

· 临床 ·

天人平喘胶囊治疗慢性阻塞性肺病 (肺肾气虚型) 随机双盲对照研究

何江^{*}, 常智玲, 管慧, 周棉勇, 李世红, 廖沙, 阳淑芳
(贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院, 贵州 都匀 558000)

[摘要] **目的:** 观察天人平喘胶囊治疗慢性阻塞性肺病(肺肾气虚型)的疗效和安全性。**方法:** 采用随机双盲安慰剂对照试验设计方法, 选择 120 例慢性阻塞性肺病患者, 随机分为治疗组和对照组, 每组 60 例, 两组均采用最佳西医治疗方案, 治疗组并在此基础上分别加口服天人平喘胶囊, 对照加服安慰剂胶囊。两组服药方法为每日 3 次, 每次 3 粒, 每日总剂量 450 mg。治疗疗程均为 24 周。观察中医证候、生活质量评分(SGRQ 评分)、运动耐量(6MWT)、肺功能以及再次急性加重的例次及安全性指标。**结果:** 治疗组和对照总有效率分别为 89.28% 和 60.34%, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组治疗后咳嗽、咯痰、气促、胸闷评分及总分与治疗前比较均降低($P < 0.01$); 治疗组积分改变优于对照($P < 0.05$); 治疗 24 周后, 治疗组 SGRQ 评分较治疗前明显降低, 而 6MWT 距离则明显提高($P < 0.01$); 治疗组 SGRQ 评分及 6MWT 距离改善明显优于对照($P < 0.05$)。治疗组和对照病例再次发生急性加重的例次发生率分别为 5.36% (3/56) 和 20.68% (12/58), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 天人平喘胶囊能改善慢性阻塞性肺病(肺肾气虚型)通气功能, 具有明显疗效和良好的安全性。

[关键词] 慢性阻塞性肺病; 天人平喘胶囊; 随机双盲设计

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0250-04

Randomized Double-blind Controlled Study on Tianren Pingchuan Capsules in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Deficiency of Pulmonary and Renal Vital Energy)

HE Jiang^{*}, CHANG Zhi-ling, GUAN Hui, ZHOU Mian-yong, LI Shi-hong, LIAO Sha, YANG Shu-fang
(Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiannan Buyi and
Miao Autonomous Prefecture, Duyun 558000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect and safety of Tianren Pingchuan capsule in treatment of chronic obstructive pulmonary disease (deficiency of pulmonary and renal vital energy). **Method:** A design of randomized, placebo-controlled, double-blind trial was adopted. The 120 cases of chronic obstructive pulmonary disease were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 60 cases in each group respectively. The best western medical therapy solution was applied to both groups, on which basis Tianren Pingchuan capsules and placebo capsules was used respectively. Three times a day, 3 capsules each time and total daily dose of 450 mg. The course of treatment was 24 weeks. Traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, st. George respiratory questionnaire scores (SGRQ), 6 minute walk test (6MWT), pulmonary function, cases and safety index of acute re-exacerbation were observed. **Result:** Curative effect of TCM syndromes; the total efficacious rate in treatment group and control group was 89.28% and 60.34% respectively, with statically significant differences ($P < 0.01$), improvement of TCM syndromes: In both groups, the scores and

[收稿日期] 20120118(010)

[基金项目] 国家中医药管理局课题(国中医 2007010 号)

[第一作者] 何江, 学士, 副主任医师, 从事治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究, Tel:13765420645, E-mail:416933262@qq.com

total scores for cough, expectoration, anhelation and chest distress after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.01$); score changes in treatment group were superior to that in control group ($P < 0.05$). Life quality and exercise tolerance; after 24-week treatment, SGRQ score in treatment group obviously decreased with remarkable improvement of 6MWT distances ($P < 0.01$); SGRQ score in treatment group and 6MWT distances were better than those in control group ($P < 0.05$). Cases of acute re-exacerbation; the incidence of acute re-exacerbation in treatment group and control group was 5.36% (3/56) and 20.68% (12/58) respectively, with statically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tianren Pingchuan capsules can improve ventilation function for chronic obstructive pulmonary disease (deficiency of pulmonary and renal vital energy), with remarkable efficacy and satisfactory safety.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; Tianren Pingchuan capsules; randomized double-blind design

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是严重危害人类健康的疾病,其发病率和死亡率较高^[1]。COPD患者再次住院率高,生活质量差,医疗费用高,已成为严重的公共卫生学问题和临床医学重点研究的难题。本研究采用前瞻性随机双盲对照研究方法对天人平喘胶囊治疗COPD进行临床验证,评价其有效性及安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[2]标准进行。

