

清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效

袁沙沙, 石霞, 王冰*, 苗青

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的:评价清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌(气阴两虚、痰热蕴肺型)患者的临床疗效。方法:将80例稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者随机分为观察组和对照组各40例。观察组失访1例,退出1例,完成38例;对照组失访1例,退出4例,完成35例。观察组口服清补芩茎汤颗粒剂,每日1剂,分2次服用。对照组口服羧甲司坦口服液,每次500 mg,每日3次。两组患者均进行健康教育及体位排痰。疗程12周,随访12个月。评价治疗后两组患者急性加重次数、咳嗽-咳痰评估问卷(CASA-Q)、中医证候积分、肺功能[呼气峰值流量(PEF)占预计值百分比(PEF%pred)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量(FVC)]及血清炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)]水平的变化。结果:与对照组比较,观察组患者治疗12周及随访12个月后急性加重次数显著降低($P<0.01$)。CASA-Q中的咳嗽症状域(COUS)评分,与本组治疗前比较,观察组在治疗4、8、12周后及随访3、6、9、12个月后COUS评分均增高,对照组在治疗期间增高,但在随访期间降低;治疗后,观察组COUS评分优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。咳嗽影响域(COUI)评分,与本组治疗前比较,观察组在治疗4、8、12周后及随访3、6、9、12个月后COUI评分均增高,对照组该领域评分均降低;治疗后,观察组COUI评分明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。咳痰症状域(SPUS)评分,与本组治疗前比较,两组患者在治疗4、8、12周后及随访3、6、9、12个月后SPUS评分均增高;治疗后,观察组SPUS评分明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。咳痰影响域(SPUI)评分,与本组治疗前比较,观察组在治疗4、8、12周后及随访3、6、9、12个月后SPUI评分均增高,对照组在治疗期间增高,但在随访期间降低;治疗后,观察组随访3、6、9个月SPUI评分优于对照组($P<0.05$)。观察组中医证候疗效有效率优于对照组,但组间比较仅在治疗8周($\chi^2=3.868$, $P<0.05$)及随访3个月($\chi^2=6.510$, $P<0.05$)差异具有统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者在治疗4、8、12周后及随访3、6、9、12个月后中医证候积分得分均显著降低($P<0.01$);除治疗4周外,其余观察组均明显优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,观察组患者的肺功能改善,其中PEF%pred组间及组内比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组及对照组均可下调血清炎症因子水平,但与本组治疗前比较,仅观察组TNF- α 、IL-8、IL-10、NE差异具有统计学意义($P<0.05$),IL-8组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌气阴两虚、痰热蕴肺型患者,可显著改善咳嗽咳痰症状及减少患者的反复急性加重,并可下调血清炎症因子水平,一定程度改善患者肺功能。

[关键词] 支气管扩张症; 稳定期; 黏液高分泌; 清补芩茎汤; 急性加重次数; 咳嗽-咳痰评估问卷

[中图分类号] R242;R2-031;R256.1;R562.2+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0097-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230192

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221111.1450.001.html>

[网络出版日期] 2022-11-14 16:04

Clinical Effect of Qingbu Weijing Decoction on Patients Suffering from Stable Bronchiectasis Complicated with Airway Mucus Hypersecretion

YUAN Shasha, SHI Xia, WANG Bing*, MIAO Qing

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[收稿日期] 2022-04-06

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01101、CI2021A01103);北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究项目(Z181100001718119)

[第一作者] 袁沙沙,在读博士,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究, Tel:010-62835896, E-mail:384482587@qq.com

[通信作者] *王冰,在读博士,副主任医师,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究, Tel:010-62835570, E-mail:angeline1019@126.com

