

千金汤加味治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床研究

杜珍奇^{1,2}, 李向东², 邵文龙²

1. 浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州 311300; 2. 杭州市临安区中医院中医呼吸内科, 浙江 杭州 311300

[摘要] 目的: 观察千金汤加味治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期患者的疗效。方法: 筛选 74 例痰热壅肺型 COPD 急性加重期患者, 按随机数字表法分为观察组与对照组各 37 例。对照组给予西医常规治疗, 观察组在西医常规治疗基础上加用千金汤加味治疗。治疗 2 周后, 比较 2 组临床疗效, 以及治疗前后改良版英国医学研究委员会呼吸问卷 (mMRC) 评分、肺功能指标[第 1 秒用力呼气量 (FEV₁) 和 FEV₁ 占总用力呼气量比例 (FEV₁/FVC)]水平、中医证候评分、炎症因子[血清 C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)]水平。结果: 治疗后, 观察组总有效率为 94.59%, 对照组为 72.97%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 mMRC、CAT 评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且观察组 mMRC、CAT 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 FEV₁ 和 FEV₁/FVC 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组 2 项指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组中医证候评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 4 项炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 千金汤加味治疗痰热壅肺型 COPD 急性加重期患者疗效确切, 可抑制机体炎症反应, 有效改善患者肺功能、呼吸困难程度及中医证候。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 痰热壅肺; 千金汤; 肺功能; 炎症因子

[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 04-0020-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.04.005

Clinical Study on Modified Qianjin Decoction for Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Phlegm-Heat Obstructing the Lung Type

DU Zhenqi^{1,2}, LI Xiangdong², SHAO Wenlong²

1. Graduate School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 311300, China; 2. Department of Respiratory Medicine of Chinese Medicine, Hangzhou Linan Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou Zhejiang 311300, China

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of modified Qianjin Decoction on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of phlegm-heat obstructing the lung type. **Methods:** A total of 74 cases of patients with acute exacerbation of COPD of phlegm-heat obstructing the lung type were screened and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 37 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Qianjin Decoction based on routine treatment of western medicine. After 2 weeks of treatment, Respiratory Questionnaire of modified Medical Research Council (mMRC) scores, levels of lung function indexes [forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and ratio of FEV₁ to total forced expiratory volume (FEV₁/FVC)], traditional

[收稿日期] 2023-06-25

[修回日期] 2023-11-24

[作者简介] 杜珍奇 (1993-), 女, 住院医师, E-mail: 18758134187@163.com。

Chinese medicine (TCM) syndrome scores, levels of inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in serum] before and after treatment as well as the clinical effects were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 94.59% in the observation group and 72.97% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of mMRC and CAT in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of mMRC and CAT in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV₁ and FEV₁/FVC in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the two indexes in observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, PCT, TNF- α , and IL-6 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of the four inflammatory factors in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Qianjin Decoction has a definite curative effect effective in treating patients with acute exacerbation of COPD of phlegm-heat obstructing the lung type. It can inhibit inflammatory responses of the body, and effectively improve the lung function, dyspnea degree and TCM syndromes.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Phlegm-heat obstructing the lung; Qianjin Decoction; Lung function; Inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为临床常见呼吸道炎性疾病,主要病理表现为持续性气流受限。COPD急性加重是患者入院治疗的主要原因,具有起病急、短期急剧恶化等临床特征,若不给予及时有效的控制措施,病情发展可并发肺源性心脏病、肺炎重症感染以及肺性脑病等,增加死亡风险^[1]。近年来,虽然现代医学治疗COPD急性加重期患者取得长足进步,但对疾病演变或进程的逆转仍存在较大难度^[2]。目前,中医药治疗COPD取得一定成效,尤其是中西医结合疗法治疗该病获得广泛认可^[3]。中医学认为,COPD急性加重期以邪实为主,痰、瘀为主要病理因素,痰热壅肺证为常见证型之一,临证注重清肺化痰,降逆平喘^[4]。本研究应用千金汤加味联合西医常规治疗痰热壅肺证COPD急性加重期患者,观察其临床疗效及对呼吸困难、健康状况及炎症因子水平的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 COPD急性加重期诊断及肺功能分级参考《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治

中国专家共识(2017年更新版)》^[5]中相关标准。

I级:呼吸频率20~30次/min,无呼吸衰竭,未使用辅助呼吸肌群;精神意识状态无改变;动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)无升高;低氧血症可通过文丘里面罩或鼻导管吸氧(吸氧浓度28%~35%)而改善;**II级:**呼吸频率>30次/min,急性呼吸衰竭而无生命危险;使用辅助呼吸肌群;精神意识状态无改变;PaCO₂升高至50~60 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)或较基础值升高;低氧血症可通过文丘里面罩(吸氧浓度25%~30%)而改善;**III级:**呼吸频率>30次/min,急性呼吸衰竭且有生命危险;使用辅助呼吸肌群;精神意识状态急剧改变;PaCO₂>60 mm Hg或较基础值升高;存在酸中毒(pH≤7.25);低氧血症无法通过文丘里面罩吸氧而改善,需入住重症加强护理病房治疗。

