

益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺性脑病临床研究

俞宁宁, 葛金林

温州市中西医结合医院呼吸内科, 浙江 温州 325000

【摘要】目的: 观察益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺性脑病的临床疗效。**方法:** 将 78 例 COPD 合并肺性脑病患者按随机数字表法随机分为对照组与观察组各 39 例, 对照组给予常规抗感染及纳洛酮治疗, 观察组在对照组基础上联合益气活血化痰通络方治疗。比较 2 组治疗前后动脉血气指标及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 并比较 2 组临床疗效。**结果:** 治疗前, 2 组动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 及动脉血 pH 值比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 3 d 后, 2 组动脉 PaO₂、动脉血 pH 值均上升 ($P<0.05$), PaCO₂ 均下降 ($P<0.05$), 且观察组动脉 PaO₂、动脉血 pH 值高于对照组 ($P<0.05$), PaCO₂ 低于对照组 ($P<0.05$)。治疗前, 2 组血清 TNF- α 、hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 2 组血清 TNF- α 、hs-CRP 水平均降低 ($P<0.05$), 且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组治疗总有效率 89.74%, 高于对照组 71.79% ($P<0.05$)。**结论:** 益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗 COPD 合并肺性脑病, 可有效改善患者肺通气功能, 抑制炎症反应, 提高临床疗效。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺性脑病; 益气活血化痰通络方; 纳洛酮; 炎症因子

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 09-0077-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.014

Clinical Study on Yiqi Huoxue Huatan Tongluo Prescription Combined with Naloxone for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Encephalopathy

YU Ningning, GE Jinlin

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Yiqi Huoxue Huatan Tongluo Prescription combined with Naloxone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary encephalopathy. **Methods:** A total of 78 cases of patients with COPD complicated with pulmonary encephalopathy were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 39 cases in each group. The control group was treated with routine anti-infection and Naloxone, and the observation group was additionally treated with Yiqi Huoxue Huatan Tongluo Prescription based on the treatment of the control group. The arterial blood gas indexes, and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in serum were compared before and after treatment between the two groups, and the clinical effects were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and arterial blood pH values between the two groups ($P>0.05$). After 3 days of treatment, the

【收稿日期】 2021-08-14

【修回日期】 2023-02-26

【作者简介】 俞宁宁 (1988-), 女, 主治中医师, E-mail: emylangly@163.com。

arterial PaO_2 and arterial blood pH values in the two groups were increased ($P < 0.05$), and PaCO_2 was decreased ($P < 0.05$); the arterial PaO_2 and pH value in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and PaCO_2 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of $\text{TNF-}\alpha$ and hs-CRP in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of $\text{TNF-}\alpha$ and hs-CRP in serum in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate was 89.74% in the observation group, higher than that of 71.79% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Huoxue Huatan Tongluo Prescription combined with Naloxone for COPD complicated with pulmonary encephalopathy can effectively improve pulmonary ventilation function of patients, inhibit inflammatory responses and enhance clinical effects.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary encephalopathy; Yiqi Huoxue Huatan Tongluo Prescription; Naloxone; Inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以不完全可逆性的气流受限为主要特征,患者常常有咳嗽咳痰、气促等症状,可因感染等因素导致急性加重发作,严重时发展为呼吸衰竭和肺性脑病而使患者的生命受到威胁^[1]。肺性脑病是由于机体低氧和高碳酸血症时所引起的一种以中枢神经系统功能障碍为表现的临床综合征,一旦发生肺性脑病则治疗较为困难,患者的病死率高^[2]。纳洛酮是临床上常用的一种特异性阿片类受体拮抗剂,可以通过结合内啡肽来阻断解除呼吸中枢受到的抑制,进而减轻和解除机体的缺氧和二氧化碳(CO_2)潴留情况,在 COPD 合并肺性脑病的治疗中应用愈加广泛^[3]。近年来,中医药在 COPD 及其各种并发症的治疗中取得了较大的进展^[4]。本研究观察益气活血化痰通络方联合纳洛酮在 COPD 合并肺性脑病治疗中的应用价值,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[5]中 COPD 的诊断标准。存在咳嗽、咳痰、喘息气短、胸闷、呼吸困难等症状与体征;进行肺功能测定后,确定发生不可逆气流受限;第1秒用力呼气容积/用力肺活量百分比(FEV_1/FVC) $< 70\%$ 。符合《呼吸病学》^[6]中肺性脑病的诊断标准。COPD 导致体内氧含量不足和 CO_2 滞留,患者出现计算能力减退、记忆力减退、精神错乱、躁动、嗜睡、昏迷等神经系统症状。

