小青龙汤加减治疗慢性阻塞性肺病 急性加重的临床效果

李国梁

(北京中医药大学附属护国寺中医医院急诊室,北京,100035)

摘要 目的:探讨小青龙汤加减治疗慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)患者的临床效果。方法:选取2013年2月至2016年2月我院收治的AECOPD患者180例,根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各90例,对照组给予西医常规治疗方案,观察组在对照组治疗的基础上加服小青龙汤剂加减治疗,2组都以10d为1个疗程,治疗观察3个疗程。结果:治疗后观察组与对照组的总有效率分别为95.6%和84.4%,观察组的总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的 $CD4^+$ 细胞分别为 $(36.34 \pm 7.83)\%$ 和 $(33.66 \pm 9.82)\%$,都明显高于治疗前的 $(30.33 \pm 6.49)\%$ 和 $(30.49 \pm 5.33)\%$ ($P < 0.05$),且观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的 FEV_1 与 FEV_1/FVC 值都高于治疗前($P < 0.05$),同时治疗后观察组的 FEV_1 与 FEV_1/FVC 值明显也都明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的血清IL-6和TNF- α 值都明显低于治疗前($P < 0.05$),同时治疗后观察组的血清IL-6和TNF- α 值明显低于对照组($P < 0.05$)。结论:小青龙汤加减治疗AECOPD患者可通过改善呼吸肌功能、调节机体免疫能力、调节炎症反应因子的释放等多个方面发挥综合效应,提高治疗效果。

关键词 小青龙汤;慢性阻塞性肺部疾病急性加重;加减治疗;免疫能力;炎症反应因子

Clinical Study on the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Modified Xiao Qinglong Decoction

Li Guoliang

(Emergency Room, Hu-Guo-Si Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated with Beijing University
of Chinese Medicine and Pharmacology, Beijing 100035, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effects of modified Xiao Qinglong Decoction in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** From February 2013 to February 2016, a total of 180 AECOPD patients in our hospital were selected and divided into observation group and control group with 90 cases in each. The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was given Xiao Qinglong Decoction based on the treatment of the control group. With 10 d as a course of treatment in the two groups, to observe for 3 courses. **Results:** The total effective rate of the observation group and the control group were 95.6% and 84.4% respectively. The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). In the observation group and control group after treatment, the contents of $CD4^+$ cells were $36.34 \pm 7.83\%$ and $33.66 \pm 9.82\%$, respectively that were significantly higher than before treatment of $30.33 \pm 6.49\%$ and $30.49 \pm 5.33\%$ ($P < 0.05$), and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV_1 and FEV_1/FVC values in the observation group and the control group were higher than before treatment ($P < 0.05$), while the FEV_1 and FEV_1/FVC values of the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum IL-6 and TNF- α values in the observation group and control group after treatment were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), while the serum IL-6 and TNF- α values in the observation group after treatment were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiao Qinglong Decoction in the treatment of patients with AECOPD can take comprehensive effect by improving respiratory muscle function, regulating the body's immune function, regulating the release of inflammatory factors, and it can improve the treatment effect.

Key Words Xiao Qing long Decoction; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Addition and subtraction treatment; Immune ability; Inflammatory factor

中图分类号:R289.4;R563 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.030

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD)是一种具有气流受限特征的可
以预防和治疗的疾病,慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)为病情比较危重的阶段,主要累及肺脏,

