

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.04.011

益气补肾活血方联合沙美特罗氟替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 35 例临床观察

李竹英¹, 田春燕², 刘建秋^{1*}

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 26 号, 150040; 2. 黑龙江中医药大学)

摘要 目的 观察益气补肾活血方联合沙美特罗氟替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期的临床疗效及可能作用机制。方法 将 70 例 COPD 稳定期患者随机分为治疗组和对照组各 35 例, 对照组给予沙美特罗氟替卡松粉吸入剂, 每次 1 吸, 每吸 50/250 μg , 每日 2 次; 治疗组在对照组的基础上加用益气补肾活血方, 每日 1 剂, 两组均治疗 12 周。治疗前后观察两组患者 6 分钟步行距离的变化, 并检测外周血中外周血中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)、 α -抗胰蛋白酶 (α -AT1)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、肺表面活性蛋白 D (SP-D) 水平。结果 两组治疗后与本组治疗前比较, 6 分钟步行距离均有所上升 ($P < 0.05$), 且治疗组上升更明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组血清中 NE、 α -AT1、TGF- β 1、SP-D 水平均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更明显 ($P < 0.05$)。结论 益气补肾活血方联合沙美特罗氟替卡松粉吸入剂能明显提高 COPD 稳定期患者的运动耐力, 其机制可能与改善气道重塑及抑制气道炎症有关。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 益气补肾活血方; 沙美特罗氟替卡松粉吸入剂; 6 分钟步行距离; 气道重塑; 炎症介质

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病, 气流受限不完全可逆、呈进行性发展。根据最新修订的 COPD 全球策略^[1], 其气流受限伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致的慢性炎症反应。目前认为, 气道炎症是 COPD 的起始阶段, 气道重塑是 COPD 气流阻塞的主要病理基础, 是 COPD 病变持续发展的关键因素, 在 COPD 患者中, 支气管肺组织的炎症、损伤、修复和重塑是一个不断进展的病理基础, 而引起 COPD 患者症状和气流阻塞的主要原因为气道重塑, 也是病理学主要特征之一^[2]。近年来提高运动能力、改善生活质量已成为稳定期 COPD 治疗的重要内容^[3]。本研究旨在通过临床观察益气补肾活血方联合沙美特罗氟替卡松粉吸入剂对 COPD 患者的 6 分钟步行距离、外周血中有关气道重塑、气道炎症因子水平的变化, 探讨其可能作用机制。本研究经黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会通过, 伦理批件

号: 2012HZYLL-002。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照慢性阻塞性肺疾病防治全球策略^[1]中 COPD 的诊断标准。病情严重程度分级标准根据中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[4], 具体分级标准如下: 轻度: 一秒钟用力呼气容积/用力肺活量 (FEV_1/FVC) $< 70\%$, $\text{FEV}_1 \geq 80\%$ 预计值, 有或无慢性咳嗽、咳痰症状; 中度: $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\%$ 预计值, 有或无慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难症状。

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 (2011 版)》^[5]: 1) 喘息, 气短, 动则加重; 2) 乏力, 或自汗, 动则加重; 3) 易感冒, 恶风; 4) 腰膝酸软; 5) 耳鸣, 头昏或面目虚浮; 6) 小便频数、夜尿多, 或咳而遗溺; 舌质暗红或有瘀斑或瘀点, 舌下静脉迂曲、粗乱, 脉沉细。具备 1)、2)、3) 中的 2 项或以上, 加 4)、5)、6) 中的 2 项或以上, 为肺肾气虚兼血瘀证。

基金项目: 2010 年度教育部“春晖计划”合作科研项目 (Z2010045); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目

* 通讯作者: lizhuoying6808@126.com

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 18 ~ 75 岁; 病情分级为轻、中度的患者且病情稳定半个月以上; 患者知情同意。