1.2 辨证标准 痰热壅肺型辨证根据《国际中医临床实践指南·慢性阻塞性肺疾病》^[6]中相关标准。主症:咳嗽或喘息气急;痰多色黄,咯痰不爽;次症:发热;口渴喜冷饮;大便干结;舌脉:舌红苔

黄(赋),脉(滑)数。满足主症加次症中任2项即可并结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 满足COPD急性加重期诊断标准及痰热壅肺证辨证标准;肺功能分级^[7]为Ⅱ或Ⅲ级;年龄40~70岁;急性发作在48h之内;可配合完成治疗及相关指标观察;对本研究知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在呼吸衰竭或急性呼吸窘迫综合征;存在急性心脑血管病变及其他脏器严重功能异常;治疗前1周曾服用中药治疗;对受试药物过敏;合并肺结核、严重肺部感染。

1.5 一般资料 筛选2021年3月—2022年12月杭州市临安区中医院收治的74例痰热壅肺型COPD急性加重期患者,将其从1~74分配序号,录入Excel软件生成随机实数,从小到大排列,前37行作为观察组,后37行作为对照组。观察组男22例,女15例;年龄44~68岁,平均(62.37±6.81)岁;COPD病程3~6年,平均(4.73±0.63)年;COPD急性发作时间8~37h,平均(20.47±3.34)h;肺功能分级:Ⅱ级14例,Ⅲ级23例。对照组男25例,女12例;年龄47~70岁,平均(61.98±6.74)岁;COPD病程2~6.5年,平均(4.90±0.66)年;COPD急性发作时间7~34h,平均(20.29±3.31)h;肺功能分级:Ⅱ级11例,Ⅲ级26例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经杭州市临安区中医院医学伦理委员会审核通过(编号:llazyylk2023061901)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规治疗,如控制性氧疗、支气管扩张剂、糖皮质激素、祛痰药、抗生素等措施。

2.2 观察组 在对照组基础上给予千金汤加味治疗。千金汤加味处方:桑白皮、白果、黄芩、清半夏、款冬花各12g,紫苏子、厚朴各10g,麻黄、苦杏仁、陈皮、甘草各9g,大黄6g。每天1剂,由杭州市临安区中医院中药房煎煮2次,混合取药汁约350mL,分上下午服用。

2组均治疗2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①呼吸困难情况。于治疗前后采用改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)判定呼吸困难情况,按5级评分对应计0~4分,分数越高呼吸困难更重。采用自我评估测试问卷(CAT)进行综

合症状评分,总分40分。0~10分:轻微影响;11~20分:中等影响;21~30分:严重影响;31~40分:非常严重影响。②肺功能。于治疗前后测量第1秒用力呼气量(FEV₁)和FEV₁占总用力呼气量比例(FEV₁/FVC)。③中医证候评分。于治疗前后根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]相关标准,按4级对症状咳嗽、口渴、喘息、发热、便干进行评价,根据无、轻度、中度、重度分别计为0、1、2、4分,总分20分,分数越高则症状越严重。④炎症因子水平。于治疗前后抽取患者空腹静脉血约3mL,常规离心取血清并冷藏,采取酶联免疫吸附法测定血清C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。⑤临床疗效。

3.2 统计学方法 本研究所有数据均以SPSS22.0统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后比较用配对样本 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,组间比较行 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。临床控制:主要症状基本消失,FEV₁增加量 $\geq 35\%$;显效:症状大部分消失,FEV₁增加量范围25%~34%;改善:症状明显减轻,FEV₁增加量范围15%~24%;未愈:临床症状无明显改善,FEV₁测定值无改善或反而加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后,观察组总有效率为94.59%,对照组为72.97%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	临床控制	显效	改善	未愈	总有效率(%)
观察组	37	17	14	4	2	94.59
对照组	37	12	10	5	10	72.97
χ^2 值						6.366
P 值						0.012