当前在我国发病率与病死率仍然呈上升趋势,给个人、家庭与社会都带来许多不利影响^[1-2]。AECOPD 的特点是发病过程缓慢,病情复杂且顽固,具体的发病机制尚未完全明了^[3-4]。中医根据 AECOPD 的临床症状将其归为类似肺胀的疾病,其病变部位在肺,本虚可体现在脏腑的亏损,标实可为痰浊、水饮;在治疗上需要解表散寒、温肺化饮^[5-6]。小青龙汤以“寒喘第一方”著称,基本病机为寒饮停肺,兼有脾肾阳虚、郁热、肾阳亏虚等^[7];小青龙汤能拮抗乙酰胆碱的作用,能阻止长期使用 β -受体激动剂导致的 β -受体下调,发挥类似糖皮质激素样的功能,从而改善气道高反应性和气道重塑^[8],但是在 AECOPD 的应用还无相关报道。现代研究表明,AECOPD 患者大多存在不同程度的免疫功能下降,尤其以细胞免疫功能减退为主^[9]。我们探讨了小青龙汤加减治疗慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)患者的临床效果及其相关机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 2 月到 2016 年 2 月选择在我院诊治的 AECOPD 患者 180 例,根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组,各 90 例。2 组患者的性别、年龄、病程、体重指数、舒张压、收缩压等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 AECOPD 患者符合最新的 AECOPD 的诊断标准^[2],中医诊断符合肺胀的外寒内饮型的诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准 处于急性加重期,肺功能严重程度为中度;中医诊断符合肺胀的外寒内饮型的诊断标准;性别不限,年龄 20~80 岁;均签署自愿参加研究的同意书;研究得到医院伦理委员会的批准。

1.4 排除标准 并发严重心功能不全;重度低氧血症争高碳酸血症患者;恶性肿瘤患者;同时在参加其他临床试验者;妊娠与哺乳期妇女;对本处方药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 临床资料不完整患者;治疗期间死亡患者。

1.6 治疗方法 对照组:给予西医常规治疗方案,

持续低流量吸氧,酸氨溴索片 30 mg,1 次/d,口服;可必特 2.5 mL 雾化吸入,8 h 1 次;盐酸左氧氟沙星 0.4 g,静脉滴注,1 次/d;茶碱缓释片 0.1 g,2 次/d,口服;头孢曲松 2.0 g,2 次/d,静脉滴注。

观察组:在对照组治疗的基础上加服小青龙汤剂加减治疗,主方组成:炙麻黄 6 g、桂枝 6 g、干姜 3 g、白芍 6 g、细辛 3 g、法半夏 12 g、五味子 6 g、炙甘草 6 g;平素易于感冒,加黄芪 6 g;平素痰多,加苏子 7 g;若形寒肢冷,加附子 6 g。药物采用中药免煎颗粒剂(四川新绿色药业科技发展股份公司,生产批号:200700601)调配使用,1 剂/d,早晚冲服。

2 组都以 10 d 为 1 个疗程,治疗观察 3 个疗程。

1.7 观察指标 1)疗效情况。2)肺功能判定:所有患者在治疗前后进行肺功能测试,观察与记录一秒用力呼气容积(Forced Expiratory Volume in One Second,FEV₁)和用力肺活量(Forced Vital Capacity,FVC),计算 FEV₁/FVC 值。3)免疫功能:所有患者治疗前后采集空腹肘静脉血 2 mL,抽取后立即送检验科测定 CD4⁺ 细胞含量。4)血清相关炎性介质(IL-6、TNF- α)水平:治疗前后采取所有患者空腹肘静脉血 2 mL,室温状态下静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验,按照试剂盒说明书进行 IL-6、TNF- α 的检测操作。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定的判定标准,结合有关专家的意见行判定,显效:呼吸困难、咳、痰、喘症状明显好转,肺功能明显改善;有效:呼吸困难、咳、痰、喘症状好转,肺部哮鸣音减轻,肺功能无变化;无效:呼吸困难、咳、痰、喘症状及哮鸣音无改变以及症状及哮鸣音加重者,肺功能下降。(显效例数 + 有效例数)/总例数 $\times$ 100.0% = 总有效率^[6]。

1.9 统计学方法 选择 SPSS 19.00 统计软件进行分析,计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较为配对 t 检验或者样本 t 检验;而计数数据采用百分比、频数、率表示,比较为 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组一般资料比较

