

# 清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及对患者炎症反应、气道重塑和血栓形成机制的影响

侯体保, 刘锐\*, 何嘉, 叶传冬

(广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011)

**[摘要]** **目的:**观察清气化痰丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)的临床疗效及对患者炎症反应、气道重塑和血栓形成机制的影响。**方法:**将 80 例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组,各 40 例,对照组给予西医常规治疗,治疗组在对照组基础上加服清气化痰丸加减治疗,两组疗程均为 14 d。比较两组患者治疗前后中医证候积分, COPD 和支气管哮喘生理评分(CAPS), COPD 患者自我评估测试问卷(CAT), 肺功能及血气分析, 血清核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B), 白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-8(IL-8), 基质金属蛋白酶-2(MMP-2), 金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2), 转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )和血浆组织型纤溶酶原激活剂(t-PA), 纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1), 血管性血友病因子(v-WF)水平, 临床疗效和安全性指标。**结果:**治疗组临床疗效总有效率为 94.74%, 对照组 78.38%, 治疗组优于对照组( $\chi^2 = 4.341, P < 0.05$ )。两组治疗后中医证候积分, CAPS, CAT, 二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>), 血清 NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8, MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平和血浆 PAI-1, v-WF 水平与本组治疗前比较均降低( $P < 0.05$ ); 两组治疗后第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>), 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%), 第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV<sub>1</sub>/FVC), 血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>), 血氧分压(PaO<sub>2</sub>), 血浆 t-PA 与本组治疗前比较均升高( $P < 0.05$ ); 且治疗组改善优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**清气化痰丸加减治疗 AECOPD 疗效确切且安全, 能够改善患者 CAPS 评分和肺功能, 有效的抑制患者炎症反应、气道重塑和血栓形成, 分析其机制可能是通过降低炎症细胞因子水平, 调节 MMP-2/TIMP-2 和 t-PA/PAI-1 动态平衡起作用, 改善细胞外基质和血管内皮功能, 保护肺组织。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 气道重塑; 血栓形成; 基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制剂-2; 组织型纤溶酶原激活剂/纤溶酶原激活物抑制剂-1; 清气化痰丸加减

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0074-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20182427

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20180927.1133.003.html>

**[网络出版时间]** 2018-09-27 15:49

## Clinical Efficacy of Modified Qingqi Huatan Wan in Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Effect on Inflammatory Reaction, Airway Remodeling and Thrombogenesis

HOU Ti-bao, LIU Rui\*, HE Jia, YE Chuan-dong

(Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy of Modified Qingqi Huatan Wan in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on inflammatory reaction, airway remodeling and thrombogenesis. **Method:** A total of 80 patients of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) were randomly divided into control group (40 cases) and therapy group (40 cases)

**[收稿日期]** 20180713(015)

**[基金项目]** 广西自然科学基金青年基金项目(2013GNSFBA019144); 广西壮族自治区中医药民族医药自筹经费科研课题(Z2013248)

**[第一作者]** 侯体保, 硕士, 住院医师, 从事呼吸及心血管系统疾病的诊治研究, E-mail: yshoutibao@163.com

**[通信作者]** \*刘锐, 博士, 副主任医师, 从事呼吸及心血管系统疾病的诊治研究, E-mail: dyshuxi@126.com

by random number table. The control group was treated with conventional therapy. In addition to the therapy for the control group, the patients in therapy group also received modified Qingqi Huatan Wan. The treatment course was 14 days for both groups. Scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and asthma physiology Score (CAPS), and chronic obstructive pulmonary disease patients self-assessment test questionnaire (CAT) were compared. The secondary indicators were pulmonary function, arterial blood gas analysis, and blood rheology indexes. In addition, the levels of serum nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta_1$ ) and plasma tissue-plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), von-willebrand factor (v-WF), clinical efficacy and safety were evaluated. **Result:** The total clinical effective rate was 94.74% in therapy group, which was higher than 78.38% in control group ( $\chi^2 = 4.341, P < 0.05$ ). After treatment, scores of TCM syndrome, CAPS, CAT and levels of PaCO<sub>2</sub>, serum NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8, MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  and plasma PAI-1, v-WF in therapy group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). However, levels of plasma t-PA, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC in therapy group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ), therapy group was alleviated more than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Qingqi Huatan Wan can control the symptoms safely, alleviate CAPS and lung function, effectively reduce the inflammatory response and inhibit the formation of airway remodeling and thrombosis, and its mechanism may be protect the lung tissue by reducing the level of inflammatory cytokines, regulating the balance of MMP-2/TIMP-2 and t-PA/PAI-1 and improving extracellular matrix and vascular endothelial function.

