

六君子汤治疗稳定期慢性阻塞性肺病肺脾两虚证的疗效及其对肺功能、运动耐力和血气分析的影响

陶琦婧, 刘欣艳, 丘洪, 王锦俊, 倪振华, 杨云柯*
(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

[摘要] **目的:**探讨六君子汤治疗稳定期慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)肺脾两虚证疗效及其对肺功能、运动耐力和血气分析的影响。**方法:**106例COPD患者,用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组53例。对照组患者仅给予沙美特罗替卡松气雾剂进行吸入治疗;治疗组患者在给予沙美特罗替卡松气雾剂的基础上口服六君子汤,治疗周期均为12周,分析两组患者治疗前后肺功能、运动耐力、呼吸肌疲劳、血清脑钠肽及炎症介质水平的变化。**结果:**临床疗效,治疗组患者总有效率为96.23%,对照组为83.02%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。肺功能,治疗组与对照组治疗前第1秒用力呼吸容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁),用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及1 s率(FEV₁/FVC)差异无统计学意义,两组患者接受治疗12周后FEV₁, FVC, FEV₁/FVC均较治疗前明显提高($P < 0.05$),且治疗组患者高于对照组($P < 0.05$)。运动耐力(6 mWD),治疗前,两组患者6 mWD比较,差异无统计学意义,治疗后,与治疗前比较,两组患者6 mWD均显著改善,且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。血气分析(PaO₂, SaO₂, PaCO₂),与治疗前比较,治疗后两组患者血气分析指标均有明显改善,且治疗组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,治疗组与对照组治疗前差异无统计学意义,治疗组患者接受治疗12周后血清BNP显示低于对照组($P < 0.05$),且治疗组患者均低于对照组($P < 0.05$)。炎症介质,治疗组与对照组治疗前白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)差异无统计学意义,两组患者接受治疗12周后血清中IL-6, IL-8和hs-CRP水平均明显降低($P < 0.05$),且治疗组患者均低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**六君子汤治疗COPD稳定期肺脾两虚证患者临床疗效明显,可提高患者肺功能及运动耐力,降低患者血清中BNP水平,减轻患者炎症反应。

[关键词] 六君子汤; COPD稳定期; 肺功能; 运动耐力; 血气分析; 炎症介质; 肺脾两虚证

[中图分类号] R287; R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0171-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220171

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1412.070.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 14:12

Clinical Efficacy of Liu Junzitang and Its Effect on Lung Function, Exercise Tolerance and Blood Gas Analysis in COPD Patients with Symptoms of Lung and Spleen Deficiency at Stable Stage

TAO Yu-jing, LIU Xin-yan, QIU Hong, WANG Jin-jun, NI Zhen-hua, YANG Yun-ke*
(Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy of Liu Junzitang and its effect on lung function, exercise tolerance and blood gas analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with symptoms of lung and spleen deficiency at stable stage. **Method:** A total of 106 cases of patients with COPD at

[收稿日期] 20170320(006)

[基金项目] 上海市重点学科建设项目(B116)

[第一作者] 陶琦婧, 硕士, 主治医师, 从事内科疾病中西医结合治疗研究, Tel: 13918385311, E-mail: jhts973@126.com

[通讯作者] * 杨云柯, 主任医师, 从事呼吸系统疾病的中西医诊治研究, Tel: 0311-69095191, E-mail: wenjuan7912@126.com

