

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.18.012

清金化浊方协同治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者住院期间血栓事件影响的回顾性队列研究

马纪长, 黄丽娜, 冯文烨, 高峰[✉]

中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路6号, 100102

[摘要] 目的 分析清金化浊方协同治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)痰热瘀肺证住院患者发生血栓事件的影响及其可能的机制。方法 采用回顾性队列研究, 纳入AECOPD痰热瘀肺证住院患者305例, 根据是否应用清金化浊方(要求疗程 ≥ 7 天)分为暴露组(193例)和非暴露组(112例), 并经1:1倾向性评分匹配(PSM)得到109对病例, 比较匹配后两组患者住院期间血栓事件发生情况, 治疗(10 $\pm$ 3)天后主要症状或体征(包括咳嗽、咯痰、喘息、紫绀)缓解情况, 治疗前及治疗(10 $\pm$ 3)天后首次辅助检查[包括D-二聚体、中性粒细胞百分比(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)]的差异。结果 匹配后, 暴露组患者住院期间血栓事件发生率(5例, 4.59%)较非暴露组(15例, 13.76%)降低($P < 0.05$), 暴露因素(应用清金化浊方 ≥ 7 天)是AECOPD痰热瘀肺证住院患者发生血栓事件的保护因素[相对危险度(RR)=0.333, 95%CI(0.126, 0.885)]; 暴露组患者治疗后咳嗽缓解91.74%(100/109)、咯痰缓解94.50%(103/109)、喘息缓解93.58%(102/109)、紫绀缓解88.99%(97/109)均高于非暴露组的82.57%(90/109)、86.24%(94/109)、81.65%(89/109)、78.90%(86/109), 暴露组缓解率均优于非暴露组($P < 0.05$); 两组患者治疗后D-二聚体、NEUT%、CRP、PaCO₂水平均较治疗前降低(均 $P < 0.05$), PaO₂水平均明显升高($P < 0.05$); 两组患者各指标治疗前后差值比较, 暴露组D-二聚体、NEUT%、PaO₂水平改善均优于非暴露组($P < 0.05$), 而CRP、PaCO₂水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 清金化浊方协同治疗能有效降低AECOPD痰热瘀肺证住院患者的血栓事件发生, 并可缓解患者咳嗽、咯痰、喘息、紫绀的临床症状或体征, 改善肺功能, 其机制可能与改善血液高凝、炎症状态有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 痰热瘀肺证; 清金化浊方; 血栓事件; 回顾性队列研究

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)多因感染诱发, 是导致慢性阻塞性肺疾病患者住院和死亡的重要因素。当急性加重发生时, 炎症反应加剧不仅表现为气道黏液高分泌^[1], 还因缺氧及大量炎症介质释放加重血管内皮损伤, 再加上卧床时间延长等原因, 患者血液常呈高凝状态^[2], 增加血栓

事件发生的风险进而影响预后。中医学认为, AECOPD的主要证候要素为“痰、热、血瘀”^[3]。清金化浊方是中国中医科学院望京医院呼吸科多年来用于治疗AECOPD的经验方, 以清热化痰行瘀为治则, 既往研究显示该方可抑制气道炎症及黏液高分泌^[4]。本研究以痰瘀相关理论为指导, 通过回顾性队列研究方法分析清金化浊方对AECOPD痰热瘀肺证住院患者高凝状态及血栓事件发生的影响, 为该方的临床应用提供循证依据。本研究经中国中医科学院望京医院伦理委员会审批通过(批件号:

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程资助项目(CI2021A01102)

✉ 通讯作者: wjyhxk@163.com

WJEC-KT-2022-030-P001)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

AECOPD 诊断参照《慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2014 年修订版)》^[5] 中诊断标准: 慢性阻塞性肺疾病患者呼吸系统症状急性加重, 超出日常范围, 需改变其药物治疗, 以“呼吸困难加重、咳嗽加剧、痰量增多和/或痰液呈脓性等”为典型临床表现。

中医证候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发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准 (2011 版)》^[6] 拟定, 痰热瘀肺证辨证标准: 1) 咳嗽或喘息气急; 2) 痰多, 色黄或白, 黏稠难咯; 3) 大便干结; 4) 发热或口渴喜冷饮; 5) 舌质红, 舌苔黄或黄腻, 脉数或滑数; 6) 兼有面色紫暗、口唇青紫、舌质紫暗、舌有瘀斑等血瘀表现之一。具备 1) 2) 6) 三项, 加 3) 4) 5) 中的两项可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合 AECOPD 诊断标准; 2) 病历系统记录辨证属痰热瘀肺证; 3) 性别不限, 年龄 ≥ 40 岁; 4) 若使用清金化浊方口服, 疗程 ≥ 7 天者。