[ **Key words** ] acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; airway remodeling; thrombocytopenia; matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (MMP-2/TIMP-2); plasma tissue-plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (t-PA/PAI-1); modified Qingqi Huatan Wan

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种特征为持续呼吸道症状和气流受限的慢性疾病<sup>[1]</sup>。COPD 急性加重期 (AECOPD) 常表现为呼吸道症状急性加重, 持续恶化甚至出现呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。AECOPD 的发病以炎症机制为核心, 多种细胞因子、炎症介质如血清核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), 白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-8 (IL-8) 共同参与气道慢性炎症。AECOPD 患者常存在气道重塑和血栓形成等病理改变, 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)/金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2) 和组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA)/纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 的平衡失调在其中发挥着重要的作用, 导致肺组织破坏<sup>[3-5]</sup>。

中医药在治疗 AECOPD 具有标本兼治、不良反应少等优势, 并能够有效的抑制炎症反应和改善肺功能<sup>[6]</sup>。AECOPD 多属“肺胀”“喘证”等范畴, 以痰热壅肺兼血瘀证为常见证候类型<sup>[7-8]</sup>, 加上 AECOPD 患者病情易反复、迁延不愈, 《临证指南医案》云: “久病入络即淤血”, 《丹溪心法》云: “肺胀而咳…此痰挟淤血碍气而病。”因此, 本研究采用清气化痰、降气平喘, 佐以化痰通络之法。清气化痰丸加减是在清气化痰丸的基础上加用丹参、地龙而成。清气

化痰丸出自《医方考》具有清热化痰, 理气止咳之功。前期研究证实, 清气化痰丸加减联合西医常规治疗可明显降低炎症细胞因子水平和改善肺功能<sup>[9]</sup>, 基于 AECOPD 患者气道慢性炎症, 气道重塑及血栓形成, 进一步探讨清气化痰丸加减治疗 AECOPD 的可能作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取广西中医药大学附属瑞康医院呼吸内科和老年病科 2017 年 2 月至 2018 年 5 月住院治疗的 AECOPD 痰热壅肺兼血瘀证 II 级<sup>[10]</sup> 患者 80 例, 按照随机数表法分成治疗组和对照组各 40 例, 治疗组男 21 例, 女 19 例; 年龄 40 ~ 73 岁, 平均 (53.24 ± 5.16) 岁, 平均病程 (7.64 ± 2.25) 年。对照组男 22 例, 女 18 例; 年龄 42 ~ 74 岁, 平均 (55.83 ± 5.11) 岁, 平均病程 (8.47 ± 2.51) 年。两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。研究内容与分组方法均获得广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审查批准 (批号 CS201702)。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识