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Qingbu Weijing decoction in the treatment of patients suffering from stable bronchiectasis complicated with airway mucus hypersecretion (Qi and Yin deficiency, phlegm heat accumulation in lung). **Method:** Eighty patients with stable bronchiectasis and airway mucus hypersecretion were randomly divided into an observation group and a control group, 40 in each group. In the observation group, 38 cases were finally included for 1 case was lost and 1 withdrew, while in the control group, 35 cases were finally included for 1 case was lost and 4 withdrew. The observation group was administered with Qingbu Weijing decoction granules, 1 dose twice a day. The control group was treated with oral Carbocysteine Oral Solution carboxymethylsteine, 500 mg each time for three times a day. Both groups received health education and postural drainage. After 12 weeks of treatment and 12 months of follow-up, the changes in the number of acute exacerbations, Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, lung function [percentage of peak expiratory flow (PEF) to estimated value (PEF% pred), percentage of forced expiratory volume in one second to estimated value (FEV₁%pred), FEV₁/forced vital capacity (FVC)] and serum inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin -8 (IL-8), interleukin -10 (IL-10), neutrophil elastase (NE)] levels in the two groups after treatment were evaluated. **Result:** The number of acute exacerbations in the observation group was lower than that in the control group after 12 weeks of treatment and 12 months of follow-up ($P < 0.01$). Compared with the condition before treatment, the cough symptom domain (COUS) score of CASA-Q in the observation group was increased after 4, 8, 12 weeks of treatment and 3, 6, 9, 12 months of follow-up, while the COUS score in the control group was increased during treatment but decreased during follow-up, with the observation group higher than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The cough influence domain (COUI) score in the observation group was higher than that before treatment at 4, 8, 12 weeks after treatment and 3, 6, 9, 12 months after follow-up, while the COUI score in the control group was lower than that before treatment, with the observation group superior to the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In terms of sputum symptom domain (SPUS), the two groups both had elevated SPUS score after 4, 8, 12 weeks of treatment and 3, 6, 9, 12 months of follow-up, but the observation group was better than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In terms of sputum influence domain (SPUI), the observation group had elevated SPUI score after 4, 8, 12 weeks of treatment and 3, 6, 9, 12 months of follow-up, while the control group presented increased SPUI score during treatment but reduced score during follow-up, with the observation group higher than the control group at 3, 6, 9 months of follow-up ($P < 0.05$). The observation group outweighed the control group in the effective rate, while difference was only observed between the two groups after 8 weeks of treatment ($\chi^2 = 3.868$, $P < 0.05$) and 3 months of follow-up ($\chi^2 = 6.510$, $P < 0.05$). Compared with the condition before treatment, the TCM symptom score was lowered in both groups after 4, 8, and 12 weeks of treatment and 3, 6, 9, 12 months of follow-up ($P < 0.01$), and except for 4 weeks of treatment, the observation group had more reduction than the control group ($P < 0.05$). The pulmonary function of patients in the observation group was improved compared with the condition before treatment, and there was difference in PEF% pred in intergroup and intragroup comparisons ($P < 0.05$). Both groups had reduced level of serum inflammatory factors, but difference was only observed in TNF- α , IL-8, IL-10 and NE in the observation group compared with those before treatment ($P < 0.05$), and in IL-8 between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingbu Weijing decoction in the treatment of stable bronchiectasis patients with airway mucus hypersecretion (Qi and Yin deficiency, phlegm and heat accumulation in lung) can significantly alleviate their cough and expectoration and reduce the repeated acute exacerbation, and can down-regulate the level of serum inflammatory factors, thereby improving the lung function of patients to a certain extent.

[Keywords] bronchiectasis; stable period; airway mucus hypersecretion; Qingbu Weijing decoction; number of acute exacerbations; cough and sputum assessment questionnaire

支气管扩张症(以下简称“支扩”)是多种原因引起的支气管树病理性、永久性扩张,并导致反复发生化脓性感染的气道慢性炎症性疾病^[1]。在炎症持续性刺激下,腺体及杯状细胞产生、分泌过多的黏液;再者,气道壁损伤,纤毛活动性下降,黏液清除功能障碍,导致黏液排出困难,进而出现黏液滞留;黏液长期蓄积也给细菌定植提供了有利条件,细菌分泌的有毒介质及细菌死亡后的分解物又会刺激产生过多黏液,阻塞气道^[2-3]。因此支扩患者多伴有慢性咳嗽、咳痰症状及反复的急性加重,严重影响了患者的生活质量和预后^[4-6]。因此,改善气道黏液高分泌是支扩患者长期治疗的重要环节,也是预防支扩反复急性加重的关键因素。支扩多归属于中医“肺痛”范畴论治,课题组成员在长期的临床工作中发现,支扩患者存在病程长,迁延不愈,反复使用抗生素治疗,多存在中阳不足,伤及气阴的体质,同时肺热又贯穿疾病的全程^[7]。清补苇茎汤是课题组根据多年经验,充分发挥中医药“化痰”特色,研制出兼具清热化痰及益气养阴功效的协定方。本研究观察清补苇茎汤对稳定期支扩伴气道黏液高分泌状态(气阴两虚、痰热蕴肺型)患者急性

