

慢性阻塞性肺疾病稳定期血瘀证候特点

苏惠萍 吴华阳 关秋红 王 程 张利文

(北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700)

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期血瘀证候特点。**方法** 采用自行设计的 COPD 中医证候信息采集表, 建立证候四诊指标信息数据库。采用描述性统计分析计算中医血瘀证候四诊指标频数及分布。**结果** 血瘀症状发生率为 95.13%, 血瘀证诊断病例 165 例, 占 76.74%。血瘀症状发生频数以舌下络脉粗张为多, 发生率为 98.1%; 气虚所致血瘀症状发生率在 95% 以上。**结论** 血瘀症状贯穿 COPD 的始终, 随着病情分级的加重, 血瘀证逐渐形成; 舌下络脉粗张可作为 COPD 中医血瘀早期辨证的客观指征, 爪甲紫暗的出现提示病至中晚期; 因虚致瘀是 COPD 血瘀形成的主要病机。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 血瘀证; 证候研究

Study on the Characteristics of Blood Stasis Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Stable Stage

SU Hui-ping, WU Hua-yang, GUAN Qiu-hong, et al.

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700)

ABSTRACT **Objective** To study the characteristics of blood stasis syndrome of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the stable stage. **Methods** The self-designed TCM Syndrome Information Collection of COPD was adopted and the database of Diagnostic Indices were set up. The frequency and distribution of diagnostic indices of blood stasis syndrome were calculated by the descriptive statistical analysis. **Results** The incidence of blood stasis symptoms was 95.13% and the 165 cases (76.74%) of blood stasis syndrome were diagnosed. The most frequently appeared symptom of blood stasis was varicose vein of the tongue (98.1%). The incidence of blood stasis caused by qi deficiency was more than 95%. **Conclusion** The symptoms of blood stasis exists throughout the process of COPD and blood stasis syndrome is formed gradually with the aggravation of pathological changes. The varicosities of the tongue can be served as the early objective index in TCM syndrome differentiation. The purple dark of nails indicates that the disease has been developed into the middle or late stage. The blood stasis due to qi deficiency is the main pathogenesis of COPD.

Key Words Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Blood stasis syndrome; Syndrome study

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,属于中医“咳嗽”、“喘证”、“肺胀”范畴。中医认为,本病多因肺系疾病日久或迁延失治而成,以咳嗽、咯痰、喘息为主要临床表现,常伴见血瘀证候,治法方药也多加用活血化瘀之品。本研究通过对 COPD 稳定期患者中医血瘀症状及血瘀证特点的分析,进一步明确在 COPD 发病过程中血瘀证形成的特点和规律,以期为 COPD 中医血瘀证候的规范化和标准化研究提供科学依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

全部病例来源于 2003 年 8 月~2006 年 4 月在北京中医药大学东直门医院呼吸科门诊及雅宝里社区卫生服务中心就诊的 COPD 稳定期患者。共收集患者问卷资料 226 例,其中男 108 例,女 118 例;年龄 47~70 岁,平均 61.26 岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据中华医学会呼吸病学分会 2002 年发表的 COPD 诊治指南的诊断标准^[1]进行诊断及病情分级。病情分级:0 级(高危):具有罹患 COPD 的危险因素,肺功能在正常范围,有慢性咳嗽、咳痰症状;Ⅰ级(轻度):肺功能中 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值,有或无慢性咳嗽、咳痰症状;Ⅱ级(中度):肺功能 $FEV_1/FVC < 70\%$, $30\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值,(ⅡA 级: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值,ⅡB 级: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ 预计值),有或无慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难症状;Ⅲ级(重度):肺功能 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 30\%$ 预计值或 $FEV_1 < 50\%$ 预计值,伴呼吸衰竭或右心衰竭的临床征象。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]和《中医内科学》^[3]制定血瘀证诊断标准。主证:刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗,肤表赤缕或腹部青筋外露),皮下瘀斑,癥积,出血,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌脉粗张,脉涩、

