

温阳活血汤对稳定期慢性阻塞性肺疾病 脾肾阳虚证患者炎症反应因子的影响

吴建顺 池 燕 曹得胜 保小花

(青海省中医院, 西宁, 810000)

摘要 目的:探讨温阳活血汤对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)脾肾阳虚证患者炎症反应因子的影响。方法:选取2016年1月至2017年1月青海省人民医院收治COPD患者158例作为研究对象,按照随机数表法随机分为观察组和对照组,每组79例。2组均给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗,观察组在此基础上给予温阳活血汤治疗。观察2组基线期及治疗后(治疗后2个月)肺功能参数及各项炎症反应因子变化。结果:基线期2组肺功能参数及各项炎症反应因子基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组PEFR、FEV₁、FEV₁/FVC显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合温阳活血汤治疗稳定期COPD脾肾阳虚证具有较好的疗效,其机制可能是通过降低患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平而达到治疗作用。

关键词 温阳活血汤;稳定期/缓解期;慢性阻塞性肺疾病;炎症反应递质;中医疗法

Effects of Wenyang Huoxue Decoction on Inflammatory Factor in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Syndrome of Yang Deficiency of Spleen and Kidney

Wu Jianshun, Chi Yan, Cao Desheng, Bao Xiaohua

(Department of Emergency, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, China)

Abstract **Objective:** To discuss the effects of Wenyang Huoxue Decoction on inflammatory factor in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with syndrome of yang deficiency of spleen and kidney. **Methods:** A total of 158 patients with COPD were selected from January 2016 to January 2017 in Qinghai Provincial People's Hospital, and were divided into observation group and control group according to the random number table method, with 79 cases in each group. Patients in the two groups were both given symbicort turbuhaler for treatment, and Wenyang Huoxue Decoction was added in the observation group. Changes in scores of revised pulmonary function parameters and inflammatory factor in every group were observed in baseline phase and after treatment (2 months after treatment). **Results:** In baseline phase, pulmonary function parameters and inflammatory factor of two groups were basically the same, and there was no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, PEFR, FEV₁ and FEV₁/FVC in the observation group were higher than those of the control group, which were statistically significant ($P<0.05$). IL-6, IL-8 and TNF- α in the observation group were lower than those of the control group, which were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Symbicort turbuhaler combined with Wenyang Huoxue Decoction has good effects on treating stable chronic obstructive pulmonary disease with syndrome of yang deficiency of spleen and kidney. Mechanism may be associated with reducing patients' serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α .

Key Words Wenyang Huoxue Decoction; Stable; Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammatory mediators; Traditional Chinese medicine therapy

中图分类号: R256.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.021

随着自然环境和人们生活方式的改变,慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, COPD)的发病率呈持续上升趋势,消极地影响到了患者的生活治疗及生命质量,并给我国社会及医疗造成了沉重的负担^[1-3]。现阶段,稳定期COPD的治疗目标是减少症状和预防疾病进展,但依靠现有西

药很难达到要求,即使COPD的临床治疗有众多药物可选,如: β_2 受体激动剂、胆碱能受体拮抗剂、糖皮质激素、磷酸二酯酶4抑制剂等^[4-6]。上述药物均具有较大不良反应,如: β_2 受体激动剂可致心律失常,糖皮质激素长期应用可增加真菌感染风险,磷酸二酯酶4抑制剂可致免疫能力下降等,故上述药物

均不宜长期应用。为此,我院开展温阳活血汤对稳定期 COPD 脾肾阳虚证患者炎性反应因子的影响研究,旨在为该病的临床治疗提供基础支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月我院收治 COPD 患者 158 例作为研究对象,以随机数表法分为观察组和对照组,每组 79 例。观察组中男 46 例,女 33 例;年龄(54~72)岁,平均年龄(65.94±7.08)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.35±0.73)年;病情Ⅱ级 51 例,Ⅲ级 18 例。对照组中男 45 例,女 32 例;年龄(53~72)岁,平均年龄(65.78±7.34)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.33±0.81)年;病情Ⅱ级 49 例,病情Ⅲ级 20 例。2 组性别、年龄、病程、病情等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准与分级标准 参照中华医学会呼吸病学分会 COPD 学组所制定的《慢性阻塞性肺部疾病诊治指南(2007 年版)》的 COPD 的诊断标准及分级标准^[7]。中医辨证分型标准^[8]主症:1)痰量多;2)喉间痰鸣;3)胸膈胀满;4)畏寒神怯;5)冷汗自出;6)脉微细。次症:1)舌淡嫩胖;2)小便清长;3)食少纳呆;4)水肿。具备主症中 3 项或 3 项以上,兼备兼症中 2 项或 2 项以上,即可确诊为脾肾阳虚证。