1.2 辨证标准 符合《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》^[7]中肺肾气虚证的辨证标准。症见:喘息气短,动则更甚,易感冒,乏力,自汗,恶风,腰膝酸软,耳鸣,面目虚浮,小便频数,夜尿多,咳而遗溺;舌淡、苔白;脉沉细或细弱。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;患者或家属同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并间质性肺炎、肺癌、支气管扩张、支气管哮喘等其他肺部疾病者;合并免疫缺陷性疾病、血液系统疾病、肝肾功能衰竭者;合并精神障碍、脑血管意外、肝性脑病等疾病引起的认知功能障碍者。

1.5 一般资料 选择 2018 年 1 月—2021 年 1 月温州市中西医结合医院呼吸内科收治的 78 例 COPD 合并肺性脑病患者为研究对象,按随机数字表法随机分为观察组与对照组各 39 例。观察组男 23 例,女 16 例;平均年龄(68.93 ± 14.21)岁;COPD 平均病程(14.21 ± 3.23)年。对照组男 26 例,女 13 例;平均年龄(69.15 ± 13.27)岁;COPD 平均病程(13.91 ± 3.35)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2 组患者均给予吸氧、抗生素抗感染、支气管扩张、维持水电解质平衡及营养支持等常规治疗,必要时气管插管机械通气治疗。

2.1 对照组 取 4 mg 盐酸纳洛酮注射液(北京四环制药有限公司, 国药准字 H20055758, 规格 2 mg: 2 mL)加入到 30 mL 0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司, 国药准字 H20043271, 规格: 10 mL/支)中, 静脉微泵注射, 每天 1 次。

2.2 观察组 在对照组基础上联合益气活血化痰通络方治疗。处方: 黄芪、丹参各 20 g, 紫石英 15 g, 党参、白术、茯苓、广地龙、浙贝母、白芥子各 10 g, 红景天、细辛各 6 g。每天 1 剂, 水煎取汁 200 mL, 口服或者胃管注入, 分早晚 2 次服用。

2 组均连续治疗 7 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血气分析指标。监测 2 组患者在治疗过程中动脉血气指标的变化, 比较 2 组治疗前及治疗 3 d 后动脉血气分析指标, 包括动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)及动脉血 pH 值的变化。②炎症因子指标。2 组均在治疗前后抽取空腹静脉血, 离心分离血清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平, 采用免疫比浊法测定超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平。③临床疗效。

3.2 统计学方法 使用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用成组 *t* 检验, 同组治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。显效: 患者治疗后咳嗽、喘息、咳痰、气短等症状明显改善, 意识状态转为正常清醒状态; 有效: 患者上述临床症状较为稳定, 患者意识状态较治疗前有明显改善; 无效: 达不到上述标准甚至病情进一步恶化、死亡者。治疗总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组治疗前后动脉 PaO₂、PaCO₂、动脉血 pH 值比较 见表 1。治疗前, 2 组动脉 PaO₂、PaCO₂ 及动脉血 pH 值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 3 d 后, 2 组动脉 PaO₂、动脉血 pH 值均上升($P < 0.05$), PaCO₂ 均下降($P < 0.05$), 且观察组动脉 PaO₂、动脉血 pH 值高于对照组($P < 0.05$), PaCO₂ 低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 2 组治疗前后动脉 PaO₂、PaCO₂ 及动脉血 pH 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	pH 值
观察组	治疗前	39	53.41±5.28	71.32±5.48	7.18±0.12
	治疗 3 d 后	39	83.55±4.97 ^{①②}	50.37±5.84 ^{①②}	7.38±0.17 ^{①②}
对照组	治疗前	39	53.54±6.02	70.97±4.92	7.20±0.13
	治疗 3 d 后	39	78.21±3.85 ^①	58.14±6.06 ^①	7.30±0.15 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗 3 d 后比较, $P < 0.05$ 1 mm Hg≈0.133 kPa

4.3 2 组治疗前后血清 TNF-α、hs-CRP 水平比较 见表 2。治疗前, 2 组血清 TNF-α、hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 TNF-α、hs-CRP 水平均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血清 TNF-α、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TNF-α(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组	治疗前	39	13.41±4.22	29.79±4.75
	治疗后	39	5.33±1.56 ^{①②}	14.15±3.64 ^{①②}
对照组	治疗前	39	13.49±3.95	30.16±6.23
	治疗后	39	7.76±2.12 ^①	20.36±4.65 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组临床疗效比较 见表 3。治疗后, 观察组治疗总有效率 89.74%, 高于对照组 71.79%($P < 0.05$)。

表 3 2 组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	39	13	22	4	89.74
对照组	39	7	21	11	71.79
χ^2 值					4.044
<i>P</i>					< 0.05

5 讨论

COPD 患者急性加重发作可引起气道阻力进一步增高、呼吸肌做功增加, 进而导致肺通气功能障碍, 严重时可发展至呼吸衰竭。合并呼吸衰竭的患者机体氧分压降低及 CO₂ 潴留可导致脑组织出现缺血缺氧改变而损伤脑细胞, 最终使患者出现肺性脑病。肺性脑病是 COPD 患者最严重的并发症之一。临床上早期表现为头晕、头痛、表情淡漠和嗜睡、神志恍惚, 病情进一步发展可出现意识模糊、抽搐、扑翼样震颤、昏迷等症状, 严重时可导致患者