加重次数、咳嗽和咳痰症状评分、肺功能、炎性标记物及中医证候的影响,从而判定其临床疗效。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会审查通过,批号2018XLA059-2。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量以急性加重次数为疗效评价指标进行计算。根据文献^[8]羧甲司坦可以减少气道黏液高分泌患者急性加重次数至1.01次/年,本试验采用优效性设计,则 δ 值为0.034, σ 取值为0.06,所需样本量为36例/组,脱落率以10%计。

最终共纳入2019年3月至2020年5月中国中医科学院西苑医院肺病科的80例患者作为研究对象。采用SPSS 20.0软件生成的随机数字表,按1:1分为观察组和对照组。观察组40例(脱落2例,其中失访1例,退出1例)完成38例;对照组40例(脱落5例,其中失访1例,退出4例)完成35例。两组患者性别、年龄、病程、过去1年急性加重次数、支扩严重程度指数BSI评分、改良胸部计算机断层扫描(CT)Reiff评分和中医证候积分等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。具体基线资料数据表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	例数	性别/男/女	年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁	病程[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/年
观察组	38	10/28	60(53.75,64)	17(4.75,34.25)
对照组	35	4/31	57(49,63)	10(3,19)
组别	Reiff评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/分	中医证候积分($\bar{x}\pm s$)/分	过去1年急性加重次数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/次	支气管扩张严重程度指数(BSI)评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/分
观察组	6(3.75,12)	22.05±6.94	3(3,4)	8(6,14)
对照组	6(3,12)	24.06±8.34	3(3,4)	10(6,12)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 支扩诊断标准参照《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)》^[9]制订,胸部高分辨率CT是诊断支扩的主要手段。根据既往病史、临床表现、体征及实验室检查等资料综合分析确定。稳定期标准为患者无发热,无咯血,无喘息气促等全身症状。急性加重标准^[10]为患者出现症状恶化,即咳嗽、痰量增加或性质改变、脓痰增加和(或)喘息、气急、咯血及发热等全身症状。黏液高分泌,每日痰量>30 mL。

1.2.2 中医辨证分型标准 气阴两虚、痰热蕴肺型参照中华中医药学会2008年制订的《中医内科常见病诊疗指南中医病证部分》^[11]制订,咳嗽,咯吐黄、

白黏痰,咯痰不爽,气短,体倦乏力、消瘦、口干咽燥、自汗或盗汗并见、舌红或淡红,少苔,脉沉细。

1.3 纳入标准 ①符合支扩诊断标准者;②年龄18~70岁;③入组前1年内无吸烟,每天痰液>30 mL,且经病史采集及体格检查未发现急性加重者;④中医辨证为气阴两虚、痰热蕴肺者;⑤过去1年至少急性加重3次者;⑥愿意遵从医师的诊断、治疗安排并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①不符合上述西医诊断和中医辨证标准者,以咯血为主要表现的干性支扩患者;②入组前4周内曾出现病情变化者;③妊娠妇女或哺乳期妇女;④慢性酗酒史或滥用药物史或任何影响依从性的因素者;⑤合并有心血管、脑血管、肝、

肾和造血系统等原发性疾病者;⑥肝肾功能异常,肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]超过正常值上限1倍以上或肾功能[尿素氮(BUN)或肌酐(Cr)]异常者;⑦精神病患者;⑧过敏体质及对本药过敏者;⑨1个月内参加过其他临床试验者;⑩研究者认为不适入选的其他情况。

1.5 治疗方法 ①观察组,口服清补芩茎汤颗粒剂(药物组成为芦根、生黄芪、党参、麦冬、炙甘草、生薏苡仁、冬瓜仁、桃仁、法半夏、桔梗、紫菀、远志,由北京康仁堂药业集团公司提供,制剂生产严格遵循GMP标准的中药免煎颗粒提供,5 g/袋,批号1100138526),服法为水冲服,每日1剂,每次1袋,每日2次。②对照组,口服羧甲司坦口服液(广州白云山制药股份有限公司,国药准字H20073871),每次500 mg,每日3次。两组患者均进行健康教育及体位排痰。疗程均为服药12周,随访12月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①急性加重次数,分别统计患者服药12周后及随访12月的急性加重次数,共2次;②咳嗽-咳痰评估问卷(CASA-Q)^[12],分别统计基线及服药第4、8、12周,随访3、6、9、12个月的CASA-Q各域评分的变化,共8次。