stable stage treated in our hospital were selected and divided into two groups by the random number table, with 53 cases in each group. Patients in both groups were treated with salmeterol and fluticasone propionate powder for inhalation, while treatment group was additionally given Liu Junzitang. The course of treatment was 12 weeks. Then, the changes in lung function, exercise tolerance, respiratory muscle fatigue, values of serum-BNP and inflammatory mediators in two groups were compared. **Result:** In terms of clinical efficacy, compared with control group (83.02%), treatment group showed the total effective rate of 96.23%. There was a significant increase ($P < 0.05$). In effect on lung function, forced expiratory volume in the first second (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC showed no difference between two groups. There were significant differences between two groups of patients before and after 4, 12 weeks treatment ($P < 0.05$) in FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC improvement. And the values of FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC in treatment group is superior to those of control group ($P < 0.05$). Regarding exercise tolerance (6 mWD), the value of 6 mWD before treatment between two groups showed no difference. There were significant differences between two groups of patients before and after 4, 12 weeks treatment ($P < 0.05$). And the value of 6 mWD in treatment group was superior to that of control group ($P < 0.05$). In terms of blood gas analysis (PaO_2 , SaO_2 , $PaCO_2$), there were significant differences between two groups of patients before and after 4, 12 weeks treatment ($P < 0.05$). And the values of PaO_2 , SaO_2 , $PaCO_2$ in treatment group were superior to those of control group ($P < 0.05$). The value of serum-BNP before treatment between two groups showed no difference. There were significant differences between two groups of patients before and after 4, 12 weeks treatment ($P < 0.05$). And the value of serum-BNP in control group was superior to that in treatment group. In terms of inflammatory mediators, values of IL-6, IL-8 and hs-CRP before treatment between two groups showed no difference. There were significant differences between two groups of patients before and after 4 and 12 weeks treatment ($P < 0.05$). And the values of IL-6, IL-8 and hs-CRP in control group were superior to those in treatment group. **Conclusion:** Liu Junzitang has a good therapeutic effect on COPD with symptoms of lung and spleen deficiency at the stable stage. Liu Junzitang can significantly improve lung function and exercise tolerance, and relieve inflammatory reaction.

[**Key words**] Liu Junzitang; COPD stabilization; lung function; exercise tolerance; blood gas analysis; inflammatory mediator; symptoms of lung and spleen deficiency

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种呈进行性发展的、以气流受限为特征的慢性呼吸系统疾患,该病一般病程长、不完全可逆^[1]。近年来,COPD的患病率、致残率及死亡率呈逐年递增趋势,严重危害人类的健康。COPD分为急性加重期与稳定期,急性加重期患者接受治疗后临床症状会得到明显的缓解而过渡到稳定期,但COPD稳定期的咳嗽、气短、咳痰等症状,严重影响患者的生活质量^[2-3]。目前,中西医结合治疗稳定期COPD患者取得了一定的疗效,且中药不良反应小,安全性相对较高^[4]。现代医学认为,以中性粒细胞为主的炎症细胞所引起的肺部及气道慢性炎症是本病发生和反复的重要原因,COPD稳定期的治疗至关重要,对于延缓COPD疾病进展,提高生活质量具有重要意义^[5]。COPD是本虚标实的症状,本虚主要指肺脾两虚,患者病情会随着病情的逐渐发展久而累及肾,最后肺、脾、肾三脏皆虚^[6-7]。六君子汤源于明代虞抟编著的《医学

正传》,为四君子汤的基础上加陈皮、法半夏而成^[8-9],具有益气健脾、燥湿化痰之功^[10-11],研究认为,六君子汤是肺脾两虚证治疗的经典方剂,能改善气道炎症,调节痰液分泌、改善免疫功能,提高抵抗力^[12]。鉴于此,本研究对106例稳定期肺脾两虚型COPD患者进行临床观察,在采用常规药物的基础上,配以口服六君子汤治疗COPD,观察其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取上海中医药大学附属普陀医院和复旦大学附属中山医院在2013年9月—2016年8月期间门诊、病房收治的稳定期COPD患者106例,采用随机数字表法将患者分成治疗组与对照组,每组53例。治疗组男女性比例为28:25,年龄50~78岁,平均(66.19±8.86)岁,患者病程3个月~5年,平均(14.6±3.7)个月;对照组男女性比例为24:29,年龄55~82岁,平均(69.32±7.89)

