

补中益气汤对改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的临床研究[※]

● 刘良倚^{1*} 兰才生² 张元兵¹ 程光宇¹ 赵顺祥³ 李伟⁴

摘要 目的:研究补中益气汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效及其对肺功能的影响,探讨其可能的作用机制。方法:将60例符合慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊断标准,属于急性加重期的病人随机分为治疗组和对照组,每组30例,治疗组采用补中益气汤加味口服,对照组采用传统中医药辨证分型汤剂口服,两组都结合西医常规治疗,疗程均为一个月。结果:治疗组显控率为73.3%,明显优于对照组46.7% ($P < 0.05$)。治疗组在治疗前后肺功能的数值比较差异有显著性 ($P < 0.05$) 而对对照组治疗前后差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论:补中益气汤可降低气道高反应性,减小气道阻力,改善肺通气,从而改善急性加重期患者的肺功能。

关键词 补中益气汤 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 肺功能

慢性阻塞性肺疾病(以下简称“慢阻肺”)的临床表现以咳、痰、喘、气短等为主要症状,相当于中医学的“肺胀”、“喘证”、“咳嗽”等范畴。补中益气汤出自李东垣《脾胃论》一书,是根据内经“劳者温之,损者益之”的经旨而订的甘温补剂,其功效益气升阳,调补脾胃,主治脾胃气虚,中气下陷所引起的一切病证,近年屡见报道用于慢阻肺稳定期的治疗。我们从扶正祛邪兼顾,标本同治入手,以补中益气汤治疗慢阻肺急性加重期,观察其对患者肺功能的影响,并探讨其可能的作用机理。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择符合诊断标准的慢阻肺急性加重期患者60例。患者均来自江西中医学院附属医院呼吸科自2004年9月至2006年9月收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者。60例慢阻肺急性加重期患者随机分为治疗组和对照组,每组30例,治疗组男

※基金项目 江西省卫生厅科研基金项目(No:2004A34)

* 作者简介 刘良倚,男,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。

• 作者单位 1.江西中医学院附属医院呼吸科(330006);2.广东省深圳市龙岗中心医院(518000);3.江西省南昌市卫校(330006);4.江西中医学院2004级硕士研究生(330006)

21例,女9例,平均年龄(62.40 ± 8.56)岁,平均病程(7.73 ± 3.80)年;对照组男19例,女11例,平均年龄(61.80 ± 10.10)岁,平均病程(7.70 ± 2.92)年,根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[1]和《中药新药临床研究指导原则》^[2]将症状、体征分级记分,每项按轻、中、重,分别记1、2、3分,如本项症状体征阴性,则记0分,治疗组病情积分为 7.27 ± 2.15 ,对照组为 6.9 ± 2.52 。两组病人发病年龄、性别、病程、病情轻重程度等方面基本相似,无统计学差异 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用2002年中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准^[1]。

1.2.2 中医辨证分型标准 参照《中医内科学》肺胀章节^[3]

1.2.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准并且是急性加重期患者。②患者愿意合作能按要求定期复查者。③年龄18~80岁者。

1.2.4 排除标准 ①检查证实,由结核、真菌、肿瘤、矽肺、刺激性气体、过敏等因素引起的慢性咳嗽喘息患者。②合并有心衰、呼衰、脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病,以及精神病患者。③妊娠期或哺乳期妇女。④对使用本课题中药有过

敏者。⑤患者不愿意合作,不能按要求定期复查者。

2 方法

2.1 治疗方法 (1)治疗组采用补中益气汤加味组方:黄芪 30g,当归 10g,西党参 15g,炙甘草 10g,柴胡、升麻各 8g,炒白术、地龙、葶苈子、青皮、陈皮各 15g,制大黄 10g。(2)对照组以辨证分型论治:①风寒闭肺型:治法宣肺散寒,方选麻黄汤加减;②外寒内饮型:治法温肺散寒,降逆涤痰,方选小青龙汤加减;③痰热郁肺型:治法宣肺泄热,降逆平喘,方选越婢加半夏汤加减;④痰瘀阻肺型:治法涤痰祛瘀,泻肺平喘,方选葶苈大枣泻肺汤加桂枝茯苓丸加减。(3)两组均结合西医常规治疗,疗程 1 个月。

