

加味川芎平喘合剂对合并肺动脉高压的 AECOPD 患者血清 VEGF、ET-1、NO 的影响※

● 范春香^{1,2*} 郁东海^{3▲} 都乐亦²

摘 要 目的:评价加味川芎平喘合剂对合并肺动脉高压(PH)的慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)患者临床疗效,并探讨其对患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)的影响。方法:选取中医辨证为肺胀病痰瘀阻肺型,西医诊断为 AECOPD,且合并 PH 患者,共 80 例,随机分为治疗组、对照组,每组各 40 例。对照组采用西医常规治疗(吸氧、化痰平喘、抗感染等),治疗组除对照组基础治疗外,给予加味川芎平喘合剂口服,对两组治疗前后中医证候积分、临床疗效、肺动脉高压及血清 VEGF、ET-1、NO 变化进行观察。结果:(1)治疗组总有效率为 95%,对照组总有效率为 90.0%,治疗组与对照组总体疗效比较,无统计学差异($P>0.05$);(2)中医证候积分比较,两组均较治疗前降低($P<0.01$),治疗后组间比较,治疗组降低更显著($P<0.05$);(3)肺动脉压比较,两组均较治疗前降低($P<0.01$, $P<0.05$),治疗后组间比较,治疗组较对照组下降显著($P<0.05$);(4)血清 NO 水平比较,两组均较治疗前明显升高($P<0.01$, $P<0.05$),血清 ET-1、VEGF 均较治疗前显著下降($P<0.01$, $P<0.05$),治疗后组间比较,两组血清 NO 升高程度无统计学差异($P>0.05$),治疗组的血清 ET-1、VEGF 水平下降更显著($P<0.01$, $P<0.05$)。结论:加味川芎平喘合剂联合西药治疗,可明显降低 AECOPD 合并 PH 患者中医证候积分,降低肺动脉压,其机理可能与改善血管活性物质(VEGF、ET-1、NO)水平有关。

关键词 加味川芎平喘合剂;AECOPD 合并 PH;血管内皮生长因子(VEGF);内皮素-1(ET-1);一氧化氮(NO)

肺动脉高压(PH)属于肺循环疾病,其发病因素复杂多样,心、肺或肺血管自身疾病等常引发 PH 发生,表现为肺血管阻力进行性升高,出现肺血管重构和收缩。PH 发展多可出现右心功能受损,严重者可导致进行性右心衰竭,甚至死亡。COPD 具有发病率

高,病程长、病情反复、难以根治等特点,COPD 中晚期常可伴有肺动脉高压发生,但其具体发生机制尚未完全阐明,多认为与 COPD 的炎症和缺氧状态有关。COPD 进程中,是否合并肺动脉高压对 COPD 最终导致死亡可有直接相关,亦直接与 COPD 患者预后、生活质量改善、右心功能纠正、病情进展等关联。已有研究表明,血管活性物质如血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)等在肺动脉高压形成过程中肺血管的病理改变中起到重要作用。加味川芎平喘合剂是在已故上海市名中医邵荣教授经验方基础上化裁而成,笔者拟采用该方药观察对 AECOPD 合并 PH 患者的临床疗效,并同时观察患者血清学指标血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)的变化,现报道如下。

※基金项目 上海市浦东新区中医肺系病重点专科项目(No. PWZzk2017-02);上海市浦东新区科技发展基金项目(No. PKJ2017-Y27)

*作者简介 范春香,女,医学博士,副主任医师。从事中医药防治肺系病的临床诊疗工作。

▲通讯作者 郁东海,男,医学硕士,副主任医师。E-mail: yudonghai71@sina.com

•作者单位 1. 上海市浦东新区浦南医院(上海 200125);2. 上海市浦东新区公利医院(上海 200135);3. 上海市第七人民医院(上海 200137)

