

基于“培土生金”理论探究加味六君子汤对肺脾气虚型慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[※]

黄明儒 黄钦清 冯林香 向琴 张一鸣 王静 洪敏 刘亚茹 江久

摘要 目的:基于“培土生金”理论探究加味六君子汤对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效。**方法:**收集 90 例肺脾气虚型 COPD 患者,随机分为对照组、观察组各 45 例。比较两组临床疗效及干预前后呼吸功能指标、免疫指标、营养指标及炎症指标的变化。**结果:**治疗后,对照组、观察组有效率分别为 86.05%、95.46%,两组 FEV₁%、FEV₁/FVC、FEF 25%、FEF 50% 水平与治疗前比较均有所提升($P<0.05$),TNF- α 、IL-6、IL-33 水平与治疗前比较均有所下降($P<0.05$),且观察组上述指标的改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组在 IgG、IgA、IgM、体重、白蛋白、转铁蛋白等指标方面与治疗前比较,差异有统计学差异($P<0.05$),对照组治疗前后比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**加味六君子汤治疗 COPD 临床疗效显著,其主要是通过改善营养状况,提升机体免疫力,进而降低炎症水平,缓解炎症反应,改善小气道呼吸功能,从而改善 COPD 患者的生活质量。

关键词 培土生金;加味六君子汤;慢性阻塞性肺疾病;临床疗效

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种肺部炎症状态,以慢性支气管炎、小气道阻塞、炎症、纤维化和肺泡的肺气肿破坏为特征,其全球发病率、致残率和死亡率日益上升^[1,2]。西医对此病主要以氧疗、抗菌、舒张支气管、机械通气等措施进行治疗^[3]。然而,抗菌药物的使用易增加诸如腹泻、耐药等不良反应^[4];支气管舒张剂虽可以缓解膈肌疲劳,但长期使用具有一定依赖性^[5];机械通气易发生呼吸机相关性肺炎^[6]。近年来,中医药在提升 COPD 患者肺功能,改善营养状况及运动耐力,提高生存质量等方面疗效确切,具有简便、安全、不良反应少等特点^[7,8]。

“培土生金”理论源于中医“五行学说”,其中“土”指的是脾胃,“金”指的是肺。从五行之生化来看,土为金之母,子病犯母,肺病及脾,故可使脾脏功能减退,出现运化不及或者四肢、肌肉失于濡养等症状。笔者临床观察亦发现,COPD 病程迁延日久,机体免疫力下降,就会出现体重下降、食欲减退、外周肌肉萎缩和功能障碍等症状。由此可知,在 COPD 的发生、发

展过程中,肺与脾二脏密切相关,故临床中亦可通过补益脾脏来达到补益肺脏之目的,正如《难经·六十九难》所言“虚则补其母”。目前以“培土生金”理论为基础治疗 COPD 的研究尚较少。笔者基于“培土生金”理论,结合 COPD 久病易虚易瘀的病理特点,探究加味六君子汤对肺脾气虚型 COPD 患者的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月景德镇市中医医院收治的 90 例肺脾气虚型 COPD 患者,随机分为对照组和观察组各 45 例。其中,对照组男性 33 例,女性 12 例;年龄(67.74±3.48)岁;病程(8.25±1.32)年;肺功能分级:Ⅱ级 29 人,Ⅲ级 16 人。观察组男性 34 例,女性 11 例;年龄(66.72±3.51)岁;病程(8.31±1.28)年;肺功能分级:Ⅱ级 31 人,Ⅲ级 14 人。两组患者在性别、年龄、病程和分级等一般资料上比较,均无统计学差异($P<0.05$)。本研究经景德镇市中医医院伦理委员会批准后执行(伦理号:JDZ20200012024)。

1.2 西医诊断标准 参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[9]。吸入支气管扩张剂后 FEV₁/FVC<0.7 可确定存在持续气流受限。若慢性支气管

※ 基金项目 创新研究群体科学(景德镇市科技局课题)基金项目 (No.20222SFZC030)

• 作者单位 江西省景德镇市中医医院(江西 景德镇 333000)

炎和肺气肿患者FEV₁/FVC<0.7也能诊断为COPD。

1.3 中医诊断标准 参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》^[10]中稳定期肺脾气虚证诊断标准。主症:①咳嗽,喘息,气短,动则加重;②神疲、乏力或自汗;③恶风、易感冒。次症:①纳呆,食少;②脘腹胀满,便溏;③舌体胖大、齿痕,舌质淡,舌苔白。符合主症2项+次症2项即可诊断。

1.4 纳入标准 ①符合中西医诊断标准;②年龄60~80岁,性别不限;③自愿参加并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①正在参加其他类似研究或服用相似药物者;②肺功能分级为I级和IV级的患者;③患有哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核和弥漫性泛细支气管炎等鉴别诊断性疾病者;④对激素或者中药过敏者;⑤肝肾功能不全者;⑥近期在使用免疫抑制剂及口服消炎药物者。

