

• 临床论著 •

健脾益肺 II 号治疗慢性阻塞性肺疾病
稳定期 178 例临床研究吴 蕾¹ 林 琳^{1*} 许银姬¹ 孙志佳² 高 雪³ 惠 萍⁴
李俊雄⁵ 黄兆祺⁶ 陈 宁⁷ 黄振炎⁸ 柯晓霞¹ 李 硕¹(1. 广东省中医院呼吸科, 广东省广州市大德路 111 号, 510120; 2. 广州中医药大学第一附属医院; 3. 深圳市中医院;
4. 江门市五邑中医院; 5. 广东省中西医结合医院; 6. 佛山市中医院; 7. 广东省第二中医院; 8. 中山市中医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2005CB523502);

广东省科技计划项目(2007B031401005; 2007B031401004)

* 通讯作者: drlinlin620@163.com, (020)81887233 转 34430

[摘要] 目的 评价中药健脾益肺 II 号对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的疗效和安全性。方法 选取 COPD 稳定期患者 263 例, 将病例按 2:1 比例随机分为治疗组 178 例和对照组 85 例, 两组分别予健脾益肺 II 号和安慰剂, 疗程 2 个月, 随访 4 个月。观察治疗前、治疗后及随访后两组患者 6 分钟步行距离、生存质量评分(SGRQ)、肺功能、BODE 指数、中医证候评分变化及不良反应。结果 治疗组患者治疗后和随访后与治疗前比较 6 分钟步行距离明显增加($P<0.01$); 两组患者治疗后、随访后 SGRQ 总分、中医证候评分与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$), 且在治疗后两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 中医证候疗效治疗组优于对照组($P<0.01$); 两组患者肺功能、BODE 指数、安全性指标差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 健脾益肺 II 号治疗 COPD 稳定期患者疗效确切, 可提高患者生存质量, 增加运动耐量, 改善症状, 安全性好。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 健脾益肺 II 号; 五脏相关

Clinical Research on 178 Cases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Stable Stage Treated with Jianpi Yifei II

WU Lei¹, LIN Lin¹, XU Yinji¹, SUN Zhijia², GAO Xue³, HUI Ping⁴, LI Junxiong⁵, HUANG Zhaoqi⁶, CHEN Ning⁷, HUANG Zhenyan⁸, KE Xiaoxia¹, LI Suo¹

(1. Guangdong Provincial TCM Hospital, Guangzhou 510120; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine; 3. Shenzhen Municipal TCM Hospital; 4. Wuyi TCM Hospital of Jiangmen City; 5. Guangdong Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine; 6. Foshan Municipal TCM Hospital; 7. The Second TCM Hospital of Guangdong Province; 8. Zhongshan Municipal TCM Hospital)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Jianpi Yifei II (granules of strengthening the spleen and improving the lung) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the stable stage. **Methods** Totally 263 COPD patients in the stable stage were randomized into treatment group of 178 cases and control group of 85 cases. They were given Jianpi Yifei II and placebo respectively for 2 months and followed up for 4 months. Six-minutes walking distance, score of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), pulmonary functions, BODE index, TCM syndrome score, and adverse reaction were observed. **Results** After treatment and follow-up, six-minutes walking distance of the treatment group was significantly increased ($P<0.01$). The total SGRQ score and TCM syndrome score of both groups were statistically different ($P<0.01$) in the in-group comparison as well as in the between-group comparison ($P<0.05$). The efficacy of TCM syndrome in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.01$). The pulmonary functions, BODE index, and safety of both groups were without statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** Jianpi Yifei II is effective in the treatment of COPD patients in stable stage, improving the quality of life, increasing exercise tolerance, and relieving symptoms, with a safe result.

Key Words chronic obstructive pulmonary disease (COPD); stable stage; Jianpi Yifei II (Strengthen the spleen and improve the lung); correlation among five-zang organs

五脏相关学说是邓铁涛教授根据实践总结出来的中医临床理论, 是对传统中医五行学说的变革。

它在实践中总结脏与脏之间相互影响的模式, 而不仅限于五行生克公式的推导^[1]。本研究在前期文献和

证候调研的基础上,进一步开展五脏相关学说指导下的慢性阻塞性肺疾病(COPD)临床研究,我们在院内制剂“健脾益肺冲剂”基础上优化形成“健脾益肺Ⅱ号”,从临床疗效角度验证该学说的科学性和先进性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