1.3 排除标准

1) 入院前 3 个月内有创伤、手术史; 2) 入院前已明确诊断血栓性疾病者; 3) 预防性使用抗凝类西药或活血化瘀类中药制剂者; 4) 合并严重肝、肾功能不全, 严重感染, 血液系统疾病及恶性肿瘤者; 5) 病历资料严重缺失 (缺失量 $\geq 20\%$) 者。

1.4 研究对象

采用回顾性队列研究方法, 通过中国中医科学院望京医院住院病历系统回顾性收集呼吸科于 2016 年 1 月 4 日至 2021 年 1 月 27 日收治的 AECOPD 痰热瘀肺证住院患者 305 例, 根据是否应用清金化浊方分为暴露组 (193 例) 和非暴露组 (112 例)。

2 方法

2.1 样本量估算

根据文献^[7-8], 设暴露组血栓事件发生率为 5.71%, 非暴露组为 19.61%, 暴露组与非暴露组按 1:1 的比例纳入病例数, 采用 PASS 15.0 计算样本量, 取双侧检验, 显著性水平 α 为 0.05, 检验效能 $(1-\beta)$ 为 0.80, 则估算最小样本量为每组 89 例, 共 178 例。

2.2 治疗方法

非暴露组: 参照《慢性阻塞性肺疾病急性加重

(AECOPD) 诊治中国专家共识 (2014 年修订版)》^[5]

的治疗方案, 根据患者病情予西医常规治疗, 包括控制性氧疗、支气管舒张剂、糖皮质激素、抗生素类药物、机械通气等, 以及治疗患者基础疾病的相关药物。

暴露组: 在西医常规治疗的基础上加用清金化浊方 (组成: 桑白皮 12 g, 生石膏 15 g, 紫苏子 10 g, 莱菔子 10 g, 郁金 10 g, 川芎 10 g, 炙麻黄 6 g) 加减。所有患者均由高年资主治医师及以上职称医师根据症状情况, 在主方的基础上合理加减, 如纳呆食少可加鸡内金, 便秘可加瓜蒌, 睡眠不佳可加茯神等, 具体药味不限。由中国中医科学院望京医院中药房统一提供, 水煎煮 200 ml, 每日 1 剂, 分早晚 2 次餐后温服, 疗程 ≥ 7 天。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 基线资料 年龄、性别、体重指数 (BMI)、慢性阻塞性肺疾病病程、肺功能分级^[9]、吸烟史、合并基础疾病、应用中医非药物治疗情况。

2.3.2 主要结局指标 以患者住院期间血栓事件^[10] 发生情况为主要结局指标。血栓事件定义为经 CT、MRI、B 超或冠状动脉造影等检查明确诊断的动脉或静脉血栓, 动脉血栓如脑梗死、心肌梗死等; 静脉血栓如肺栓塞、下肢静脉血栓等。血栓事件发生率 (%) = 发生血栓事件例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.3 次要结局指标 1) 患者主要症状或体征缓解率: 参照《中医病证诊断疗效标准》^[11] 及《临床疾病诊断依据治疗好转标准》^[12] 并结合临床对患者治疗 (10 $\pm$ 3) 天 (注: 观察截至第 13 天, 治疗不足 13 天的以实际出院日期为准, 治疗超过 13 天的以第 13 天结果为准) 咳嗽、咯痰、喘息、紫绀缓解情况进行判断。完全缓解: 临床症状或体征完全消失或基本恢复到日常生活状态; 部分缓解: 临床症状或体征较治疗前大部分缓解; 无效: 临床症状或体征治疗前后无明显变化或加重。缓解率 (%) = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2) 治疗前及治疗 (10 $\pm$ 3) 天后首次辅助检查结果, 包括 D-二聚体; 炎症指标: 中性粒细胞百分比 (NEUT%)、C 反应蛋白 (CRP); 血气分析: 动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)。

2.4 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。本研究的部分变量含有缺失值 (BMI 的缺失值占 3.29%; 血气分析的缺失值占 5.57%, 炎症指标的缺失值占 2.62%, D-二聚体的缺失值占 10.49%),