1.6.2 次要疗效指标 ①中医证候积分,分别统计基线及服药第4、8、12周,随访3、6、9、12个月的中医证候积分的变化,共8次;②肺功能,使用Masterscreen型肺功能仪(德国Jaeger公司)检测患者呼气峰值流量(PEF)占预计值百分比(PEF% pred)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量(FVC),疗前及疗后各测定1次,共2次;③血清炎性标志物,检测患者C反应蛋白(CRP,检测试剂盒购自瑞士罗氏公司,批号585095)、白细胞介素-8(IL-8,检测试剂盒购自美国RD公司,批号P240098)、白细胞介素-10(IL-10,检测试剂盒购自美国Novus Biologicals公司,批号274141)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,检测试剂盒购自上海森雄科技实业公司,批号20210305)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE,检测试剂盒购自美国RD公司,批号P231697),疗前疗后各测定1次,共2次。

1.6.3 安全性评价 血常规(XE-2100, SP-1000i型全自动血常规分析仪,希森美康公司)、尿常规(UF-1000i, AX-4030型全自动尿液分析仪,希森美康公司)、心电图(MAC1200ST型心电图机,美国GE

Medical Systems公司)、肝肾功能(Cobas8000型生化分析仪,瑞士罗氏公司)。治疗前、后各检测1次,共检测2次。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]制订疾病疗效标准。有效,中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 50\%$;无效,中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少不足50%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行分析。计数资料采用卡方检验。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布者以中位数(M)[四分位数(P_{25}, P_{75})]表示,采用非参数秩和检验、配对秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者急性加重次数比较 治疗12周后,与对照组比较,观察组患者急性加重次数显著降低,组间比较具有统计学意义($P<0.01$)。随访12月后,观察组患者急性加重次数显著低于对照组患者,组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患者急性加重次数比较[M(P_{25}, P_{75})]

Table 2 Comparison of acute exacerbation times between two groups [M(P_{25}, P_{75})] 次

组别	例数	治疗12周后	随访12个月
观察组	38	0(0,0) ¹⁾	2(1,2) ¹⁾
对照组	35	1(0,2)	3(2,3)

注:与对照组同时间比较¹⁾ $P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后CASA-Q评分比较

2.2.1 两组患者治疗前后咳嗽症状域(COUS)评分比较 两组患者治疗前后COUS评分,与本组治疗前比较,观察组患者治疗4、8周COUS评分升高,但差异无统计学意义,治疗12周,随访3、6、9、12个月COUS评分显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$);对照组患者治疗4、8、12周COUS评分升高,随访3、6、9、12个月降低,但差异均无统计学意义。与对照组同时间点比较,观察组患者治疗4、8、12周,随访3、6、9、12个月COUS评分均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

2.2.2 两组患者治疗前后咳嗽影响域(COUI)评分比较 两组患者治疗前后COUI评分,与本组治疗前比较,观察组患者治疗4、8、12周COUI评分

显著升高($P<0.01$),随访3、6、9、12个月COUI评分升高,但差异无统计学意义;对照组治疗4、8、12周,随访3、6、9、12个月COUI评分降低,但差异无统计学意义。与对照组同时间点比较,观察组患者治疗4、8、12周,随访3、6、9、12个月COUI评分均明显升高,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。见表3。

2.2.3 两组患者治疗前后咳痰症状域(SPUS)评分比较 两组患者治疗前后SPUS评分,与本组治疗前比较,观察组患者治疗4、8、12周,随访3、6、9、12个月SPUS评分均显著升高($P<0.01$),对照组患者治疗4、8、12周SPUS评分明显升高($P<0.05$),随访3、6、9、12个月SPUS评分升高,但差异无统计学意义。与对照组同时间点比较,观察组患者治疗4、

8、12周,随访3、6、9、12个月SPUS评分均明显升高,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。见表3。