西医诊断标准、分期标准和严重程度分级标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)》^[2]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中医药基本名词》^[4]。

1.2 纳入标准

①符合 COPD 诊断标准,分期属稳定期;②年龄 40~80 岁;③中医辨证为肺脾气虚,可兼夹肾气虚和/或痰瘀内阻;④患者知情同意。

1.3 排除标准

①整体状态较差,预计生存期小于半年;②合并其他脏器较严重的原发性疾病;③不愿接受研究措施或其他原因不能合作者;④精神病患者;⑤临床随访有困难者。

1.4 一般资料

收集 2008 年 4 月至 2010 年 6 月 8 家医院的门诊和住院患者。采用分层随机方法进行分组,以中心(医院)为分层因素,将病例按 2:1 比例分为治疗组和对照组。共纳入 263 例 COPD 患者,其中广东省中医院 97 例,深圳市中医院 36 例,江门市五邑中医院 27 例,佛山市中医院 23 例,广东省中西医结合医院 23 例,广州中医药大学第一附属医院 22 例,广东省第二中医院 20 例,中山市中医院 15 例。脱落病例共计 49 例(18.63%),其中治疗组 29 例、对照组 20 例。治疗组 178 例,其中男 158 例,女 20 例,平均年龄(68.95±8.67)岁,有吸烟史者 152 例,咳嗽中位病程为 10 年,气促中位病程为 5 年;合并慢性肺源性心脏病 22 例、慢性呼吸衰竭 4 例、高血压病 39 例、冠心病 10 例、2 型糖尿病 5 例;COPD 严重程度分级:1 级 7 例,2 级 35 例,3 级 90 例,4 级 46 例。对照组 85 例,其中男 70 例,女 15 例,平均年龄(68.38±8.77)岁,有吸烟史者 68 例,咳嗽中位病程为 10 年,气促中位病程为 5 年;合并慢性肺源性心脏病 12 例、慢性呼吸衰竭 2 例、高血压病 21 例、冠心病 4 例、2 型糖尿病 6 例;COPD 严重程度分级:1 级 5 例,2 级 19 例,3 级 45 例,4 级 16 例。两组患者性别、年龄、病程、吸烟、合并疾病、严重程度

分级方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:服用健脾益肺Ⅱ号[主要成分:党参、白术(2:1),酌加锁阳、桃仁等],免煎颗粒,冲服,每日 1 剂。对照组:服用安慰剂,免煎颗粒,冲服,每日 1 剂。健脾益肺Ⅱ号和安慰剂均由培力(南宁)药业有限公司生产,批号:G080430。两组疗程均为 2 个月,随访 4 个月。由 20 名不参与本研究的测评者进行盲法测试,模拟临床试验操作进行随机分配,分别对健脾益肺Ⅱ号及安慰剂的形状、颜色、气味、味道、口感及包装外观进行辨识,结果提示安慰剂模拟性较好,不易破盲。

合并用药规定:在治疗期间,患者不得服用研究药物之外的包括任何剂型的中药;随访期内如服用中药应详细记录;整个观察期内如患者出现急性加重,则参照文献[2]中相关治疗方案进行,包括使用控制性氧疗、抗菌药物、支气管舒张剂、糖皮质激素、机械通气等措施,并要详细记录患者的发病时间、诱因、发病情况、用药情况和治疗时间。

2.2 观察指标及方法

①6 分钟步行距离;②生存质量评分(SGRQ)^[5];③肺功能:使用支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),1 秒率(FEV₁/FVC%),第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred);④BODE 指数^[6]:是一个预测 COPD 患者病情及预后的新的多维分级系统,包含 4 个变量:体质指数、气流阻塞程度、呼吸困难及运动能力,总分为 10 分,分值越高,情况越差;⑤中医证候评分:参照文献[3]并结合本课题组前期证候调研结果^[7-8]制定;⑥安全性评价指标:血、尿、便常规,肝肾功能,心电图及不良反应;并按照不良事件严重程度分级^[9]观察其安全性。

2.3 中医证候疗效评价标准^[3]