缺失值采用多重差补^[13]的方法进行处理。采用倾向性评分匹配(PSM),将两组患者按照1:1进行匹配,以患者基线资料为协变量建立 Logistic 回归模型,卡钳值取 0.02。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用两配对样本的 *t* 检验,组间比较采用两独立样本的 *t* 检验;非正态分布用中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,同组治疗前后比较采用两配对样本的 Wilcoxon 符号秩和检验,组间比较采用两独立样本的 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用例数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者倾向性评分匹配前后基线资料比较

为均衡混杂因素以减少偏倚,采用 PSM 方法

将两组患者进行 1:1 匹配,以性别、年龄、BMI、慢性阻塞性肺疾病病程、肺功能分级、吸烟史、合并基础疾病(高血压病、冠心病、糖尿病、高脂血症)、应用中医非药物疗法(针灸、穴位贴敷、耳穴压丸)情况为协变量建立 Logistic 回归模型,共获得 109 对匹配病例,暴露组和非暴露组各 109 例,共 218 例,符合估算样本量要求。表 1 示,匹配后两组患者基线资料差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

3.2 匹配后两组患者血栓事件发生情况比较

住院期间暴露组发生血栓事件者 5 例(4.59%),包括脑梗死 1 例、小腿肌间静脉血栓 4 例;非暴露组发生血栓事件者 15 例(13.76%),包括脑梗死 4 例、心肌梗死 1 例、股腘静脉血栓 3 例、小腿肌间静脉血栓 7 例。暴露组较非暴露组血栓事件发生率降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。相对危险

表 1 两组慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者倾向性评分匹配前后基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data before and after propensity score matching in two groups of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome

项目	匹配前		统计值	<i>P</i> 值	匹配后		统计值	<i>P</i> 值
	暴露组(193例)	非暴露组(112例)			暴露组(109例)	非暴露组(109例)		
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	72.62±9.29	73.18±10.26	<i>t</i> =-0.485	0.628	72.20±9.54	73.42±10.25	<i>t</i> =-0.910	0.364
BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	24.27±4.29	24.01±3.75	<i>t</i> =0.524	0.601	24.02±4.14	23.98±3.79	<i>t</i> =0.066	0.947
慢性阻塞性肺疾病病程/年, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	6.00(3.00, 10.00)	6.00(3.00, 10.00)	<i>Z</i> =-0.141	0.888	7.00(3.00, 10.00)	6.00(3.00, 10.00)	<i>Z</i> =-0.502	0.616
性别/例(%)			$\chi^2<0.001$	0.989			$\chi^2=0.209$	0.647
男性	138(71.50)	80(71.43)			81(74.31)	78(71.56)		
女性	55(28.50)	32(28.57)			28(25.69)	31(28.44)		
肺功能分级/例(%)			<i>Z</i> =-0.588	0.556			<i>Z</i> =-0.457	0.648
1级	5(2.59)	1(0.89)			4(3.67)	1(0.92)		
2级	54(27.98)	35(31.25)			28(25.69)	33(30.27)		
3级	100(51.81)	61(54.47)			58(53.21)	60(55.05)		
4级	34(17.62)	15(13.39)			19(17.43)	15(13.76)		
吸烟史/例(%)			$\chi^2=4.334$	0.037			$\chi^2=0.026$	0.873
是	162(83.94)	83(74.11)			84(77.06)	83(76.15)		
否	31(16.06)	29(25.89)			25(22.94)	26(23.85)		
合并基础疾病/例(%)								
高血压病	135(69.95)	75(66.96)	$\chi^2=0.294$	0.588	73(66.97)	74(67.89)	$\chi^2=0.021$	0.885
冠心病	62(32.12)	29(25.89)	$\chi^2=1.315$	0.252	24(22.02)	29(26.61)	$\chi^2=0.623$	0.430
糖尿病	47(24.35)	29(25.89)	$\chi^2=0.090$	0.764	25(22.94)	28(25.69)	$\chi^2=0.224$	0.636
高脂血症	70(36.27)	48(42.86)	$\chi^2=1.297$	0.255	43(39.45)	47(43.12)	$\chi^2=0.303$	0.582
中医非药物疗法/例(%)								
针灸	10(5.18)	2(1.79)	—	0.222	3(2.75)	2(1.83)	—	1.000
穴位贴敷	28(14.51)	15(13.39)	$\chi^2=0.073$	0.787	13(11.93)	14(12.84)	$\chi^2=0.042$	0.837
耳穴压丸	13(6.74)	1(0.89)	$\chi^2=5.525$	0.019	1(0.92)	1(0.92)	—	1.000