1.3 纳入标准 1)符合上述肺肾气虚型的诊断标准;2)符合上述 COPD 的诊断标准;3)病程程度属Ⅱ、Ⅲ级稳定期 COPD 患者;4)近期内无急性发作;5)近期末使用过免疫调节剂、过糖皮质激素;6)近期末参加过其他临床研究者;7)知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)伴有呼吸衰竭、哮喘等内科疾病;2)并发肺部感染等症状者;3)妊娠期、哺乳期妇女;4)中途失访者;5)依从性差;6)对本研究药物过敏。

1.5 治疗方法 对照组患者给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂[AstraZeneca AB(瑞典),国药准字:H20140458]2 吸/次,2 次/d,连续使用 2 个月。观察组在对照组基础上给予温阳活血汤(赤芍 15 g、牛膝 15 g、川芎 15 g、半夏 15 g、熟地黄 15 g、麻黄 10 g、干姜 10 g、炙甘草 10 g、红花 10 g、杏仁 10 g、柴胡 10 g、当归 10 g、桔梗 10 g、附子 5 g)。温阳活血汤煎煮及服用方法:原药材预先浸泡 10 min,加入 1 000 mL 饮用水,急火煎 5 min,焖火煎 15 min。早晚 2 次温水浸热口服,连续服用 2 个月。

1.6 观察指标 1)基线期及治疗后及治疗后采用肺功能仪对 2 组患者进行肺功能参数检测。检测方法:检测前受试者吸入沙丁胺醇 400 mg,之后受试者静息 15 min,专人指导受试者进行呼气峰流速(PEFR)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的比值的百分比(FEV₁/FVC),重复 3 次,取最佳数据。2)基线期及治疗后及治疗后酶联免疫吸附法检测 2 组患者血清血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料定量资料若呈正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以[例(%)]的形式表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线期及治疗后肺功能参数比较 基线期,2 组 PEFR、FEV₁、FEV₁/FVC 基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 PEFR、FEV₁、FEV₁/FVC 显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组基线期及治疗后肺功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PEFR(L/min)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)
观察组($n=79$)			
基线期	169.31±21.06	1.21±0.68	46.41±6.56
治疗后	321.65±25.46	1.56±0.71	49.65±5.15
对照组($n=79$)			
基线期	168.88±22.04*	1.24±0.76*	46.13±6.93*
治疗后	247.13±18.66 [△]	1.31±0.68 [△]	47.41±6.07 [△]

注:与同期观察组比较,* $P>0.05$;与同期观察组比较,[△] $P<0.05$

2.2 2 组基线期及治疗后各项炎性反应因子比较 基线期,2 组血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组基线期及治疗后各项炎性反应因子比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	IL-6	IL-8	TNF-α
观察组($n=79$)			
基线期	132.56±25.19	19.64±7.24	35.19±9.19
治疗后	78.49±11.25	14.01±4.61	18.64±6.42
对照组($n=79$)			
基线期	133.64±26.11*	19.14±6.92*	36.07±7.95*
治疗后	111.42±18.46 [△]	18.49±5.96 [△]	29.91±10.84 [△]

注:与同期观察组比较,* $P>0.05$;与同期观察组比较,[△] $P<0.05$

3 讨论

COPD 是一种具有气流受限特征的疾病,亦是临床的常见病和多发病,该病可分为稳定期和急性发作期,稳定期临床症状以咳嗽、咳痰、气喘为主,急性发作期则可伴有气喘加重、痰量增多及发热^[9]。中医学并无“慢性阻塞性肺疾病”或“COPD”等病名记载,或中医学根本不以此规则命名。但根据史料及文献记载,不难发现“慢性阻塞性肺疾病”或“COPD”属中医学“肺胀”“喘证”“痰饮”等范畴^[10-11]。基于藏象学说的中医学认为^[12-13],COPD 脾肾阳虚证患者病因多是肺病咳喘日久、子耗母气,属于久病伤阳。病机则是阳气受伤则肾阳不足,肾阳为诸阳之根,有温煦气化、推动血行之功,肾阳不足则脾失健运,脾失健运则不能输布水谷精微导致肺气壅滞。气机不畅久致痰饮瘀血,故表现出肺胀;肺不主气则气滞,肾不纳气而气逆,故表现出气促、喘证。我们认为,COPD 脾肾阳虚证是正虚邪实证,邪实是痰瘀气滞、外感六淫,正虚是肺脾肾气虚、阳虚。治则以温阳活血、理气化痰为思路。