岁,患者病程 2 个月~5 年,平均 (17.3 ± 4.2) 个月,两组患者无脱落。两组患者稳定期 COPD 患者在年龄、病程等方面差异均无统计意义,具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核(批号 CKY2013-18),经患者及家属同意后签署药物研究知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医标准 参照中华医学会呼吸病学分会 COPO 学组的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[13],以及病情的具体情况指标等进行判定,COPD 患者咳嗽、气短及咳痰等症状持续时间 2 周以上;COPD 严重程度分级,Ⅱ级(中度) $50\% \leq$ 第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)占预计值百分比($FEV_1\%$) $<58\%$,并有症状进展及气短,运动后气短更加明显。Ⅲ级(重度) $30\% \leq FEV_1\% < 50\%$,气短加剧,并且反复出现急性加重,影响患者的生存质量。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]及《中医虚证辨证参考标准》^[15]制定 COPD 肺脾两虚证的诊断标准,辨证为肺脾两虚型。患者经辨证后,以下主证需全部符合,结合脉象,次证有两项以上者方可进入本次研究。主证为咳嗽、咯痰、气短、喘息等;次证为食少、自汗、浑身乏力、腹胀、大便溏稀等;脉沉细;舌体胖大,苔白腻。患者需有全部主证及 2 项以上的次证方可进入研究。

1.3 纳入标准 符合中西医诊断标准,病情处于 COPD 稳定期;治疗前 2 个月内未参加过其他药物临床研究;患者知情并签署同意书者;年龄 50 ~ 82 岁。

1.4 排除标准 合并哮喘、肺结核等原发肺部疾病患者;合并心脑血管疾病、肝肾功能不全者;药物过敏者^[16];COPD 急性发作期患者;妊娠及哺乳期妇女;先天或后天免疫缺陷者;由肿瘤、结核、真菌、矽肺、刺激性气体、过敏等因素导致的气流受限者。

1.5 方法 两组患者给予沙美特罗替卡松气雾剂(葛兰素史克制药公司,国药准字 H20090241)吸入治疗,50 μ g/次,2 次/d;治疗组在对照组所用药物基础上予以口服六君子汤,汤剂组成:党参 30 g(替代人参),法半夏、白术、茯苓、陈皮各 15 g,甘草 5 g。以上药物均来源于上海中医药大学附属普陀医院门诊药房,由上海中医药大学附属普陀医院药剂科秦宗玲副主任药师鉴定为正品,加清水 500 mL,文火煎煮至 200 mL,每日 1 剂,分为早、晚两次服用,给药需与其他药物间隔 30 min 以上。两组患者治疗

12 周为 1 个疗程。

1.6 疗效评定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14],治疗 4,12 周后对两组患者的咳嗽、咯痰、气短、喘息等主证症状进行评估。有效,咳嗽、咯痰、气短、喘息基本消失;显效,咳嗽、咯痰、气短、喘息缓解;无效,咳嗽、咯痰、气短、喘息等症状无改变,或者临床症状无明显缓解。

1.7 观察指标 在治疗前、治疗 4,12 周时均采用 MS-IOS 脉冲震荡肺功能仪对 FEV_1 ,FVC 及 FEV_1/FVC 进行检测。相同时间点内,分别对 106 例患者采集空腹时静脉血,3 000 $r \cdot \min^{-1}$ 离心 10 min,吸取上层血清,-80 $^{\circ}C$ 保存。用全自动化学发光分析仪对两组患者血清标本中 BNP 水平进行检测,同时采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平,采用免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,试剂盒由南京建成生物试剂公司提供,批号均为 20130312,以上操作均由专业人员按照仪器说明书及试剂盒说明书严格执行,并实时记录检测数据,同时记录不良反应的发生情况。

1.8 运动耐力评价 采用 6 min 步行距离(6 minutes walk distance, 6 mWD)对患者进行耐力评价,同时参考美国胸科学会 2002 年制定的 5 mWD 操作指南,安静及平坦的地面让患者进行步行,患者依据个人体能决定行走速度,若中途出现心悸气短等不适,暂时休息或终止试验,结束后,从定 6 mWD,取间断至少 30 min 的两次 mWD 的最长距离。