组别	男/女(例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
观察组($n=90$)	31/25	54.98 $\pm$ 4.19	123.14 $\pm$ 15.29	83.67 $\pm$ 13.22	8.39 $\pm$ 4.67	25.30 $\pm$ 5.19
对照组($n=90$)	30/26	55.09 $\pm$ 5.19	124.44 $\pm$ 13.56	82.98 $\pm$ 10.56	8.44 $\pm$ 5.07	25.78 $\pm$ 5.00
χ^2 或 t	0.019	0.329	0.391	0.288	0.098	0.264
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2 结果

2.1 总有效率比较 治疗后观察组与对照组的总有效率分别为 95.6% (86/90) 和 84.4% (76/90), 观察组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 CD4⁺ 细胞比较 经观察组与对照组治疗后的 CD4⁺ 细胞含量分别为 (36.34 ± 7.83)% 和 (33.66 ± 9.82)%, 都明显高于治疗前的 (30.33 ± 6.49)% 和 (30.49 ± 5.33)% ($P < 0.05$), 且观察组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 肺功能指标比较 治疗后观察组与对照组的 FEV₁ 与 FEV₁/FVC 值都高于治疗前 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的 FEV₁ 与 FEV₁/FVC 值明显也都明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后的肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
观察组 (n = 90)		
治疗前	58.49 ± 6.39	60.39 ± 1.38
治疗后	64.28 ± 2.09* [△]	66.98 ± 2.17* [△]
对照组 (n = 90)		
治疗前	58.27 ± 5.09	60.12 ± 2.14
治疗后	61.76 ± 2.99*	63.98 ± 2.57*

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.5 炎性介质比较 经过检测, 观察组与对照组治疗后的血清 IL-6 和 TNF- α 值都明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的血清 IL-6 和 TNF- α 值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后炎性介质比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	IL-6	TNF- α
观察组 (n = 90)		
治疗前	32.11 ± 5.39	45.20 ± 5.20
治疗后	6.30 ± 4.22* [△]	11.83 ± 8.11* [△]
对照组 (n = 90)		
治疗前	32.91 ± 5.91	44.99 ± 4.10
治疗后	12.93 ± 5.14*	23.19 ± 9.55*

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

AECOPD 是呼吸系统常见病及多发病, 随着病情的发展, 可发展为心力衰竭、呼吸衰竭、肺心病等, 严重者可危及生命。AECOPD 的气流受限呈进行性发展, 与肺组织对有害颗粒、有害气体所致的慢性炎性反应有关, 可对患者肺功能造成不可扭转的损害, 为此在临床上的治疗要求非常高^[10]。

AECOPD 采用常规西药治疗能改善症状, 但是长期使用会产生药物依赖性, 停药后容易复发。不

利于患者康复^[11]。中医治疗强调辨证论治及整体观, 小青龙汤由炙麻黄、桂枝、干姜、白芍、细辛、法半夏等药物组成, 方中麻黄和桂枝相须为君药, 桂枝温阳化气以利水饮, 麻黄宣肺解表、止咳平喘; 细辛可温肺化饮; 白芍和营养血; 炙甘草益气和中, 能起调和诸药之效^[12]。本研究显示治疗后观察组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 也表明小青龙汤加减治疗能提高 AECOPD 患者的治疗效果。

现代研究表明 COPD 的易感性可能与遗传基因、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、肺泡巨噬细胞及其炎症反应介质、氧化-抗氧化失衡等因素有关^[13]。肺功能检查可以对大小气道的阻力状况及可逆性、气道的高反应性及其程度等做出 COPD 病情的直接评估^[14]。本研究显示治疗后观察组与对照组的 FEV₁ 与 FEV₁/FVC 值都高于治疗前 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的 FEV₁ 与 FEV₁/FVC 值明显也都明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明小青龙汤加减治疗能提高 AECOPD 的肺功能。