无脉或沉弦、弦迟。次症:肌肤甲错,肢体麻木或偏瘫,痴癫,狂躁,善忘,局部感觉异常。具备主症 2 项,或主症 1 项、次症 2 项,即可诊断。肺气虚证、脾气虚证、肺肾气虚证(包括肾阳虚)、肺肾阴虚证中医诊断标准亦参照上述文献制定。

1.3 纳入标准

符合西医 COPD 诊断标准及中医血瘀辨证标准,病情分级为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级,病情稳定 2 周以上。年龄 18~70 岁。

1.4 排除标准

既往有支气管扩张、肺间质纤维化、肺癌、结核等其他呼吸系统慢性疾病者;合并其他心、脑、肝、肾等脏器功能损害及高血压、糖尿病病情未得到控制的患者;精神疾病或不能依从问卷调查患者。

2 方法

2.1 研究方法

在查询、检索、整理文献资料的基础上,广泛征求本专业专家的意见,建立 COPD 中医证候信息采集表,随机选择符合本研究入选标准的 COPD 稳定期患者,通过问卷访谈方式完成填表内容。主要包括:患者一般信息及临床症状、体征、舌象、脉象,中西医诊断等。研究前对参与研究者进行有关 COPD 知识及问卷调查的培训,固定两名研究者共同完成问卷调查工作,以确保观察表格填写内容真实、客观。

2.2 统计学方法

建立证候四诊指标信息数据库。采用 SPSS 10.0 统计软件包进行描述性统计分析计算中医血瘀证候四诊指标频数及分布。

3 结果

3.1 血瘀症状发生病例及血瘀证诊断病例及分布情况

COPD Ⅰ级 65 例,其中血瘀症状发生病例 56 例,占 86.15%,血瘀证诊断病例 18 例,占 27.69%;COPD Ⅱ级 106 例,其中血瘀症状发生病例 104 例,占 98.11%,血瘀证诊断病例 94 例,占 88.68%;COPD Ⅲ级 55 例,其中血瘀症状发生病例 55 例,占 100%,血瘀证诊断病例 53 例,占 96.36%。入选的全部 226 例中,血瘀症状发生病例为 215 例,发生率为 95.13%,血瘀证诊断病例 165 例,占 76.74%。

3.2 血瘀症状发生频数及与病情分级的相关性

血瘀症状发生频数由大到小的顺序为舌下络脉粗张、舌质紫暗、善忘、肌肤甲错、爪甲紫暗、刺痛、癥积、肢体麻木、脉涩、皮下瘀血。其中舌下络脉粗张及舌质紫暗总计发生率高达 98.1% 和 84.2%。

附表 血瘀症状发生例数及与病情分级的相关性[例(%)]

血瘀症状	病情Ⅰ级 (56 例)	病情Ⅱ级 (104 例)	病情Ⅲ级 (55 例)	总计 (215 例)
舌下络脉粗张	52(92.9)	104(100)	55(100)	211(98.1)
舌质紫暗	36(64.3)	90(86.5)	55(100)	181(84.2)
善忘	16(28.6)	48(46.2)	39(70.9)	103(47.9)
肌肤甲错	9(16.1)	35(33.7)	36(65.5)	80(37.2)
爪甲紫暗	0	13(12.5)	37(67.3)	50(23.3)
刺痛	3(5.4)	16(15.4)	16(29.1)	35(16.3)
癥积	0	11(10.6)	17(30.9)	28(13.2)
肢体麻木	1(1.8)	7(6.7)	9(16.4)	17(7.9)
脉涩	0	7(6.7)	9(16.4)	16(7.4)
皮下瘀血	0	4(3.8)	7(12.7)	11(5.1)