1.3 排除标准

有严重心、肝、肾功能损害者; 妊娠或哺乳期妇女; 过敏体质及对本药过敏者。

1.4 一般资料

70 例研究对象来自 2012 年 2 月至 2013 年 6 月黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科门诊, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组各 35 例。治疗组中男 18 例, 女 17 例; 年龄 48 ~ 74 岁, 平均 (62.97 ± 6.06) 岁; 病程 2 ~ 10 年, 平均 (5.55 ± 2.79) 年; 病情严重程度分级^[3]: 轻度 12 例, 中度 23 例。对照组中男 19 例, 女 16 例; 年龄 48 ~ 74 岁, 平均 (64.85 ± 6.44) 岁; 病程 2 ~ 12 年, 平均 (5.09 ± 2.58) 年; 病情严重程度分级: 轻度 10 例, 中度 25 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 沙美特罗氟替卡松粉吸入剂 (舒利迭, 葛兰素史克公司生产, 规格: 每吸 50/250 μg , 进口药品注册证号 H20090240), 每次 1 吸, 每日 2 次。

治疗组: 在对照组基础上加用益气补肾活血方, 处方: 党参 20 g, 黄芪 20 g, 五味子 15 g, 熟地黄 15 g, 补骨脂 15 g, 淫羊藿 15 g, 紫苑 15 g, 款冬花 15 g, 紫苏子 15 g, 姜半夏 10 g, 苏木 10 g, 山萸肉 15 g, 黄精 15 g, 甘草 5 g。每日 1 剂, 水煎取汁 200 ml, 每日分早晚 2 次口服。两组均治疗 12 周。

2.2 观察指标与方法

6 分钟步行试验^[4]: 首先在平直的地面上测量出 50 m 的距离, 并予以标记, 让受试者在标记的 50 m 距离内以最大的能力和速度往返步行, 用计

时器和卷尺测量受试者在 6 分钟时间内所步行的实际距离。

血清学检测: 于治疗前后用 ELISA 法检测两组患者外周血中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)、 α -抗胰蛋白酶 (α -AT1)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、肺表面活性蛋白 D (SP-D) 水平, 试剂盒均由武汉博士德生物工程有限公司提供, 批号分别为 BA3787、BA1501-2、BA0290、BA3820-2。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

治疗组 1 例因病情加重住院治疗而退出试验, 2 例在治疗 1 周后失访, 实际完成 32 例; 对照组 1 例因病情加重住院治疗而退出试验, 1 例在治疗 2 周后失访, 实际完成 33 例。

3.1 两组患者治疗前后 6 分钟步行距离比较

表 1 示, 两组患者治疗后 6 分钟步行距离与本组治疗前比较明显上升 ($P < 0.05$); 两组治疗后比较, 治疗组 6 分钟步行距离上升更明显 ($P < 0.05$)。

表 1 两组慢性阻塞性肺疾病稳定期患者治疗前后 6 分钟步行距离比较 (m , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	32	355.84 $\pm$ 13.82	417.01 $\pm$ 19.92 ^{*Δ}
对照组	33	359.38 $\pm$ 13.91	408.03 $\pm$ 16.72 [*]

注: 与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后血清 NE、 α -AT1、TGF- β 1、SP-D 水平比较

表 2 示, 两组治疗后 NE、 α -AT1、TGF- β 1 及 SP-D 水平与治疗前比较均明显下降 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后 NE、 α -AT1、TGF- β 1 及 SP-D 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组慢性阻塞性肺疾病稳定期患者治疗前后血清 NE、 α -AT1、TGF- β 1、SP-D 水平比较 (ng/ml , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NE	α -AT1	TGF- β 1	SP-D
治疗组	治疗前	32	90.55 $\pm$ 7.52	421.70 $\pm$ 13.44	191.86 $\pm$ 7.12	18.31 $\pm$ 4.0
	治疗后	32	82.85 $\pm$ 6.30 ^{*Δ}	402.29 $\pm$ 12.29 ^{*Δ}	162.33 $\pm$ 6.95 ^{*Δ}	14.86 $\pm$ 3.38 ^{*Δ}
对照组	治疗前	33	91.65 $\pm$ 6.83	420.51 $\pm$ 12.42	193.27 $\pm$ 8.36	18.78 $\pm$ 5.13
	治疗后	33	88.95 $\pm$ 6.20 [*]	417.45 $\pm$ 12.55 [*]	185.43 $\pm$ 7.05 [*]	17.13 $\pm$ 4.77 [*]