1.1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中医虚证辨证参考标准》^[4]、《中医诊断学》^[5]。肺肾气阴型主证:喘息气促,胸部膨胀,憋闷如塞。次证:急性发作时咳嗽,咯痰(喘、咳、痰、满、闷),舌红少苔或无苔,脉细数弱或细滑数等气阴不足表现。

1.2 纳入标准 符合诊断标准及辨证分型标准;入院24h;年龄18~80岁。

1.3 排除标准 支气管哮喘闭塞性细支气管炎;弥漫性泛细支气管炎;支气管扩张;活动性肺结核;充血性心力衰竭;肺囊性纤维化;曾有肺切除术病史及伴有除COPD以外的其他明显的疾病。有严重肝、肾功能损害;妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料 120例研究对象均为2008年6月—2010年6月贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院呼吸科住院的COPD患者。采用随机、双盲、安慰剂对照的研究方案。试验方案经过贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院伦理委员会批准,经计算机随机分为2组,每组60例。因患者再次住院后重复纳入剔除2例(试验组和对照组各1例),脱落3例(试验组2例,对照组1例),因服药后出现腹

泻退出1例(试验组)。共114例病例完成随访,其中试验组56例,对照组58例。两组病例基线资料见表1,两组基线比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者基线比较 I (PPS分析) ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(56例)	对照组(58例)	P
性别(男/女)	24/32	22/36	0.63
年龄(岁)	73.45 ± 12.36	72.36 ± 13.11	0.31
病程(年)	12.47 ± 1.88	23.42 ± 2.01	0.42
过敏史(无/有)	3/53	4/54	0.89
吸烟史(有/已戒/无)	46/13/10	47/14/11	0.58
吸烟指数	37 ± 27	37 ± 30	0.77
GOLD分级(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	12/15/31	13/16/29	0.95

注:吸烟指数 = 每天吸烟量(包) × 吸烟时间(年)。

2 治疗与观察方法

2.1 治疗方法

2.1.1 两组基础治疗 两组均采用文献[2]推荐的治疗方法,急性发作期给予一致的COPD标准治疗,包括抗感染、解痉、吸氧、平喘、化痰、止咳等治疗,配合呼吸肌训练。

2.1.2 对照组 给予口服安慰剂胶囊治疗,安慰剂为淀粉制成的胶囊(贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院制剂中心生产,规格每粒0.5g),每次3粒,每天3次,连服24周。病例随访至2011年9月27日。

2.1.3 治疗组 口服天人平喘胶囊(天冬、人参、麦冬、蛤蚧、黄芪、当归、川芎、生地、白术、茯苓、黄芩、桑白皮、川贝、陈皮、鸡内金、炙甘草等20多味药物组成),由贵州省黔南布依族苗族自治州中医医院制剂中心生产,院内制剂,批号07012,规格每粒0.5g)。每次3粒,每天3次,连服24周。病例随访至2011年10月30日。

2.2 观察指标及方法 首先向受试者提供有关试验的详细情况,受试者签署知情同意书后方可纳入临床观察。分别于治疗前、治疗后 3 月、6 月、1 年观察 1 次,出院后于门诊或电话随访复查。包括:疗效观察、药物不良反应及服用依从性。疗效观察:中医证候疗效、肺功能、生活质量评分、运动耐量测定。常规检查:血常规(WBC、HB 和 PLT)、肝肾功能(ALT、BUN 及 Cr)。中医症状积分疗效判断标准:应用中医证候积分表^[3]积分法测定 2 组治疗前后积分,并加以比较。肺功能:应用德国的 JAEGER 肺功能测定仪测定治疗前及治疗后 3 月、6 月、1 年 FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁ 占预计值(%)及 FVC 的变化。生活质量评分与运动耐量测定:应用圣乔治问卷(SGRO)评分^[6]和 6 min 距离(6MWT)^[6]。再次急性加重次数:观察两组患者 1 年内急性加重次数病例。

2.3 疗效观察

2.3.1 安全性评价标准 1 级:安全,无任何不良反应;2 级:比较安全,如有不良反应,不需做任何处理继续给药;3 级:有安全性问题,有中等程度的不良反应,处理后继续给药;4 级:因不良反应终止给药。

2.3.2 中医证候疗效标准^[3] 显效:临床主要症状基本或完全消失,证候积分减少 > 70%;有效:临床症状明显好转,证候积分减少 30% ~ 70%;无效:治疗后证候积分减少 < 30%。