2.2.4 两组患者治疗前后咳痰影响域(SPUI)评分比较 两组患者治疗前后SPUI评分,与本组治疗前比较,观察组患者治疗4、8、12周SPUI评分显著升高($P<0.01$),随访3、6、9、12个月SPUI评分升高,但差异无统计学意义;对照组患者治疗4、8、12周SPUI评分升高,随访3、6、12个月SPUI评分降低,但差异无统计学意义。与对照组同时间点比较,观察组患者治疗4、8、12周、随访12个月SPUI评分升高,但差异无统计学意义,随访3、6、9个月SPUS评分均明显升高,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后CASA-Q评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of CASA-Q score between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	COUS评分	COUI评分	SPUS评分	SPUI评分
观察组	38	治疗前	57.54±18.56	72.53±25.89	41.23±18.72	69.63±24.20
		治疗4周	63.86±16.81 ³⁾	77.22±22.52 ^{2,3)}	55.44±15.59 ^{2,3)}	75.99±18.57 ²⁾
		治疗8周	65.61±17.71 ⁴⁾	78.95±20.76 ^{2,3)}	60.70±17.25 ^{2,4)}	77.08±19.63 ²⁾
		治疗12周	67.02±18.20 ^{2,4)}	78.70±21.65 ^{2,3)}	61.98±16.40 ^{2,4)}	77.96±18.51 ²⁾
		随访3个月	66.14±18.10 ^{2,4)}	78.95±21.28 ³⁾	59.12±20.80 ^{2,4)}	77.41±19.00 ³⁾
		随访6个月	67.19±17.70 ^{2,4)}	79.93±19.68 ⁴⁾	60.00±20.06 ^{2,4)}	77.63±17.82 ³⁾
		随访9个月	68.42±18.12 ^{2,4)}	80.02±19.81 ⁴⁾	61.40±20.80 ^{2,4)}	78.29±18.61 ³⁾
		随访12个月	67.89±17.18 ^{2,4)}	79.69±19.84 ⁴⁾	61.93±20.90 ^{2,4)}	73.52±25.41
对照组	35	治疗前	50.86±18.65	64.11±23.67	41.33±15.32	67.26±24.86
		治疗4周	52.19±19.64	62.41±26.42	45.52±15.55 ¹⁾	67.86±25.38
		治疗8周	51.62±18.03	63.93±25.30	46.10±16.44 ¹⁾	68.10±25.66
		治疗12周	51.62±18.67	63.57±24.81	45.90±16.63 ¹⁾	68.10±25.68
		随访3个月	49.33±17.65	63.21±24.77	43.62±14.67	66.79±25.09
		随访6个月	50.10±17.89	62.59±24.19	44.19±15.85	67.26±24.92
		随访9个月	49.33±17.58	61.16±24.22	44.76±15.30	66.79±24.68
		随访12个月	50.29±19.15	61.52±24.31	44.00±16.19	66.07±24.80

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组同时间点比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表4和表7同)

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 研究显示,与本组治疗前比较,两组患者治疗4、8、12周,随访3、6、9、12个月证候积分均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与对照组同时间点比

较,观察组患者中医证候积分均更低,治疗8、12周,随访3、6、9、12个月后组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),治疗4周差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine(TCM) symptom scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗12周	随访3个月	随访6个月	随访9个月	随访12个月
观察组	38	41.42±3.83	27.68±5.04 ²⁾	20.74±1.83 ^{2,3)}	18.32±2.81 ^{2,3)}	17.95±2.25 ^{2,3)}	18.74±3.06 ^{2,3)}	17.84±2.61 ^{2,4)}	18.47±2.99 ^{2,3)}
对照组	35	41.54±3.11	29.20±5.00 ²⁾	22.40±2.60 ²⁾	19.83±2.14 ²⁾	19.14±2.67 ²⁾	20.17±2.54 ²⁾	19.89±2.06 ²⁾	19.89±2.47 ²⁾

2.4 两组患者中医证候疗效比较 治疗组8周,观察组患者有效率为65.79%(25/38),对照组患者有效率为42.86%(15/35),观察组有效率明显高于对照组,组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=3.868, P<0.05$);随访3个月,观察组患者有效率为92.11%

(35/38),对照组患者有效率为68.57%(24/35),观察组有效率明显高于对照组,组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=6.510, P<0.05$);治疗4、12周,随访6、9、12个月观察组患者有效率均高于对照组,但差异均无统计学意义。见表5。

表5 两组患者中医证候有效率比较

Table 5 Comparison of effective rate of TCM syndromes between two groups 例(%)

组别	例数	4周	8周	12周	随访3个月	随访6个月	随访9个月	随访12个月
观察组	38	9(23.68)	25(65.79) ¹⁾	32(84.21)	35(92.11) ¹⁾	30(78.95)	32(84.21)	31(81.58)
对照组	35	6(17.14)	15(42.86)	24(68.57)	24(68.57)	22(62.86)	26(74.29)	26(74.29)