3.3 血瘀症状及血瘀证分布与脏腑虚损的相关性

无脏腑虚损病例 24 例,其中血瘀症状发生病例 16 例,占 66.67%,未发生血瘀证诊断病例;肺气虚病例 52 例,其中血瘀症状发生病例 50 例,占 96.15%,血瘀证诊断病例 23 例,占 44.23%;肺脾气虚病例 63 例,均为血瘀症状发生病例,其中血瘀证诊断病例 60 例,占 95.23%;肺肾气虚(包括肾阳虚)病例 74 例,血瘀证诊断病例为 100%;肺肾阴虚病例 13 例,其中血瘀症状发生病例 12 例,占 92.31%,血瘀证诊断病例 8 例,占 61.53%。

4 讨论

近年来中医研究认为^[4]COPD 稳定期主要中医病机为气虚血瘀痰阻,血瘀既是 COPD 过程中的病理产物,也是导致本病迁延难愈的因素之一。本研究纳入的 226 例 COPD 患者中,血瘀症状发生 215 例占 95.13%,初步表明,血瘀证候贯穿慢性阻塞性肺疾病的始终;血瘀证诊断病例由病情Ⅰ级的 27.69% 到病情Ⅲ级的 96.36%,表明随着病情的加重,血瘀证逐渐形成,血瘀程度相应加重。血瘀症状发生频数由大到小的顺序为舌下络脉粗张、舌质紫暗、善忘、肌肤甲错、爪甲紫暗、刺痛、癥积、肢体麻木、脉涩、皮下瘀血。其中舌下络脉粗张发生率 98.1%,也是 COPD 发病过程最早出现的主要中医血瘀指征,并贯穿始终,且客观性较强,因此我们认为舌下络脉粗张可作为 COPD 中医血瘀证候的早期辨证的客观指征;爪甲紫暗在病情Ⅰ级发生病例为 0,在病情Ⅱ、Ⅲ级中分布比例逐渐增加,因此该项指征的出现提示血瘀日久,病至中晚期。通过对血瘀症状及血瘀证分布与脏腑虚损的相关性分析,无脏腑虚损病例中,已有血瘀症状的发生,主要表现为舌下络脉粗张但未有血瘀证诊断病例;肺气虚损血瘀症状发生病例高达 96.15%,但血瘀证诊断病例相对较低;肺脾气虚及肺肾气虚(包括肾阳虚)血瘀证诊断(下转第 930 页)

比较变化较大的前 10 位基因见表 3; 治疗组基因上调而模型组基因下调的共有 12 个基因, 其中已知基因 11 个, 未知基因 1 个, 最主要的是黑色素和调节细胞周期的基因上调, 二者比较变化较大的前 10 位基因见表 4。

4 讨论

本研究模型组脂肪酸结合蛋白(FABP)及脑脂肪酸结合蛋白(B-FABP)基因显著下调, 而治疗组该基因显著上调了 4.5 倍。FABP 可与长链脂肪酸及其辅酶 A (CoA) 衍生物有高的亲和力, 主要维持细胞膜磷脂结构的完整性。现已证明, 脂肪酸对 FABP 基因表达有诱导作用。运动性小鼠脑组织 B-FABP 基因表达的明显下调可能与游离脂肪酸的大量消耗, 导致脂肪酸诱导 B-FABP 基因表达作用减弱有关。疲劳性运动对细胞膜结构和功能的损伤, 可能使运动小鼠脑细胞膜损伤得不到修复, 从而加速疲劳。B-FABP 与二十二碳六烯酸(DHA)结合力最强, 为最佳配体。脑突触体膜中富集 DHA, 可促进神经网络的形成, 改善脑血管功能, 并可修复损伤的脑细胞。由于疲劳使鼠脑组织 B-FABP 基因下调, 可能影响 B-FABP 与 DHA 的结合及其转运。由此导致中枢神经系统的功能紊乱及疲劳, 这与本研究模型的“劳倦过度”相一致。加之模型小鼠下丘泌素基因(OREX-MOUSE)下调, 而下丘泌素在小鼠唤醒中发挥重要作用, 该基因下调会导致小鼠困倦, 这与模型小鼠表现的倦怠、困倦相一致。

