

参芪补肺汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期
肺气虚证患者肺功能的影响

张葵^{1*}, 张培琴¹, 陈昱江¹, 刘瑶¹, 张樱²
(1. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001; 2. 贵阳市妇幼保健院, 贵阳 550002)

〔摘要〕 目的:评价参芪补肺汤对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期肺气虚证患者的临床疗效、肺功能及安全性的影响。方法:采用随机对照、单盲临床试验设计,共纳入 60 例 COPD 稳定期肺气虚证受试患者,随机分为治疗组($n=30$)和对照组($n=30$),疗程 3 月。结果:治疗组总有效率 89.66%,总显效率 55.17%;对照组总有效率 66.67%,总显效率 23.33%,2 组间疗效比较具有统计学意义($P<0.05$)。肺功能比较,治疗组各项参数与治前比较有上升趋势,但差异均无统计学意义,对照组各项参数与治前比较有下降趋势,但差异均无统计学意义;两组间各指标比较差异均有统计学意义($P\leq 0.05$),提示治疗组稳定患者肺功能优于对照组。观察中未发现明显不良反应。结论:参芪补肺汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证患者疗效确切,能稳定肺功能且安全。

〔关键词〕 参芪补肺汤;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;肺气虚证;随机对照实验;肺功能
〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)01-0213-04

Effects of Lung Function of Shenqi Bufe Tang on Stable COPD
Patient with Lung-Qi Deficiency Syndrome

ZHANG Kui^{1*}, ZHANG Pei-qin¹, CHEN Yu-jiang¹, LIU Yao¹, ZHANG Ying²
(1. First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China;
2. Materuity and Child Health Hospital of Guiyang, Guiyang 550002, China)

〔Abstract〕 Objective: To estimate the clinical effects, lung function and safety of Shenqi Bufe Tang on stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient with Lung-Qi deficiency syndrome. Method: A randomized, stratified, single-blind, controlled trial was designed. 60 stable COPD patients with Lung-Qi deficiency syndrome in mild or moderate degree were allocated by random number table to therapy group (T, $n=30$) and control group (C, $n=30$). The patients received single conventional therapy in the group C and conventional therapy and Shenqi Bufe Tang in the group T for 3 months. Efficacy measures were clinical symptom and lung function and adverse effect in the course of the treatment and after the treatment. Result: The markedly effective rates were 55.17% and the effective rates were 89.66% in treatment group VS. the markedly effective rates of 23.33%, the effective rates of 66.67% in the control group. The clinical symptoms improvement of the therapy group were better than that of the control group ($P<0.05$). There was a uptrend to FVC, FEV₁, FEV₁% pred, FEV₁/FVC of the group T after treatment, but there were not significant difference as compared with before treatment. There was a downtrend to FVC, FEV₁, FEV₁% pred, FEV₁/FVC of the group C after treatment, but there were no significant differences as compared with before treatment. There were significant differences in FVC, FEV₁, FEV₁% pred, FEV₁/FVC between the group T and the group C ($P\leq 0.05$). Conclusion: The management of the conventional therapy associated with Shenqi Bufe Tang could improve the symptoms and stabilize lung function significantly compared with the single conventional therapys on stable COPD patient with lung-Qi deficiency syndrome. Shenqi

〔收稿日期〕 20110223(006)
〔基金项目〕 贵州省中医药管理局课题[黔中医药发(2008)42号]
〔通讯作者〕 * 张葵,主任医师,医学博士,从事中西医结合防治呼吸系疾病及老年病研究, Tel:13765022378, E-mail: zky0696@126.com

Bufei Tang may be beneficial and safe in treatment of stable COPD.