注:与对照组同时间点比较¹⁾ $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后肺功能比较 与本组治疗前比较,观察组患者治疗12周后PEF%pred明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组患者PEF%pred降低,但差异无统计学意义;与对照组治

疗12周后比较,观察组患者PEF%pred明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组治疗前后,组内与组间FEV₁%pred、FEV₁/FVC比较差异均不具有统计学意义。见表6。

表6 两组患者治疗前后肺功能比较

Table 6 Comparison of pulmonary function between two groups before and after treatment

组别	例数	时间	PEF%pred[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/%	FEV ₁ %pred($\bar{x}\pm s$)/%	FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$)
观察组	38	治疗前	56.50(40.08, 76.90)	59.99±20.36	69.63±17.91
		治疗12周	60.70(43.63, 85.00) ^{1,2)}	61.94±21.34	71.47±11.67
对照组	35	治疗前	66.30(53.10, 76.70)	66.83±17.08	75.53±15.82
		治疗12周	57.80(48.60, 82.40)	66.33±20.87	69.67±14.15

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组同时间点比较²⁾ $P<0.05$

2.6 两组患者治疗前后血清炎症标记物水平比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,两组患者CRP水平均有降低趋势,但差异无统计学意义;与对照组治疗后比较,观察组患者CRP水平升高,但差异无统计学意义。与本组治疗前比较,观察组患者TNF- α 水平明显降低($P<0.05$),对照组患者TNF- α 水平有降低趋势,但差异无统计学意义;与对照组治疗后比较,观察组患者TNF- α 水平有降低趋势,但差异无统计学意义。与本组治疗前比

较,观察组患者IL-8水平显著降低($P<0.01$),对照组患者IL-8水平有降低趋势,但差异无统计学意义;与对照组治疗后比较,观察组患者IL-8水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与本组治疗前比较,观察组患者IL-10、NE水平明显降低($P<0.05$),对照组患者IL-10、NE水平有降低趋势,但差异无统计学意义;与对照组治疗后比较,观察组患者IL-10、NE水平有降低趋势,但差异无统计学意义。见表7。

表7 两组患者治疗前后血清炎症标记物水平比较

Table 7 Comparison of serum inflammatory markers between two groups before and after treatment mg·L⁻¹

组别	例数	时间	CRP[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TNF- α [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	IL-8[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	IL-10[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	NE($\bar{x}\pm s$)
观察组	38	治疗前	4.28(2.00, 6.96)	5.92(4.00, 12.09)	5.63(3.27, 9.89)	18.83(14.03, 25.45)	765.43±423.51
		治疗后	3.50(1.65, 5.25)	4.76(2.54, 5.58) ¹⁾	2.94(1.74, 4.58) ^{2,3)}	13.35(9.47, 19.37) ²⁾	524.56±270.77 ²⁾
对照组	35	治疗前	4.00(1.83, 8.00)	5.61(3.76, 10.39)	6.53(3.60, 7.80)	17.63(13.31, 25.81)	706.15±361.48
		治疗后	2.50(1.00, 6.00)	5.00(2.87, 7.36)	5.48(2.49, 10.70)	16.75(11.87, 21.17)	599.90±268.86

2.7 安全性评价 观察组有1例患者服药后出现轻微胃脘部不适,嘱进食后服药症状消失;对照组有2例患者服药后出现胃痛、恶心等胃肠道症状,后

改为进食后服药仍时有上述症状而退出研究,后电话随访停药后症状消失。两组患者不良反应发生情况差异无统计学意义。

3 讨论

有效的黏液清除治疗有助于避免反复感染,减轻患者的气道狭窄及延缓肺功能下降。支扩作为典型的慢性炎症性气道疾病,黏液高分泌是其基础病理生理与临床特征^[9],因此改善支扩患者的黏液高分泌是该病长期管理的重要环节,也是预防反复急性加重的关键因素。我国最新版的支气管扩张症共识针对稳定期支扩患者建议行气道廓清和祛痰治疗,二者均有助于有效的排痰,控制咳嗽症状、改善气道阻塞等。文献表明厄多司坦可以促进老年支扩伴慢性气道黏液高分泌患者的黏液排出,改善症状及肺功能^[14-15]。羧甲司坦可显著降低慢阻肺和支扩患者急性加重发作频率,并改善患者的生活质量^[8,16-17]。但无论是气道廓清还是祛痰治疗,仅是稀释痰液以帮助痰液排出,对于减少痰液的分泌起不到根本性作用。

