

补肺活血汤联合沙美特罗替卡松治疗 慢性阻塞性肺疾病的疗效及机制

谌向忠^{1*}, 柯佳², 刘泉², 盛磊²

(1. 湖北省新华医院, 武汉 430024; 2. 湖北省中医院, 武汉 430061)

[摘要] **目的:**探讨补肺活血汤联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的疗效及对 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)和白细胞介素-8(IL-8)的影响。**方法:**将诊断明确的COPD患者72例随机按接诊顺序分为观察组与对照组各36例。两组均给予西医常规吸氧、祛痰等治疗。对照组采用沙美特罗替卡松,1吸/次,2次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用补肺活血汤,1剂/d。两组疗程均为12周。进行治疗前后肺功能检测,采用6 min步行距离(6 MWD)评定运动能力,采用COPD生存质量评分表(CAT问卷)评定生活质量,检测治疗前后 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)和白细胞介素-8(IL-8)水平。**结果:**经参照单位(Ridit)分析观察组总体疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组用力肺活量(FVC)、1 s用力呼气容积(FEV₁)和FEV₁/FVC均高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组6 MWD优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组CAT评分低于对照组($P < 0.01$);观察组 α_1 -AT较治疗前升高($P < 0.01$),并高于治疗后对照组($P < 0.01$);治疗后两组血清IL-8水平均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组IL-8水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**补肺活血汤联合沙美特罗替卡松能改善COPD稳定期患者肺功能,提高患者运动能力和生活质量,临床疗效显著,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 补肺活血汤; 沙美特罗替卡松; 生活质量; 肺功能; α_1 -抗胰蛋白酶; 白细胞介素-8
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0220-04
[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014090220

Discussion About Bufei Huoxue Decoction Combined Salmeterol Fluticasone Treatment on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in o Curative Effect and Action Mechanism

CHEN Xiang-zhong^{1*}, KE Jia², LIU Quan², SHENG Lei²

(1. Hubei Xinhua Hospital, Wuhan 430024, China;
2. Hubei Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to discuss the efficacy of Bufei Huoxue decoction combined Salmeterol Fluticasone on cure of chronic obstructive pulmonary (COPD) curative effect and the influence of α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) and interleukin-8 (IL-8). **Method:** The 72 patients diagnose clearly with COPD were randomly divided into control group and observation group. Each group were (36 cases). Both groups were given western medicine treatment as routine oxygen, eliminating phlegm et. Patients in control group took Salmeterol Fluticasone, 1 inhalation/time, 2 does/day. on the basis of the control treatment, patients in observation group plus therapy of Bufei Huoxue decoction, 1 does/day. Treatment courses for the two groups continued 12 weeks. Detect lung function, evaluate athletic ability by 6 min walking distance (6 MWD) and adopt COPD life quality scale (CAT questionnaire) to evaluate life quality before and after treatment. Besides test the level of α_1 -AT and

[收稿日期] 20140102(101)
[基金项目] 湖北省卫生厅 2011 科技计划项目(2011-Y0732)
[通讯作者] * 谌向忠, 副主任医师, 从事中西医结合治疗 COPD 及支气管哮喘临床工作, Tel:13871400487, E-mail: shenxiangzhong_87@163.com

IL-8 around treatment. **Result:** Analyzing by Ridit, the total curative effect of the observation group was superior to the control group ($P < 0.05$), after treatment, forced vital capacity (FVC) of the observation group, the FEV₁ volume of the observation group and FEV₁/FVC were all higher than that of the control group ($P < 0.01$), after treatment 6 MWD of the observation group was superior to the control group ($P < 0.01$), and the grade of CAT of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.01$), and alpha 1-antitrypsin of the observation group was higher than that before therapy ($P < 0.01$), which higher than that of the control group ($P < 0.01$), Besides, the level of Serum IL-8 of the two groups were lower than that before therapy ($P < 0.01$), and level of Serum IL-8 of the observation group was lower than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** At the COPD stable phase, it can improve patients' lung function when Bufei Huoxue decoction combined with Salmeterol Fluticasone, and improve the exercise capacity and quality of life of patients, there was a significant curative effect, and the mechanism of action may be related to inhibiting inflammatory response.