注: NE, 中性粒细胞弹性蛋白酶; α -AT1, α -抗胰蛋白酶; TGF- β 1, 转化生长因子 β 1; SP-D, 肺表面活性蛋白 D; 与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

近年来研究发现 COPD 的病程与炎症介质和气道重塑有关^[1]。NE 是由中性粒细胞释放的一种杂食性酶,可溶解多种蛋白,正常情况下,弹性蛋白酶对肺部炎症的发生具有重要的作用。然而,当弹性蛋白酶的活性过度时,则会发生一系列有害的反应,如组织的损伤、炎症的放大等。 α -AT1 是人体呼吸系统主要的内源性蛋白酶抑制剂之一,其主要作用是抑制蛋白酶活性,保护人体组织免受蛋白酶的破坏。在正常情况下,体内存在蛋白酶-抗蛋白酶的平衡,NE 的生理作用是在其抑制剂的制约下发挥作用的。据研究发现,下呼吸道 90% 以上抗 NE 活性由 α -AT1 来承担^[2]。现代研究表明,蛋白酶-抗蛋白酶失衡在 COPD 的发病和发展中起重要作用^[3]。崔世超等^[4]以人的肺标本作为研究对象,发现 COPD 患者肺组织均有明显的气道重塑特征,并且通过检测支气管平滑肌中的 TGF- β 1 的表达,发现 TGF- β 1 在 COPD 气道重塑中发挥着重要的作用。SP-D 作为一个肺源性蛋白,对维持肺泡正常结构具有重要意义。血清中 SP-D 浓度和肺泡灌洗液浓度对 COPD 的病情监测与预后有重要的意义,可能成为 COPD 炎症状态监测和预后的生物学指标^[5]。

COPD 稳定期的病机特点主要以本虚为主。肺脾肾三脏亏虚是其关键,所谓其标在肺,其制在脾,其本在肾,三者相互影响,其中肾脏亏虚是其根本。血瘀是 COPD 稳定期的主要病理因素,既是 COPD 的致病因素,又是 COPD 的病理性产物,并且贯穿于 COPD 的病程始终。益气补肾活血方是基于以上病机特点以益肺补肾活血化痰为法而确立的方药,在临床上已应用十余年。方中黄芪补肺气而固表,党参补益肺气,二药共为君药,共奏补肺益气之功。五味子上能敛肺止咳,下能滋阴补肾;补骨脂既能温肾阳又能纳肾气;黄精滋阴润肺,补肾益精,具有金水相生之功;熟地黄补肾纳气而平喘;紫苑、款冬花润肺止咳化痰,半夏燥湿化痰,紫苏子降气消痰,止咳平喘,共为臣药。淫羊藿温补肾阳,增强祛痰止咳平喘之功;苏木活血化瘀;山萸肉滋肾阴,三药均为佐药。甘草为使药,既能调和诸药,又能止咳化痰。诸药合用,共奏补肺益肾、活血化痰之功。

本研究结果显示,益气补肾活血方可能通过降低血清中 NE、 α -AT1、TGF- β 1、SP-D 的水平,从

而达到抑制气道炎症,改善气道重塑。6 分钟步行试验研究结果表明,两组治疗后与治疗前比较患者 6 分钟步行距离均明显上升,提示本方能有效提高 COPD 稳定期患者的运动耐力,改善患者的活动受限程度。由于本课题的研究时间较短,样本数量相对较少,如能进一步延长临床观察时间,增加样本数量,将会对本方的临床推广应用提供更为有利的客观依据。

参考文献

- [1] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 163(5): 1256-1276.
- [2] Orsida BE, Ward C, Li X, et al. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease [J]. Am J Res Pir Crit Care Med, 2001, 164(3): 528-538.
- [3] 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 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
- [4] 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诊疗指(2011 版) [J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 80-84.
- [5] ATS Conunittee on Profieieney Standards for Clinieal Pulmonary Function Laboratories ATS statement: guidelines for the six minute walktest [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [6] 洪秀琴. 慢性阻塞性肺病流行病学研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2009, 1(6): 861-863.
- [7] Kuwahara I, Lillehoj EP, Lu W, et al. Neutrophil elastase induces IL-8 gene transcription and protein release through p38/NF- κ B activation via EGFR transactivation in a lung epithelial cell line [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(3): L407-416.
- [8] Prins J, van der Meijden BB, Kraaijenhagen RJ, et al. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective sequencing work up for antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles [J]. Clin Chem, 2008, 54(1): 101-107.
- [9] 崔世超, 于文成, 刘嫋嫋, 等. 气道平滑肌细胞 TGF- β 1 表达与 COPD 气道重塑关系 [J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(1): 57-58.
- [10] 陈建华, 周贤梅. 肺表面活性蛋白 D 在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(5): 513-514.

