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

黄少君*，傅汝梅

（海口市中医医院，海口 570203）

［摘要］ **目的**：探讨培土生金方治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）稳定期肺脾气虚证兼血瘀证的临床疗效及对气道重塑机制的研究。**方法**：选择 160 例符合要求的患者，根据就诊先后，采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 80 例。对照组给予噻托溴铵粉吸入剂治疗。观察组噻托溴铵粉吸入剂使用同对照组，并给予培土生金方。两组疗程均为 4 个月。进行治疗前后肺功能检查，记录用力肺活量（FVC），第 1 秒用力呼气容积（FEV_1），FEV_1 占预计值百分比（$FEV_1\%$）；进行治疗后中医证候量表和呼吸困难指数（MMRC）评分；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），转化生长因子-β_1（TGF-β_1），血管内皮生长因子（VEGF），基质金属蛋白酶（MMP-2），MMP-9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂（TIMP-1）水平。**结果**：观察组患者临床疗效总有效率为 89.33%，对照组为 73.61%，观察组高于对照组（$\chi^2=6.056$，$P<0.05$）；治疗后观察组中医证候主要症状评分、总积分，MMRC 评分均低于对照组（$P<0.01$）；治疗后观察组 $FEV_1\%$ 较治疗前增加，并高于治疗后对照组水平（$P<0.05$）；治疗后观察组患者血清 IL-6，IL-8，TNF-α 水平均低于对照组（$P<0.01$）；治疗后观察组患者血清 TGF-β_1，VEGF，MMP-2，MMP-9，TIMP-1 水平均低于对照组（$P<0.01$）。**结论**：培土生金方治疗 COPD 肺脾气虚证兼血瘀证患者，能缓解临床症状、提高肺功能的作用，并能抑制炎症因子反应，调节生长因子、蛋白酶-抗蛋白酶的失衡，减轻患者气道重塑作用。

［关键词］ 慢性阻塞性肺疾病；气道重塑；肺脾气虚证；培土生金方

［中图分类号］ R287 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2018)01-0174-06

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010174

［网络出版地址］ http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1415.038.html

［网络出版时间］ 2017-10-11 14:15

Mechanism of Peitu Shengjin Decoction for Airway Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Stationary Phase

HUANG Shao-jun*, FU Ru-mei

(*Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Haikou* 570203, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**: To discuss the clinical effect of Peitu Shengjin decoction for chronic obstructive pulmonary disease (COPD, Qi deficiency of lung and spleen) at stationary phase and investigate the mechanism of airway remodeling. **Method**: One hundred and sixty patients were randomly divided into control group 80 cases and observation group 80 cases by random number table. Patients in control group received tiotropium bromide powder for inhalation. Based on the treatment in control group, patients in observation group added Peitu Shengjin decoction. The treatment course was 4 months in both groups. Before and after treatment, pulmonary function was detected, and forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume at the first second (FEV_1), and percentage of FEV_1 in estimated value ($FEV_1\%$) were recorded. Scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and index of dyspnea (MMRC) were graded. In addition, the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-8, tumor necrosis

［收稿日期］ 20170704(121)

［基金项目］ 国家中医药管理局 2013 年度全国名老中医专家传承工作室建设项目(2013-47)：傅汝梅全国名老中医药专家传承工作室；海南省自然科学基金项目(817388)

［通信作者］ * 黄少君，硕士，副主任医师，从事中西医治疗呼吸系统疾病的工作，Tel：13036084887，E-mail：13838357@qq.com

factor-α (TNF-α), transforming growth factor-β_1 (TGF-β_1), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-9), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were detected. **Result**: The total effective rate was 89.33% in observation group, higher than 73.61% in control group (χ^2 = 6.056, $P<0.05$). The scores of cardinal symptom, total score of TCM syndrome and score of MMRC in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). Levels of IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β_1, VEGF, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 were all lower than those in control group ($P<0.01$). **Conclusion**: Peitu Shengjin decoction can inhibit inflammatory response, regulate growth factor and balance of protease-antiprotease, relieve airway remodeling, alleviate clinical symptoms and improve pulmonary function.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; airway remodeling; Qi deficiency of lung and spleen; Peitu Shengjin decoction