(2017 年更新版)》<sup>[10]</sup> 制定标准。目前 AECOPD 的诊断主要依赖于患者的临床表现, COPD 病史患者呼吸系统症状出现急性恶化, 超出日常的变异范围, 并需改变原有的药物治疗方案。主要症状是短期内咳嗽, 咯痰加剧, 气促和(或)喘息加重, 痰量增多, 呈脓性或黏液脓性痰, 提示细菌感染, 部分患者可闻及湿性啰音和(或)干性啰音; 可伴有发热, 心动过速, 疲乏, 失眠, 运动耐力下降, 发绀, 全身不适等非特异性症状, 检查血嗜酸粒细胞、中性粒细胞计数增多, 胸部影像可见 COPD 小气道病变及肺气肿表现。中医诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)》<sup>[11]</sup> 制定标准。痰热壅肺证, ①咳嗽或气喘; ②痰多色黄稠或痰液黏稠; ③发热或口干喜冷饮; ④大便干结; ⑤舌质红、舌苔黄或黄腻, 或脉数或滑数。具备①, ②中的 2 项, 加③, ④, ⑤中的 2 项即可确诊。血瘀证, ①面色紫暗或青紫; ②唇甲紫暗或青紫; ③舌质紫暗或有瘀点; 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 AECOPD 的西医诊断及中医证候诊断标准; ②年龄在 40 ~ 75 岁, 性别不限; ③病情严重程度为 II 级患者; ④入选前 1 个月内未参加其他药物干预的临床研究; ⑤研究获得患者本人及家属同意, 签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①稳定期的患者; ②支气管扩张, 弥漫性泛细支气管炎, 特发性肺纤维化, 肺栓塞, 肺性脑病危重患者; ③合并心、脑、肝、肾、造血系统等严重疾病患者; ④合并恶性肿瘤和精神病患者; ⑤妊娠期或哺乳期妇女; ⑥严重过敏体质, 对本研究已知药物成分过敏者。

**1.5 剔除、脱落和中止标准** ①未按既定方案治疗, 患者依从性差作剔除处理; ②治疗中不能坚持要求主动退出者作脱落处理; ③观察过程中出现病情恶化需要机械通气或转入 ICU 继续治疗者作中止处理; ④出现严重并发症及严重不良反应者作中止处理。

**1.6 治疗方法** 对照组根据指南和患者病情变化给予吸氧, 抗菌药物, 支气管扩张剂、糖皮质激素雾化, 纠正酸碱平衡电解质紊乱等支持治疗。①鼻导管吸氧, 氧流量维持在  $1 \sim 2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $8 \text{ h} \cdot \text{d}^{-1}$ ; ②抗菌药物治疗, 治疗前留取合格痰液进行痰培养及细菌药物敏感性试验, 初始选用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(四川制药制剂有限公司, 国药准字 H20061108), 每次 2.5 g, 每 1 次/12 h, 静脉滴注; 若

出现皮试(+), 改用乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(浙江医药股份有限公司, 国药准字 H20033965) 每次 0.3 g, 2 次/d, 静脉滴注, 后根据痰培养及细菌药物敏感性试验结果调整抗菌药物; ③支气管扩张剂、糖皮质激素雾化治疗, 0.9% 氯化钠注射液 4 mL + 吸入用布地奈德混悬液 1 mg(Astra Zeneca Pty Ltd, 进口药品注册证号 H20140475) + 吸入用异丙托溴铵溶液 500  $\mu\text{g}$ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 进口药品注册证号 H20150159), 2 次/d。治疗组在对照组的基础上加用清气化痰丸加减, 方药组成: 胆南星 15 g, 瓜蒌仁 15 g, 姜半夏 15 g, 酒黄芩 15 g, 苦杏仁 10 g, 陈皮 9 g, 枳实 9 g, 茯苓 10 g, 丹参 15 g, 地龙 10 g。其中胆南星、瓜蒌仁由广西玉林市中桂药业有限公司提供, 余由南宁市景昌中药饮片有限公司提供, 由广西中医药大学附属瑞康医院全国名老中医蒙定水教授鉴定均为正品。并由本院中药制剂室统一煎煮, 水煎至 300 mL, 每日 1 剂, 早晚各服 1 次, 两组疗程均为 14 d。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 主要疗效指标** ①中医证候积分, 主证为咳嗽, 咯痰, 喘息, 气短, 双肺湿啰音; 次证为发热, 胸闷, 口渴, 大便干, 哮鸣音。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup> 分级评分, 主证根据无、轻、中、重分别记录 0, 2, 4, 6 分; 次证根据无、轻、中、重分别记录 0, 1, 2, 3 分。例如咳嗽, 无咳嗽(无, 记 0 分); 白天间断咳嗽, 程度轻微(轻, 记 2 分); 频繁咳嗽, 但不影响睡眠(中, 记 4 分); 昼夜咳嗽频繁或阵作, 影响工作和睡眠(重, 记 6 分); 得出总积分。②采用 CAPS 进行生理评估, 包括心率, pH, 血清钠, 平均动脉压, 白细胞, 血肌酐, 尿素氮, 白蛋白总共 8 个指标, 评分范围为 0 ~ 100 分, 分数越高提示病情越严重。③采用 CAT 进行症状评估, 包括患者咳嗽, 咯痰, 胸闷, 气喘, 日常生活, 外出活动, 睡眠, 精力总共 8 条, 评分范围为 0 ~ 40 分, 分值越高提示疾病越严重, 生活质量越差。以上指标, 治疗前和治疗 14 d 后各评价 1 次。

