

补肺汤合参蛤散辨治联合伏九贴敷对稳定期 COPD 肺肾气虚证患者的防治

姚诗清, 周兰*, 孙涛, 柳雯, 汪超, 王苗苗
(蚌埠医学院第一附属医院, 安徽蚌埠 233004)

【摘要】 目的: 观察补肺汤合参蛤散辨治联合伏九贴敷对稳定期慢阻肺(COPD)肺肾气虚证的防治效果及对炎症损伤和气道重塑的影响。**方法:** 选取 134 例患者作为研究对象, 随机按数字表法分为对照组 66 例和观察组 68 例。对照组采用噻托溴铵粉吸入剂, 每次采用药粉吸入器吸入 1 粒胶囊, 1 次/d, 并视情况加用沙美特罗替卡松粉吸入剂, 喷雾吸入, 每次 1 吸, 1~2 次/d, 连续治疗 12 个月; 观察组西医治疗同对照组, 并给予伏九贴敷, 在三伏的每一伏的第 1 天和三九的每一九的第 1 天, 将药饼贴敷于双侧肺俞、脾俞、肾俞, 共计 6 次, 并于三伏第 1 天和三九第 1 天分别开始给予补肺汤合参蛤散辨治, 分别连续服用 2 个月, 共服用 4 个月。两组疗程均为连续治疗 12 个月。进行治疗前后慢阻肺患者自我评估测试问卷(CAT)FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%), 6 min 步行距离(6 MWD), 圣乔治呼吸问卷(SGRQ), 呼吸困难严重程度(mMRC)和 BODE 指数评价; 检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制因子 1(TIMP-1)。**结果:** 治疗后观察组患者 CAT 评分低于对照组($P < 0.01$), FEV₁% 较对照组升高($P < 0.01$); 观察组患者 SGRQ 总分及各个维度评分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组患者 6 min 步行距离多于对照组($P < 0.01$), 急性加重次数少于对照组($P < 0.01$), BODE 指数评分低于对照组($P < 0.01$); 观察组患者呼吸困难严重程度轻于对照组($Z = 2.047, P < 0.05$); 观察组 MMP-9, TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.01$), TIMP-1 水平高于对照组($P < 0.01$), MMP-9/TIMP-1 低于对照组($P < 0.01$)。**结论:** 补肺汤合参蛤散辨治联合伏九贴敷干预稳定期慢阻肺(肺肾气虚证)患者, 可减轻当前呼吸困难症状, 改善了运动耐量和生活质量, 提高了肺功能, 减少了急性加重次数, 减轻了炎症损伤和气道的重塑, 临床综合效果优于西医常规治疗。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 肺肾气虚证; 补肺汤; 参蛤散; 伏九贴敷; 炎症损伤; 气道重塑

【中图分类号】 R25; R56; R256; R256.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2020)07-0092-06

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20192331

【网络出版地址】 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190925.1016.004.html>

【网络出版时间】 2019-09-25 14:19

Effect of Dialectical Therapy of Bufeitang Combined with Shengesan and Fujiu Application on COPD at Stable Period and Lung-kidney Qi Deficiency Syndrome

YAO Shi-qing, ZHOU Lan*, SUN Tao, LIU Wen, WANG Chao, WANG Miao-miao
(The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of dialectical therapy of Bufeitang combined with Shengesan and Fujiu application on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung-kidney Qi deficiency syndrome, and its effect on inflammatory damage and airway remodeling. **Method:** One hundred and thirty-four patients were randomly divided into control group (66 cases) and observation group (68 cases) by random number table. Patients in control group got spiriva by powder inhaler, 1 grain/time, 1 time/day, and salmeterol xinafoate and fluticasone propionate powder for inhalation for spray as appropriate, 1 suction/time, 1-2 times/days, for a continued 12 months. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given

【收稿日期】 20190812(010)

【基金项目】 2016 年安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(全科医学临床科研课题)(2016QK072)