气道重塑是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD,简称慢阻肺)主要病理特点。气道重塑主要指气道壁的反复损伤和修复过程,发生于小气道,表现为细胞、黏液腺增生,上皮鳞状细胞化生,杯状细胞增多,管腔黏液分泌增加,小气道管壁结缔组织成分沉积,管壁平滑肌增厚,血管增生,形成纤维化和闭塞,出现显著的小气道阻力增高和不完全可逆的气流受限,并进行性加重[1-2]。COPD 的气道慢性炎症反应造成组织炎症及损伤,破坏正常的修复和防御机制,导致气道重塑、狭窄和肺血管重塑,进一步加重进行性气流受限和气体潴留,使得病情进一步扩展[3]。除了公认的气道炎症机制外,气道重塑还与氧化损伤、生长因子、蛋白酶-抗蛋白酶失衡以及调亡细胞的清除异常等机制有关,是一个复杂的慢性过程。因此探索和寻求新的 COPD 治疗方法,如抗氧化、抑制蛋白酶活性、拮抗炎症介质等,干预和逆转疾病过程具有十分重要的意义[1]。

中医认为 COPD 为本虚实之证,稳定期以虚为主,病位在肺、肾、脾,虚、痰、瘀,是主要病理要素。中医药疗法具有整体调节、作用靶点多的优势,能够抑制炎症介质和细胞生长因子,改变蛋白酶/抗蛋白酶平衡,降低血清 Ⅰ,Ⅲ,Ⅳ胶原,可溶性细胞间黏附分子-1,E-选择素水平等途径达到改善气道重塑,从而预防肺动脉高压、心肌重塑、慢性肺源性心脏病的发生,有利于延缓疾病进展和病情的改善[3-4]。傅汝梅教授是第五批全国老中医药专家学术经验继承导师,尤其擅长治疗咳喘病,以"三因制宜"指导,辨病与辨证结合治疗 COPD 取得较好临床疗效[5]。参苓白术散来源于《宋·太平惠民和剂局方》,并收载于《中国药典》。培土生金方是傅教授以参苓白术散化裁而成,起到补益中焦脾胃来补益肺金,达到平喘止咳祛痰之功效,同时兼顾化痰、活血化瘀。前期的研究显示本方治疗 COPD 稳定期患者,能起到改善患者的临床症状,提高患者的生活质量[6]。本研究进一步的观察了培土生金方对于 COPD 稳定期肺脾气虚兼血瘀证患者气道重塑的影响,从炎症因子白细胞介素-6(IL-6),IL-8,肿瘤坏死因子-α(TNF-α),转化生长因子-β_1(TGF-β_1),血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)方面探讨其作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 160 例患者均来自于 2014 年 6 月—2017 年 1 月海口市中医医院傅汝梅教授名中医工作室及呼吸科门诊。根据就诊先后,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 80 例,因失访、脱落,对照组完成 72 例,观察组完成 75 例。对照组男 46 例,女 26 例;年龄 48~75 岁,平均(61.52±12.46)岁;COPD 病程 2~15 年,平均(8.92±5.34)年;身高(166.72±4.76) cm;体重(70.95±6.37) kg;肺功能分级为轻度,27 例;中度 45 例。观察组男 45 例,女 30 例;年龄 45~75 岁,平均(60.83±11.92)岁;COPD 病程 3~14 年,平均(8.77±5.05)年;身高(167.05±4.37) cm;体重(71.24±6.57) kg;肺功能分级为轻度 26 例;中度 39 例。两组年龄、性别、身高、体重、病程、肺功能等基本资料比较,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(2013 年修订版)》[7]制定标准。可有吸烟史和(或)环境职业污染及生物燃料接触史;有慢性咳嗽、咳痰和气短病史;气流受限(吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<70\%$);胸部 X 射线检查有助于确定肺过度充气的程度及与其他肺部疾病鉴别。稳定期是指患者的咳嗽、咳痰和气短等症状稳定或