1.9 安全性评价 观察两组患者治疗过程中肝肾功能、血常规及不良反应发生情况。

1.10 统计学分析 通过统计软件 SPSS 19.0 对研究中所测数据进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验(以%表示),计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为两组患者之间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后,治疗组的总有效率为 96.23%,对照组为 83.02%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肺功能指标比较 与治疗前比较,两组患者 FEV_1 , FEV_1/FVC 及 FVC 水平均明显上升($P < 0.05$),治疗后与对照组比较,治疗组 FEV_1 , FEV_1/FVC 及 FVC 水平升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy in two groups before and after treatment

组别	有效/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗	15	28	8	2	46(96.23) ¹⁾
对照	8	20	16	9	39(83.02)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 2 Comparison of lung function index between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%	FVC/L
治疗	治疗前	1.16 ± 0.23	43.52 ± 8.74	2.35 ± 0.46
	治疗 4 周	1.71 ± 0.36 ^{1,2)}	58.12 ± 8.98 ^{1,2)}	2.77 ± 0.51 ^{1,2)}
	治疗 12 周	1.82 ± 0.61 ^{1,2,3)}	61.77 ± 9.32 ^{1,2,3)}	2.93 ± 0.44 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	1.15 ± 0.35	43.07 ± 8.52	2.34 ± 0.53
	治疗 4 周	1.54 ± 0.29 ¹⁾	51.65 ± 7.61 ¹⁾	2.67 ± 0.19 ¹⁾
	治疗 12 周	1.77 ± 0.53 ^{1,3)}	56.43 ± 7.99 ^{1,3)}	2.89 ± 0.58 ^{1,3)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同时间点比较²⁾ $P < 0.05$;与本组治疗 4 周比较³⁾ $P < 0.05$ (表 3 ~ 6 同)。

2.3 两组患者血清 BNP 水平比较 两组患者治疗 4,12 周 BNP 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗组在治疗 4,12 周两个时间点 BNP 水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 BNP 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 3 Comparison of serum BNP level between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	BNP /ng·L ⁻¹
治疗	治疗前	587.68 ± 42.79
	治疗 4 周	391.74 ± 38.71 ^{1,2)}
	治疗 12 周	370.72 ± 33.89 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	590.79 ± 41.17
	治疗 4 周	446.65 ± 37.68 ¹⁾
	治疗 12 周	406.12 ± 35.67 ^{1,3)}

2.4 两组患者治疗前后运动耐力比较 两组患者治疗 4,12 周 6 mWD 均较治疗前明显改善($P < 0.05$),治疗组在治疗 4,12 周两个相同时间点 6 mWD 均明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者血气分析指标比较 两组患者治疗 4,12 周血气分析指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),治疗组在治疗 4,12 周两个相同时间点 6 mWD 水平均明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后运动耐力比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 4 Comparison of exercise tolerance between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	6 mWD
治疗	治疗前	220.18 ± 20.26
	治疗 4 周	251.27 ± 19.25 ^{1,2)}
	治疗 12 周	287.12 ± 20.89 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	219.47 ± 21.75
	治疗 4 周	237.65 ± 20.36 ¹⁾
	治疗 12 周	258.49 ± 18.67 ^{1,3)}

表 5 治疗前后两组患者血气分析指标比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 5 Comparison of index of blood gas analysis between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	PaO ₂ /mmHg	SaO ₂ /%	PaCO ₂ /mmHg
治疗	治疗前	56.28 ± 3.76	83.27 ± 5.18	53.17 ± 5.12
	治疗 4 周	67.27 ± 3.56 ^{1,2)}	88.14 ± 5.72 ^{1,2)}	44.02 ± 3.28 ^{1,2)}
	治疗 12 周	88.76 ± 4.27 ^{1,2,3)}	96.42 ± 5.17 ^{1,2,3)}	37.65 ± 3.42 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	56.35 ± 3.55	87.68 ± 7.27	52.85 ± 4.18
	治疗 4 周	60.14 ± 2.65 ¹⁾	90.75 ± 6.12 ¹⁾	48.65 ± 2.08 ¹⁾
	治疗 12 周	71.15 ± 4.42 ^{1,3)}	93.02 ± 2.08 ^{1,3)}	44.58 ± 2.03 ^{1,3)}