死亡^[9]。COPD 合并肺性脑病的治疗原则为控制感染,改善呼吸功能,纠正低氧血症与 CO₂潴留,治疗并发症。 β -内啡肽拮抗剂纳洛酮可通过竞争抑制 β -内啡肽受体,对 β -内啡肽起到阻滞和逆转的作用,然后增加和恢复呼吸中枢神经对 CO₂的敏感性、解除呼吸抑制,从而改善肺通气功能。纳洛酮还可以改善大脑皮层的组织缺血及氧供,改善脑细胞代谢,降低氧自由基损伤的损害,减轻脑水肿,促进肺性脑病患者的苏醒^[10-11]。但是由于肺性脑病的发病机制复杂,单纯应用纳洛酮的治疗效果不佳。

COPD 归属于中医学肺胀、咳嗽、痰饮及喘证等疾病范畴。其为本虚标实以及虚实夹杂之病,也就是肺脾肾之虚,痰饮瘀阻之实^[12]。肺气虚还可以促使机体产生痰瘀,痰浊内阻,进而引起气机失常并阻碍肺气的宣发肃降。因此,治疗本病应重视标本同治,治疗原则为益气、活血化痰、通络^[13]。本研究所用益气活血化痰通络方中黄芪、白术、党参补益元气,茯苓健脾化湿,细辛、广地龙、白芥子、浙贝母温肺、平喘、化痰通络,丹参、红景天滋补元气、活血化痰,紫石英纳气补肾。诸药合用,共奏益气行血、化痰通络的功效^[14]。何忠红等^[15]研究表明益气活血化痰通络法联合纳洛酮治疗慢性肺源性心脏病并肺性脑病,可有效改善肺通气功能,缓解患者的临床症状。本研究结果显示,治疗 3 d 后观察组动脉 PaO₂、pH 值高于对照组,动脉 PaCO₂ 低于对照组,观察组治疗总有效率高于对照组。说明益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗 COPD 合并肺性脑病,对改善患者动脉血气指标及临床症状有利,进而促进疾病的恢复。此外,COPD 合并肺性脑病的发病机制复杂,其中炎症反应在本病的发生、发展过程中发挥着重要作用,且患者普遍存在血清 TNF- α 、hs-CRP 水平的升高^[16-17]。本研究结果显示,治疗后 2 组血清 TNF- α 、hs-CRP 水平均降低,但是观察组降低更加明显。说明益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗 COPD 合并肺性脑病的临床疗效可能与降低炎症因子水平有关。

综上所述,益气活血化痰通络方联合纳洛酮治疗 COPD 合并肺性脑病,可以有效改善患者肺通气功能,抑制炎症反应、提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] HAN M K, AGUSTI A, CALVERLEY P M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 598-604.
- [2] 郝文东, 王国芳, 张彩莲. 醒脑静辅助无创呼吸机治疗 COPD 急性加重合并肺性脑病的疗效及对降钙素原和生活质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(2): 302-305.
- [3] 燕冰, 刘玉华. 经鼻面罩呼吸机联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺病并肺性脑病的疗效分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2019, 14(4): 398-400.
- [4] 庄剑彬, 吴惠君, 林瑞达, 等. 补肺健脾方联合常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重临床研究[J]. *新中医*, 2020, 52(14): 65-69.
- [5] 中华医学会呼吸病学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.
- [6] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 611.
- [7] 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南(2011 版)[J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80-84.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 57-58.
- [9] 陈学昂, 李素云, 王明航, 等. 影响慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者预后的因素分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1358-1361.
- [10] 韩正贵, 彭万军, 王文静. 纳洛酮联合常规治疗对肺性脑病患者的疗效及安全性[J]. *中国药师*, 2017, 20(2): 293-295.
- [11] 吕囡囡. 醒脑静联合盐酸纳洛酮对急诊内科昏迷患者神经功能、生化指标的影响及临床安全性研究[J]. *陕西中医*, 2018, 39(6): 695-698.
- [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] 杨益宝, 莫雪妮, 陈斯宁. 肺性脑病中西医结合诊疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(1): 206-211.
- [14] 刘初生. 益气活血化痰通络法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 30 例临床观察[J]. *中医药导报*, 2009, 15(11): 10-12.
- [15] 何忠红, 谢艺琴, 魏旭群, 等. 益气活血化痰通络法联合纳洛酮治疗慢性肺源性心脏病并肺性脑病临床研究[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(11): 1723-1724.
- [16] GELTSEY B I, KURPATOV I G, KOTELNIKOV V N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity[J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(3): 81-88.
- [17] CHEN L, DENG H, CUI H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(6): 7204-7218.

(责任编辑: 钟志敏)