症状轻微，病情基本恢复到急性加重前的状态。

1.2.2 肺脾气虚证兼血瘀证 参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)》[8]制定标准。肺脾气虚证表现，①咳嗽或喘息、气短，动则加重；②神疲、乏力或自汗，动则加重；③恶风，易感冒；④纳呆或食少；⑤胃脘胀满或腹胀或便溏；⑥舌体胖大或有齿痕，或舌苔薄白或白腻，或脉沉细或沉缓或细弱。具备①，②，③中的 2 项，加④，⑤，⑥中的 2 项均可确诊。血瘀证表现，①面色紫暗；②唇甲青紫；③舌质紫暗或有瘀斑或瘀点；④舌下络脉迂曲、粗乱。具备①，②，③，④中的 1 项即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 COPD 稳定期的诊断标准者；②符合肺脾气虚证兼血瘀证诊断标准者；③肺功能分级为轻、中度者；④年龄 45 ~ 75 岁，男女不限；⑤研究获得本院医学伦理委员审查批准，并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、支气管异物或肿瘤、过敏等引起的慢性咳嗽、喘息患者；②肺功能检查为Ⅳ级者；③合并严重的心、肝、消化、血液系统疾病、神经精神疾病、痴呆、自身免疫系统疾病者；④妊娠及哺乳期妇女；⑤严重过敏体质，对本研究已知药物成分过敏者；⑥正在参加其他临床试验者；⑦合并使用其他疗法，影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组采用噻托溴铵粉吸入剂(德国勃林格殷格翰药业有限公司，国药准字 H20140933)，每次应用 HandiHaler(药粉吸入器)吸入装置，吸入1 粒胶囊，18 μg /吸，1 吸/d。观察组噻托溴铵粉吸入剂使用同对照组，并给予培土生金方加减，药物组成为党参 20 g，五指毛桃 30 g，茯苓 20 g，白术 15 g，白扁豆 20 g，山药 15 g，苦杏仁 l0 g，砂仁 5 g(后下)，陈皮 10 g，桑白皮 15 g，丹参 15 g，赤芍 15 g，桔梗10 g，枳壳 10 g。随证加减，咳嗽痰多者加白芥子 10 g，瓜蒌 20 g，浙贝母 10 g；纳呆或食少者加炒鸡内金10 g，焦麦芽、焦山楂、焦神曲各 15 g；胃脘胀满者加厚朴、枳实各 10 g；血瘀甚者加三七粉 3 g(冲服)，红花 6 g；喘甚者加补骨脂 15 g。饮片由海口市中医医院中药房统一提供，每剂药物均由医院煎药室，采用煎药机煎煮 2 次，混合药液至 400 mL，200 mL/次，分早、晚 2 次温服，1 剂/d。两组疗程均连续治疗 4 个月。

1.6 观察指标 ①肺功能检测，采用 Jaeger MS-Diffusion 肺功能仪检查肺功能(德国耶格公司)，记录用力肺活量(FVC)，第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)，FEV_1 占预计值百分比(FEV_1%)，FEV_1/FVC，测量 3 次，选取最佳值；均由同一医生进行操作，于治疗前后各评价 1 次。②中医证候评分，参照《中药新药临床研究指导原则》分为无、轻、中、重 4 级，分别记录记为 0，1，2，3 分，治疗前后各评价 1 次。③呼吸困难指数(MMRC)[7]评分，分别于治疗前后各进行评价 1 次。④血清 IL-6，IL-8，TNF-α，TGF-β_1，VEGF，MMP-2，MMP-9，TIMP-1 检测，于治疗前后清晨空腹抽静脉血 9 mL，室温静置 10 min，以3 000 r·min^{-1}，离心 10 min，分离血清，置于离心管中，保存于 -80 ℃冰箱，待检测，采用酶联免疫吸附法检测。TGF-β_1，VEGF 试剂盒(美国 R&D 公司，批号均为 201701105)。其他项目试剂盒(南京建成生物科技公司，批号均为 201703214)，于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床控制为咳嗽、咳痰、喘息等主要症状基本消失，疗效指数≥90%；显效为咳嗽、咳痰、喘息等症状大部分消失，疗效指数 70% ~89%；有效为咳嗽、咳痰、喘息等明显减轻，疗效指数 30% ~ 69%；无效为咳嗽、咳痰、喘息等症状减轻不明显或加重，疗效指数 <30%。采用尼莫地平法。