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

2.6 两组患者治疗前后炎症介质比较 与治疗前比较,两组患者 IL-6, IL-8 和 hs-CRP 指标均明显降低($P < 0.05$),与对照组治疗后比较,治疗组血清中 IL-6, IL-8 和 hs-CRP 水平均明显降低($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 治疗前后两组患者炎症介质比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 6 Comparison of inflammatory factor between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	hs-CRP/μg·L ⁻¹
治疗	治疗前	4.17 ± 1.48	6.74 ± 2.71	12.89 ± 3.41
	治疗 4 周	3.21 ± 1.19 ^{1,2)}	5.02 ± 2.02 ^{1,2)}	11.29 ± 2.84 ^{1,2)}
	治疗 12 周	2.84 ± 1.21 ^{1,2,3)}	4.71 ± 2.21 ^{1,2,3)}	5.89 ± 1.27 ^{1,2,3)}
对照	治疗前	4.25 ± 1.69	6.68 ± 1.07	13.01 ± 3.18
	治疗 4 周	3.54 ± 1.77 ¹⁾	5.58 ± 1.94 ¹⁾	11.73 ± 2.59 ¹⁾
	治疗 12 周	3.02 ± 1.41 ^{1,3)}	4.97 ± 2.00 ^{1,3)}	7.93 ± 2.03 ^{1,3)}

2.7 不良反应 对照组治疗过程中出现 2 例腹胀,1 例胃部不适,2 例头晕;治疗组出现 1 例氨基转移酶升高,1 例腹胀,2 例皮疹,经对症处理后均不影响正常治疗,两组患者不良反应比较,差异无统计学意义。

3 讨论

目前, COPD 已经成为严重威胁中老年人健康的杀手^[17]。全球 COPD 防治倡议(GOLD)将 COPD 定义为一种以气流受限为主要特征,呈进行性发展,又不完全可逆的肺部疾病^[18]。目前对于 COPD 确切的发病机制尚不明了,但一般认为吸烟或吸入其他有毒颗粒所导致的肺部炎症是诱发 COPD 的重要因素^[19]。研究表明在吸烟、肺部感染、免疫系统失调等致病因素的影响下,导致周围气道受阻并引起肺泡炎性反应,继而激活中性粒细胞、嗜酸性细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞等炎性细胞释放炎性介质,如 IL-6, IL-8 和 hs-CRP 等,这些物质损伤气道并引发炎症^[20]。沙美特罗替卡松粉气雾剂是治疗 COPD 常用的药物,但单独使用沙美特罗替卡松粉治疗,临床效果有限。近年来,随着《中医药法》对中医药的大力推广与鼓励,使得中医药研究不断深入,已有越来越多的研究证实,对许多类疾病在常规采用西药治疗的基础上加服中药汤剂可以取得更满意的效果。

根据患者临床表现,中医将稳定期 COPD 患者归属于咳嗽、饮证、痰饮、喘证、哮病等范畴^[21]。大多医家认为 COPD 稳定期主要是病程日久引起的肺气亏虚,使得痰浊滞留、卫外功能失调。COPD 辨证为病位在肺脏,但累及脾肾,从而造成脾肺肾三脏均有所亏虚。中医认为“肺属金,脾属土”,根据五行理论中“土生金”关系,针对稳定期 COPD 患者的特点本研究设计“培土生金”为根本治疗原则,选用六君子汤进行治疗。六君子汤源自《医学正传》,由四君子汤加陈皮、法半夏而成,六药共奏燥湿、化痰、益气、健脾之功效。目前已有研究表明,临床运用六君子汤对过敏性咳嗽、慢性支气管炎、慢性肺部感染等症见咳嗽、咯痰等肺系疾病方面均取得满意效果。