注: BMI, 体重指数。—, 采用 Fisher 精确检验, 未获得 χ^2 值。

度(RR)^[14]=0.333, 其95% CI 为(0.126, 0.885), 提示暴露因素(应用清金化浊方 ≥ 7 天)是AECOPD痰热瘀肺证住院患者发生血栓事件的保护因素。

3.3 匹配后两组患者治疗后主要症状或体征缓解率比较

表2示, 暴露组患者治疗后咳嗽、咯痰、喘息、紫绀的缓解率均高于非暴露组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 匹配后两组慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者主要症状或体征缓解率比较

Table 2 Comparison of remission rates of main symptoms or signs after matching in two groups of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome [例(%)]

组别	例数	咳嗽	咯痰	喘息	紫绀
暴露组	109	100(91.74)	103(94.50)	102(93.58)	97(88.99)
非暴露组	109	90(82.57)	94(86.24)	89(81.65)	86(78.90)

3.4 匹配后两组患者治疗前后炎症指标比较

表3示, 治疗前两组患者的炎症指标比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的NEUT%、CRP水平均较本组治疗前明显降低($P<$

表3 匹配后两组慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者治疗前后炎症指标比较

Table 3 Comparison of inflammatory indicators before and after treatment in two groups of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome

组别	时间	例数	NEUT%, $\bar{x}\pm s$	CRP/mg·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$
暴露组	治疗前	109	72.44±9.93	13.19(2.99, 52.87)
	治疗后	109	61.65±9.11 ^{a)}	3.18(1.31, 8.02) ^{a)}
	治疗前后差值	109	10.79±8.20 ^{b)}	7.17(0.30, 38.23)
非暴露组	治疗前	109	71.57±11.09	13.40(1.94, 48.94)
	治疗后	109	64.01±10.50 ^{a)}	3.11(1.29, 8.73) ^{a)}
	治疗前后差值	109	7.56±10.42	8.05(0.19, 37.76)

注: NEUT%, 中性粒细胞百分比; CRP, C反应蛋白。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与非暴露组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

0.05); 两组治疗前后差值比较, 暴露组NEUT%的降低情况优于非暴露组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 匹配后两组患者治疗前后血气分析结果比较

表4示, 治疗前两组患者的血气分析结果比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的 PaO_2 水平均较治疗前明显升高($P<0.05$), $PaCO_2$ 水平均明显降低($P<0.05$); 两组治疗前后差值比较, 暴露组 PaO_2 的升高情况优于非暴露组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而 $PaCO_2$ 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 匹配后两组慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者治疗前后血气分析结果比较

Table 4 Comparison of blood gas analysis results before and after treatment in two groups of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome (mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	PaO_2	$PaCO_2$
暴露组	治疗前	109	69.15±11.21	47.07±6.63
	治疗后	109	81.06±8.57 ^{a)}	44.98±6.91 ^{a)}
	治疗前后差值	109	-11.91±11.25 ^{b)}	2.09±5.25
非暴露组	治疗前	109	70.74±10.72	47.92±5.15
	治疗后	109	78.60±8.31 ^{a)}	45.00±7.58 ^{a)}
	治疗前后差值	109	-7.86±9.67	2.92±5.89

注: PaO_2 , 动脉血氧分压; $PaCO_2$, 动脉血二氧化碳分压。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与非暴露组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

3.6 匹配后两组患者治疗前后D-二聚体水平比较

表5示, 治疗前两组患者的D-二聚体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的D-二聚体水平均较治疗前明显降低($P<0.05$); 两组治疗前后差值比较, 暴露组较非暴露组降低更显著, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

慢性阻塞性肺疾病属中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”等病范畴, 其病位首先在肺, 继则影响脾、肾, 后期可累及于心, 病性属本虚标实, 本虚以肺

表5 匹配后两组慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热瘀肺证患者治疗前后D-二聚体水平比较

Table 5 Comparison of D-dimer levels before and after treatment in two groups of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome [$mg\cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前后差值
暴露组	109	0.64 (0.57, 0.87)	0.32 (0.20, 0.47) ^{a)}	0.33 (0.30, 0.50) ^{b)}
非暴露组	109	0.65 (0.56, 0.82)	0.38 (0.25, 0.62) ^{a)}	0.30 (0.20, 0.38)