临床疗效指数 =(治疗前总分 - 治疗后总分)/治疗前总分 ×100%。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 21.0 统计学软件进行，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，计算资料采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 89.33%，对照组为 73.61%，观察组高于对照组，组间比较差异有统计学意义(χ^2 =6.056，$P<0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者治疗前后中医证候评分及 MMRC 评分比较 治疗后两组患者咳嗽、咳痰、喘息等主要症状及中医证候总积分均明显下降，MMRC 评分均有降低($P<0.01$)，治疗后观察组中医证候主要症状评分、总积分，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。

2.3 两组患者治疗前后肺功能检测结果比较 治疗后对照组 FVC，FEV_1，FEV_1% 均无变化，差异无统计学意义；治疗后观察组 FVC，FEV_1 均较治疗前有所增加，但差异无统计学意义，FEV_1% 较治疗前增加($P<0.05$)，并高于治疗后对照组水平，比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 3。

表 1　两组患者临床疗效比较

Table 1　Comparison of clinical effect in 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	72	20(27.78)	21(29.17)	12(16.67)	19(26.39)	73.61
观察	75	31(41.33)	22(29.33)	14(18.67)	8(10.67)	89.33[1)]

注:与对照组比较[1)] $P<0.05$。

表 2　两组患者治疗前后中医证候评分及 MMRC 评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2　Comparison of scores of traditional Chinese medicine syndrome and MMRC in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)　分

组别	例数	时间	中医证候评分					MMRC
			咳嗽	咯痰	喘息	其他症状	总积分	
对照	72	治疗前	1.54±0.43	1.56±0.48	1.42±0.37	8.12±2.63	13.16±3.22	1.73±0.55
		治疗后	0.89±0.29[1)]	0.81±0.30[1)]	0.67±0.22[1)]	2.72±0.75[1)]	5.27±1.18[1)]	0.91±0.43[1)]
观察	75	治疗前	1.57±0.39	1.52±0.45	1.45±0.41	8.35±2.76	13.45±3.42	1.71±0.49
		治疗后	0.45±0.22[1,2)]	0.37±0.14[1,2)]	0.32±0.15[1,2)]	1.49±0.47[1,2)]	2.58±0.84[1,2)]	0.44±0.18[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 4,5 同)。

表 3　两组患者治疗前后肺功能检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	例数	时间	FVC/L	FEV_1/L	FEV_1%
对照	72	治疗前	2.05±0.62	1.24±0.43	52.15±6.49
		治疗后	2.12±0.75	1.35±0.57	55.28±7.53
观察	75	治疗前	2.17±0.53	1.21±0.47	51.73±6.65
		治疗后	2.44±0.68	1.52±0.55	61.53±8.03[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)] $P<0.05$。

2.4　两组患者治疗前后血清炎症因子 IL-6,IL-8,TNF-α 水平变化比较　与治疗前比较,治疗后两组患者血清 IL-6,IL-8,TNF-α 均有下降,比较差异有统计学意义($P<0.01$);与对照组比较,治疗后观察组患者血清 IL-6,IL-8,TNF-α 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 4　两组患者治疗前后血清炎症因子 IL-6,IL-8,TNF-α 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4　Comparison of levels of IL-6, IL-8 and TNF-α in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)　$ng\cdot L^{-1}$

组别	例数	时间	IL-6	IL-8	TNF-α
对照	72	治疗前	30.47±4.63	20.75±3.29	29.42±3.68
		治疗后	24.21±3.36[1)]	16.34±2.68[1)]	22.63±3.11[1)]
观察	75	治疗前	31.32±4.57	19.89±3.13	30.83±3.95
		治疗后	16.49±2.82[1,2)]	13.51±2.36[1,2)]	16.87±2.73[1,2)]

2.5　两组患者治疗前后血清 TGF-β_1,VEGF,MMP-2,MMP-9,TIMP-1 水平变化比较　与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 TGF-β_1,VEGF,MMP-2,MMP-9,TIMP-1 水平均明显下降,比较差异有统计学意义($P<0.01$);与对照组比较,治疗后观察组血清 TGF-β_1,VEGF,MMP-2,MMP-9,TIMP-1水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 5。

3　讨论

COPD 以持续存在的气流受限为特征,气流受限多呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加,致使患者肺功能逐步下降,而且有较高的致残率,部分患者甚至丧失劳动能力[9]。气道重塑是 COPD 持续发展的关键因素,更是 COPD 不可逆气流受限的主要病理基础[10]。稳定期 COPD 患者仍存在病情的进展,表现为肺