【第一作者】 姚诗清, 硕士, 副主任中医师, 从事中西医结合内科学的临床、科研及教学工作, E-mail: ysqdww@163.com

【通信作者】 *周兰, 主任中医师, 从事中医内科学的临床、科研及教学工作, E-mail: zhoulan3092845@163.com

Fujiu application at two-tailed acupoints of Feiyu, Piyu and Shenyu for the first day of the every San Fu and San Jiu, and dialectical therapy of Bufeitang combined with Shengesan were given at the first day of San Fu and San Jiu for 2 months. The course of treatment was 12 months. Before and after treatment, FEV₁% of self-assessment questionnaire of patients with COPD (CAT), 6-min walking distance, St George's respiratory questionnaire (SGRQ), severity of dyspnea (mMRC) and index of BODE were assessed. And levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) were detected. **Result:** After treatment, scores of CAT, the total score of SGRQ, scoring of each dimension and index of BODE in observation group were all lower than that in control group ($P < 0.01$), while FEV₁% was higher than that in control group ($P < 0.01$). And 6-min walking distance was more than that in control group ($P < 0.01$), and the numbers of acute exacerbations were less than that in control group ($P < 0.01$). The severity of dyspnea was lighter than that in control group ($Z = 2.047, P < 0.05$). And levels of MMP-9, TNF- α , IL-6 and ratio of MMP-9/TIMP-1 were lower than those in control group ($P < 0.01$), whereas the level of TIMP-1 was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Dialectical therapy of Bufeitang decoction combined with Shenge powder and Fujiu application can alleviate the current symptoms of dyspnea, improve exercise tolerance, quality of life and pulmonary function, reduce the number of acute exacerbations, relieve inflammation damage and airway remodeling. The comprehensive clinical efficacy is better than that of conventional western medicine.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; stable phase; lung and kidney Qi deficiency syndrome; Bufeitang; Shengesan; Fujiu application; inflammatory injury; airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, COPD)是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的疾病,炎症损伤仍是 COPD 进展的核心机制,最终会破坏肺泡与小气道的附着,降低肺弹性回缩能力^[1]。即使在稳定期,仍然存在气道和全身的慢性炎症反应,使肺功能不断下降,仍表现出持续的咳、痰、喘症状,影响着患者的生活质量^[2]。COPD 稳定期的目标在于缓解症状、改善运动耐量和改善健康状况和防止疾病进展、降低未来风险,现代医学采取生活方式干预、药物、氧疗、康复治疗等综合措施^[3],但实践证明作用效果有限,目前西医尚缺少有效改善预后的方法,无法达到稳定期理想的控制效果,积极探寻有效的治疗措施成为临床迫切需要^[4]。

本病属于中医“肺胀”“咳嗽”“喘病”等范畴,为本虚标实之证,稳定期以本虚为主,著名的中医肺病学专家国医大师洪广祥教授指出宗气虚是 COPD 发病的关键因素,痰瘀阻塞气道是导致 COPD 肺功能下降的常见原因^[5],提出了慢阻肺稳定期“气阳虚弱是本虚,痰瘀伏肺是标实”的病因病机观点,确立了补虚泻实的治疗原则^[6]。补肺汤出自《永类铃方》,具有补肺益肾,止咳化痰之功,临床广泛用于咳喘之症,实验研究显示本方用于 COPD 肺气虚证模型大鼠可增加大鼠的胸腺指数和脾脏指数,提高机体免疫力^[7]。参蛤散出自《普济方》,能补肺肾、