[**Key words**] Shenqi Bufei Tang; chronic obstructive pulmonary disease; stable phase; Lung-Qi deficiency syndrome; randomized controlled trial (RCT); lung function

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害大众健康的疾病, 以不完全可逆的气流受限为特点, 常呈进行性发展。COPD 不仅影响肺, 也可以引起显著的全身反应^[1]。目前, COPD 的发病率、患病率、致残率、致死率、疾病负担逐年上升, 其危害性持续增大, 并呈现随年龄上升而增加的趋势。预计 2020 年将会成为全球第 3 位致死原因和第 5 大负担的疾病。COPD 已成为国际公共领域的一个重要健康问题, 因此, 加强对 COPD 防治的研究具有重要意义。而防止患者肺功能恶化, 是 COPD 防治的关键。参芪补肺汤作为经验方, 治疗 COPD 稳定期肺气虚证患者已应用多年, 但缺乏随机对照试验临床证据。本研究采用前瞻性的随机对照、单盲的临床试验方法评价参芪补肺汤对 COPD 稳定期肺气虚证患者的临床疗效和肺功能的影响。

1 研究对象

1.1 病例来源 60 例 COPD 稳定期肺气虚证患者均系贵阳中医学院第一附属医院 2004 年 3 月 - 2010 年 3 月住院及门诊患者。

1.2 西医诊断标准 参照我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)》^[2] 诊断标准。

1.3 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]

1.4 纳入标准 符合 COPD 诊断标准, 属稳定期, 近 4 周无呼吸道感染及慢性阻塞性肺疾病急性发作、病情程度分级属 I ~ II 级者; 符合肺气虚证中医诊断标准; 年龄在 40 ~ 75 岁, 性别不限; 患者签署知情同意书。

1.5 排除标准: 年龄 < 40 或 > 75 岁; 有严重心脑血管、血管疾病, 肿瘤, 血液系统疾病者 (因肺心病本身所引起的心、脑疾病不包括在内); 并发严重肝、肾功能损害者; 有免疫系统疾病者; 有其他肺部疾病者; 有过敏史者; 合并其他部位感染的患者; 神志不清不能配合或不能坚持用药者; 1 周内使用作用类似中药者。

1.6 脱落标准 患者发生并发症或急性发作经治疗超过 14 d 者; 患者在用药过程中不愿意继续接受试验, 未完成治疗; 资料不全者。符合一项者为脱落病例。

2 方法

2.1 研究设计 本试验采用分层随机、对照、单盲实验方法。将符合纳入标准患者依就诊顺序编号, 运用 DPS 统计分析系统, 生成随机数字表, 按病情程度分为 I ~ II 级, 病情在同一级患者以 1:1 比例按随机数字表分入不同处理组。随机号装入不透光信封密闭并由专人管理。对受试者干预措施实施盲法。

2.2 样本量估计 根据 COPD 患者 1 秒钟用力呼气容积 (FEV₁) 年平均下降率的标准差 (约为 0.055 L/年) 计算, 有临床意义的组间差异为 0.03 L/年^[4], α 取 0.05 (单侧), 检验效能为 80%, 20% 的脱落率, 每组至少需要 26 例患者。

2.3 观察药物 参芪补肺汤由黄芪 30 g, 党参 15 g, 补骨脂 15 g, 丹参 30 g, 百部 15 g, 桑白皮 30 g, 紫菀 15 g 组成, 由贵阳中医学院第一附属医院制剂室同一批加工制作成汤剂, 100 mL/袋, 3 袋为 1 剂。

2.4 治疗方案 西药治疗: 轻度者按需使用沙丁胺醇气雾剂; 中度患者在轻度基础上口服氨茶碱, 0.1 mg Tid, 康复治疗。同等级患者用药剂量均一致。治疗组: 在西药治疗基础上口服参芪补肺汤, 每次 1 剂, 每日 1 次。对照组: 按西药治疗。疗程均为 3 个月。观察期间因急性加重, 按慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 的常规方法治疗, 待病情基本恢复到 AECOPD 前的水平即停止治疗 (由研究者判断), 继续观察, AECOPD 治疗时间不超过 14 d, 否则退出试验^[4]。2 组患者均建立 COPD 患者管理档案, 随访 3 个月。

2.5 观测指标

2.5.1 相关症状积分 咳嗽、咯痰、喘息、气短、自汗、易患感冒按 4 分制: 正常为 0 分, 轻为 1 分, 中为 2 分, 重为 3 分, 进行判断评分, 舌象、脉象具体描述, 不记分。

2.5.2 肺功能检查 用力肺活量 (FVC), FEV₁, 1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁% pred), 第 1 秒用力呼气容积占肺活量比值 (FEV₁/FVC)。专人使用德国耶格 Master Screen 肺功能仪。