表 5 两组患者治疗前后血清 TGF-β_1，VEGF，MMP-2，MMP-9，TIMP-1 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of levels of TGF-β_1, VEGF, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) μg·L^{-1}

组别	例数	时间	TGF-β_1	VEGF	MMP-2	MMP-9	TIMP-1
对照	72	治疗前	703.52±95.29	148.72±39.84	6.77±1.05	17.38±3.19	1.67±0.33
		治疗后	637.41±79.68[1)]	113.64±27.39[1)]	5.36±0.81[1)]	10.45±2.27[1)]	1.25±0.24[1)]
观察	75	治疗前	694.69±88.72	150.25±41.33	6.83±1.14	16.75±3.02	1.72±0.41
		治疗后	583.74±67.38[1,2)]	91.36±25.17[1,2)]	4.22±0.69[1,2)]	7.28±1.85[1,2)]	0.90±0.24[1,2)]

功能的进行性下降，稳定期除了积极控制风险因素外，还主张采用 β_2 激动剂、甲基黄嘌呤类、吸入性糖皮质激素、抗胆碱能药等，能缓解症状、减少并发症，对慢阻肺气道重塑的有一定作用，但由于 COPD 发病的机制复杂，这些防治措施仍不能阻止患者肺功能的持续恶化，不能改变患者肺功能进行性下降趋势[11]，且药物存在不同程度的毒副作用，有效的治疗措施仍需要临床工作者进一步的研究。

中医将 COPD 归为肺胀、咳嗽、痰饮等范畴进行论治，肺脾肾虚是 COPD 发生、发展的内在因素，痰饮、血瘀内阻贯穿 COPD 病程始终，外邪侵袭是诱发的主要原因。肺主气，司呼吸，外邪侵袭，肺失宣降，则为咳、喘，久之肺气不足，日久子盗母气，脾失健运，肺脾两虚，化生痰浊，肺为贮痰之器，脾为生痰之源，痰浊阻肺或气虚行血无力，久之则痰瘀胶结，伏于肺络，阻塞气道成为“宿根”，损伤正气[12]。中医认为气道重塑主要由于肺气虚衰，无力推动血行则成瘀血，痰瘀同阻使气道结构发生改变，气道增厚、微循环紊乱、微血管失调，与现代医学气流受限、气道重构和血管重构的病理机制基本一致[13]。气虚是 COPD 气道重塑之根基[10]，痰、瘀是重要的病理因素[3]。因此在治疗以补益为基础，兼以祛痰活血之法。

培土生金方中以党参、茯苓、白术健脾益气，五指毛桃健脾补肺、行气利湿、舒筋活络，白扁豆健脾化湿和中，山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精，砂仁化湿开胃、醒脾和胃，陈皮理气健脾、燥湿化痰，丹参活血祛瘀、通络止痛，赤芍清热凉血、散瘀止痛，桑白皮、苦杏仁宣肺止咳平喘。全方标本兼顾，共奏健脾益气以生肺金，祛痰化瘀，平喘止咳之功。本组资料显示治疗后观察组咳嗽、咳痰、喘息等主要症状及中医证候总积分和 MMRC 评分均低于对照组，治疗后观察组 FEV_1% 较治疗前增加并高于治疗后对照组水平，观察组临床疗效总有效率为 89.33%，高于对照组的 73.61%，提示了培土生金方显著的改善了 COPD 的咳嗽、咳痰、喘息等症状，减轻了呼吸困难程度，提高了肺功能，临床疗效显著，这与之前的研究基本一致的[6]。

气道炎症是导致气道重塑的主要原因已经被广泛接受。TNF-α 是炎症反应的核心因子，能诱导其他细胞释放炎症介绍如 IL-8，起炎症病灶内部血液凝固，增强炎症局部淋巴细胞浸润和增殖，加重炎症反应，还可刺激成纤维细胞的活化，促使细胞外基质沉着，与气道的重构及平滑肌细胞的功能改变有关，参与呼吸道结构的重塑与肺组织的纤维化[14-15]。IL-8 为细胞趋化因子，介导中性粒细胞在肺部聚集，后者脱颗粒释放弹性蛋白酶，引发中性粒细胞的呼吸爆发，诱发支气管痉挛，并引起肺损伤，而气道的炎症反应又刺激肺泡巨噬细胞产生 IL-8，恶性循环，导致气道的重构和组织的持续性损伤[16]。IL-6 延缓中性粒细胞的凋亡，使炎症呈持续状态，引起小气道和肺泡组织结构和功能的改变[17]。本组资料显示治疗后血清 IL-6，IL-8，TNF-α 水平均低于对照组，提示了培土生金方能减轻 COPD 的炎症反应，抑制慢性炎症和异常修复导致气道重塑，有利于减轻气流受限。