**1.7.2 次要疗效指标** 肺功能, 动脉血气分析指标, 肺功能检测采用英国 BTL 公司 BTL-08 型肺功能测量仪, 记录指标包括第 1 秒用力呼气容积( $\text{FEV}_1$ ), 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比( $\text{FEV}_1\%$ ), 第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ )。动脉血气分析采用丹麦雷度公司 ABL90 型全自动血气分析仪, 记录指标包括血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ ), 血氧分压( $\text{PaO}_2$ ), 二氧化碳分压

(PaCO<sub>2</sub>)。以上指标,治疗前和治疗 14 d 后各评价 1 次。

**1.7.3 检测血清 NF-κB, IL-6, IL-8, MMP-2, TIMP-2, TGF-β<sub>1</sub>, t-PA, PAI-1, 血管性血友病因子(v-WF)水平** 采集患者治疗前和治疗 14 d 后清晨空腹肘静脉血 10 mL,分成两份标记 A, B,取 A 样本以 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min 取血清;取 B 样本予肝素抗凝后以 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 30 min 取血浆,均保存于 -80 ℃ 冰箱待检,均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,检测仪器为美国 Bio-Rad 公司 iMark 型全自动酶标仪;NF-κB,IL-6,IL-8 人 ELISA 检测试剂盒(武汉华联科生物技术有限公司,批号分别为 180425,180416,180416);TGF-β<sub>1</sub>,vWF 人 ELISA 检测试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司,批号分别为 180503,180508);MMP-2, TIMP-2, t-PA, PAI-1 人 ELISA 检测试剂盒(上海羽朵生物科技有限公司,批号均为 E180513),以上指标,治疗前和治疗 14 d 后各检测 1 次。

**1.7.4 安全性评价** 严格记录两组患者治疗期间出现的不良事件,并对其进行分析评价。

**1.8 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup>制定标准,临床控制,咳嗽,咯痰,喘息,胸闷症状完全改善,中医证候积分降低≥95%。显效,咳嗽,咯痰,喘息,胸闷症状明显改善,中医证候积分减低≥70%且<95%。有效,咳嗽,咯痰,喘息,胸闷症状有所改善,中医证候积分减少≥30%且<70%。无效,咳嗽,咯痰,喘息,胸闷症状无变化或情况恶化,中医证候积分降低<30%。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.9 统计学分析** 应用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料采用χ<sup>2</sup>检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者完成研究情况比较** 对照组剔除 1 例,脱落 0 例,因病情恶化需要机械通气或转入 ICU 继续治疗中止 2 例,实际完成 37 例;治疗组剔除 1 例,脱落 0 例,因出现呼吸衰竭需要机械通气中止 1 例,实际完成 38 例;故符合本研究方案者共 75 例。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 治疗组临床疗效总有效率为 94.74%,对照组 78.38%,治疗组高于对照组(χ<sup>2</sup> = 4.341, *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between 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	37	12	11	6	8	78.38
治疗	38	19	12	5	2	94.74 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05。