定喘嗽,可改善 COPD 稳定期肺肾气虚患者的肺功能,减轻症状,提高生活质量^[8]。伏九贴敷是中医基于“冬夏并治”“内病外治”的穴位贴敷,可在一定程度上提高 COPD 患者机体免疫功能,减少炎症介质的释放,从而降低并发症及急性发作次数^[9]。本研究以补肺汤合参蛤散辨治配合伏九贴敷^[10]用于 COPD 稳定期(肺肾气虚证)的防治,在控制症状、降低未来风险方面均收到了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共筛选 2017 年 7 月至 2018 年 4 月蚌埠医学院第一附属医院中医科、全科医学科和呼吸科门诊的 160 例患者作为观察对象。采用 SPSS 22.0 统计学软件生成,随机按数字表法,将患者按 1:1 分为对照组和观察组各 80 例。对照组男性 50 例,女性 30 例;年龄 51 ~ 75 岁,平均(64.72 ± 7.19)岁;病程 2 ~ 10 年,平均(4.76 ± 0.55)年;慢阻肺的综合评估^[3],A 组 24 例,B 组 22 例,C 组 19 例,D 组 15 例;肺功能评估^[3],I 级 29 例,II 级 30 例,III 级 21 例;症状评估^[3],0 级 11 例,1 级 19 例,2 级 35 例,3 级 15 例。观察组男性 52 例,女性 28 例;年龄 50 ~ 73 岁,平均(63.87 ± 6.92)岁;病程 2 ~ 13 年,平均(4.95 ± 0.59)年;慢阻肺的综合评估^[3],A 组 22 例,B 组 23 例,C 组 21 例,D 组 14 例;肺功能评估^[3],I 级 26 例,II 级 32 例,III 级 20 例;症

状评估^[3], 0 级 10 例, 1 级 20 例, 2 级 37 例, 3 级 13 例。两组患者的年龄、性别、病程、肺功能评估、症状评估和慢阻肺综合评估等基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 COPD 诊断标准参照 2017 年 COPD 的全球倡议^[11]。稳定期是指患者咳嗽、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^[3]。肺肾气虚证诊断标准, 参照《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)》^[10]。①喘息, 气短, 动则加重; ②乏力, 或自汗, 动则加重; ③易感冒, 恶风; ④腰膝酸软; ⑤耳鸣, 头昏或面目虚浮; ⑥小便频数、夜尿多, 或咳而遗溺; ⑦舌质淡, 舌苔白, 脉沉细或细弱。具备①, ②, ③中的 2 项, 加④, ⑤, ⑥, ⑦中的 2 项即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 COPD 诊断标准, 且病情处于稳定期; ②符合肺肾气虚证诊断; ③肺功能 I ~ III 级; ④症状评估 0 ~ 3 级; ⑤长期居住在本市区, 能配合随访, 并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①急性加重期患者, 肺功能为极重度者, 因为严重呼吸困难而不能离开家者; ②合并哮喘、活动性结核、肺癌、支气管扩张及间质性肺病等肺部疾病者; ③合并心、脑、肝、肾严重功能障碍者, 合并消化、血液、内分泌、神经系统严重疾病者; ④肿瘤病患者, 沟通交流困难者, 认知障碍者; ⑤严重过敏体质、对胶布过敏者、对本研究已知药物成分过敏者; ⑥近 4 周采用糖皮质激素系统治疗者。

1.5 治疗方法 对照组参照文献[10], 采用噻托溴铵粉吸入剂(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20060454), 每次应用药粉吸入器吸入装置吸入 1 粒胶囊, 1 次/d, 并视情况加用沙美特罗替卡松粉吸入剂(Glaxo Operations UK Limited, 进口药品注册证号 H20140165), 喷雾吸入, 每次 1 吸, 1 ~ 2 次/d。观察组西医治疗措施同对照组, 并给予补肺汤合参蛤散辨治内服及伏九贴敷。①补肺汤合参蛤散, 药物组成为人参片 10 g, 黄芪 30 g, 熟地黄 30 g, 五味子 5 g, 紫菀 10 g, 桑白皮 10 g, 蛤蚧 6 g。随证加减, 咳嗽明显者加桔梗、枳壳、苦杏仁各 10 g; 痰液稀白者加陈皮 15 g, 法半夏 10 g, 白芥子 10 g; 咳有黄痰者加黄芩片 10 g, 瓜蒌皮 15 g, 浙贝母 10 g; 气喘明显者加紫苏子 15 g, 葶苈子 10 g; 面浮肢肿者加茯苓皮、五加皮各 15 g; 面唇青紫者加泽兰 15 g, 益母草 30 g; 1 剂/d。饮片由医院中药房提供, 由煎药室统一煎煮 2 次, 混合药液至 300 mL, 分早晚 2 次