TGF-β_1 可诱导间质细胞中细胞外基质(ECM)合成，抑制 ECM 降解，使 ECM 沉积增加，促进气道组织纤维化，限制了管腔扩张，平滑肌细胞收缩使管腔变窄，参与了气道重塑形成[18]。VEGF 能调节肺泡上皮细胞、血管内皮细胞的凋亡，诱导血管生成、促进内皮细胞增殖、增加微血管通透性等方面起重要作用，在气道重塑中起着重要的作用[19]。ECM 的降解和合成主要由 MMPs/基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)调控。COPD 的慢性炎症，炎症介质和蛋白酶类，使 ECM 破坏，导致气道的重塑[1]。本组资料显示治疗后观察组患者血清 TGF-β_1，VEGF，MMP-2，MMP-9，TIMP-1 水平均低于对照组，提示了培土生金方能调节生长因子、蛋白酶-抗蛋白酶的失衡，对于气道重塑有一定的抑制作用，起到缓解气流阻力、减轻小气道气流受限的作用。

综上，培土生金方治疗 COPD 肺脾气虚证兼

血瘀证患者,能缓解临床症状、提高肺功能的作用,能抑制炎症反应,调节生长因子、蛋白酶-抗蛋白酶的失衡,减轻气道重塑作用,值得进一步的研究。

[参考文献]

[1] 杨孔军,吴丹丹. COPD 气道重塑相关机制的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2012,17(3):510-512.
[2] Hirota N, Martin J G. Mechanisms of airway remodeling [J]. Chest, 2013, 144(3):1026-1032.
[3] 陈平. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症和气道重塑的中医药干预研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(13):1474-1476.
[4] 李青霖,兰智慧. 中医药对慢性阻塞性肺疾病气道重塑干预作用的相关研究[J]. 江西中医药,2013,44(4):68-71.
[5] 黄少君,王宝爱. 傅汝梅教授"三因制宜"治疗慢性阻塞性肺疾病临床经验[J]. 亚太传统医药,2015,11(18):61-62.
[6] 黄少君,傅汝梅. 培土生金法配合天灸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(3):302-306.
[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] 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):177-178.
[9] 王成祥,刘言. 慢性阻塞性肺疾病稳定期临床干预措施研究进展[J]. 中华中医药杂志,2014,29(2):520-523.
[10] 程羽,陈静,张晓梅,等. 玉屏风散加味方干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):108-112.
[11] 肖永营,宋勇,吴红明,等. 噻托溴铵吸入剂治疗稳定期 D 组慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):125-128.
[12] 李相良,万文蓉. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的中医药治疗进展[J]. 世界中医药,2014,9(12):1689-1692.
[13] 王璐,陈芳,徐志波,等. 保肺定喘汤对 COPD 大鼠气道重塑中 VEGF 及受体 R1,R2 的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(10):3647-3650.
[14] 朱洁,马啸,李泽庚,等. COPD 气道重塑与炎症作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,33(3):546-548.
[15] 单丽囡,洪榆,黄纯美,等. 益气活血化痰法对 COPD 模型大鼠细胞因子及气道重塑的干预作用[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(6):744-747.
[16] 白淑荣,吴源,王艳,等. 百令胶囊联合补肺活血胶囊对肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺康复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(24):182-186.
[17] 管频,李伟. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症与气道重塑研究进展[J]. 海南医学,2010,21(17):114-116.
[18] 崔世超,于文成,刘娴娴,等. 气道平滑肌细胞 TGF-β_1表达与 COPD 道重塑关系[J]. 青岛大学医学院学报,2012,48(1):57-58.
[19] 满鑫,高燕鲁,俞晓滢. COPD 气道重塑非炎症机制的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(13):110-113.

[责任编辑 何希荣]