[**Key words**] chronic obstruct pulmonary disease; Bufei Huoxue decoction; Salmeterol Fluticasone; life quality; lung function; alpha 1-antitrypsin; interleukin-8

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸科的常见病,急性期和稳定期交替出现,迁延难愈,病情不断加重,其患病率及病死率呈现逐年增高的趋势^[1]。世界卫生组织有资料显示 COPD 患者的死亡率居所有死因的第 4 位。COPD 不但造成器质性损害外,还影响患者的日常生活、社会、精神活动,甚至导致焦虑抑郁障碍。COPD 防治指南推荐对具有临床症状,反复加重 COPD Ⅲ~Ⅳ级长效支气管舒张剂规则治疗的基础上吸入糖皮质激素^[2]。近来的研究显示沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者能改善和延缓肺功能下降速度,提高患者生活质量^[3]。

中医认为 COPD 属“肺胀”范畴,病久致虚,主要导致肺脾肾三脏亏虚,而“久病血瘀”因虚致瘀,因瘀致虚,互为因果,致病情亦虚亦实,缠绵难愈。系统评价的结果显示,补虚活血法治疗 COPD 稳定期的效果不弱于单纯西药治疗,且无明显不良反应^[4-5]。研究认为炎性因子参与或加速了 COPD 的进展,而 α_1 -抗胰蛋白酶相对低水平可能参与了气道炎症及肺气肿的产生和发展过程^[6]。本研究采用补肺活血汤联合沙美特罗替卡松治疗 COPD 稳定期的疗效及对 α_1 -抗胰蛋白酶 (α_1 -AT) 和白细胞介素-8 (IL-8) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自 2011 年 2 月-2013 年 2 月于湖北省新华医院接受诊断和治疗的 COPD 患者 72 例,随机按接诊顺序分为观察组与对照组各 36 例。其中观察组男 24 例,女 12 例,年龄 50~77 岁,平均 (62.9 ± 7.3) 岁,病程 1~11 年,平均 (5.9 ± 1.7) 年,患者 COPD 严重程度分级,Ⅲ级 25 例,Ⅳ级 11

例。对照组男 26 例,女 10 例,年龄 50~73 岁,平均 (62.2 ± 7.8) 岁,病程 2~11 年,平均 (6.2 ± 1.8) 年,COPD 分级,Ⅲ级 26,Ⅳ级 10 例。两组患者在性别、年龄、病程以及病情分级等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 COPD 稳定期诊断标准 参照 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[2] 标准。稳定期是指 COPD 患者咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微。病情严重程度根据肺功能分为 4 级:Ⅰ级(轻度):FEV₁/FVC $\times 100\% < 70\%$,但 FEV₁ 占预计值百分比 $\geq 80\%$;Ⅱ级(中度): $50\% \leq \text{FEV}_1$ 占预计值百分比 $< 80\%$;Ⅲ级(重度): $30\% \leq \text{FEV}_1$ 占预计值百分比 $< 50\%$;Ⅳ级(极重度):FEV₁/FVC $< 70\%$,FEV₁ 占预计值百分比 $< 30\%$ 或 FEV₁ 占预计值百分比 $< 50\%$ 。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会制定的《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》^[7]:①肺肾气虚证 主症:喘息、气短、动则加重、神疲、乏力、腰膝酸软、易感冒、舌质淡、舌苔白、脉细;次症:恶风、自汗、面目浮肿、胸闷、耳鸣、夜尿多、咳而遗溺、舌体胖大,有齿痕,脉沉弱。②血瘀证 主症:口唇青紫,舌质暗红,紫暗,瘀斑脉涩、沉;次症:胸闷痛,面色紫暗。

1.3 纳入标准 ①符合 COPD 稳定期诊断标准;②符合中医肺肾气虚证及兼证血瘀证者;③严重程度分级为Ⅲ级~Ⅳ级者;④年龄 50~80 岁;⑤均取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺部真菌感染、肺癌等及其他肺部原发性疾

病者;②严重程度分级为Ⅰ或Ⅱ级者;③合并有糖尿病、甲状腺功能亢进等的患者;④合并心、脑、肝、肾等严重原发性疾病及肿瘤患者;⑤不愿意服用中药或本药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组给予患者吸氧、祛痰等常规治疗,同时采用沙美特罗替卡松(葛兰素史克公司生产,批号 A01165),1 吸/次,2 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用补肺活血汤,组成:当归 10 g,熟地黄 20 g,淫羊藿 10 g,西洋参 10 g,黄芪 30 g,黄精 20 g,化橘红 15 g,法半夏 10 g,茯苓 15 g,炙甘草 6 g,五味子 6 g,地龙 10 g,川芎 15 g,红花 6 g,桃仁 10 g,炒莱菔子 15 g。1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①肺功能检测,采用 Cosmed 肺功能仪分别测定第一秒用力呼气量(FEV₁),用力肺活量(FVC)以及两者的比值 FEV₁/FVC%,检测前 48 h 禁用药物。②运动能力,采用 6 min 步行距离(6 MWD)评定。③生活质量 采用 COPD 生存质量评分表(CAT 问卷),CAT 量表共含有咳嗽、痰多、胸闷、爬坡或上一层楼梯的感觉、家务活动、外出、信心、睡眠和精力等 8 个项目,每个项目 0~5 分。总分为 40 分,得分越高表示生活质量越差。④α₁-抗胰蛋白酶(α₁-AT)和白细胞介素-8(IL-8),采用酶联免疫吸附剂测定法,武汉汉博公司试剂盒,批号 2012056C/2012B2015。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]制定:临床控制:患者咳嗽、咳痰、哮喘等症状完全好转,听诊时肺部湿啰音消失;显效:咳嗽、咳痰、哮喘等症状有所改善,听诊时肺部湿啰音明显减轻;有效:咳嗽、咳痰、哮喘等症状有所改善,听诊时肺部湿啰音减轻;无效:咳嗽、咳痰、哮喘等症状及肺部听诊音无变化或情况恶化。