4.3 2组治疗前后mMRC、CAT评分比较 见表2。治疗前,2组mMRC、CAT评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组mMRC、CAT评分均较治疗前下降($P<0.05$),且观察组mMRC、CAT评分均较对照组下降更明显($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后mMRC、CAT评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	mMRC	CAT
观察组	治疗前	37	2.81 ± 0.43	30.09 ± 4.94
	治疗后	37	0.67 ± 0.08 ^{①②}	9.49 ± 2.31 ^{①②}
对照组	治疗前	37	2.88 ± 0.46	30.21 ± 3.98
	治疗后	37	0.94 ± 0.14 ^①	13.25 ± 3.04 ^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组治疗前后肺功能比较 见表3。治疗前, 2组FEV₁、FEV₁/FVC水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组FEV₁、FEV₁/FVC水平均较治疗前升高($P < 0.05$), 且观察组2项指标水平均高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$) %

组别	时间	例数	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
观察组	治疗前	37	49.96 ± 6.62	51.93 ± 6.94
	治疗后	37	61.44 ± 7.85 ^{①②}	65.22 ± 8.31 ^{①②}
对照组	治疗前	37	50.04 ± 6.67	51.77 ± 6.90
	治疗后	37	56.93 ± 7.33 ^①	58.06 ± 7.73 ^①

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

4.5 2组治疗前后中医证候评分比较 见表4。治疗前, 2组中医证候评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组中医证候评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P
观察组	37	15.44 ± 3.04	7.09 ± 1.89	13.915	<0.001
对照组	37	15.34 ± 3.01	9.13 ± 2.41	8.930	<0.001
t 值		0.142	4.052		
P 值		0.887	<0.001		

4.6 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表5。治疗前, 2组血清CRP、PCT、TNF- α 、IL-6水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组CRP、PCT、TNF- α 、IL-6水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组4项指标水平均低于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

COPD急性加重可加剧肺功能恶化, 并危及患者

表5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(例数=37)		对照组(例数=37)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CRP(mg/L)	43.93 ± 6.04	13.06 ± 3.01 ^{①②}	44.11 ± 6.09	20.03 ± 3.90 ^①
PCT(ng/mL)	1.40 ± 0.31	0.34 ± 0.05 ^{①②}	1.49 ± 0.33	0.52 ± 0.07 ^①
TNF- α (ng/mL)	60.44 ± 7.93	34.99 ± 5.12 ^{①②}	60.29 ± 7.90	44.94 ± 6.10 ^①
IL-6(ng/mL)	0.33 ± 0.04	0.23 ± 0.03 ^{①②}	0.31 ± 0.04	0.26 ± 0.03 ^①

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

生命安全。临床针对COPD急性加重期患者主要给予糖皮质激素、抗生素、支气管扩张剂等治疗, 以解除支气管痉挛, 改善肺通气, 临床疗效肯定。近年来, 越来越多的研究报道显示, 联合中药治疗COPD急性加重期患者, 能一定程度提高临床疗效, 减少药物不良反应^[9-10]。

中医学认为, COPD归属于肺胀范畴。肺主气, 开窍于鼻, 外合皮毛, 职司卫外, 为人身之藩篱, 故外邪入侵, 每先犯肺。COPD患者素有肺气虚损, 卫外之力较弱, 更易遭受外邪侵袭, 使病情出现急性加重。COPD急性加重期患者多受外邪侵袭, 外邪经口鼻而入, 上犯肺脏, 郁而化热, 灼津成痰, 痰热壅肺, 使肺之宣发肃降功能失调, 出现咳嗽、喘促、胸闷、气短等症状^[11-12]。《症因脉治》指出: “肺胀之因, 内有郁结, 先伤肺气, 外复感邪, 肺气不得发泄, 则肺胀作也。”故治疗本病宜以清肺化痰、降逆平喘为主。本研究所用千金汤加味方以麻黄、桑白皮为君药, 麻黄能宣肺而泄邪热, 寓意“火郁发之”; 桑白皮宣肺化痰, 利气平喘。清半夏、紫苏子、款冬花、厚朴辛温, 善能降气消痰, 止咳平喘; 四者与苦寒之黄芩相配, 既化痰散结, 又清热降火; 白果敛肺定喘, 与前四者共为臣药。治痰者当须降其火, 治火者必须顺其气, 故佐以苦杏仁降利肺气以宣上, 陈皮理气化痰以畅中; 肺与大肠相表里, 故以大黄泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经, 使肺热随大便而解; 三者合用, 共为佐药。甘草调和诸药, 为使药。全方合用, 共奏清肺化痰、降逆平喘之功效。治疗后, 观察组总有效率高于对照组, 中医证候评分低于对照组, 表明千金汤加味治疗痰热壅肺证COPD急性加重期患者可提高临床疗效, 显著改善中医证候。

mMRC量表主要用于评估COPD患者的呼吸困

难程度,在临床中广泛应用^[13]。CAT量表对咳嗽、咳痰等症状进行综合评定,可反映患者的健康水平、生活质量及心理状况^[14]。本研究结果显示,治疗后2组mMRC、CAT评分较治疗前明显下降,且观察组2项评分均低于对照组,提示千金汤加味治疗热壅肺证COPD急性加重期患者能明显缓解呼吸困难,有效改善整体健康状况。肺功能是COPD急性加重期的诊断“金标准”,若患者FEV₁、FEV₁/FVC下降则提示存在气流受限,病情处于急性发作且呈进行性发展^[15]。本研究结果显示,治疗后2组FEV₁和FEV₁/FVC水平均较治疗前升高,且观察组2项指标均高于对照组,表明千金汤加味可改善患者的肺功能,有效控制病情发展。