2.5.3 安全性指标 治疗前后检测血、尿、便常规, 肝、肾功能及心电图。详细记录不良反应的发生时间、临床症状、持续时间、处理措施及消失时间。

2.5.4 临床疗效判断 以症状积分减少率为标准判定疗效^[3],症状积分减少率=治疗前积分-治疗后积分/治疗前积分×100%,按临床控制、显效、有效及无效4级评定。临床控制:咳、痰、喘、气短等症状消失或基本消失,症状积分减少≥95%;显效:咳、痰、喘、气短等症状明显改善,症状积分减少≥70%;有效:咳、痰、喘、气短等症状均有好转,症状积分减少≥30%;无效:咳、痰、喘、气短等症状无明显改善,症状积分减少不足30%。

2.6 统计分析 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布时采用 t 检验,非正态分布采用非参数检验;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。数据用SPSS 15.0统计软件处理。

统计分析数据集的选择 符合方案数据分析(per-protocol population,PP):所有符合方案、依从性好、试验期间未使用禁止药物、完成病例报告表规定填写内容的病例,或服用试验用药数量在80%者,或超过1/2疗程者,对其疗效进行统计分析。

2.7 伦理要求 本试验全部受试患者均签署知情同意书。

3 结果

3.1 一般资料的比较 共收集60例,治疗组和对照组各30例。治疗组脱落1例,于试验第1月末因急性发作经治疗超过14d而退出,疗程未过半,故未纳入PP人群统计,仅作原始数据和不良反应记录。2组患者治疗前性别、年龄、病程、吸烟、病情程度、中医证候积分、舌象、脉象方面比较差异均无统计学意义,说明2组间基线一致,具有可比性。见表1。

表1 2组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)(PP人群)

项目	治疗组	对照组	统计量	P
病例数	29	30	-	-
性别($n_{男}/n_{女}$)	23/6	25/5	0.16	0.69
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	62.78±8.85	63.01±9.23	-0.10	0.92
吸烟者(n)	29	30	-	-
病程/年($\bar{x} \pm s$)	19.98±8.62	20.63±7.23	-0.31	0.76
病情程度分级(I/II)(例数)	5/24	7/23	0.33	0.56
中医证候积分($\bar{x} \pm s$)	10.38±3.49	10.70±3.24	-0.36	0.72
舌象($n_{正常}/n_{异常}$)	4/25	5/25	0.00	1.00
脉象($n_{正常}/n_{异常}$)	3/26	6/23	0.11	0.74

表2 2组临床疗效比较

组别	数据集	n	临床控制		显效		有效		无效		总显效率 /%	总有效率 /%
			n	%	n	%	n	%	n	%		
治疗	PP	29	6	20.69	10	34.48	10	34.48	3	10.34	55.17 ¹⁾	89.66 ¹⁾
对照	PP	30	2	6.69	5	16.67	13	43.33	10	33.33	23.33	66.67

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 临床疗效比较 表2结果显示:2组间临床疗效比较,治疗组临床证候疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 2组治疗前后肺功能指标比较 表3结果显示:2组患者治疗前FVC,FEV₁,FEV₁%pred,FEV₁/FVC相比较,差异均无统计学意义,具有可比性。治疗后,治疗组各项参数与治前比较有上升趋势,但差异均无统计学意义,对照组各项参数与治前比较有下降趋势,但差异均无统计学意义;2组间各指标比较差异均有统计学意义($P \leq 0.05$),提示治疗组稳定患者肺功能优于对照组。

3.4 安全性评价 2组患者治疗前后生命体征、肝肾功能、大小便常规、心电图及胸透检查均未见明显异常。未见不良反应的发生。

4 讨论

COPD多由久病咳嗽发展而来,经历了一个漫

表3 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)(PP人群)

参数	组别	n	治疗前	治疗后	P 组内	P 组间
FVC/L	治疗	29	2.58±1.06	3.02±1.12	0.31	0.044
	对照	30	2.61±1.10	2.53±1.07	0.27	
FEV ₁ /L	治疗	29	1.47±0.19	1.52±0.21	0.35	0.046
	对照	30	1.48±0.24	1.41±0.23	0.24	
FEV ₁ %pred	治疗	29	60.72±12.46	65.12±12.93	0.19	0.049
	对照	30	62.15±12.31	58.34±12.97	0.25	
FEV ₁ /FVC	治疗	29	54.51±5.23	56.69±4.12	0.08	0.050
	对照	30	55.56±4.94	54.37±4.72	0.35	