T 淋巴细胞不仅是细胞免疫过程中的效应细胞, 也是重要的免疫调节细胞。其中辅助性 T 淋巴细胞 CD4⁺ 与能通过体液及细胞免疫对机体免疫功能发挥重要的调节作用^[15]。临床上大多数 COPD 患者的 CD4⁺ 下降, 且下降程度与病情严重程度和预后相关; 有研究发现 AECOPD 患者 T 淋巴细胞亚群严重紊乱, 其中 CD4⁺ 有不同程度的减低。而长期反复感染会导致机体缺氧, T 淋巴细胞内三羧酸循环通路受阻, 从而导致细胞免疫功能紊乱^[16]。本研究显示观察组与对照组治疗后的 CD4⁺ 细胞都明显高于治疗前, 且观察组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

机制可能与小青龙汤加减治疗能够改善患者呼吸, 增加呼吸肌功能、提高机体免疫力等多靶点、综合作用有关。

IL-6 作为一种常见的炎性递质, 能促进 AECOPD 患者气道炎性反应的发生, 其浓度升高与炎性反应造成的不良预后密切相关性^[17]。TNF- α 是一种重要的内源性炎性介质, COPD 患者纤维支气管镜肺泡灌洗液中 TNF- α 水平高于正常, TNF- α 表达升高可诱导产生活性氧导致血管内皮功能障碍^[18]。本研究显示观察组与对照组治疗后的血清 IL-6 和 TNF- α 值都明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的血清 IL-6 和 TNF- α 值明显低于对照组 ($P < 0.05$), 也说明小青龙汤加减治疗通过扶正祛邪、整体论治能抑制机体炎性反应因子

的释放。

总之,小青龙汤加减治疗 AECOPD 患者可通过改善呼吸肌功能、调节机体免疫能力、调节炎症反应因子的释放等多个方面发挥综合效应,提高治疗效果。

参考文献

- [1] Jiang D, Wang X, Su Q, et al. Milkvetch root improves immune function in patients with acute exacerbation of COPD [J]. *Biomed Mater Eng*, 2015, 26 Suppl 1 :S2113-2121.
- [2] Dong L, Luo Y, Cheng B, et al. Bioactivity-integrated ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the identification of nuclear factor- κ B inhibitors and β 2 adrenergic receptor agonists in Chinese medicinal preparation Chuanbeipipa dropping pills [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27 (8) :960-967.
- [3] 刘志刚, 孙宜芬, 孟红旗. 苏子降气汤治疗慢性阻塞性肺病急性加重疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21 (8) :1442-1444, 1445.
- [4] Jia Z, Feng Z, Tian R, et al. Thymosin α 1 plus routine treatment inhibit inflammatory reaction and improve the quality of life in AECOPD patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37 (4) :388-392.
- [5] 郑文莲, 王金环, 戈艳蕾. 小青龙汤加味结合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺病急性加重临床研究 [J]. *国际中医中药杂志*, 2016, 38 (4) :319-321.
- [6] Roos AB, Sethi S, Nikota J, et al. IL-17A and the Promotion of Neutrophilia in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (4) :428-437.
- [7] 胡晓冬, 顾培洁. 益气补肾化痰祛瘀法在改善缓解期慢性阻塞性肺病合并肺心病患者生存质量中的应用 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 9 (4) :55-57.
- [8] Guo S, Sun Z, Liu E, et al. Effect of bufei granule on stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double blinded, placebo-controlled, and multicenter clinical study [J]. *J Tradit Chin Med*,

2014, 34 (4) :437-444.