肾阳虚小鼠模型原黑色素前体基因和反义 RNA 重叠黑色素蛋白基因显著下调, 说明机体抵御寒冷的能力下降, 而机体是通过增加下丘脑分泌黑色素, 从而使暴露于寒冷下的机体提高其产热的利用率, 增加御寒能力, 而治疗组通过显著上调这两个基因来调节并增强其御寒能力。右归丸还可显著下调模型小鼠上调的酪氨酸 3-羟化酶基因(TY^{3H} MOUSE), 该酶是酪氨酸生成多巴及进一步生成儿茶酚胺、黑色素的限速酶, 其受终产物的反馈调节, 显著下调其基因说明多巴、儿茶酚胺和黑色素的生成较多, 机体儿茶酚胺和黑色素水平较高, 此有助于提高御寒能力。因而治疗

组小鼠未出现模型组小鼠的畏寒、怕冷和蜷缩在一起的表现。而本研究肾阳虚小鼠模型生长激素(GH)和催乳素(PRL)显著下调, 加之糖蛋白激素和下丘泌素下调, 还有腺苷酰环化酶相关蛋白 1(CAP1)和泛素-细胞色素 C 还原酶复合物核心蛋白 1(Uqcrc1)下调, 提示模型小鼠氧化磷酸化不活跃, 肾阳虚小鼠模型处在全身功能低下和代谢低下的状态。而治疗组孤儿核受体(一类蛋白转录因子)显著上调, 说明右归丸用药后还具有增强机体内其他激素作用的能力。

SUMO 化(Zfhx1a)及鸟苷酸结合蛋白(Gng12)等调控细胞周期的基因下调都可促进细胞凋亡, 而细胞色素 P450、主要组织相容性复合体(MHC) I-样白细胞 1 及与炎症有关的溶细胞性相关抗原 2-β 蛋白前体(Ctla2b)等上调, 以及有关 GH、PRL 和糖蛋白激素基因的下调都与衰老有关, 也与中医生理性肾阳虚相一致。而治疗组可显著上调鸟苷酸结合蛋白, 从而促进细胞增殖, 减少细胞凋亡。还有与精子发育代谢有关的三个基因上调, 也说明了其与肾主生殖功能有关。

参考文献

- [1]李震, 贾素菊, 王华云, 等. 应用诱导劳倦过度、房室不节法建立肾阳虚模型的研究. 山东中医学院学报, 1994, 18(6): 418~419.
- [2]陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 1103.
- [3]Jelinsky SA, Harris HA, Brown EI, et al. Global transcription profiling of estrogen activity: estrogen receptor α regulates gene expression in the kidney. Endocrinology. 2003, 144(2): 701~710.
- [4]韩金祥编译. DNA 芯片实验操作指南. 济南: 山东大学出版社, 2001: 194~196.
- [5]李瑶主编. 基因芯片数据分析与处理. 北京: 化学工业出版社, 2006: 109~110.

(收稿日期: 2007-10-08; 修回日期: 2008-01-18)

[编辑: 崔京艳]

(上接第 923 页)

病例分别为 95.23% 和 100%, 说明“血瘀”已成为 COPD 中、重度患者的主要证候要素之一, 因虚致瘀是 COPD 血瘀证形成的主要病机, 其正气虚损以肺、脾、肾气虚为主要因素。

参考文献

- [1]中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2002 年修订版). 中华结核和呼吸杂志,

2002, 30(8): 453~460.

- [2]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 363~390.
- [3]王永炎, 李明富, 戴锡孟. 中医内科学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 54~75.
- [4]徐升, 韩明向. 慢性阻塞性肺疾病中医药研究进展. 安徽中医学院学报, 2003, 22(6): 61~64.

(收稿日期: 2008-02-26; 修回日期: 2008-04-24)

[编辑: 邓媛]