2.2 观察指标与疗效评定

2.2.1 综合疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》制定的疗效判定标准^[3]。临控:咳、痰、喘症状完全消失,肺部哮鸣音消失,生活完全能自理;显效:咳、痰、喘症状明显好转(+++→+),肺部哮鸣音明显好转,生活自理能力改善 2/3 以上;有效:咳、痰、喘症状明显好转(+++→+或++→+),肺部哮鸣音减轻,生活自理能力改善 1/3 以上;无效:咳、痰、喘症状及哮鸣音无变化或加重,生活自理能力改善 1/3 以下。

2.2.2 肺功能指标观察 采用美加 Vmax622d 肺功能仪(美国产);观察 1S 用力呼气容积;用力肺活量(FVC);用力肺活量 FVC 与 1S 用力呼气容积百分比(FEV1.0%);根据身高、体重、性别、年龄推算出预计值,并计算其与实测值的百分比。

2.3 统计学处理 应用 SPSS12.0 for windows 统计软件进行统计,疗效评定采用 Ridit 分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。比较 2 组治疗前后症状、体征积分及肺功能检测项目数值的变化情况。

3 结果

3.1 综合疗效 见表 1。

表 1 两组治疗结果比较(n·%)

组别	n	临控	显效	好转	无效	显控率 (%)	总有效率 (%)
治疗组	30	10	12	5	2	73.3 [△]	90.0 [*]
对照组	30	8	6	11	5	46.7	83.3

注:△P<0.05,※P>0.05,显控率相比,u=2.11,则P<0.05,经 Ridit 分析,两组总有效率 P>0.05,两组总疗效无统计学意义。

3.2 肺功能指标 两组患者治疗前后肺功能的变化见表 2。

表 2 两组治疗后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗后
FEV1(L)	治疗组	1.2293 ± 0.5322 [*]	1.74 ± 0.47 ^{△△▲}
	对照组	1.2312 ± 0.5402	1.33 ± 0.52
FVC(L)	治疗组	2.1407 ± 0.7575 [*]	2.54 ± 0.65 [△]
	对照组	2.1477 ± 0.8136	2.22 ± 0.79
FEV1(%)	治疗组	48.07 ± 12.76 [*]	76.8 ± 5.68 ^{△△※}
	对照组	47.27 ± 14.02	49.27 ± 12.21
FEV1/FVC(%)	治疗组	56.80 ± 9.61 [*]	63.98 ± 7.65 ^{△△※}
	对照组	55.61 ± 11.51	57.8 ± 7.94

注:★治疗前与对照组相比 P>0.05,治疗后与治疗前比较△P<0.05,△△P<0.01,与对照组治疗后相比▲P<0.05,※P<0.01。

4 讨论

4.1 慢阻肺急性加重期的发病机理 目前多数学者认为,慢阻肺病因以久病肺虚为主,由于反复感邪,而使病情进行性加重,病位在肺,继则影响脾肾,后期及心。病程中可形成痰瘀等病理产物。标本虚实,常相兼加,或互为影响。在本虚的基础上,痰浊与瘀血交阻,是其主要的病机特点。

4.1.1 气阳虚为慢阻肺之本 洪广祥教授认为,从慢阻肺的发生发展及其病机特点来看,气阳虚是其本虚的关键,气阳虚实际涵盖了元气、宗气和卫气之虚^[4]。由于久病肺气耗伤,卫阳不固,子盗母气,使脾之气阳亦衰;久病及肾,致肾之气阳衰弱。气阳虚弱,卫表不固,风寒外邪易袭,导致急性加重。

4.1.2 痰瘀伏肺为慢阻肺之标 慢阻肺患者病势迁延,日久正虚,肺气不足,尤其肺阳亏虚,肺津不布,停聚于肺,痰饮内生,可为寒饮蕴肺之证。脾虚不运,肾虚不能蒸化,痰浊潴留益甚。慢阻肺患者久病肺气虚,宗气不足,不能贯心脉,行气血,血瘀易成;同时痰浊阻肺,肺气郁闭,久而成瘀,患者常可见唇甲青紫,面色黎黑,肌肤甲错,舌质暗,或有瘀斑,脉涩等症。总之,痰和瘀作为慢阻肺的重要病理因素,常相互影响,慢阻肺患者长期过度使用辅助呼吸肌而导致颈、肩、上背部肌肉长期僵硬、酸痛、胀满等,也应视为瘀滞肌筋的表现,属于瘀证范畴^[4]。