- [9] 黄裕成, 欧阳北江生, 王喜琴, 等. 益气补肾化痰祛瘀法治疗缓解期慢阻肺并肺心病 60 例 [J]. *江西中医药*, 2011, 42 (3) :22-23.
- [10] Wang YJ, He LQ, Sun W, et al. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multi-center double-blinded randomized controlled trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139 (3) :757-764.
- [11] 张芸, 高庆梅, 张梅勇. 通腑肃肺汤治疗慢性阻塞性肺病急性加重期 30 例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31 (11) :63-65.
- [12] Chen L, Chen G, Zhang MQ, et al. Imbalance between subsets of CD8 (+) peripheral blood T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PeerJ*, 2016, 4 :e2301.
- [13] 杨志富, 李梓. 小青龙汤加减治疗嗜酸粒细胞性支气管炎临床疗效及对效应细胞、炎症介质的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26 (4) :331-334.
- [14] Xu N, Chen J, Chang X, et al. nCD64 index as a prognostic biomarker for mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Saudi Med*, 2016, 36 (1) :37-41.
- [15] 高志妹, 陈磊, 王真. 小青龙汤加味治疗咳嗽变异性哮喘 (寒咳型) 患儿的临床疗效研究 [J]. *中医药学报*, 2016, 44 (4) :115-117.
- [16] Depp TB, McGinnis KA, Kraemer K, et al. Risk factors associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected and uninfected patients [J]. *AIDS*, 2016, 30 (3) :455-463.
- [17] He H, Wang Y, Wu M, et al. Positive Epstein-Barr virus detection and mortality in respiratory failure patients admitted to the intensive care unit [J]. *Clin Respir J*, 2015, 10 (10) :12433-12439.
- [18] Jia Z, Feng Z, Tian R, et al. Thymosin α 1 plus routine treatment inhibit inflammatory reaction and improve the quality of life in AECOPD patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37 (4) :388-392.

(2016-12-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2685 页)

- [6] 陈琦. 中西医结合治疗慢性盆腔炎 42 例 [J]. *河南中医*, 2015, 35 (1) :720-721.
- [7] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎性疾病诊治规范 (修订版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49 (6) :401-403.
- [8] 张慧. 中药保留灌肠治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [9] 王秀丽. 改良中药保留灌肠法对慢性盆腔炎治疗效果的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9 (17) :2008-2009.
- [10] 蔡爱敏, 卫爱武. 中西医结合治疗慢性盆腔炎临床研究 [J]. *中医学报*, 2012, 27 (10) :1368-1369.
- [11] 徐阳美, 卢国, 季晖, 等. 中药复方内治法在治疗慢性盆腔炎中的临床应用 [J]. *海峡药学*, 2016, 28 (1) :166-168.
- [12] 刘春桂, 詹丽. 中西医结合治疗慢性盆腔炎疗效分析 [J]. *长春中医药大学学报*, 2015, 31 (4) :814-816.
- [13] 张颖. 妇科千金片治疗慢性盆腔炎疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7 (28) :140-141.
- [14] 范宝荣. 妇科千金片致固定型药疹 1 例 [J]. *实用医学杂志*, 2005, 21 (3) :233-233.

- [15] 杨东艳, 田颖. 清热活血汤对慢性盆腔炎患者 CRP、血液流变学的影响及临床疗效分析 [J]. *陕西中医*, 2016, 37 (1) :3-5.
- [16] Bu X, Liu Y, Lu Q, et al. Effects of "Danzhi Decoction" on Chronic Pelvic Pain, Hemodynamics, and Proinflammatory Factors in the Murine Model of Sequelae of Pelvic Inflammatory Disease [J]. *Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine*, 2015, 2015 (2) :1-12.
- [17] Sengun H I, Sengun I S. Pregabalin in Chronic Pelvic Pain [J]. *Journal of Neurological Sciences*, 2013, 30 (2) :265-269.
- [18] 王艳华. 妇科千金片联合中药灌肠治疗慢性盆腔炎的疗效及对血液流变学和炎症因子水平的影响 [J]. *河北医药*, 2015, 37 (20) :3076-3078.
- [19] 费红梅. 慢性盆腔炎患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-4 及 T 淋巴细胞亚群分布变化 [J]. *山东医药*, 2015, 55 (38) :60-61.
- [20] Haggerty C L, Peipert J F, Weitzen S, et al. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease [J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 2005, 32 (5) :293.

(2017-10-21 收稿 责任编辑:徐颖)