本研究结果显示,观察组 PEF_r、FEV₁、FEV₁/FVC 显著高于对照组($P < 0.05$)。提示,布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合温阳活血汤治疗稳定期 COPD 脾肾阳虚证可增进疗效;温阳活血汤可有效治疗稳定期 COPD 脾肾阳虚证。我们认为,其中医学机制系:温阳活血汤由赤芍、牛膝、川芎、半夏、熟地黄、麻黄、干姜、炙甘草、红花、杏仁、柴胡、当归、桔梗、附子等 14 味中药组成。方中麻黄、干姜、炙甘草、附子为君药,共奏功善温肺脾肾之阳、温化寒饮;川芎、红花、杏仁、熟地黄、半夏、柴胡为臣药,共奏功善活血行气、宣肺止咳;当归、赤芍为佐药,共奏功善活血养阴,又以防温阳之药温燥太过;桔梗、牛膝为使药,桔梗功善引药上行达于上焦,牛膝引瘀血下行通利血脉。全方共奏温补肺脾肾阳、化痰祛瘀、疏肝理气之功。由此,可见温阳活血汤切中稳定期 COPD 脾肾阳虚证病机,治本同时顾标,故获良效。

COPD 其病理特点是气道、肺实质和肺血管的慢性炎症反应,已在临床得到公认。众多研究发现,炎症反应细胞、细胞因子与 COPD 的发生和发展密切相关,这些研究指出^[14-15-16]:急性发作期血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症反应因子显著高于稳定期;IL-6 直接参与炎症反应和损伤;IL-8 在 COPD 的发展中可诱导气道黏膜的中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润,进而重炎症反应。这些研究认为,TNF- α 可介导炎症反应细胞趋化及活化更多的 IL-6、IL-8,而 IL-

6、IL-8 可促进炎症反应细胞的进一步增多,形成一种循环机制^[17-18]。这一机制促进炎症反应发展,而引起气道、肺实质和肺血管的结构改变^[19-20]。本研究结果显示,治疗后,观察组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。提示,温阳活血汤治疗稳定期 COPD,可降低患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。本研究推测,温阳活血汤治疗稳定期 COPD 脾肾阳虚证的内在机制可能是通过某种途径改善患者的非特异性的气道炎症反应。但还未有足够证据证明温阳活血汤治疗稳定期 COPD 脾肾阳虚证的靶点就直接作用于 IL-6、IL-8、TNF- α 。

综上所述,布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合温阳活血汤治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病脾肾阳虚证具有较好的疗效,其机制可能是通过降低患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平而达到治疗作用。

参考文献

- [1] 李航,郭伟丽,安珍,等. PM2.5 对慢性阻塞性肺疾病影响研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(3):234-238.
- [2] 罗文婷,林艺兰. 厦门市慢性阻塞性肺疾病死亡趋势分析及预测[J]. 疾病监测与控制,2016,10(10):783-785.
- [3] 柳涛,蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病患者生命质量评估方法及其意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2003,2(4):196-197.
- [4] 罗伟华. 慢性阻塞性肺疾病的药物治疗新进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(16):179-181.
- [5] 高燕鲁,俞晓滢,满鑫. 稳定期慢性阻塞性肺疾病药物治疗进展[J]. 山东医药,2016,56(41):110-113.
- [6] 武翠梅,张美超,代佳,等. 慢性阻塞性肺疾病的临床治疗进展[J]. 吉林医药学院学报,2016,37(4):294-297.
- [7] 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(1):8-17.
- [8] 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.
- [9] 窦丽阳,刘颖. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的分型诊疗进展及新的研究方向[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(13):1028-1031.
- [10] 田正鉴,徐幼明,李亚清. 慢性阻塞性肺疾病中医病机探微[J]. 湖北中医学院学报,2001,3(1):29-30.
- [11] 余学庆,李建生,马龙. 慢性阻塞性肺疾病中医证候文献分析[J]. 中医杂志,2006,33(7):794-795.
- [12] 张才圣,柏正平,胡学军,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型分布规律研究[J]. 湖南中医杂志,2017,33(4):132-133.
- [13] 许光兰,李娇,韦艾凌,等. 慢性阻塞性肺疾病中医证型相关文献统计分析[J]. 山东中医杂志,2012,23(1):983-984.
- [14] Yanbaeva D G, Dentener M A, Spruit M A, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study[J]. BMC Medical Genetics, 2009, 10(1):23-23.
- [15] 杜海莲,岳红梅. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-17、IL-6、IL-8、CRP、TNF- α 的变化及其相关性[J]. 昆明医科大学学报,2015,36(9):95-97.