2.3.3 中医证候积分评分标准^[3] 根据 COPD 患者

咳嗽、咯痰、气促、胸闷等症状、体征进行分级并评分,按严重程度分为无、轻、中、重,分别计为 0,1,2,3 分。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验,非正态分布或方差不齐采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组中医证候疗效比较 治疗组总有效率 89.28%,对照总有效率 60.34%,两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 两组中医证候疗效比较

分组	例数	显效 /例	有效 /例	无效 /例	死亡 /例	总有效率 /%
治疗	56	19	31	4	2	89.28 ¹⁾
对照	58	8	27	18	5	60.34

注:与对照组比较¹⁾ *P* < 0.01。

3.2 两组患者治疗前后中医症状改善情况比较 与治疗前比较,两组治疗后咳嗽、咯痰、气促、胸闷评分及总分均降低(*P* < 0.01);治疗 24 周后,治疗组咳嗽、咯痰、气促、胸闷评分及总分均较对照组低(*P* < 0.05),见表 3。

3.3 两组患者治疗前后肺功能比较 治疗前,两组 FEV₁/FVC,FEV₁,FEV₁ 占预计值比较,差异无统计学意义;治疗组 3 个月、6 个月和 1 年肺功能各项指标比较与对照比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后中医症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时段	咳嗽	咯痰	气促	胸闷	总分
治疗	56	治疗前	2.22 ± 0.38	2.27 ± 0.56	1.77 ± 0.81	1.49 ± 0.89	9.42 ± 1.23
		治疗后	1.03 ± 0.43 ^{1,3)}	0.84 ± 0.52 ^{1,3)}	0.87 ± 0.61 ^{1,3)}	0.84 ± 0.61 ^{1,3)}	4.23 ± 1.29 ^{1,3)}
对照	58	治疗前	2.29 ± 0.46	2.30 ± 0.27	1.72 ± 0.86	1.51 ± 0.65	9.47 ± 1.58
		治疗后	1.29 ± 0.46 ¹⁾	1.19 ± 0.69 ¹⁾	1.25 ± 0.67 ¹⁾	0.99 ± 0.65 ¹⁾	5.45 ± 1.54 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05,²⁾ *P* < 0.01;与本组治疗前比较³⁾ *P* < 0.05,⁴⁾ *P* < 0.01(表 4,5 同)。

表 4 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	例数	治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月	治疗后 1 年
治疗		56				
	FEV ₁		1.66 ± 0.25	1.79 ± 0.28 ^{1,3)}	1.77 ± 0.21 ^{1,3)}	1.68 ± 0.41 ³⁾
	FEV ₁ /FVC/%		55.22 ± 6.41	67.21 ± 5.89 ^{2,3)}	66.74 ± 4.41 ^{2,3)}	66.03 ± 5.11 ^{1,3)}
	FEV ₁ 占预计值/%		57.45 ± 4.15	66.21 ± 5.41 ^{1,3)}	65.74 ± 58.2 ^{1,3,4)}	64.71 ± 4.66 ¹⁾
	FVC		2.01 ± 0.31	2.68 ± 0.45 ^{1,3)}	2.59 ± 0.71 ^{1,3)}	2.45 ± 0.69 ^{1,3)}
对照		58				
	FEV ₁		1.60 ± 0.19	1.63 ± 0.22	1.61 ± 0.29	1.58 ± 0.35
	FEV ₁ /FVC		54.94 ± 6.41	55.67 ± 6.97	55.11 ± 6.71	54.21 ± 6.57
	FEV ₁ 占预计值/%		56.75 ± 6.23	58.56 ± 5.79	57.56 ± 6.14	56.03 ± 6.18
	FVC		2.05 ± 0.31	2.11 ± 0.14	2.09 ± 0.17	1.98 ± 0.25

3.4 两组患者治疗前后生活质量及运动耐量比较

治疗 24 周后,治疗组 SGRQ 评分明显降低,6MWT 距离有明显提高与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组 SGRQ 评分及 6MWT 距离改善明显优于对照($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后生活质量及运动耐量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时段	SGRQ/分	6MWT/m
治疗	56	治疗前	51.39 ± 11.72	342 ± 73
		治疗后	28.67 ± 10.6 ^{2,4)}	467 ± 102 ^{2,4)}
对照	58	治疗前	52.93 ± 13.43	346 ± 97
		治疗后	49.92 ± 12.71	363 ± 81 ²⁾