Clinical Observation on *Yiqi Bushen Huoxue Formula* Combined with Salmeterol/Fluticasone Inhalation Powder in Treating 35 Cases of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LI Zhuying¹, TIAN Chunyan², LIU Jianqiu¹

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang Province, 150040; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of *Yiqi Bushen Huoxue Formula* with salmeterol/fluticasone inhalation powder on stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Seventy patients with stable COPD were randomly divided into treatment group and control group, with 35 in each. Both groups were treated with salmeterol/fluticasone inhalation powder, one suck per time, 50/250 μg for each suck, 2 times a day, while the treatment group were added with *Yiqi Bushen Huoxue Formula*, 1 dose daily. The treatments lasted for 12 weeks. The 6-minute walk test was observed before and after treatments, and the serum levels of neutrophil elastase (NE), α -antitrypsin (α -AT1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and lung surfactant protein D (SP-D) were tested. **Results** After treatments the 6 min walking distance increased in both group, especially in the treatment group ($P < 0.05$). The serum levels of NE, α -AT1, TGF- β 1, and SP-D declined in both groups, especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yiqi Bushen Huoxue Formula* with salmeterol/fluticasone inhalation powder could notably improve the exercise endurance of patients with stable COPD, which is probably related to improving the airway remodeling and inhibiting the airway inflammation.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; *Yiqi Bushen Huoxue Formula*; salmeterol/fluticasone inhalation powder; 6-minute walking test; airway remodeling; airway inflammation

(收稿日期: 2014-06-18; 修回日期: 2014-09-10)

编辑: 侯建春

(上接第 303 页)

Clinical Observation on 89 Cases of Post-Stroke Dysarthria Treated with Acupuncture and Speech Rehabilitation

LI Ji¹, HU Kaming¹, YANG Ling¹, QU Yun², LUO Lun³, LI Dehua¹

(1. Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Province, 610075; 2. West China Hospital of Sichuan University; 3. Chengdu Second People's Hospital)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of acupuncture combined with speech rehabilitation in the treatment of post-stroke dysarthria. **Methods** Totally 270 patients with post-stroke dysarthria were randomly divided into integration group, acupuncture group and speech rehabilitation group, with 90 in each. The speech rehabilitation group was treated with speech rehabilitation training, while the acupuncture group was given blood-letting on acupoints Jinjin and Yuye (EX-HN12), and acupuncture at three tongue acupoints and point DU20 (Baihui). The integration group applied both methods. All groups were treated once daily, 5 times per week for one month. Before and after treatments, as well as at 2-month follow-up, Frenchay Dysarthria Assessment Scale, including 8 major items of 28 sub-items, was scored and the number of items restoring A level (normal function) in the 28 sub-items was calculated. **Results** In the end, 89 patients in the integration group, 86 patients in the acupuncture group, and 85 patients in the speech rehabilitation group finished the treatments. The scores of 28 sub-items after treatment and at follow-up were lower than before treatment within each group ($P < 0.05$). After treatment and during the follow-up, scores of the integration group were lower than that of the acupuncture group and speech rehabilitation group at the same time point ($P < 0.05$), and the number of A level items increased in each group ($P < 0.05$), especially in the integration group ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupuncture combined with speech rehabilitation could significantly improve the language functions of post-stroke dysarthria patients, and the combined therapy was better than acupuncture or speech rehabilitation alone.

Keywords acupuncture; speech rehabilitation training; stroke; dysarthria; Frenchay Dysarthria Assessment Scale

(收稿日期: 2014-09-11; 修回日期: 2014-11-12)

编辑: 叶 晨