(下接第 2459 页)

表 8 不同剂量小金胶囊治疗乳腺增生病增生体积缩小有效病例数分布[*n* = 498, 例(%)]

分层	每次服用量					统计量	<i>P</i>
	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒		
分层 1	9(22.0)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0.18	0.6700
分层 2	15(39.5)	18(60.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(33.3)	0.78	0.3786
分层 3	41(30.8)	27(45.8)	7(26.9)	8(34.8)	9(33.3)	0.04	0.8398
分层 4	17(34.7)	6(42.9)	2(25.0)	1(50.0)	1(100.0)	0.42	0.5160

3 讨论

小金胶囊处方源于清代经典名方,适合外科疽证的治疗,适应证较为广泛。本研究主要针对目前临床上应用较多的甲状腺结节和乳腺增生 2 种疾病的疗效进行分析^[9]。本研究通过流行病学前瞻性真实世界研究方式搜集病例,对临床实际用法用量的病例数进行统计,获得不同剂量小金胶囊(0.35 g/粒)的疗效情况。

分析结果可见,综合中医证候评价疗效和结节缩小疗效,小金胶囊治疗甲状腺结节时,对于 18 ~ 47 岁无吸烟史的女性患者,用量为 6 粒/次疗效最好,综合经济性角度考虑,用量为 4 粒/次较好,且疗效明显优于用量为 3 粒/次;47 ~ 65 岁吸烟量在每日不超过 5 支的女性患者,用量为 4 粒/次的疗效较好,明显优于用量为 3 粒/次的;21 ~ 65 岁吸烟量在每日超过 5 支的男性患者,用量为 4 粒/次的疗效较好,尤其是结节缩小疗效明显优于用量为 3 粒/次。

乳腺增生病患者因分层 1 患者 5 粒以上/次病例数较少,5 粒/次的乳房疼痛疗效低于 4 粒/次的结果不具统计学意义,各分层总体上看,小金胶囊 4 粒/次的服用量取得超过 85% 的治疗乳房疼痛有效率,而 3 粒/次有效率仅为 46% ~ 66%,明显低于 4 粒/次的疗效。增生体积缩小疗效总有效率较高者散在于各剂量中,并未表现出趋势。除病例数较少的剂量组,从绝对值上分析可见,用量为 4 粒/次取得的增生体积缩小疗效较好,明显优于用量为 3 粒/次的疗效。

综上所述,小金胶囊(0.35 g/粒)不论用于甲状腺结节还是乳腺增生病的治疗,服用量采用 4 粒/次可取得较好疗效,且相对较为经济,在 4 粒/次基础上进一步增加每次服用量可适当增加疗效,且未见不良反应发生。

参考文献

[1] 王青,陶定波,姜宾,等. 不同剂量川芎嗪辅助治疗缺血性脑血管病疗效及对相关血清因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,26(16):1722-1724.

[2] 李立,王骐,张娜,等. 不同剂量阿托伐他汀钙治疗急性脑梗死的疗效及其相关因素的影响[J]. 西部医学,2018,30(6):839-842.

[3] Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(5):483-489.

[4] Feng XR, Liu ML, Liu F, et al. Dose-response of aspirin on platelet function in very elderly patients[J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2016, 48(5):835-840.

[5] 冯群,孙蓉,黄伟,等. 不同剂量雷公藤对小鼠抗炎作用的效-毒关联评价[J]. 中药药理与临床,2014,30(1):75-79.

[6] 王世春,万磊,丁冠男. 不同剂量等比重罗哌卡因蛛网膜下腔麻醉在剖宫产术中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(14):1135-1137.

[7] 阳俊,李泽. 重症支原体肺炎采用不同剂量糖皮质激素治疗的应用效果观察[J]. 中国继续医学教育,2017,9(32):101-103.

[8] 许晓伟,刘亚丽,苏维芳,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对老年急性冠脉综合征患者血管内皮功能及血脂水平的影响[J]. 海南医学,2016,27(16):2586-2588.

[9] 邵纯,叶美芳,赖松军. 小金胶囊治疗甲状腺结节的临床观察[J]. 实用中西医结合临床,2015,15(11):65-66.

(2018-09-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2455 页)

[16] Costa C H D, Rufino R, Silva J R L E. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis[J]. Revista Da Associação Médica Brasileira, 2009, 55(3):347-354.

[17] Zhou G, Xiao W, Xu C, et al. Chemical constituents of tobacco smoke induce the production of interleukin-8 in human bronchial epithelium, 16HBE cells[J]. Tobacco Induced Diseases, 2016, 14(1):24.

[18] 方荣,王倩,冯丽伟,等. IL-13、TNF- α 在慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者中的检测意义[J]. 临床肺科杂志,2016,21(8):1410-1412.

[19] 黄白丽,马志超,付姣. IL-18、IL-13 与 TNF- α 在慢性阻塞性肺疾病中的变化及意义[J]. 海南医学,2010,21(22):25-27.

[20] 袁风云,霍建民. IL-13 和 TNF- α 在支气管哮喘及慢性阻塞性疾病(COPD)中的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2007,28(2):154-157.

(2017-08-22 收稿 责任编辑:芮莉莉)