3.5 两组患者再次发生急性加重的例次 治疗组和对照病例再次发生急性加重的例次发生率分别为 5.36% (3/56) 和 20.68% (12/58),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.6 不良反应 两组患者均未出现血液学毒性和肝肾功能反应,没有因不良反应中止治疗。治疗有 2 例患者出现腹泻,未做任何处理,3 天后好转,未出现便血、水电解质紊乱和循环系统症状。

4 讨论

COPD 以不完全可逆的气流受阻为特征,中医学归属为“咳嗽”、“喘证”、“肺胀”、“痰饮”等范畴。现代医学采用对症处理缓解症状,预防疾病进展方面起到了积极作用,但仍然不能理想地降低 COPD 急性发作及肺功能的减退^[7]。在临床实践中我们首先是通过急性加重期以祛邪为主,辅以扶正,即清肺化痰,补气养血,健脾益肾。作用于 COPD 的本虚(肺气虚,肺阴亏损,脾虚失运,肾虚肾不纳气)标实(痰湿瘀)。其次是缓解期以扶正补虚为主,兼以理气祛痰,活血化瘀。本研究即根据此治疗思路,将天人平喘胶囊应用于 COPD 的治疗中。方中天门冬清肺降火,滋阴润燥,人参补气生津,二者合用补气滋阴,相得益彰,共为主药;蛤蚧补肺、益肾、纳气、定喘,黄芪,当归,麦冬,生地黄,白术,茯苓,补气养阴,健脾,加强天冬,人参补气滋阴之功,共为臣药,黄芩,桑白皮,川贝母,陈皮,清肺化痰止咳,共为佐药,鸡内金消导积滞,甘草调和诸药,共为使药。诸药合用,共奏补气养阴,润肺化痰之功。现代医学研究表明,天门冬中所含的天冬素具有较强的镇咳、祛痰、平喘作用,天门冬汁入肺能清热降火,且有祛痰和平喘作用^[8];麦冬具有抗菌、增强免疫功能^[9]、清除自由基损伤^[10]、耐缺氧、抗疲劳作用^[11];黄芪能促进蛋白的合成及能量代谢,恢复抗病能力^[12]。

本研究结果显示,治疗组患者中医证候、SGRQ 评分、6MWT、肺功能以及再次发生急性加重的例次与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。6MWD 是检测 COPD 患者肺功能容量的有用指标,可以综合性地评价 COPD 患者的功能状态,能直接反映患者的运动耐力,作为一个独立参数可预测 COPD 患者的生存期^[13]。研究表明,天人平喘胶囊能有效改善 COPD 患者的动态过度通气和呼吸困难,明显减少 COPD 的急性加重发生率,从而减缓患者肺功能减退,提高运动耐力,改善生存质量。在安全性方面,两组均无明显不良反应,说明天人平喘胶囊的安全性可靠,而且疗效优越。当前,治疗 COPD 西药存在的各种不良反应,部分患者难以应用最佳方案,而中医药在本病的治疗上却有着提高疗效、花费少、减少不良反应的特点,研究安全有效的中医治疗 COPD 方法有重要的意义。

[参考文献]

- [1] 储军. 慢性阻塞性肺疾病的中医治疗近况[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(10): 1299.
- [2] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南(2007 年修订版)[S]. 继续医学教育, 2008, 21(2): 31.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361.
- [4] 全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会. 中医虚证辨证参考标准[S]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [5] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 5 版. 上海: 上海科技出版社, 1983: 99.
- [6] ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(7): 111.
- [7] 国家, 丁会, 华树成. 慢性阻塞性肺疾病的治疗进展[J]. 吉林医学, 2010, 31(2): 539.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 天冬药理作用研究进展[J]. 上海医药, 2007, 28(6): 1006.
- [9] 韩凤梅, 刘春霞, 陈勇. 山麦冬多糖对免疫低下小鼠的保护作用[J]. 中国医药学报, 2004, 19(6): 347.
- [10] 黄妮, 熊双丽, 卢飞. 绵麦冬多糖的分离纯化及自由基清除活性[J]. 林产化学与工业, 2011, 31(2): 68.
- [11] 余伯阳, 殷霞, 荣祖元, 等. 短葶山麦冬皂甙 C 的药理活性研究[J]. 中国药科大学学报, 1994, 39(5): 286.
- [12] 刘显锴, 喻正坤. 黄芪成分和药理活性研究进展[J]. 上海医药, 1995, 16(20): 23.
- [13] Pinto-Plata V M, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD[J]. Eur Respir J, 2004, 23(8): 28.

[责任编辑 何伟]