长的过程。肺气虚是本病发生的首要条件,且始终贯穿COPD的整个病理过程,COPD形成并持续发展会进一步加重肺气虚。肺通气功能障碍是COPD主要表现和确诊的必备条件,肺功能的渐进性下降,提示病情在发展。现代中医研究认为肺气虚的初期表现就是肺通气功能开始减退,出现小气道功能减

损,此时肺通气功能减退是可逆的,而这种减退随着肺气虚程度的加重而加重^[5],渐致脾肾虚损,导致 COPD 病情进展,发展成不可逆通气功能障碍,病情加重。肺气虚还可导致痰瘀的生成,痰瘀的生成又可带来 COPD 气道结构等的病理改变,导致气机失常,阻碍肺气宣发肃降之功,加重肺通气功能障碍。

COPD 常在缓解-复发-再缓解-再复发的循环往复中,COPD 反复急性发作带来的是肺功能的损害、气道炎症加重,促进病情的发展和恶化。COPD 稳定期症状虽较急性期轻,但气道功能减损的基本特点仍持续存在,且呈进行性发展。说明 COPD 稳定期肺气虚持续存在,随每次急性发作且有加重趋势。而 COPD 稳定期对病人进行干预,减轻症状,延长稳定期,对阻止病情发展非常重要。体现了中医未病先防、既病防变、防其复发的思想。

基于此,在 COPD 早期和稳定期应强调肺气虚的治疗,我们以辨证论治为依据,以经典方《永类钤方》中的补肺汤为基础方,组方参芪补肺汤,该方由黄芪、党参、补骨脂、丹参、桑白皮、百部、紫菀组成。黄芪补益肺气和脾气为君药;党参健脾补气为臣;补骨脂补肾助阳、纳气平喘、温脾为臣;丹参活血化瘀为佐药;百部与紫菀皆归肺经,理肺祛痰、润肺止咳,二者配伍应用为佐使;桑白皮助肺气之宣降为佐药。全方 7 味药相配伍,具有益气补肺、化痰活血之功效,使气虚得补,痰瘀同化,气机调畅而咳喘自平。

本研究分析结果,治疗组总显效率 55.17%、总有效率 89.66%,对照组总显效率 23.33%、总有效率 66.67%。两组间比较具有显著性差异($P < 0.05$)。说明治疗组在常规治疗基础上加用中药参芪补肺汤能明显改善 COPD 稳定期症状。肺气虚是 COPD 稳定期的主要病机,其生成和进展与肺脾肾三藏均有关系,该方中 7 味药相互配伍通过补益肺

气、健脾补肺、益肾补肺以达到益气补肺的作用,同时注重化痰活血,说明在 COPD 稳定期针对其中医主要病机进行辨证治疗能明显改善临床疗效。

治疗组 FVC,FEV₁,FEV₁% pred,FEV₁/FVC 与治前比较有上升趋势,未予中药的对照组 FVC,FEV₁,FEV₁% pred,FEV₁/FVC 与治前比较有下降趋势,差异虽均无统计学意义,但两组间治疗后各指标比较差异均有统计学意义($P \leq 0.05$),说明治疗组在常规治疗基础上加用中药参芪补肺汤能明显阻止 FVC,FEV₁,FEV₁% pred,FEV₁/FVC 进行性下降的趋势,稳定肺功能,阻止肺功能下降。参芪补肺汤通过补益肺气和化痰活血在改善 COPD 稳定期患者证候同时,能稳定肺功能,阻止肺功能下降,表明加用中药治疗较单纯应用西药具有优越性。

[参考文献]

[1] Celli B R, Mac Nee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. Eur Respir J, 2004, 23: 932.

[2] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 390.

[4] 周玉民, 王小平, 曾祥毅, 等. 茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病的随机双盲平行对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(9): 577.

[5] 李泽庚, 张念志, 韩明向, 等. 96 例肺气虚证患者血浆血栓素、前列素水平观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 797.

[责任编辑 邹晓翠]