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者来源于上海市浦东新区公利医院中医科、呼吸科住院患者,西医诊断为慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)合并肺动脉高压,肺功能分级在 II ~ III 级,中医诊断属肺胀病,证属痰瘀阻肺型,共 80 例,随机分为治疗组和对照组各 40 例,治疗组中女性 10 例,男性 30 例,平均年龄(69.78 ± 8.45)岁,急性期病程(4.58 ± 1.41)天,平均病程(25.93 ± 5.88)年,一秒用力呼气容积(FEV1) (1.30 ± 0.49) L,用力肺活量(FVC) 为 (2.24 ± 0.69) L,一秒率(FEV1%) 为 (52.32 ± 14.95)%;对照组中女性 14 例,男性 26 例,平均年龄(69.18 ± 8.22)岁,急性期病程(4.78 ± 1.73)天,平均病程(24.45 ± 7.49)年,FEV1 为(1.31 ± 0.43) L, FVC (2.27 ± 0.67) L, FEV1% 为 (52.03 ± 12.35)%。治疗组和对照组基线比较,在性别、年龄、急性期病程、平均病程,以及肺功能方面,均无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 慢性阻塞性肺病西医诊断、病程分期标准及肺功能分级标准:参照中华中医药学会呼吸病分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[1]。

1.2.2 肺动脉高压诊断标准 本研究患者肺动脉压力筛查选择以超声检测为主。超声的肺动脉高压诊断标准目前一般公认为 $\geq 40\text{mmHg}$ ^[2]。

1.2.3 中医诊断及分型标准 肺胀病(痰瘀阻肺型):依据《中药新药临床研究指导原则》^[3](2002 年版)和中华人民共和国国家标准“中医临床诊疗术语证候部分”^[4]制定的诊断标准。

主症:①咳嗽痰多,色白或呈泡沫;②喉间痰鸣,喘息不能平卧;③胸部膨满,憋闷如塞;次症:面色灰白而暗,唇甲紫绀,舌质暗或紫,舌下瘀筋增粗,苔腻或浊腻,脉弦滑。至少符合主症中 2 条,或兼有次症者,可以诊断。

1.3 纳入标准 ①西医诊断标准符合 AECOPD,且肺功能分级为 II ~ III 级;②中医诊断为肺胀病,证属痰瘀阻肺型;③肺动脉收缩压经超声心动图检查 $\geq 40\text{mmHg}$;④入组期间未使用如抗凝、强心、利尿药物及其他扩血管制剂;⑤年龄 40 ~ 80 周岁,男女不限。

1.4 排除标准 ①合并有严重的心肝脑肾的基础

疾病者;②各种因肺癌、脊柱和胸廓病变、肺血管病变等限制性疾病引发的 COPD 合并肺动脉高压;③各种原发性或除 COPD 以外导致的继发性肺动脉高压患者;④正在加入其他相关临床研究者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 予西医常规治疗(参照中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[1]),包括吸氧、抗感染、扩张支气管、激素等。包括:低流量($2 \sim 3\text{L/min}$)持续氧气吸入;抗感染:予以头孢他啶针 2.0g,每日 2 次,静滴,联合左氧氟沙星针 0.2g,每日 2 次,静滴(若痰培养和药敏不符,可根据情况酌情调整抗生素用药);糖皮质激素:予以甲强龙针 40mg,每日 1 次,静滴连续 3 天后,改予甲强龙片 8mg 口服,每日 2 次,连续 3 天,再减量至 8mg,每日 1 次,再连续口服 3 天停药;支气管扩张剂:予以多索茶碱针 0.3g,每日 1 次,静滴;化痰:予以氨溴索针(沐舒坦)90mg,每日 2 次,静脉推注。上述疗程 14 天。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上,再服用加味川芎平喘合剂,方药组成:川芎 12g、赤芍 18g、白芍 18g、当归 9g、丹参 9g、黄荆子 9g、胡颓叶 18g、细辛 5g、辛夷 5g、水蛭 6g、桃仁 12g、生甘草 6g。以上药物,采取统一代煎方式,由上海市浦东新区公利医院中药房完成,1 剂/日,分早晚饭后 2 次口服,疗程 14 天。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3],中医症状量化分级标准进行治疗前后观察。针对咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、气短、紫绀等症状,分别按轻、中、重程度划分,依次记为 1、2、3 分,如无症状记为 0 分。

1.6.2 肺动脉压力 治疗前后肺动脉收缩压观察,采用超声心动仪(型号飞利浦 iu22, GE vivi7)检测。

1.6.3 血清 NO、ET-1、VEGF 检测 试剂选购于美国 R&D 公司,其中 VEGF、ET-1 均采用 ELISA 法检测,NO 检测采用硝酸盐还原酶法,检测过程严格按试剂盒说明书步骤执行。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中医证候疗效判定标准:分为临床控制、显效、有效、无效。其中,若临床症状、体征消失或基本消失,中医证候积分减少 $\geq 95\%$,为临床控制;若临床症状、体征明显改善, $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 95\%$,为显效;若临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 中医证候积