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与非暴露组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

脾肾虚为主,标实以痰浊、瘀血为主,本病病程缠绵,易感受外邪而诱发急性加重,变生他证。中医学认为 AECOPD 的病性以标实为主,痰是其主要的致病因素和病理产物^[15],而瘀的形成与痰关系密切,痰浊郁而化热、痰热可伤津阻络,致血行不畅,停而为瘀,因此痰热瘀结是 AECOPD 血液高凝的重要病机特点,使患者易于发生血栓事件而影响预后;反之瘀血既成亦可加重气滞,影响津液输布,致津聚为痰,正如《血证论》所云:“内有瘀血,则阻碍气道,不得升降,……水壅即为痰饮,痰饮为瘀血所阻”^[16]。可见,痰、热、血瘀相互影响,互为因果,相互转化,共同推进疾病进展,与《丹溪心法·咳嗽》中“肺胀而嗽,或左或右不得眠,此痰挟瘀血碍气而病”^[17]的认识一致。因此对于 AECOPD 合并高凝状态的患者,临床治疗中不能单纯化痰,仅治其一,难以收效,其治疗当重视痰瘀同治,从清热化痰祛瘀立法,以达“血活则痰化、痰化则瘀消”之效,从而减少血栓事件的发生。

清金化浊方以清热化痰行瘀为治则,方中生石膏清泄肺热、生津止渴,桑白皮性寒,既能泻肺中水气而平喘咳,又能清泻肺火,二者共为君药;与紫苏子、莱菔子共为臣药,降气化痰、止咳平喘;郁金、川芎行气活血化痰;炙麻黄味辛性温,取其“火郁发之”之义,宣肺以透里热外达,兼散表邪,清宣相辅可助君药调理肺的宣发功能而平喘,升降同用可防诸药降肺太过,寒温相制可使清解肺热而不凉遏,宣肺平喘而不助热,共成辛凉宣泄之功,以上共为佐药。诸药配合,共奏清热平喘、化痰行瘀之功。前期研究显示,清金化浊方还对凝血相关通路具有一定的调控作用,提示该方可能通过调节纤溶系统功能、或通过抑制炎症反应减轻血管内皮损伤发挥抗凝作用^[18]。

本研究结果显示,暴露组患者住院期间血栓事件的发生情况较非暴露组降低,应用清金化浊方 ≥ 7 天是 AECOPD 痰热瘀肺证住院患者发生血栓事件的保护因素;暴露组患者治疗后咳嗽、咯痰、喘息、紫绀的缓解率均高于非暴露组;且暴露组患者 D-二聚体、NEUT%、PaO₂ 水平的改善情况均优于非暴露组。以上结果提示,清金化浊方协同西医常规治疗,能有效降低 AECOPD 痰热瘀肺证住院患者的血栓事件发生情况,并可缓解患者咳嗽、咯痰、喘息、紫绀的临床症状或体征,改善低氧、血液高凝及炎症状态。

本研究属于单中心回顾性队列研究,尚存在一

定的局限性:1)疗效观察指标的选择范围有限,且存在一定的数据缺失;2)虽然使用倾向性评分匹配对两组患者临床基线资料的混杂因素进行了调整,但不除外有其他未考虑到的混杂因素可能对研究结果产生影响;3)所能获得的样本量有限,代表性相对不足;4)重点针对清金化浊方的主方进行了研究,未限制方药加减情况,且疗程不是完全统一,可能对研究结果产生一定影响。因此,在今后需进一步开展大样本的随机对照试验,以对该方的临床疗效进行深入研究。

参考文献

- [1] CALZETTA L, RITONDO BL, ZAPPA MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(164): 210196.
- [2] HUSEBQ GR, GABAZZA EC, D'ALESSANDRO GABAZZA C, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD[J]. Respiriology, 2021, 26(4): 342-351.
- [3] 王至婉, 李建生, 王明航, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证候分布规律的文献研究[J]. 中医杂志, 2008, 49(8): 727-730.
- [4] 王彬, 吴蔚, 高峰, 等. 清金化浊方联合西医常规疗法治疗感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重疗效及抑制气道黏液高分泌机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 124-129.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [6] 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证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [7] 舒攀, 张莉, 侯云秋, 等. 逐瘀通脉消栓方预防慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者下肢深静脉血栓临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(9): 1204-1207.
- [8] 岳晓艳, 李凤杰, 蒋志锋, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重合并下肢深静脉血栓的临床特征及危险因素[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(1): 153-157.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [10] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.
- [11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南