**2.3 两组患者治疗前后中医证候积分, CAPS 和 CAT 比较** 与本组治疗前比较,两组中医证候积分, CAPS 和 CAT 均有降低(*P* < 0.05);治疗后与对照组比较,治疗组中医证候积分, CAPS 和 CAT 均明显降低(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 组患者治疗前后中医证候积分, CAPS 和 CAT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of scores of traditional Chinese medicine syndrome, CAPS and CAT between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	中医证候积分	CAPS	CAT
对照	37	治疗前	26.75 ± 5.73	21.37 ± 5.53	31.25 ± 6.42
		治疗后	18.43 ± 3.15 <sup>1)</sup>	16.82 ± 3.16 <sup>1)</sup>	16.74 ± 3.07 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	27.61 ± 5.74	20.86 ± 5.82	30.54 ± 5.85
		治疗后	12.73 ± 2.07 <sup>1,2)</sup>	11.24 ± 3.02 <sup>1,2)</sup>	12.17 ± 2.56 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>*P* < 0.05(表 3~7 同)。

**2.4 两组患者治疗前后肺功能指标比较** 与本组治疗前比较,两组 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均有降低(*P* < 0.05);治疗后与对照组比较,治疗组 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均明显降低(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	例数	时间	FEV <sub>1</sub> /L	FEV <sub>1</sub> %	FEV <sub>1</sub> /FVC/%
对照	37	治疗前	1.05 ± 0.24	41.53 ± 5.83	52.36 ± 8.94
		治疗后	1.46 ± 0.35 <sup>1)</sup>	46.24 ± 7.36 <sup>1)</sup>	57.51 ± 5.47 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	1.03 ± 0.27	42.17 ± 4.82	52.20 ± 8.61
		治疗后	1.67 ± 0.26 <sup>1,2)</sup>	54.56 ± 8.07 <sup>1,2)</sup>	62.31 ± 6.62 <sup>1,2)</sup>

**2.5 两组患者治疗前后血气分析指标比较** 与本组治疗前比较,两组 SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> 均明显升高, PaCO<sub>2</sub> 明显降低(*P* < 0.05);治疗后与对照组比较,治疗组 SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> 均明显升高, PaCO<sub>2</sub> 明显降低(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血气分析指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of changes of arterial blood gas analysis between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SaO <sub>2</sub> /%	PaO <sub>2</sub> /mmHg	PaCO <sub>2</sub> /mmHg
对照	37	治疗前	90.25 ± 2.19	64.88 ± 7.75	57.83 ± 9.42
		治疗后	93.82 ± 1.05 <sup>1)</sup>	83.55 ± 10.13 <sup>1)</sup>	47.22 ± 6.43 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	90.71 ± 2.54	65.47 ± 7.63	57.70 ± 9.28
		治疗后	97.06 ± 1.19 <sup>1,2)</sup>	92.73 ± 11.04 <sup>1,2)</sup>	39.26 ± 4.71 <sup>1,2)</sup>

注: 1 mmHg = 0.133 kPa。

**2.6** 两组患者治疗前后血清 NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8 水平比较 与本组治疗前比较, 两组血清 NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8 水平均有降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 治疗组血清 NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of levels of serum NF- $\kappa$ B, IL-6, IL-8 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	NF- $\kappa$ B	IL-6	IL-8
对照	37	治疗前	462.61 ± 50.24	3.95 ± 1.29	6.55 ± 2.47
		治疗后	395.72 ± 46.84 <sup>1)</sup>	3.54 ± 1.04 <sup>1)</sup>	5.52 ± 0.71 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	458.86 ± 49.52	4.15 ± 1.23	6.38 ± 2.18
		治疗后	323.64 ± 42.37 <sup>1,2)</sup>	2.67 ± 0.67 <sup>1,2)</sup>	4.36 ± 0.87 <sup>1,2)</sup>

**2.7** 两组患者治疗前后血清 MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平比较 与本组治疗前比较, 两组血清 MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 治疗组血清 MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平均明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清 MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of levels of serum MMP-2, IMP-2, TGF- $\beta_1$  between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	MMP-2	TIMP-2	TGF- $\beta_1$
对照	37	治疗前	7.83 ± 1.26	2.59 ± 0.63	857.45 ± 89.36
		治疗后	6.02 ± 0.83 <sup>1)</sup>	1.96 ± 0.32 <sup>1)</sup>	792.35 ± 82.52 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	7.64 ± 1.18	2.52 ± 0.58	862.69 ± 87.36
		治疗后	3.92 ± 0.68 <sup>1,2)</sup>	1.35 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>	723.72 ± 79.39 <sup>1,2)</sup>