鉴于六君子汤的特点,本研究对稳定期 COPD 患者在采用西药的基础上联合应用六君子汤。从研究结果可知,采用沙美特罗替卡松粉吸入剂加服中药六君子汤给予患者后,临床总有效率升至 96.23%,相对于单独给予沙美特罗替卡松粉吸入剂的有效率 83.02%,疗效差异明显。

FEV₁, FVC 及 FEV₁/FVC 是评价肺功能的黄金指标。COPD 患者出现哮喘时,FEV₁ 会下降,而当 FEV₁ 上升,COPD 症状有所改善。随着医疗技术的进步,单纯使用 FEV₁ 不能万全准确的判断舒张后的反应。因此,采用 FEV₁, FVC 及 FEV₁/FVC 能够更准确对肺功进行评价,COPD 发生后肺功能逐渐

下降且是不可逆的,FEV₁% 能够相对反映出 COPD 的严重程度。美国胸科学会以 FEV₁% 作为判断气流阻塞的指标^[22],欧洲呼吸学会则认为 FEV₁/FVC 较敏感^[23],我国的判断标准与欧洲呼吸学会一致。本研究中通过 FEV₁, FVC 及 FEV₁/FVC 肺指标检测值,可明显发现采用中药六君子汤,加以西药沙美特罗替卡松粉吸入剂,可明显改善患者的肺功能,提高稳定期 COPD 患者的生活质量。

BNP 是一种由心室肌细胞所分泌的激素。有研究表明 BNP 在心血管系统疾病的病情评估及判断等方面临床价值极大^[24]。但近年来,也有研究认为 BNP 在 COPD 合并肺心病患者,COPD 急性加重期患者、肺栓塞症(pulmonary embolism, PE)患者等肺部疾病的诊断和疗效评估具有非常重要的鉴别意义^[25]。该研究指出,COPD 所引起的肺动脉压升高会使得心室负荷增加,从而导致 BNP 水平提高。因此,本研究也将血清 BNP 水平列入临床评价 COPD 的疗效评价指标,以此观测 BNP 在 COPD 经过六君子汤有效治疗后是否有变化。本研究结果表明,治疗组与对照组的稳定期 COPD 患者在治疗 4, 12 周后血清 BNP 水平均明显低于治疗前。提示血清 BNP 可作为临床评估 COPD 稳定期疗效的重要指标。

现代分子免疫学表明,中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞等产生的炎症介质,如 IL-6, IL-8 和 hs-CRP 在稳定期 COPD 患者中处于比较高的表达水平^[26]。IL-6 能够与 COPD 严重程度、死亡率及肺功能降低相关,表现为 COPD 患者发作越频繁则气道 IL-6 水平就越高^[27]。COPD 稳定期 IL-6 水平在一定程度上可以反映全身炎症情况,并与 DFEV₁ 呈负相关,并可作为 COPD 患者病情及预后指标^[28]。IL-8 主要通过趋化、激活中性粒细胞而实现,进而导致多种炎性介质的释放,hs-CRP 可以反映下呼吸道的炎症水平,且与 COPD 患者气流受限呈显著相关性,即气流受限越严重,hs-CRP 水平就越高,COPD 患者血清 hs-CRP 表达水平越高,肺功能年下降率就越快^[29]。因此,维持 IL-6, IL-8 和 hs-CRP 等细胞因子处于正常值,对于治疗 COPD 稳定患者的治疗具有重要价值。本次研究表明,经过六君子汤治疗后,以上炎症介质水平明显降低,并且治疗组 IL-6, IL-8, hs-CRP 水平低于对照组,也证明了六君子汤能够缓解稳定期 COPD 患者炎症反应,达到抗炎作用,从而有效地治疗稳定期 COPD 患者。这可能是六君子汤中君臣佐使药的配伍可以干预 COPD 稳定期炎性

