主要病理特征为支气管基质破坏, MMP-9, TIMP-1 在细胞外基质的降解与沉积中发挥协同调节作用,在支气管扩张的病程中发挥了重要作用^[10]。MMP-9 为 MMPs 家族成员,由浸润支气管管壁的中性粒细胞释放, MMP-9 在支气管壁集聚增多,可降解其基质,对支气管基质产生较大破坏^[11]。TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制剂,可特异性地结合 MMP-9 的催化中心锌离子,封闭 MMP-9 的催化活性^[12]。以往研究表明, MMP-9 与 TIMP-1 在体内的动态平衡失调,将破坏支气管基质,导致气道结构受损,产生不可逆性气道受损,从而影响肺功能^[13]。相关性分析发现, MMP-9, MMP-9/TIMP-1 与肺功能指标 FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC 均呈明显负相关^[10]。本组结果发现,在西医综合措施治疗的基础上,苇金消痈汤辅助治疗能够明显降低痰液和血清中 MMP-9 水平,同时升高 TIMP-1,且均优于对照组。

综上所述,苇金消痈汤加减治疗痰热壅肺型支气管扩张急性加重期,能缓解患者临床症状,改善肺功能和血气指标,提高临床疗效,抑制痰液和血清中 MMP-9 水平及上调 TIMP-1,且是一种有效的治疗肿瘤的方法。

[参考文献]

[1] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7):485-492.

[2] 张谊, 黄海茵. 中药结合支气管灌洗治疗支气管扩张急性加重[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(3):13-16.

[3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:37-40.

[4] Kim D N, Lazarus A A. Management of bronchiectasis [J]. Dis Mon, 2008, 54(8):540-546.

[5] 中华中医药学. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008:78-79.

[6] Torrego A, Haque R A, Nguyen L T, et al. Capsaicin cough sensitivity in bronchiectasis [J]. Thorax, 2006, 61(8):706-709.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:4-5.

[8] 宋杰, 刘保清, 王金祥, 等. 493 例支气管扩张急性感染的细菌学特点及药敏分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(7):1212-1214.

[9] 陈沁. 支气管扩张中医证型的聚类分析探讨[J]. 中国中医急症, 2010, 19(9):1537-1539.

[10] 蔡仁萍, 吕红霞, 时海洋, 等. 不同类型支气管扩张痰液中基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂-1 的表达[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(19):3527-3531.

[11] Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration [J]. Histol Histopathol, 2010, 25(6):765-770.

[12] Ince A T, Yildiz K, Gangarapu V, et al. Serum and biliary MMP-9 and TIMP-1 concentrations in the diagnosis of cholangiocarcinoma [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2):2734-2740.

[13] Amălinei C, Căruntu I D, Giuscă S E, et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions [J]. Rom J Morphol Embryol, 2010, 51(2):215-228.

[责任编辑 何希荣]