服用; 自三伏第 1 天和三九第 1 天分别开始服用, 均分别连续服用 2 个月, 共服用 4 个月。②伏九贴敷, 药物组成, 白芥子, 甘遂, 细辛, 延胡索, 按 2:2:1:1 比例共研为极细粉, 过 120 目筛, 备用。用时加入鲜姜汁拌匀, 并加适量赋形剂, 和匀搓成直径 1 cm, 高约 0.4 cm 小圆饼, 在三伏的每一伏的第 1 天和三九的每一九的第 1 天, 将药饼贴敷于双侧肺俞、脾俞、肾俞, 外用透明胶贴固定, 每次贴 2 ~ 4 h, 共计 6 次。两组疗程均为连续治疗 12 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①临床症状控制情况, 采用慢阻肺患者自我评估测试问卷(CAT)^[3], 共 8 个问题, 每个问题从轻 ~ 重, 每项记 0 ~ 5 分; 于治疗前后各评价 1 次。②检测肺功能, 比较治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%)。

1.6.2 次要疗效指标 ①运动耐力, 采用 6 min 步行距离(6 MWD), 记录在地面平直坚硬, 路长应达 50 m 的路上, 受试者 6 min 走的尽可能远的距离; 于治疗前后各评价 1 次。②生活质量, 采用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)^[3], SGRQ 包含呼吸症状、活动能力和疾病影响 3 个维度共 50 个项目, 总分 0 ~ 100 分, 分数越高说明生活质量越差; 于治疗前后各评价 1 次。③记录 12 个月内急性加重次数。④呼吸困难严重程度(mMRC)^[3], 0 级, 只有在剧烈活动时感到呼吸困难; 1 级, 在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短; 2 级, 由于气短, 平地行走时比同龄人慢或者需要停下来休息; 3 级, 在平地行走约 100 m 或数分钟后需要停下来喘气; 4 级, 因为严重呼吸困难而不能离开家, 或在穿脱衣服时出现呼吸困难; 于治疗前后各评价 1 次。⑤BODE 指数^[12]评分, 根据体质指数(BMI), mMRC, 6 MWD 和 FEV₁% 评价 BODE 指数, 见表 1; 分值 0 ~ 10, 分值越低越好; 于治疗前后各评价 1 次。⑥机制研究, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制因子 1(TIMP-1), 清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号分别为 201901207, 201811452, 20181239, 20190216); 于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效评判标准 进行慢阻肺的综合评估^[3,10], 根据 CAT, FEV₁% , 急性加重次数和 mMRC, 按标准将 COPD 患者从轻至重分成 A, B, C, D 4 组, 见表 2。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 22.0 统计分析

表 1 BODE 指数

Table 1 Index of BODE

分值	BMI/kg·m ⁻²	mMRC/级	6 MWD/m	FEV ₁ %
0	>21	0~1	≥350	≥65
1	≤21	2	250~349	50~64
2	-	3	150~249	36~49
3	-	4	≤149	≤35

表 2 慢阻肺的综合评估

Table 2 Comprehensive assessment of chronic obstructive pulmonary disease

组别	特征		肺功能 分级/级	急性加重 次数/次	mMRC /级	CAT /分
	风险	症状				
A	低	少	I~II	<2	<2	<10
B	低	多	I~II	<2	≥2	≥10
C	高	少	III~IV	≥2	<2	<10
D	高	多	III~IV	≥2	≥2	≥10

软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分布分析采用 t 检验, 不符合则采用非参数检验, 等级资料采用秩和检验, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况比较 对照组脱落、