而关于气道黏液高分泌,一字以蔽之——无非“痰”耳。祖国医学治痰优势显著,不止各种化痰之法,更具特色的是通过调治脏腑以减少痰的生成。如《证治汇补》载:“热痰则清之,湿痰则燥之,风痰则散之,郁痰则开之,顽痰则软之,食痰则消之,在胸臆者吐之,在肠胃者下之,此为实人立法也;若肺虚有痰者,宜保肺以滋其津液;脾虚有痰者,宜培脾以化其痰涎;肾虚有痰者,宜补肾以引其归藏”^[18]。因此,针对支扩气道黏液高分泌,应充分发挥中医治痰的优势,除“稀释”黏液促其排出外,还应着眼于根除黏液的产生,正如张景岳所云:“善治痰者,惟能使之不生,方是补天之手”^[19]。

清补苇茎汤是课题组经过临床实践观察,针对稳定期支扩气道黏液高分泌患者常见“气阴两虚、痰热蕴肺”之病机,在千金苇茎汤基础上合用麦门冬汤加减而成。千金苇茎汤乃治疗肺痈之经典方剂,《成方便读》云:“是以肺痈之证,皆由痰血火邪,互结肺中,久而成脓所致……方虽平淡,其散结通瘀、化痰除热之力实无所遗”^[20]。麦门冬汤补气阴、清虚热,乃清补法之鼻祖,且现代研究发现,麦门冬汤可以通过抑制黏蛋白分泌过多,以及降低气道表面液体流动性来提高气道黏膜纤毛转运速率,从而改善阻塞性肺病的症状和并阻止其进展^[21]。方中芦根退热而清上,苡仁除湿而下行;桃仁、冬瓜子皆润燥之品,一则行其瘀,一则化其浊。麦冬长于养阴润燥,清润相合,增水行舟,促进痰液排出;党参性味平,能补肺脾之气,生津,《本草从新》云“补中益气,和脾胃,除烦渴。中气微虚,用以调补,甚为

平安”^[22];生黄芪补肺健脾,甘温除热,且有排脓托毒之功;炙甘草甘温泻火热,而补脾胃中元气;法半夏除浊饮、止逆下气,与麦冬相伍,润燥与燥湿并行,实验研究表明,半夏提取物可明显抑制大鼠上皮气道黏液高分泌^[23];紫菀、桔梗、远志三药可抑制气道上皮细胞黏蛋白5AC(MUC5AC)mRNA的表达,改善黏液纤毛清除功能,减少痰液^[24]。纵观全方,共奏清热化痰、健脾益气养阴之功。本研究发现其能够显著减少患者治疗及随访期内的急性加重次数,疗效优于羧甲司坦口服液。运用清补苇茎汤治疗支扩伴黏液高分泌(气阴两虚、痰热蕴肺型)的患者获得了良好的中医证候疗效,治疗组在治疗及随访期间的总有效率高于对照组,中医证候积分在治疗及随访期间均低于对照组,说明了清补苇茎汤不仅可以改善患者症状,还可以让疗效维持更持久。

针对患者黏液高分泌的评价是通过CASA-Q^[12]实现的,该问卷包含COUS、COUI、SPUS及SPUI 4个部分,具有较高的内部一致性和重测信度^[25],可有效评估咳嗽、咳痰对慢性气道炎性疾病的影响。本研究发现,清补苇茎汤和羧甲司坦口服液在治疗期间均可改善患者的咳嗽咳痰症状及不良影响,但组间比较发现清补苇茎汤的改善作用显著优于羧甲司坦口服液;且在停药随访期间,清补苇茎汤较羧甲司坦口服液仍可稳定咳嗽咳痰症状及其对生活质量的不良影响,表明了中药在化痰的同时给予健脾益气养阴法较单纯西医祛痰治疗效果更佳。

研究还发现,清补苇茎汤具有下调CRP、TNF- α 、IL-8、IL-10、NE炎症因子水平的趋势,其中清补苇茎汤组IL-8下降趋势明显优于羧甲司坦口服液组。IL-8是中性粒细胞的趋化因子,可以使局部的炎性细胞增加,促进甚至加重气道炎症反应^[26],文献表明IL-8水平可间接反映气道中性粒细胞介导的炎症严重程度^[27],因此可以认为清补苇茎汤能减轻患者的气道炎症。此外,经过治疗,清补苇茎汤组患者的肺功能(PEF%pred、FEV₁%pred、FEV₁/FVC)得以改善,其中PEF%改善效果较为明显,考虑清补苇茎汤通过清除黏液,减轻炎症所致的气道壁增厚,从而使气道阻塞情况改善,进而提高患者的肺功能。