分减少 <70%, 为有效; 若临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 中医证候积分减少 <30%, 为无效。总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%

1.8 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量资料采用均值 ± 标准差进行统计描述。数据符合正态分布, 且方差齐性, 采用 *t* 检验; 不符合正态分布或方差不齐时采用校正 *t* 检验、秩和检验等, 或数据转换后行 *t* 检验。计数资料采用 Ridit 检验; 等级数据采用秩和检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床总体疗效比较 治疗组 40 例患者, 总有效率为 95%, 其中 10 例临床控制, 18 例显效, 10 例有效, 2 例无效; 对照组 40 例患者, 总有效率为 90.0%, 其中 8 例临床控制, 19 例显效, 9 例有效, 4 例无效。治疗组和对照组在总体临床有效率方面比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床总体疗效比较 (例)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	40	10	18	10	2	95.0
对照组	40	8	19	9	4	90.0

注: 治疗组与对照组临床总体疗效相比, $P > 0.05$

2.2 中医证候积分治疗前后变化 治疗组与对照组治疗前中医证候积分比较, 无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗组与对照组进行治疗后组间比较, 治疗组的中医证候积分降低程度更显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组中医证候积分治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前积分值	治疗后积分值
治疗组	40	16.13 ± 2.99	3.58 ± 3.71 ^{***}
对照组	40	15.93 ± 3.36	5.73 ± 5.20 ^{**}

注: 同组治疗前后相比, ^{**} $P < 0.01$; 组间治疗后相比, [#] $P < 0.05$

2.3 肺动脉压治疗前后变化 治疗组与对照组治疗前肺动脉压力比较, 无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组肺动脉压与治疗前相比, 均明显下降 ($P < 0.01$,

$P < 0.05$); 治疗组与对照组进行治疗后组间对照, 治疗组肺动脉压降低更显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组肺动脉压治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 PH (mmHg)	治疗后 PH (mmHg)
治疗组	40	49.43 ± 8.40	41.48 ± 7.93 ^{***}
对照组	40	49.55 ± 8.48	46.63 ± 10.11 [*]

注: 同组治疗前后比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 组间治疗后比较, [#] $P < 0.05$

2.4 血清 VEGF、NO、ET-1 程度治疗前后变化 治疗组与对照组治疗前的血清 NO、ET-1、VEGF 比较, 无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组血清 NO 水平均较治疗前明显提升, 有统计学差异 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 治疗后两组血清 VEGF、ET-1 水平均较治疗前明显下降, 有统计学差异 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 治疗组和对照组治疗后进行两组间比较, 两组治疗后 NO 水平比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组的血清 ET-1、VEGF 比治疗组降低更显著 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 NO、ET-1、VEGF 程度治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NO (μmol/L)	ET-1 (ng/L)	VEGF (ng/L)
治疗组	治疗前	44.02 ± 6.42	63.41 ± 7.48	521.07 ± 197.32
	治疗后	51.41 ± 6.15 ^{**}	41.01 ± 7.58 ^{***}	429.86 ± 160.26 ^{***}
对照组	治疗前	47.29 ± 7.26	61.48 ± 9.11	536.58 ± 200.12
	治疗后	50.29 ± 8.98 [*]	58.22 ± 8.58 [*]	463.81 ± 213.24 [*]

注: 治疗前后自身相比, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 两组治疗后相比, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.5 安全性指标 患者治疗前后均进行血、尿常规及肝功能检查, 发现用药前后各项指标无明显异常, 患者未诉相应不良反应。

3 讨论

从祖国传统医学角度, 结合 COPD 合并 PH 临床症状表现等, 可将其归属于“肺胀病”范畴。在 COPD 急性加重期多以痰瘀阻肺为其基本病机。已故全国名老中医邵长荣教授, 创制治疗咳喘病临床验方川芎平喘合剂, 本研究针对 AECOPD 合并 PH 患者, 考虑合并 PH 患者往往病程较长, “瘀”之病机更为显著, 因此在原方基础上加重活血化瘀作用, 选择水蛭、桃仁加入化裁而成, 方药组成包括川芎、丹参、赤芍、当归、白芍、胡颓叶、辛夷、黄荆子、细辛、甘