表 4 两组患者治疗前后生活质量评分情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of quality of life between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	呼吸症状	活动能力	疾病影响	SGRQ 总分
对照	66	治疗前	22.53 ± 3.16	19.75 ± 2.79	20.14 ± 2.62	62.93 ± 8.36
		治疗后	13.14 ± 1.65 ¹⁾	12.06 ± 1.71 ¹⁾	14.08 ± 1.69 ¹⁾	39.47 ± 5.14 ¹⁾
观察	68	治疗前	21.79 ± 2.94	20.82 ± 2.73	20.95 ± 2.58	62.45 ± 8.27
		治疗后	10.43 ± 1.47 ^{1,2)}	9.32 ± 1.26 ^{1,2)}	10.28 ± 1.36 ^{1,2)}	28.77 ± 3.94 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后 6 min 步行距离、急性加重次数和 BODE 指数比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 6 min 步行距离较治疗前增加 ($P < 0.01$), 急性加重次数较治疗前减少 ($P < 0.01$), BODE 指数评分明显降低 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 6 min 步行距离多于对照组 ($P < 0.01$), 急性加重次数少于对照组 ($P < 0.01$), BODE 指数评分低于对照组 ($P < 0.01$), 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

2.5 两组患者治疗前后呼吸困难严重程度比较 经等级资料采用秩和检验分析, 治疗后两组患者呼吸困难严重程度均较治疗前明显减轻 ($P < 0.05$);

失访 9 例, 违背方案剔除 5 例, 完成 66 例。观察组脱落、失访 10 例, 违背方案剔除 2 例, 完成 68 例。

2.2 两组患者治疗前后临床症状控制情况和肺功能比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者的 CAT 评分较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), FEV₁% 较治疗前升高 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 CAT 评分低于对照组 ($P < 0.01$), FEV₁% 高于对照组, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后临床症状控制情况和肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	时间	CAT/分	FEV ₁ %/%
对照	66	治疗前	14.25 ± 1.97	43.27 ± 4.94
		治疗后	8.91 ± 1.24 ¹⁾	52.19 ± 7.83 ¹⁾
观察	68	治疗前	14.64 ± 2.09	42.96 ± 5.02
		治疗后	6.72 ± 0.93 ^{1,2)}	61.81 ± 9.13 ^{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, 7 同)。

2.3 两组患者治疗前后生活质量评分情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者呼吸症状、活动能力和疾病影响 3 个维度评分和 SGRQ 总分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者 SGRQ 总分及各个维度评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 5 两组患者治疗前后 6 min 步行距离、急性加重次数和 BODE 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of 6-min walking distance, acute exacerbation frequency and BODE index between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	6 min 步行 距离/m	急性加重 次数/次	BODE 指数/分
对照	66	治疗前	332.61 ± 37.53	2.23 ± 0.35	5.73 ± 0.79
		治疗后	379.68 ± 41.75 ¹⁾	1.79 ± 0.27 ¹⁾	4.12 ± 0.51 ¹⁾
观察	68	治疗前	318.96 ± 38.05	2.26 ± 0.32	5.82 ± 0.84
		治疗后	421.19 ± 46.73 ^{1,2)}	1.31 ± 0.20 ^{1,2)}	3.03 ± 0.41 ^{1,2)}

治疗后, 观察组患者呼吸困难严重程度轻于对照组,

组间比较差异有统计学意义 ($Z = 2.047, P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后呼吸困难严重程度比较

Table 6 Comparison of severity of dyspnea between two groups before and after treatment

组别	例数	时间	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	66	治疗前	6	20	25	15	0
		治疗后	11	29	14	10	2
观察	68	治疗前	5	21	26	16	0
		治疗后	20	31	10	7	0

表 7 两组患者治疗前后 MMP-9, TIMP-1, TNF- α 和 IL-6 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of levels of MMP-9, TIMP-1, TNF- α and IL-6 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TIMP-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/TIMP-1	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	66	治疗前	27.37 \pm 3.61	10.15 \pm 1.52	2.89 \pm 0.36	31.64 \pm 4.27	29.93 \pm 3.82
		治疗后	17.55 \pm 2.49 ¹⁾	13.28 \pm 1.74 ¹⁾	1.25 \pm 0.21 ¹⁾	24.39 \pm 3.35 ¹⁾	22.72 \pm 2.58 ¹⁾
观察	68	治疗前	28.19 \pm 3.52	9.89 \pm 1.43	3.01 \pm 0.42	32.05 \pm 4.16	30.78 \pm 3.91
		治疗后	13.48 \pm 2.15 ^{1,2)}	16.38 \pm 1.89 ^{1,2)}	0.89 \pm 0.17 ^{1,2)}	18.82 \pm 2.51 ^{1,2)}	17.26 \pm 2.48 ^{1,2)}