**2.8** 组患者治疗前后血浆 t-PA, PAI-1, v-WF 水平比较 与本组治疗前比较, 治疗组血浆 PAI-1, v-WF 水平均明显降低, 血浆 t-PA 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 治疗组血浆 PAI-1, v-WF 水平均明显降低, 血浆 t-PA 水平明显升高

( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后血浆 t-PA, PAI-1, v-WF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of levels of plasma t-PA, PAI-1, v-WF between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	t-PA/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	PAI-1/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>	v-WF/%
对照	37	治疗前	12.18 ± 2.06	32.74 ± 7.52	176.35 ± 19.18
		治疗后	13.82 ± 1.87	29.23 ± 6.46	143.29 ± 16.37 <sup>1)</sup>
治疗	38	治疗前	12.24 ± 2.13	33.27 ± 7.48	180.12 ± 20.35
		治疗后	17.62 ± 1.83 <sup>1,2)</sup>	23.44 ± 5.82 <sup>1,2)</sup>	102.48 ± 17.29 <sup>1,2)</sup>

**2.9** 两组患者安全性比较 两组治疗前后肝肾功能, 心肌酶等检查均未见明显异常, 治疗组中发生轻度腹泻 1 例; 对照组中发生头晕 2 例, 腹痛 1 例。均在停药后自行消失, 组间比较差异无统计学意义。

### 3 讨论

COPD 的发病机制比较复杂, 以炎症机制为核心, 还与蛋白酶/抗蛋白酶失衡、纤溶系统失衡有关, AECOPD 患者存在 MMPs/TIMPs 和 t-PA/PAI-1 失衡, 引起细胞外基质和血管内皮功能的破坏, 造成胶原、纤维蛋白过度沉积和纤溶系统失衡, 导致气道重塑和血栓的形成<sup>[13-14]</sup>。血栓形成是由于血液高凝状态, 运行不畅, 瘀滞于经脉或脏腑所致, 这与中医“血瘀证”有着密切的关系。

中医学认为 AECOPD 属“肺胀”“喘证”等范畴, 《黄帝内经·灵枢·胀论》云: “肺胀者, 虚满而喘咳”提示其病机多属本虚标实, 急性加重期以痰、热、瘀标实为主, 以痰热壅肺兼血瘀证为常见证候类型<sup>[7-8]</sup>。《血证论》云: “须知痰水之壅, 由瘀血使然, 但去瘀血则痰水自消。”因此, 对于 AECOPD 的治疗, 清气化痰是基础, 祛瘀通络是关键<sup>[15]</sup>。故本研究采用清气化痰、降气平喘, 佐以化瘀通络之法。方中取胆南星、瓜蒌仁, 二者均长于清热化痰, 共为君药。姜半夏辛温, 燥湿化痰, 降逆止呕, 与苦寒之黄芩相配, 清热燥湿, 化痰散结, 助燥湿化痰之功, 又制姜半夏之温燥, 共为臣药。《本草便读》云: “苦杏仁, 功专降气, 能润大肠”, 与瓜蒌仁相配, 正符“肺与大肠相表里”, 以润大便而泄肺热, 与陈皮、枳实三者合用体现《丹溪心法》: “善治痰者, 不治痰而治气, 气顺则一身之津液亦随气而顺矣。”《景岳全书》云: “见痰休治痰, 善治者, 治其生痰之源”, 茯苓渗湿健脾, 与陈皮相配健脾杜生痰之源。丹参苦寒, 祛瘀通络, 除烦安神, 地龙咸寒, 清热平喘, 通络止惊, 现代药理研究, 二者有效成分能够改善血液流变性, 降低血液黏滞度, 激活纤溶系统的作用。本研究