1.8 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用成组设计的 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 两组治疗前后肺功能变化比较 治疗后两组 FVC,FEV₁ 和 FEV₁/FVC 较治疗前上升(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);治疗后观察组 FVC,FEV₁ 和 FEV₁/FVC 均高于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较(*n* = 36)

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例
对照	3	10	12	11
观察	8	14	11	3

表 2 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%
对照	治疗前	1.89 ± 0.47	1.25 ± 0.46	61.8 ± 5.76
	治疗后	2.11 ± 0.42 ¹⁾	1.46 ± 0.52 ¹⁾	67.3 ± 6.82 ²⁾
观察	治疗前	1.91 ± 0.52	1.23 ± 0.50	62.2 ± 5.59
	治疗后	2.36 ± 0.48 ^{2,3)}	1.75 ± 0.56 ^{2,4)}	74.4 ± 6.47 ^{2,4)}

注:与治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与对照组治疗后比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01。

2.3 两组治疗前后 6 MWD 及 CAT 问卷评分比较

治疗后两组 6 MWD 均有明显提高,观察组 6 MWD 提高更为显著(*P* < 0.01);两组治疗后 CAT 评分均较治疗前下降,治疗后观察组 CAT 评分低于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 两组治疗前后 6 MWD 及 CAT 问卷评分比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	6 MWD/m	CAT 问卷/分
对照	治疗前	216.5 ± 60.2	27.3 ± 4.25
	治疗后	262.2 ± 65.4 ¹⁾	24.9 ± 3.86 ¹⁾
观察	治疗前	209.8 ± 55.7	28.1 ± 4.67
	治疗后	327.3 ± 68.5 ^{1,2)}	20.2 ± 4.02 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01;与对照组治疗后比较³⁾ *P* < 0.01 (表 4 同)。

2.4 两组治疗前后血清 α₁-AT 和 IL-8 水平比较

治疗后对照组 α₁-AT 较治疗前有所升高,但差异无统计学意义,观察组 α₁-AT 较治疗前升高(*P* < 0.01),并高于治疗后对照组(*P* < 0.01);治疗后两组血清 IL-8 水平均较治疗前下降(*P* < 0.01),治疗后观察组 IL-8 水平低于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 α₁-AT 和 IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	α ₁ -AT/g·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	1.77 ± 0.24	36.5 ± 9.13
	治疗后	1.87 ± 0.31	26.4 ± 7.28 ¹⁾
观察	治疗前	1.81 ± 0.27	37.7 ± 8.67
	治疗后	2.25 ± 0.38 ^{1,2)}	19.3 ± 7.45 ^{1,2)}

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病机制至今仍然不完全清楚,学者普遍认为 COPD 的本质是气道、肺实质和肺血管的慢性炎症反应,多种炎性细胞如巨噬细胞、中性粒细胞,CD8⁺ T 淋巴细胞等及这些

活化的炎性细胞分泌肿瘤坏死因子、白细胞介数、白三烯等炎性介质不同程度的参与了 COPD 的发展^[9],COPD 主要病理改变是多种炎症细胞和炎症介质参与的慢性气道炎症^[9]。目前临床中主要采取糖皮质激素、 β 受体激动剂以及茶碱类药物等进行治疗,只能缓解并发症,而不能从根本上阻止并逆转病情发展趋势,且上述药物存在较为明显的不良反应,故目前临床上也多采用中医中药的方法进行同步治疗^[10-11]。