表 8 两组患者治疗后慢阻肺的综合评估比较

Table 8 Comparison of comprehensive assessment of COPD between two groups before and after treatment

组别	例数	A 组	B 组	C 组	D 组
对照	66	29	19	10	8
观察	68	40	19	6	3

3 讨论

慢阻肺常与有毒颗粒或气体的显著暴露引起的气道和(或)肺泡异常有关,多数患者常常伴有重要的慢性疾病,从而增加了致残率和病死率,其呼吸道症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰)持续存在,并困扰患者,导致其生活质量降低^[1,10]。慢阻肺的特点是慢性炎症,肺泡破坏,以及气道和血管重塑,引起小气道阻力升高和肺气肿病变,即使在稳定期气道炎症等病理变化持续存在,且炎症不只局限于肺部,也可导致全身不良反应,导致疾病的不断进展^[13]。因此,稳定期慢阻肺需要长期的药物和非药物治疗,以期达到缓解当前症状,降低未来风险的目的^[14],临床主要采用支气管扩张剂,慢阻肺疾病全球倡议(GOLD)推荐长效抗胆碱能药物联合长效 β_2 -受体激动剂作为长期的维持治疗,并结合肺康复措施等,但难以实施个体化和细化的原则,除了药物副反应外,临床控制仍

2.6 两组患者治疗前后 MMP-9, TIMP-1, TNF- α 和 IL-6 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 MMP-9, TNF- α 和 IL-6 水平均有下降 ($P < 0.01$), TIMP-1 水平升高 ($P < 0.01$), MMP-9/TIMP-1 下降 ($P < 0.01$); 治疗后,观察组 MMP-9, TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), TIMP-1 水平高于对照组 ($P < 0.01$), MMP-9/TIMP-1 低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 7。

2.7 两组患者治疗后慢阻肺的综合评估比较 治疗后,观察组患者慢阻肺的综合评估情况轻于对照组患者,组间比较差异有统计学意义 ($Z = 1.904, P < 0.05$), 见表 8。

不满意^[1,14]。

中医认为肺脏感邪,迁延失治,痰瘀稽留,损伤正气^[11],导致肺虚为始、以肾虚为基,气虚为本、或损及阴阳,痰瘀成积、胶痼积蓄难除的“正虚积损”的病机特点^[15]。中医药疗法具有整体调节、作用靶点多的优势,除能减轻炎症反应、减轻气道重塑外,还可改善营养状况,提高免疫功能,起到减轻临床症状,提高肺功能的作用^[2,15]。

补肺汤合参蛤散加减中人参片大补元气、补脾益肺,黄芪健脾补肺、益卫固表,与人参片相须为用;熟地黄补血滋阴、填精益髓、补肝益肾,五味子敛肺滋肾、上能敛肺气、下能滋肾阴、能益气生津,蛤蚧补肺益肾、纳气定喘止咳、助阳益精,桑白皮泻肺平喘,紫菀润肺下气、化痰止咳;全方共奏补肺益肾,纳气平喘,止咳化痰之功,并根据临床症状随证加减。天灸疗法是指南推荐的重要中医防治措施之一^[11],包括三伏贴敷和三九贴敷,是根于天人相应,中医“冬病夏治”“冬病冬治”的防治观,通过平衡人体阴阳与四时季节、气候的关系,使人体阳气生发时得以助长、敛藏时得以温养,现代研究认为伏九贴敷能使药物经皮吸收进入人体血液循环,进而调节神经、内分泌、免疫系统的功能,使人体各脏器的功能恢复平衡,增强机体免疫力,经穴位给药具有时滞短、吸收