显效:70%≤疗效指数<95%;有效:30%≤疗效指数<70%;无效:疗效指数<30%。疗效指数=(疗前中医证候计分-疗后中医证候计分)/疗前中医证候计分。

2.4 统计学方法

采用 EpiData 3.0 进行数据的编码、数据库结构的编写修改、数据库文件的生成、数据的录入校对与管理。利用其转出功能转化为 SPSS 17.0 数据库

文件并锁定,备份 2 套。正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。偏态分布计量资料以中位数 $[M(Q_R)]$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用卡方检验或确切概率法。等级资料组间比较采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 6 分钟步行距离、SGRQ 总分比较

表 1 示,治疗组患者治疗后和随访后与治疗前比较 6 分钟步行距离明显增加($P < 0.01$);而对照组治疗后和随访后与治疗前 6 分钟步行距离明显减少,且随访后与治疗前有统计学意义($P < 0.05$);两组间治疗后和随访后组间比较有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者治疗后、随访后 SGRQ 总分与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);且在治疗后两组 SGRQ 评分组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 6 分钟步行距离及生存质量评分(SGRQ)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	6 分钟步行距离(m)	SGRQ 总分(分)
治疗组	治疗前	178	319.69±94.90	51.10±20.15
	治疗后	149	355.08±87.86**△△	36.81±18.41**△
	随访后	149	357.06±85.35**△△	35.76±19.77**
对照组	治疗前	85	329.52±103.83	51.49±19.13
	治疗后	67	320.28±93.86	42.48±16.66**
	随访后	65	314.23±92.99*	37.77±17.60**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同时间点比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后中医证候评分及疗效比较

表 2 示,两组患者治疗后、随访后中医证候评分与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);且在治疗后两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	证候评分
治疗组	治疗前	178	32.90±13.12
	治疗后	149	19.15±9.26*△
	随访后	149	17.50±10.66*△△
对照组	治疗前	85	30.78±12.35
	治疗后	67	22.52±8.80*
	随访后	65	24.48±16.99*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同时间点比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

治疗组治疗后 149 例中显效 17 例(11.41%),有效 105 例(70.47%),无效 27 例(18.12%);随访

后 149 例中显效 31 例(20.81%),有效 80 例(53.69%),无效 38 例(25.50%)。对照组治疗后 67 例中显效 1 例(1.49%),有效 31 例(46.27%),无效 35 例(52.24%);随访后 65 例中显效 6 例(9.23%),有效 20 例(30.77%),无效 39 例(60.00%)。治疗后及随访后两组间疗效比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后 BODE 指数比较

表 3 示,两组患者治疗后与治疗前 BODE 指数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);并且治疗组随访后与治疗前亦有统计学意义($P < 0.01$)。两组间治疗后与随访后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 BODE 指数比较 $[M(Q_R)]$

组别	时间	例数	BODE 指数
治疗组	治疗前	178	5.00(4.00)
	治疗后	125	4.00(2.00)**
	随访后	108	4.00(2.75)**
对照组	治疗前	85	4.00(3.00)
	治疗后	57	4.00(3.50)*
	随访后	46	4.00(3.00)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.4 两组患者治疗前后肺功能比较

表 4 示,两组随访后 $FEV_1\%$ pred 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗前、治疗后与随访后 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ pred 组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	$FEV_1(L)$	$FEV_1/FVC(\%)$	$FEV_1\%$ pred
治疗组	治疗前	178	1.01±0.43	47.23±10.80	41.65±17.69
	治疗后	125	1.03±0.39	47.47±11.85	43.04±15.97
	随访后	108	1.01±0.39	48.90±12.11	44.66±17.93*
对照组	治疗前	85	1.06±0.46	47.54±12.07	44.86±17.19
	治疗后	57	1.10±0.46	46.99±13.54	45.73±18.10
	随访后	46	1.11±0.47*	48.08±14.10	47.78±20.62*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

3.5 两组患者安全性评价

治疗组 178 例中,出现不良反应 5 例(2.8%);对照组 85 例中出现不良反应 3 例(3.5%),两组患者不良反应发生率均较低,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良事件严重程度分级均为轻度,提示安全性较好。