4.1.3 外感风寒是发病的主要诱因 由于慢阻肺患者气阳虚弱,失于温煦,易为风寒外邪所伤,且痰瘀“夙根”俱为阴邪,同气相求,易被风寒所引动,内外合邪,壅阻于肺,而致慢阻肺急性加重^[5]。

4.1.4 中气不足贯穿病程始终 脾在五行属土,肺属金,脾为肺之母。脾为“后天之本”,主运化水谷,为气血生化之源,能将水谷精微上输于肺,经肺的宣发肃降,将水谷精微布散全身。脾胃功能正常,则人体气血充沛,正气旺盛,肺气亦健旺。慢阻肺病势迁延,日久子盗母气,致脾气亏虚;加之饮食劳倦,损伤脾胃,脾胃虚弱,运化失职,土不生金,终致中气虚衰。慢阻肺患者体质特别差,而且常伴有食欲不振、营养不良、能量代谢低下,随病情的发展,一旦出现呼吸衰竭,尤其需用人工通气,营养不良进一步加重^[6]。

脾主运化水湿,脾失健运,则水湿聚而生痰成饮,聚积于肺,即所谓“脾为生痰之源,肺为贮痰之器”,可见慢阻肺病人苦痰多,与脾气亏虚有很大关系。

张元兵等认为呼吸肌疲劳是导致慢性呼吸衰竭最直接的原因,也是慢阻肺患者反复入院及致残、致死的重要因素。慢阻肺呼吸肌疲劳主要是膈肌疲劳,膈肌萎软失用,有呼吸肌“下陷”、失去弹性之意。中医学认为“脾主身之肌肉”,脾胃运化失常,必致肌肉瘦削、软弱无力,甚至萎弱不用,故又有“脾虚则肌肉削”之说;慢阻肺患者营养不良、能量代谢障碍可加重呼吸肌疲劳。国外研究表明呼吸肌纤维直径与体重占标准体重的百分数呈正相关,即体重下降者其呼吸肌亦变细;而脾的运化功能旺盛则机体的消化吸收功能才能健全,才能化生气血津液而为机体提供足够的养料^[7]。

脾胃居中焦,是人体气机升降枢纽,“脾宜升则健”。李东垣在《脾胃论》中说:“上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之倾,目为之眩,……皆由脾胃先虚,气不上行所致也。”脾胃升降失常,则清气不升,浊气不降,上中下三焦都可能因此而病变^[8]。慢阻肺患者脏器下垂、膈肌低平与中气下陷、脾气不升密切相关。

有鉴于此,中气不足贯穿慢阻肺病程始终。

4.2 补中益气、升阳举陷治法的确立 洪广祥教授认为:慢阻肺总由宗气虚弱、卫气不固,调节和防御能力下降存在着密切关系,与原气亏损功能不足,肾不纳气密切相关,脾胃为后天之本,据“脾胃一虚,肺气先绝生化之源”,“损其肺者益其气”及“脾胃者,土也”,“土为万物之母,诸脏腑百骸受气于脾胃而后能强”的理论,予以培补脾胃元气的方法,补土以生金,即中医“虚则补其母”^[9]。理论依据主要从以下几点出发:(1)“脾为生痰之源”,故实脾又是杜绝生痰之源的关键,从而剔除慢阻肺发病的宿根,同时补气可