快、达峰、消除也快的优点,药物通过透皮吸收和人体经络系统吸收,发挥穴位和药效的双重调节效应来实现^[9]。

观察结果显示,治疗后观察组患者 CAT 评分低于对照组,FEV₁% 较对照组升高,6 min 步行距离多于对照组,急性加重次数少于对照组,BODE 指数评分低于对照组,观察组患者呼吸困难严重程度轻于对照组,SGRQ 总分及各个维度评分均低于对照组,慢阻肺的综合评估情况轻于对照组,提示了在西医常规治疗的基础上,给予补肺汤合参蛤散辨治内服和伏九贴敷干预 COPD 稳定期(肺肾气虚证)患者,可进一步地控制临床症状,改善运动耐量,提高肺功能,减少急性加重次数,降低未来风险,提高患者的生活质量,临床综合效果好于对照组。

如前所述炎症介质导致的肺组织损伤是 COPD 疾病进展的重要机制,患者的免疫细胞会产生了大量致炎因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素等,稳定期患者 IL-6 水平持续升高,一定程度上反映患者的全身炎症情况,并与 FEV₁ 呈负相关性,是反映 COPD 病情及预后的指标^[13,16];TNF- α 是炎症反应的核心因子,可诱导其他促炎因子释放,加重炎症反应,并参与了呼吸道结构重塑与肺组织纤维化^[16]。气道重塑是 COPD 重要病理表现,MMP-9, TIMP-1 是调节细胞外基质(ECM)降解或合成重要因子,其水平与气道的炎症损伤密切相关,MMP-9/TIMP-1 比例失调,引起气道重塑,气道狭窄,最终气道阻塞^[17]。本组资料显示治疗后观察组 MMP-9, TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组, TIMP-1 水平高于对照组, MMP-9/TIMP-1 低于对照组,提示了补肺汤合参蛤散辨治内服和伏九贴敷干预 COPD 稳定期,可抑制促炎因子的表达,减轻炎症损伤和气道的重塑,从而有利于阻止病情的进展。

综上,补肺汤合参蛤散辨治内服和伏九贴敷干预稳定期慢阻肺(肺肾气虚证)患者,可减轻当前呼吸困难症状,改善运动耐量和生活质量,提高肺功能,减少急性加重次数,减轻炎症损伤和气道的重塑,降低未来风险,临床综合效果好于西医常规治疗。

[参考文献]

[1] 陈亚红. 2019 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2019, 11(1): 1-15.
[2] 桂坤, 杨俊, 龙启忠, 等. 固肾定喘丸对稳定期肺肾气虚证慢性阻塞性肺疾病患者的康复观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 89-94.

[3] 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.
[4] 邓明玲, 巴燕, 温奕超. 稳定期辨证用药对慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型的获益评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 182-187.
[5] 王丽华, 张元兵, 兰智慧, 等. 国医大师洪广祥教授治疗慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2590-2592.
[6] 龚年金, 兰智慧, 朱伟, 等. 国医大师洪广祥辨治慢性阻塞性肺疾病稳定期经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 951-954.
[7] 王朝兰, 刘向国, 方正清, 等. 补肺汤对 COPD 肺气虚证模型大鼠胸腺指数和脾脏指数的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(3): 1-4.
[8] 卢华, 陈世团, 崔建锋. 参蛤散治疗 COPD 稳定期肺肾气虚 40 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(7): 32-33.
[9] 张惠敏, 梁爱武, 钟美容, 等. 三伏天穴位贴敷对慢性阻塞性肺疾病稳定期免疫调节研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(17): 65-68.
[10] 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(1): 80-84.
[11] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. Am Respir Critical Care Med, 2017, 195(5): 557-569.
[12] CELLI B R, COTE C G, MARIN J M, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 1005-1012.
[13] 丁宁, 王胜. 慢性阻塞性肺疾病发病机制最新研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 133-136.
[14] 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病最新诊治和研究进展[J]. 华西医学, 2018, 33(1): 15-18.
[15] 王靓雅, 刘冰, 祖权, 等. 补肺健脾益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病营养状况和对免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 182-187.
[16] 杨凌婧. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(3): 481-484.
[17] KWIATKOWKA S, NOWETA K, ZIEBZ M, et al. Enhanced exhalation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with COPD exacerbation: a prospective study [J]. Respiration, 2012, 84(3): 231-241.

[责任编辑 何希荣]