综上所述,清补苇茎汤可以改善支扩患者的黏液高分泌状态,降低炎症水平,打破或改善支扩恶性循环中的这一环节,进而改善患者的咳嗽咳痰症状、肺功能并减少反复急性加重。这对于中医治疗支扩气道黏液高分泌领域具有一定指导性作用。

但本研究仍存在不足之处,由于评估患者气道黏液高分泌状态采用的是CASA-Q,导致结果具有一定程度的主观性,下一步研究应添加客观性指标(如痰液MUC5AC、痰液中性粒细胞弹性蛋白酶等)进行评价;再者本研究观察例数偏少,且为非双盲设计,可能存在信息偏倚。后续将扩大样本量、完善研究方案,进一步开展更大规模的随机双盲试验,并开展动物实验,对清补苇茎汤治疗支扩黏液高分泌的作用靶点、相关信号通路进行深入研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4):311-321.

[2] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10):723-729.

[3] PASTEUR M C, BILTON D, HILL A T. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis [J]. Thorax, 2010, 65(Suppl 1):i1-i58.

[4] ALIBERTI S, MASEFIELD S, POLVERINO E, et al. Research priorities in bronchiectasis: A consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration [J]. Eur Respir J, 2016, 48(3):632-647.

[5] FAHY J V, DICKEY B F. Airway mucus function and dysfunction [J]. N Engl J Med, 2010, 363(23):2233-2247.

[6] CURRAN D R, COHN L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(3):268-275.

[7] 王冰,樊茂蓉,崔云,等. 王书臣治疗支气管扩张症经验 [J]. 中医杂志, 2017, 58(8):647-650.

[8] ZHENG J P, KANG J, HUANG S G, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomized placebo-controlled study [J]. Lancet, 2008, 371(9629):2013-2018.

[9] 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(2012版) [J]. 中华危重症医学杂志:电子版, 2012, 5(5):20-30.

[10] HILL A T, HAWORTH C S, ALIBERTI S, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: A consensus definition for clinical research [J]. Eur

Respir J, 2017, 49(6):1700051.

[11] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医证部分 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:17-18.

[12] CRAWFORD B, MONZ B, HOHLFELD J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire [J]. Respir Med, 2008, 102(11):1545-1555.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:14-15, 22-23, 65.

[14] 周卜全,李新科. 厄多司坦对老年支气管扩张症及黏液分泌过多患者的治疗效果 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(6):1066-1068.

[15] 帅冬怡,廖慧娟. 厄多司坦治疗老年支气管扩张症及黏液分泌过多患者的效果 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14):3943-3944.

[16] 贾自力,闫菊,武明芬,等. 羧甲司坦治疗支气管扩张疗效及对生活质量影响 [J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(2):93-95.

[17] 祖翡翠. 长期使用羧甲司坦对支气管扩张患者急性发作频率和持续时间的影响 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(5):445-448.

[18] 李用粹. 证治汇补 [M]. 北京:中国中医药出版社, 1999:61-62.

[19] 张介宾. 景岳全书 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:672-675.

[20] 张秉成. 成方便读 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:151.

[21] 孙备. 麦门冬汤对气道清除及分泌的影响 [J]. 国外医学:中医中药分册, 2000, 22(2):101.

[22] 吴仪洛. 本草从新 [M]. 河南科学技术出版社, 2017:3-4.

[23] 邓青南,周建龙,郭振辉,等. 半夏提取物对气道黏液高分泌的影响 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(5):477-481.

[24] 童瑾,周向东. 代表性祛痰中药提取物对气道黏液上皮细胞粘蛋白的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2):33-35.

[25] MONZ B U, SACHS P, MCDONALD J, et al. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis [J]. Respir Med, 2010, 104(4):534-541.

[26] WOUTERS E F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(1):26-33.

[27] PEREA L, CANTÓ E, SUAREZ-CUARTIN G, et al. A cluster analysis of bronchiectasis patients based on the airway immune profile [J]. Chest, 2021, 159(5):1758-1767.

[责任编辑 王鑫]