使咳而有力,帮助排除痰液,减轻气道阻塞,通气功能得到改善。正如张景岳所言:“善治痰者,唯能使之不生,方为补天之手”;(2)“人之自生至老,凡先天之有不足者,但得后天培养之功,则补后天之功亦可居其强半,此脾胃之气所关乎人生者不小。”即是补肾不如补脾,通过补益后天以达补益先天的目的,以缓解肾虚失纳造成的呼吸浅短;(3)根据“脾主肌肉”和“肺主治节”的理论,在治疗过程中及早介入,见肺之病先实脾,通过“补土生金”和“补益宗气”可以延缓和控制呼吸肌疲劳的发生和发展,改善患者营养不良状态^[4]。(4)脾充,肺气足,卫气固则抗御外邪能力增强,从而切断疾病反复发作的外因,使用“补益宗气”、“益气举陷”之补中益气汤可增强患者呼吸道防御机能和免疫调节能力,增强呼吸道对环境中刺激因子的适应性,减少或控制慢阻肺的急性加重,从而达到防治的目的。(5)通过健脾益气,升阳举陷,使宗气足,可以行施其贯心脉行气血的功能,则气旺血行,消除瘀滞^[9]。

4.3 方药解析 补中益气汤重用黄芪大补脾肺之气,升阳固表,人参、白术、炙甘草益气健脾,四药共成补中益气之功,佐当归养血以配气,陈皮理气以防壅,更加少量升麻、柴胡升阳举陷,使中气得补,清阳得升。综观全方,补中益气,升举清阳。现代药理研究证实,补中益气汤可增强体液及细胞免疫^[10],从而减少慢阻肺急性加重;提高机体组织抗缺氧能力^[11],减轻临床症状、发病程度;能调节下丘脑—腺垂体—肾上腺皮质系统,改善植物神经和内分泌系统功能^[12],从而提高患者抗病及应急能力;补中益气汤对患者血浆总蛋白含量、白蛋白及 α 球蛋白的含量也有一定的影响,有助于提高慢性呼吸系统疾病患者的生命质量^[13];研究证明,补中益气汤对胃肠道运动具有双向调节作用,有助于慢阻肺患者消化吸收^[14]。能为病人补充微量元素、维生素、叶酸、蛋白质等^[15],可以改善慢阻肺患者的营养失衡。加味药物中地龙祛痰平喘,且具抗凝、溶栓、调节免疫作用;葶苈子泻肺平喘,有缓解平滑肌痉挛、增强心肌收缩力、增加心输出量,降低静脉压的作用;青皮疏理气机,具平喘、增加胃动力等作用;大黄导泻通腑,有解热、抑菌、消炎、抗红细胞聚集改善微循环障碍的疗效。综观各项研究结果,本方药物具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗缺氧、抗凝、止咳、化痰、平喘、缓解呼吸肌疲劳和改善营养障碍、调节免疫及改善肺通气的作用,这是本方取得疗效的药理学基础。

组方用补中益气汤补气升清,升提下陷之清气,葶苈子、青皮、陈皮理气除壅,泻肺平喘,更加制大黄通导大便,排除肠道瘀滞,攻补兼施,升清泻浊,达到标本兼治的目的,使祛邪而不伤正,扶正而不助邪。

4.4 临床资料分析 研究表明,治疗组显控率和总有效率分别是73.3%和90%,对照组显控率和总有效率分别是46.7%和83.3%,治疗组显控率明显优于对照组($P < 0.05$),两者总有效率相比虽无显著性差异($P > 0.05$),但治疗组在疗效趋势上要优于对照组(见表1)。