4 讨论

邓铁涛教授提出的五脏相关学说认为,在脏与

脏相互作用时,何者处于主动地位,既与各脏的功能特点有关,也与作用的渠道有关,不是固定的,也就是与气、血、津、精等精微物质的特点及其与五脏的联系有关^[1]。我们在前期的文献调研^[10]中也证实了 COPD 脏腑病机传变的模式包括肺脾、肺肾、肺心、肺脑、肝肺、脾肾、心肝、肾心之间的双向或单向传变,这种传变模式大部分可用传统五行学说来解释,但还有一部分必须结合疾病发展过程中的脏腑功能状态和作用渠道来解释。COPD 的病机特点为本虚标实,本虚包括肺脾肾虚,标实为痰瘀,我们认为脾虚是 COPD 病机的核心。此外,COPD 的瘀证也是病机特点之一,瘀的产生,乃由痰郁日久,气机不畅而致瘀。故健脾可培土生金、补益肺气;以后天养先天、补益肾气;杜绝生痰之源、痰祛气行则瘀血自化,因此健脾应作为治疗 COPD 的核心。健脾益肺Ⅱ号以健脾益气为治疗重心,用药如党参、白术等,同时酌加药味以兼顾肺肾和痰瘀,诸药合用,共奏健脾益气,化痰活血,固肾平喘之功。

目前 COPD 的疗效评价包括肺通气功能指标、呼吸困难评价、运动能力评价、生活质量评价、影像学检查和综合评估^[11]。长期以来 FEV₁ 因其重复性好而得以广泛应用,但有学者^[12]认为 FEV₁ 不能完全反映 COPD 患者的全部临床状况。采用 BODE 指数 4 种因素综合判断和预测患者的病情和病死率,与 COPD 患者预后相关性更强。此外,随着医学模式的发展,综合评价患者主观感受、生存质量的指标也得到越来越多的应用,并被认为是与患者最直接相关、患者最关心的结局指标^[13]。结合本研究特点和 COPD 疗效评价指标现状,我们选择了肺功能、SGRQ 评分、6 分钟步行距离、BODE 指数、中医证候疗效等不同层次对健脾益肺Ⅱ号的疗效进行综合评价。结果显示,健脾益肺Ⅱ号可降低治疗后 SGRQ 总分、增加 6 分钟步行距离、通过改善症状而提高中医证候疗效,提示健脾益肺Ⅱ号治疗 COPD 稳定期患者有一定优势。但随访结束时两组的 SGRQ 总分差异无统计学意义,考虑 COPD 病程较长,而患者服药 2 个月后,随访需 4 个月,可能致药效难以维持,若进一步延长疗程可能会有阳性结果。此外,两组患者的肺功能、BODE 指数比较,差异均无统计学意义,其一,可能与疗程不足有关。本研究疗程 2 个月,相对 COPD 这种长期反复发作的慢性病来说,疗程相对偏短。其二,可能是受缺失值影响,因部分患者拒

绝行肺功能检测而产生缺失值,可能会影响整体疗效的判断。总之,以五脏相关学说为指导思想的健脾益肺Ⅱ号治疗 COPD 稳定期患者,其疗效肯定,可提高患者生存质量,增加运动耐量,改善临床症状,且不良反应发生率低、安全性好,今后研究可进一步延长治疗时间,扩大样本量,以充分体现中医药治疗的优势。

参考文献

- [1]邓铁涛,郑洪. 中医五脏相关学说研究——从五行到五脏相关[M]. 广州:广东科技出版社,2008:1—9.
- [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(1):8—17.
- [3]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54—58.
- [4]全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词审定委员会审定. 中医药基本名词[M]. 北京:科学出版社,2005:58—131.
- [5]Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire [J]. Respir Med, 1991, 85 (Suppl B):25—31.
- [6]Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(10):1005—1012.
- [7]吴蕾,林琳,许银姬,等. 慢性阻塞性肺疾病证候规律中的五脏关系探讨[J]. 新中医,2010,42(6):84—85.
- [8]吴蕾,林琳,许银姬,等. 岭南地区慢性阻塞性肺疾病稳定期证候调查研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(6):1515—1516.
- [9]赖世隆. 中药临床试验[M]. 广州:广东人民出版社,2001:90.
- [10]林琳,吴蕾,许银姬. 慢性阻塞性肺疾病五脏相关理论之病机传变模式探讨[J]. 江苏中医药,2008,40(8):67—69.
- [11]蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病的诊断和临床评估[J]. 实用老年医学,2008,22(3):164—167.
- [12]Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. Eur Respir J, 2004, 23(6):932—946.
- [13]郭新峰,赖世隆,梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用[J]. 广州中医药大学学报,2002,19(4):251—255.

(收稿日期:2010-11-17;修回日期:2011-02-23)

[编辑:邓媛]