COPD急性加重期是病原体感染导致患者气道炎症加重,机体分泌大量炎症因子,诱导体内短期内出现严重炎症反应。CRP属于急性期蛋白,是反映炎症反应的敏感指标。PCT是评价细菌感染的指标,能有效判断COPD急性期患者细菌感染程度^[16]。CRP、PCT水平升高与COPD急性期病情程度呈正相关^[17]。COPD急性加重期由于局部病原体刺激和感染加重,导致血清CRP明显升高,从而刺激单核细胞持续释放TNF- α ,加重炎症反应^[18]。IL-6是主要由B细胞产生的炎症因子,COPD急性期IL-6释放增多,促使炎症反应加重^[19]。本研究结果显示,治疗后,2组血清CRP、PCT、TNF- α 、IL-6水平均较治疗前降低,且观察组上述各项指标降低更明显,表明千金汤加味治疗COPD急性加重期能进一步抑制炎症反应,从而缓解病情发展。

综上所述,千金汤加味治疗痰热壅肺证COPD急性加重期患者疗效确切,能进一步抑制机体炎症反应,有效缓解患者呼吸困难,改善中医证候及肺功能,从而提高临床治疗效果。

[参考文献]

- [1] 孟伟峰,童伟隆,赵桂琴,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者部分生化指标的诊断价值[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(8):614-616.
- [2] 陈少旭,梁小银,甘长朋,等.山楂消脂胶囊联合常规治疗对痰热壅肺证慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(10):3183-3186.
- [3] 李献超,黄约诺,林雪娇.肺胀清喘方对痰热壅肺证慢性阻塞性肺疾病急性发作期肺功能及炎症因子、PGRN的改善作用[J].中药材,2022(11):2764-2767.
- [4] 董文敏,陈颖,堵玉萍.归肺理气方内服结合定向透药疗法治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病痰热壅肺证的临床研究[J].辽宁中医杂志,2022,49(2):82-85.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组,中国医学科学院北京协和医院,广州医科大学第一附属医院广州呼吸疾病研究所.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [6] 世界中医药学会联合会.国际中医临床实践指南·慢性阻塞性肺疾病[J].世界中医药,2020,15(7):1084-1092.
- [7] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医学科技出版社,2002:54-58.
- [9] 冯超,王秀兰,李春盈.泻肺定喘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热阻肺型患者血清MMP-2、TGF- β 1、SOD及肺功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(5):757-761.
- [10] 方翔宇,吉贞科,王高岸.芩甘五味姜辛汤对老年急性加重期慢性阻塞性肺疾病肺功能及炎症因子的影响分析[J].中华中医药学刊,2022,40(5):88-90.
- [11] 刘兴安.肺胀[J].中国实用乡村医生杂志,2021,28(12):16-18.
- [12] 李佳,吴洪波.从痰瘀探析肺胀病机[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(15):134-135.
- [13] 乔丽旻,张泽明,王静,等.FEV₁%pred与SGRQ、mMRC、CAT评分在COPD患者中的相关性研究[J].国际呼吸杂志,2021,41(19):1493-1499.
- [14] 孙智娜,李城,雷思,等.十味龙胆花胶囊联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(6):2063-2066.
- [15] 孙皎琳,曹霞,李婷婷,等.感染对慢性阻塞性肺疾病系统性炎症反应的影响[J].武汉大学学报(医学版),2022,43(5):768-773.
- [16] 田图磊,唐超,瞿香坤.疏风解毒胶囊联合常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热郁肺证)的临床观察[J].中国中医急症,2021,30(1):124-127.
- [17] 李睿,曾雪梅,万碧莲,等.血清PCT、hs-CRP、BNP与COPD合并呼吸衰竭患者病情急性发作及预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):77-80.
- [18] 钟小艳,靳娟娟.固本养脏汤治疗COPD急性加重期疗效及对血CRP、TNF- α 、IL-8的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(12):1304-1306.
- [19] 杨文漪,王金湖,曹季军,等.COPD患者血清IL-6、CRP、血浆NT-proBNP与肺功能的相关性及其对病情的预测价值[J].检验医学与临床,2020,17(23):3459-3462.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)