结果显示,治疗后中医证候积分, CAPS, CAT 和肺功能及血气分析指标均有改善,经清气化痰丸加减干预后改善更加显著,提示在西医常规治疗的基础上加服清气化痰丸加减可进一步减轻患者临床症状和 CAPS 评分,还可通过改善患者通气/换气功能而纠正缺氧,提高临床疗效。

气道慢性炎症是导致气道重塑的重要原因,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  是在 AECOPD 炎症反应过程中起重要调控作用的核转录因子,缺氧或炎性因子刺激下可诱导  $\text{I}\kappa\text{B}$  磷酸化,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  p65 活化转运至核内,促进下游 IL-6, IL-8 的表达,而 IL-6, IL-8 水平增加又能进一步激活  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ,对气道、肺实质的炎性反应产生级联放大效应,气道壁的反复损伤与修复导致气道重塑及肺实质的破坏<sup>[16-17]</sup>。有学者认为,炎性反应还能引起血管内皮功能破坏,影响血液流变学,血液高凝状态,导致血栓形成的风险增加<sup>[18]</sup>。MMPs/TIMPs 平衡失调是引起支气管管壁细胞外基质合成与降解失衡,导致 AECOPD 气道重塑和高反应性的主要机制之一<sup>[19]</sup>。MMP-2 是调节降解气道 ECM 过程中的关键酶,高表达 MMP-2 可诱导多种炎症细胞因子在细支气管壁内浸润,引起 ECM 合成与降解失衡,导致气道重塑。TIMP-2 是 MMP-2 特异性抑制剂,可有效抑制 MMP-2 的活性,同时也抑制了 ECM 的降解,引起胶原蛋白及弹性蛋白堆积,导致气道重塑<sup>[20-21]</sup>。因此, MMP-2/TIMP-2 动态平衡,在维护细胞外基质合成与降解的动态平衡中起着关键的作用,有效抑制气道重塑和肺组织纤维化的进程。TGF- $\beta_1$  的异常表达可促进肺成纤维细胞增多和小气道细胞外基质沉积增加,导致小气道壁增厚,重塑<sup>[22]</sup>。AECOPD 患者存在 t-PA/PAI-1 失衡, t-PA 水平降低,而 PAI-1 水平升高,引起血管内皮功能受损和纤溶系统失衡,纤溶酶(PL)活性下降,对纤维蛋白溶解能力减弱或过度沉积于气道细胞外基质(ECM),血液黏稠度增加处于高凝状态,导致气道重塑与血栓的形成<sup>[23]</sup>。t-PA 是参与纤溶系统重要的启动物质,能激活纤维蛋白溶酶原转化为有催化作用的纤维蛋白溶酶,引起纤维蛋白降解和凝血因子 I, II, VII 等水解,从而促进血栓的溶解。PAI-1 能与 t-PA 特异性结合,使 t-PA 失活,从而抑制纤维蛋白溶酶的活化,引起机体纤溶能力下降,血液高凝状态,导致肺组织血栓性微血管病变风险增加<sup>[24-25]</sup>。因此,调节 t-PA/PAI-1 平衡,对维持纤溶系统的平衡,减轻 AECOPD 患者血管内皮细胞损伤和血栓形成有重要临床意义。vWF 主要由血管

内皮细胞分泌,引起血小板活性增加、聚集,血液粘滞性增加,血液高凝状态易于血栓形成,可作为血栓形成的重要标志物<sup>[26]</sup>。本研究结果显示,经清气化痰丸加减干预后血清  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , IL-6, IL-8, MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta_1$  水平和血浆 PAI-1, vWF 水平降低,血浆 t-PA 水平升高,提示清气化痰丸加减能有效的抑制 AECOPD 患者炎性反应、气道重塑和血栓的形成,分析其机制可能是通过降低炎症细胞因子水平,调节 MMP-2/TIMP-2 和 t-PA/PAI-1 动态平衡起作用,保护肺组织。

综上,在西医常规治疗基础上加服清气化痰丸加减治疗 AECOPD 疗效显著且安全性较好,能够改善患者 CAPS 评分和肺功能,具有较好的抗炎、抗气道重塑及血栓形成的作用,分析其机制可能是通过降低炎症细胞因子、炎症介质水平,调节 MMP-2/TIMP-2 和 t-PA/PAI-1 动态平衡起作用,从而调整气道细胞外基质合成与降解和纤溶系统平衡,保护肺组织。