α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)的缺乏是慢性阻塞性肺疾病的一个危险因素。 α_1 -AT 易弥散在肺组织内与破坏性蛋白水解酶结合,可防止肺组织受水解酶的破坏,从而保护肺组织的正常结构和功能, α_1 -AT 可抑制感染和炎症,起到维持机体环境稳定的作用^[12]。IL-8 是中性粒细胞重要的趋化因子,趋化中性粒细胞到达炎症部位,造成多种炎性介质的释放,在炎症反应中起重要作用。IL-8 是参与 COPD 气道炎症的重要炎症因子,与患者气流阻塞程度有密切关系,可作为 COPD 严重程度的指标之一^[13]。

中医学者认为 COPD 之所以能够反复发作进行性加重,并呈现不可逆之趋势,原因就是机体虚弱,卫外功能下降,尤其是与肺脾肾三脏俱虚有关,病初肺虚是 COPD 发生、发展的根本因素,病久则子耗母气,脾气亦虚,后期则“久病及肾”,形成肺脾肾俱虚。而肺气虚,宗气不足影响血脉运行而为瘀;肺气虚浊气难于排出体外,滞于胸中,肺渐为之胀满;外邪闭肺或痰郁阻肺,皆可使肺失宣降,不能助心治节,可形成瘀血。因此说血瘀是 COPD 病程中的必然病理,肺络瘀阻贯穿 COPD 发生、发展的始终^[13]。因此对稳定期 COPD 患者,中医多采用补虚化瘀之法,临床应用也收到显著的效果。本组资料中笔者采用补肺活血方配合西医进行治疗,方中以当归、熟地黄补血滋阴以润肺,化橘红、法半夏、茯苓、炙甘草化痰止咳,为张景岳之“金水六君煎”,专为阴虚咳嗽、夜咳而设,投淫羊藿以补肾助阳。西洋参、黄芪、黄精以补肺益气固表,地龙活血平喘,桃仁、川芎、红花配当归以活血行血,通络散瘀,炒莱菔子化痰下气。

沙美特罗替卡松是由沙美特罗和丙酸氟替卡松组成的复方制剂,其主要用于治疗呼吸系统尤其是气道阻塞性疾病,其中,沙美特罗可以有效的控制患者的不适症状,起到治疗作用,而丙酸氟替卡松则主要发挥改善肺功能的作用,防止病情的进一步恶化^[3,9]。

本组资料显示,采用补肺活血方联合沙美特罗

替卡松治疗后,患者 FVC,FEV₁ 和 FEV₁/FVC 均提高,并高于单纯西医治疗组,患者的 6 min 步行距离及采用 CAT 问卷评价的生活质量均好于单纯西医治疗,提示了中医药联合使用更有利 COPD 稳定期患者肺功能的改善、运动能力和生活质量的提高。进一步的研究显示观察组 α_1 -AT 上升,IL-8 下降,提示了中医药联合抑制了气道炎症反应,有利于肺通气功能的改善,这可能是其重要的治疗作用机制,值得深入研究。

[参考文献]

- [1] DeMeo D L. Arriving now at the crossroads of technology:sex and gender differences in COPD [J]. COPD,2011,8(4):253.
- [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(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(8):7.
- [3] 童亚玲,李乾兵,徐建林,等.沙美特罗替卡松(舒利迭)联合双水平气道正压通气对中重度 COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者生活质量的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(12):1392.
- [4] 刘炜,葛正行,李波.慢性阻塞性肺疾病患者中医体质分布特点及其与证候的关系研究[J].中国中药杂志,2013,38(20):3587.
- [5] 刘玮,孙增涛,魏葆琳,等.补虚活血法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床试验的系统评价[J].辽宁中医杂志,2013,40(9):1794.
- [6] 李萌博. α_1 -抗胰蛋白酶缺乏与肺气肿关系的研究进展[J].山西医药杂志(下半月刊),2010,39(8):735.
- [7] 李建生,李素云,余学庆.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(1):80.
- [8] 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,2002:57.
- [9] 杨兆宇,崔瑾.沙美特罗替卡松联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者及全身炎症反应影响[J].现代预防医学,2012,39(23):6360.
- [10] 田怡,王蕾,刘瑞华,等.冬病夏治消喘膏穴位贴敷对稳定期慢性阻塞性肺病患者炎症因子的影响[J].中医杂志,2013,54(10):843.
- [11] 陈瑞祥.噻托溴铵联合沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗慢性阻塞性肺病的疗效分析[J].实用医学杂志,2012,28(5):816.
- [12] 王震,梅晓冬. α_1 -抗胰蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].安徽医药,2011,15(1):113.
- [13] 纪颖,王心杰.血清 IL-8、TNF- α 在 COPD 不同时期的变化及意义[J].中国实用医药,2011,6(34):37.
- [14] 蒋世伟,庞立健,朱凌云,等.慢性阻塞性肺疾病中医“肺虚络瘀”病机理论探析[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(8):71.

[责任编辑 全燕]