阻塞性通气功能障碍是慢阻肺基本的病理特征,FVC及FEV1%是反映气道通气及阻塞程度的指标,治疗组与对照组治疗前肺功能数值无明显差异($P > 0.05$),两者具有可比性;治疗后治疗组在改善患者FVC方面有统计学意义,与治疗前相比($P < 0.05$),在改善FEV1、FEV1%和FEV1/FVC方面有显著效果($P < 0.01$),与对照组相比,治疗组在提高FEV1值上优于对照组, $P < 0.05$,在改善FEV1%和FEV1/FVC上和对照组有显著差异($P < 0.01$)。说明在改善慢阻肺急性加重期患者肺功能方面,治疗组要明显优于对照组,与临床症状改善的比较结果基本吻合。其可能的机理是:慢阻肺患者基础肺功能低,急性加重期由于炎症反应,粘膜充血水肿,杯状细胞数目增多、肥大,分泌亢进,痰阻气道;再者由于气道痉挛、气道阻力增加、肺的顺应性下降,以及发热、缺氧、乳酸堆积、PH值下降、呼吸肌功耗增加以致疲劳等,均可进一步影响肺通气、换气,使肺功能低于其基础肺功能。补中益气汤之所以能改善患者肺功能,具体可能通过以下途径:①健脾益气化痰,减轻理化因素刺激所造成的黏膜下腺体的过度增生和杯状细胞增殖,减少黏液分泌,其抗炎作用可减轻患者气道粘膜充血水肿,同时益气使咳痰有力,使痰液容易排出,减轻气道阻力;②补气升清,升提下陷之清气,治疗慢阻肺常见的内脏、膈肌下垂。制大黄可泻下通腑,减轻胃肠胀气,增加膈肌活动度,改善肺通气。③补宗气以行血脉,补气以行血,大黄可抗红细胞聚集,提高血浆渗透压,降低血浆粘度,使血小板聚集指数降低,有利于改善微循环障碍,虫类地龙有抗凝、抗血栓作用,从而消除患者脏腑瘀血及慢阻肺血流浓、黏、聚现象,有利于降低肺动脉高压,改善肺通气。④健脾助运,改善营养障碍,缓解呼吸肌疲劳及肺功能进行性下降。至于是否有助于改善患者肺泡弹力纤维的变性,从而使肺顺应性提高,有待于病理生理学的进一步研究。

脾胃为后天之本,气血生化之源;“安谷则昌,绝谷则亡”,“有一分胃气,就有一分生机”。沈金鳌称之为“脾统四脏”,并认为“脾有病,必波及之,四脏有病,亦必有待养脾,故脾气充,四脏皆赖煦育,脾气绝,四脏安能不病……凡四脏者安可不养脾哉。”故诸气不足均可通过健运脾气得到改善,我们遵循洪广祥教授提出的理论,将补脾胃、护胃气贯穿治疗慢阻肺全过程,以补中益气汤加味用于慢阻肺急性加重期的治疗,标本兼顾,扶正祛邪,有效地缓解临床症状,改善肺功能,延缓疾病进程,改善生活质量。

本课题观察时间较短,观察病例数量偏少,特别是对对照组各型病例数量更少,有待于今后继续作进一步的研究,加以完善。

参考文献

- [1]中华医学会,慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453-460.
- [2]郑筱萸.中药新药临床指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:360.
- [3]王永炎主编.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1997:6.
- [4]洪广祥.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的几点思考[J].中华中医药杂志(原中国医药学报),2005,20(1):16-19.
- [5]郑洁,洪广祥.“治肺不远温”在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作期的临床研究[J].江西中医药,2000,31(6):20-22.
- [6]洪广祥.呼吸肌疲劳、营养障碍与慢性阻塞性肺疾病[J].中医药通报,2006,5(2):4-6.
- [7]张元兵,骆阳辉,胡春媚,等.慢性阻塞性肺疾病呼吸肌疲劳中医辨治刍议[J].中华中医药杂志(原中国医药学报),2005,20(1):44-45.
- [8]付延龄.博古通今的经方大家刘渡舟[A].中国名老中医专家学术经验集第三卷[C].贵州:贵州科技出版社,1999,44.
- [9]洪广祥.论宗气与慢性阻塞性肺疾病[J].中医药通报,2006,5(1):7.
- [10]刘倩娴.补中益气汤及其拆方的免疫调节作用[J].广州中医药大学学报,1997,14(2):108.
- [11]戴锡珍,高淑娟.补中益气汤的抗缺氧研究[J].天津中医,1999,16(2):32-33.
- [12](日)一同弘.六君子汤、补中益气汤对植物神经、垂体-肾上腺机能的影响[J].国外医学文摘中医中药分册.1993,(15):1.
- [13](日)稻垣户.补中益气汤治疗慢性呼吸系统疾患效果的探讨[J].外周血中白蛋白值的变化.第43次日本东洋医学会学术总会论文摘要:42.
- [14]王汝俊等.胃肠研究进展[M].兰州:甘肃科学技术出版社.1988:144.
- [15]刘善庭,李秀英.补中益气汤治疗男性不育症机理[J].中医研究,1995,8(1):49-52.