- 京:南京大学出版社,1994:7-8.
- [12]孙传兴. 临床疾病诊断依据治疗好转标准[M]. 2版. 北京:人民军医出版社,1998:42.
- [13]张敏,许雪仪,傅立哲,等. 中药汤剂口服治疗对慢性肾脏病3-5期非透析患者终点事件的影响:一项回顾性队列研究[J]. 中医杂志,2022,63(20):1936-1945.
- [14]邢建民,费宇彤,陈薇,等. 观察性研究在中医临床研究中的应用(1):队列研究方法与设计[J]. 中医杂志,2008,49(6):502-503.
- [15]李建生,王至婉,余学庆,等. 基于慢性阻塞性肺病(COPD)急性加重期文献的多元统计方法在证候研究的应用探讨[J]. 河南中医学院学报,2007,22(6):8-10.
- [16]唐宗海. 血证论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:122.
- [17]朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京:中国书店,1986:84.
- [18]黄丽娜,吴蔚,高峰. 基于网络药理学探讨清金化浊方治疗慢阻肺的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(3):968-977.

Effect of Synergistic Treatment with *Qingjin Huazhuo Formula* (清金化浊方) on Thrombotic Events in Hospitalized Patients of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Phlegm Heat Stasis Obstructing in the Lung Syndrome: A Retrospective Cohort Study

MA Jizhang, HUANG Lina, FENG Wenye, GAO Feng

Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102

ABSTRACT **Objective** To analyze the effect and possible mechanism of the synergistic treatment with *Qingjin Huazhuo Formula* (清金化浊方, QHF) on the occurrence of thrombotic events in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome. **Methods** In a retrospective cohort study, 305 AECOPD inpatients with the syndrome of phlegm heat stasis obstructing in the lung were included. According to whether using QHF (the course of treatment ≥ 7 days), they were divided into the exposure group (193 cases) and the non-exposure group (112 cases). Totally, 109 pairs of cases were obtained by 1 : 1 propensity score matching (PSM). After matching, the occurrence of thrombotic events during hospitalization, the remission of main symptoms or signs (including cough, expectoration, wheezing, cyanosis) after 10 days (± 3 days) of treatment, and the difference of the indicators including D-dimer, percentage of neutrophils (NEUT%), C-reactive protein (CRP), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), and arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) before treatment and after 10 days (± 3 days) of treatment during the first auxiliary examination. **Results** After matching, the incidence of thrombotic events during hospitalization in the exposure group (5 cases, 4.59%) were lower than that of the non-exposure group (15 cases, 13.76%, $P < 0.05$). The exposure factor that taking QHF for 7 days or above was a protective factor for thrombotic events in AECOPD hospitalized patients with phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome (RR = 0.333, 95% CI 0.126 to 0.885). The remission rates of cough (100/109, 91.74%), expectoration (103/109, 94.50%), wheezing (102/109, 93.58%), and cyanosis (97/109, 88.99%) in the exposure group were significantly higher than those in the non-exposure group (90/109, 82.57%; 94/109, 86.24%; 89/109, 81.65%; 86/109, 78.90%) after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of D-dimer, NEUT%, CRP and PaCO_2 in both groups significantly decreased (all $P < 0.05$), and the level of PaO_2 significantly increased ($P < 0.05$). The difference of the levels of D-dimer, NEUT% and PaO_2 in the exposure group before and after treatment were larger than those in the non-exposure group ($P < 0.05$), while the pre-post difference of CRP and PaCO_2 were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment with QHF can effectively reduce the occurrence of thrombotic events, alleviate the clinical symptoms or signs such as cough, expectoration, wheezing, and cyanosis, and can improve lung function in hospitalized patients with AECOPD and phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome. Its mechanism may be related to improving blood coagulation and inflammatory status.

Keywords acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; phlegm heat stasis obstructing in the lung syndrome; *Qingjin Huazhuo Formula* (清金化浊方); thrombotic events; retrospective cohort study

(收稿日期: 2023-03-19; 修回日期: 2023-07-15)

[编辑: 叶晨]