#### [参考文献]

- [1] 马蕴蕾,宿英豪,于向艳. 补肾益肺化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期合并肺纤维化疗效及对患者肺功能及生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 168-172.
- [2] 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 J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [3] DU J, CHI Y, SONG Z, et al. Crocin reduces aspergillus fumigatus-induced airway inflammation and  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  signal activation [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 1746-1754.
- [4] 黄少君,傅汝梅. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 174-179.
- [5] Hosokawa K, Ohnishi-Wada T, Sameshima-Kaneko H, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 in platelets induces thrombogenicity by increasing thrombolysis resistance under shear stress in an *in-vitro* flow chamber model [J]. Thromb Res, 2016, 146(1): 69-75.
- [6] 张文斌,雷文汇,冯英凯. 竹叶石膏汤合清气化痰丸加减治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 190-195.
- [7] 王胜,叶海勇,陈悦,等. 302 例慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证候分型[J]. 北京中医药大学学报,

- 2015,38(1):57-62.
- [8] 李建生,张海龙,王海峰,等.慢性阻塞性肺疾病证候演变特点临床调查[J].中医杂志,2017,58(9):772-776.
- [9] 方明,张国庆.清气化痰汤加减联合西医治疗急性期COPD疗效观察及对血清INF- $\gamma$ 、TGF- $\alpha$ 的影响[J].中药材,2018,41(4):992-994.
- [10] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [11] 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.
- [12] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:54-58.
- [13] 吴珂,尚立芝,谢文英,等.二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病细支气管壁细胞外基质重塑的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(14):122-127.
- [14] WANG H, YANG T, WEN F, et al. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11(1):2369-2376.
- [15] 张玉溪. 芩丹汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎性因子及血浆纤维蛋白原的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12):172-176.
- [16] LIU X, YIN S, ZHAO P, et al. LPS-induced proinflammatory cytokine expression in human airway epithelial cells and macrophages via NF- $\kappa$ B, STAT3 or AP-1 activation[J]. Molecul Med Rep, 2018, 17(4):5484-5491.
- [17] ZHANG J, LI Q, SHAO Q, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponin on the pathological ultrastructure and serum IL-6 and IL-8 in pulmonary fibrosis in rabbits[J]. J Cell Biochem, 2018, 22(10):1097-4644.
- [18] Martinez B K, White C M. The emerging role of inflammation in cardiovascular disease [J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(8):801-809.
- [19] LO C, HUANG H, WANG C, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in smokers with airway hyperresponsiveness and accelerated lung function decline[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13(11):1135-1144.
- [20] Vitenberga Z, Pilmane M. Age-related lung tissue remodeling due to the local distribution of MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta$  and Hsp70 [J]. Biotech Histochem, 2018, 93(4):239-248.
- [21] Drzewiecka-Jędrzejczyk M, Wlazeł R, Terlecka M, et al. Serum metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in lung carcinoma patients [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12):5306-5313.
- [22] YANG Y C, ZHANG N, Van Crombruggen K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for un-derstanding inflammation and remodeling[J]. Allergy, 2012, 67(10):1193-1202.
- [23] 唐婷玉,俞李羚,陆晓玲,等.活血化瘀治疗对慢性阻塞性肺疾病伴高凝状态患者血管内皮功能的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(9):2192-2194.
- [24] Ozolina A, Sarkele M, Sabelnikovs O, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study [J]. Front Med: Lausanne, 2016, doi: 10.3389/fmed.2016.00064.
- [25] George R, Sivadasanpillai H, Jayakumari N, et al. Circulating thrombotic risk factors in young patients with coronary artery disease who are on statins and anti-platelet drugs[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(3):302-309.
- [26] Bártholo T P, Costa C H, Rufino R E, et al. Valuation of von-Willebrand factor in COPD patients [J]. J Bras Pneumol, 2014, 40(4):373-379.

[责任编辑 张丰丰]