反应相关机制,降低炎症介质的表达,从而缓解微炎症反应。

综上所述,与单独采用沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗比较,六君子汤联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 COPD 稳定期患者可有效提高疗效,改善肺功能,同时缓解微炎症反应,适宜于在临床进一步推广使用。

[参考文献]

[1] 徐翠容,贾坤林,钟晓莉,等. 黄芪注射液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对 COPD 患者肺功能、细胞因子和血液流变学指标的影响[J]. 中国药房,2016,27(26):3678-3680.

[2] Wormald P J. The agger nasi cell; the key to understanding the anatomy of the frontal recess [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2011,129(3):497-507.

[3] 温学群. 羧甲司坦联合沙美特罗替卡松气雾剂治疗对 COPD 稳定期患者肺功能和炎症因子的影响[J]. 临床医学工程,2016,23(8):1071-1072.

[4] 王剑,李学军. 沙美特罗替卡松对老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清炎症因子水平的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2016,8(5):83-86.

[5] 余国辉,陈敏. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的发展状况[J]. 临床肺科杂志,2010,15(1):72-74.

[6] 程正良,王胜. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医病机“虚、痰、瘀”的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(8):1625-1627.

[7] 陈静,张念志. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病研究进展[J]. 江西中医药,2014,45(7):78-80.

[8] 张雪. 益气通络化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期合并抑郁症的临床观察[D]. 济南:山东中医药大学,2015.

[9] 刘娟. 健脾益肺化痰方对 COPD 大鼠气道黏液高分泌的作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.

[10] 王晓毅,谢志强,陈婉华,等. 六君子汤治疗气虚痰瘀型高血压病 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(14):31-32.

[11] 彭腾,贺钢民,李柏群,等. 白术、茯苓药对组方的益气健脾类方化学成分的比较研究[J]. 中药与临床,2011,2(2):47-49.

[12] 陈磊,张国龙,陈敏,等. 六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾两虚证的疗效观察[J]. 中医药导报,2015,21(2):79-81.

[13] 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):255-258.

[14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54.

[15] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合

杂志,1983,3(2):117.

[16] 汪丙柱,周国儿,邹易琳,等. 补中固卫合剂对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及细胞因子的影响[J]. 浙江中医杂志,2015,50(4):241-242.

[17] 孙杰,韩敏娟,曹鹏鹏,等. 培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病理论探析[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(3):102-103.

[18] Chaouat A,Savale L,Chouaid C. Production by role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension [J]. Chest,2009,136(3):678-687.

[19] Rabe K F,Hurd S,Anzueto A,et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176 (3): 532-555.

[20] 王玲,居来提·赛买提,杜丽娟,等. 培土生金法对慢性阻塞性肺疾病患者 BODE 指数及生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):269-272.

[21] 郭思佳,孙增涛,李月川,等. 补肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(2):235-238.

[22] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,1995,152(5):77-78.

[23] European Respiratory Society(ERS); optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Eur Respir J, 1995, 8 (8): 1398-1402.

[24] Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD [J]. Chest, 2008, 133 (5): 1008-1094.

[25] 高峰,吴蔚,王彬,等. 中药干预对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床疗效及生活质量的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(10):8-10.

[26] Attaran D,Lari S M,Towhidi M,et al. Interleukin-6 and airflow limitation in chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, doi: 10.2147/COPD.S12545.

[27] 程玉武. COPD 患者 IL-6、IL-8、TNF- α 水平的检查意义[J]. 山东医药,2010,50(27):47-48.

[28] 汤翠英,吴镇湖,庾慧. 慢性阻塞性肺疾病稳定期 TNF- α 、IL-8 水平与中医证型相关性研究[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(3):208-209.

[29] 袁涛,王可. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能与 C 反应蛋白的关系研究[J]. 海南医学,2009,20(7):9-12.

[责任编辑 张丰丰]