草、水蛭、桃仁。方中川芎性辛散温通,兼具活血行气之能,有“血中气药”之称;桃仁、水蛭活血化瘀,与川芎共为君药;赤芍、丹参、当归、白芍活血化瘀,以助川芎、桃仁、水蛭之功,为臣药;胡颓叶、黄荆子敛肺宽胸,祛风平喘,辛夷、细辛祛风、温肺化饮,为佐药;甘草调和诸药,为使药。诸药合用,共奏活血化瘀、祛风平喘之功,标本同治。

现代医学认为,COPD 患者肺动脉高压的发生,与病程中反复缺氧、反复发作炎症等各种因素导致的内皮损伤有关,内皮损伤后,其调节舒缩血管因子功能失衡,表现为肺血管收缩及阻力增加。其中以 VEGF、NO、ET-1 为主要血管活性物质因子。VEGF 可以促进新生血管形成,使成纤维细胞增殖,尤其在缺氧情况下,内皮细胞会代偿性刺激分泌过多 VEGF^[5],其可通过血管内皮细胞增生或旁分泌方式导致的肺小动脉内膜增厚,促进新生血管形成,从而导致肺血管发生明显重构。ET-1 有明显的收缩肺血管作用,同时,对肺血管的成纤维细胞和平滑肌增殖具有促进作用,是到目前为止发现的对血管收缩有最强作用的活血物质。相关研究表明,COPD 合并 PH 患者中,ET-1 水平在呼出气中冷凝液和(或)血循环中均有升高^[6],其升高幅度与肺动脉收缩压或平均压呈显著相关。NO 作为内皮源性舒张血管物质,可产生多种如对血管舒张、对血管平滑肌增殖等生物学作用,COPD 相关 PH 发生与内源性气体信号分子相关。NO 由一氧化氮合酶(NOS)催化,为机体最先发现的气体信号分子^[7-8]。COPD 合并 PH 因 NOS 在肺动脉内皮的表达相应下降,NO 水平随之降低,从而发生肺血管细胞过度生成,肺动脉内膜改变、肺血管收缩引发肺动脉高压。若 NO 水平升高,则可起到舒张肺血管作用,对血管平滑肌凋亡起到促进作用,对肺血管重构进行抑制,由此避免肺动脉高压生成^[9]。肺动脉高压检测通过超声检查,具有操作简单、易于为患者接受的优势。右心导管检查虽为最准确诊断标准,但因其检查过程有创,不

能完全排除检查并发症,且其检查花费相对高,患者多不愿首选,因此肺动脉高压在常规筛查中采用右心导管检查有一定难度。因此目前超声可以作为肺动脉高压的常规筛查手段^[10]。

本研究提示,加味川芎平喘合剂联合西药治疗 AECOPD 合并肺动脉高压患者,与单纯采用西药治疗相比,对血管活性物质调节改善能力更有优势,表现为对血清 NO 的升高、对血清 ET-1、VEGF 降低,从而发挥对肺血管收缩的调节作用、降低肺动脉压力。

参考文献

- [1] 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(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 1-10.
- [2] Me Quillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects[J]. Circulation, 2001, 104(23): 2797-2802.
- [3] 郑筱萸. 中药新药治疗临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [4] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语疾病部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 44.
- [5] 吕倩, 王昌明, 蒋明. HIF-1 α 和 VEGF 在大鼠 COPD 中的表达及与肺血管重构的关系研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(6): 772-777.
- [6] 陈金亮, 陈建荣, 蔡映云. COPD 患者呼出气冷凝液中 8-异前列腺素的检测及其意义[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(3): 341-343.
- [7] 蔡林再, 王成存, 谢五菊. 慢性阻塞性肺疾病患者外周脂肪炎症因子一氧化氮一氧化氮合酶水平及其意义[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2847-2849.
- [8] 卢坤琴, 陈龙, 张华俊. 法舒地尔联合舒利迭治疗 COPD 合并肺动脉高压作用机制研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(2): 182-185.
- [9] 蔡林再, 王成存, 谢五菊. 慢性阻塞性肺疾病患者外周脂肪炎症因子一氧化氮合酶水平及其意义[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2847-2849.
- [10] 中华医学会心血管病学分会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-981.

(收稿日期: 2018-08-29)

(本文编辑: 蒋艺芬)