1.6 剔除及脱落标准 ①依从性差,不能严格执行研究标准或主动退出者;②急性加重或出现严重不良事件者。

1.7 治疗方法

1.7.1 对照组 布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(生产企业:AstraZeneca AB;批准文号:H2016044;规格:320 μg:9 μg*60吸*1支),用法:1吸/次,2次/日,口腔吸入4 w。

1.7.2 观察组 在对照组治疗的基础上,增加加味六君子汤治疗。药物组成:党参30 g,白术15 g,茯苓10 g,炙甘草6 g,山茱萸10 g,补骨脂10 g,法半夏15 g,桃仁10 g,红花6 g,陈皮12 g,青皮12 g。药材均购于广东一方制药有限公司,由景德镇市中医医院颗粒剂药房统一调配并发放。1袋/次,2次/日,早晚分别以150 mL温水冲服,服用4 w。

1.8 观察指标

1.8.1 呼吸功能指标 于治疗前后,运用健桥FGY-200型台式肺功能检测仪检测,测定FEV₁、FEV₁/FVC、FEF 25%、FEF 50%水平。

1.8.2 血清免疫球蛋白 于治疗前后,分别选择人IgG试剂盒(广州市百菱生物科技有限公司,货号:JL12687-48T)、人IgM试剂盒(深圳子科生物科技有限公司,货号:ZK-H077)、人IgA试剂盒(北京科技有限公司,货号:RX105473H),运用酶联免疫分析法(ELISA法)检测IgG、IgM、IgA水平,按照说明书进行测定。

1.8.3 炎症指标 于治疗前后,分别选择深圳子科生物科技有限公司生产的人TNF-α试剂盒(货号:

ZK-H064)、人IL-6试剂盒(货号:ZK-H238)及广州市百菱生物科技有限公司生产的人IL-33试剂盒(货号:JL19282),运用ELISA法测定TNF-α、IL-6、IL-33水平,按照说明书进行测定。

1.8.4 营养指标 于治疗前后,检测患者的体重、白蛋白、转铁蛋白。

1.8.5 安全性指标 监测患者肝肾功能及其他不良反应。

1.9 临床疗效评估 根据《中药新药临床研究指导原则》^[11]进行疗效判定。将主症和次症分为无、轻、中、重4个等级,主症按等级分别赋分0、2、4、6分;次症按等级分别赋分0、1、2、3分。根据积分判定疗效,显效:症状明显改善;有效:症状较治疗前有所改善;无效:症状无明显改善甚则加重。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.10 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计学分析,计数资料用χ²检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;等级资料用Ridit分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

对照组有2例患者因急性加重退出,最终纳入43例;观察组有1例患者因未坚持服用中药退出,最终纳入44例。

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组、观察组有效率分别为86.05%、95.46%,观察组明显高于对照组(P<0.05),提示加味六君子汤联合西药疗效优于单纯使用西药治疗。见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	43	20(46.51)	17(39.54)	6(13.95)	37(86.05)
观察组	44	24(54.55)	18(40.91)	2(4.54)	42(95.45)*

注:与对照组比较,*P<0.05

2.2 两组患者呼吸功能指标比较 治疗后,两组患者FEV₁%、FEV₁/FVC、FEF 25%、FEF 50%水平均有所提升(P<0.05);观察组提升程度优于对照组(P<0.05),表明加味六君子汤联合西药在改善呼吸功能方面优于单纯使用西药治疗。见表2。

2.3 两组患者免疫指标比较 对照组IgG、IgA、IgM治疗前后比较,无统计学差异(P>0.05)。治疗后,观察组IgG、IgA、IgM水平均高于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05),提示加味六君子汤能够有效提升COPD患者的免疫力。见表3。

表2 两组患者呼吸功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	对照组	观察组
FEV ₁ %	治疗前	48.25±14.37	47.80±14.45
	治疗后	49.36±14.45*	52.72±15.96**
FEV ₁ /FVC	治疗前	55.19±8.92	54.56±9.04
	治疗后	56.47±9.11*	59.97±10.23**
FEF 25%	治疗前	23.54±3.71	21.58±3.66
	治疗后	24.86±3.83*	29.85±4.47**
FEF 50%	治疗前	26.73±4.54	26.67±4.58
	治疗后	27.94±4.76*	31.43±5.32**

注:与治疗前比较,*P<0.05;与对照组比较,**P<0.05

表3 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	时间	IgG	IgA	IgM
对照组	治疗前	9.24±1.37	1.39±0.51	1.32±0.65
	治疗后	9.23±1.36	1.38±0.52	1.33±0.66
观察组	治疗前	9.22±1.39	1.37±0.52	1.31±0.67
	治疗后	13.66±2.27**	1.72±1.58**	1.46±0.75**

注:与治疗前比较,*P<0.05;与对照组比较,**P<0.05

2.4 两组患者炎症指标比较 治疗后两组患者炎症指标 TNF- α 、IL-6、IL-33 水平均下降,差异有统计学意义(P<0.05);观察组较对照组降低更显著(P<0.05),提示加味六君子汤能够有效降低 COPD 患者的炎症指标水平。见表4。

表4 两组患者炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (nmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-33(pg/mL)
对照组	治疗前	89.35±12.17	6.46±0.97	4.63±0.89
	治疗后	67.43±9.26*	5.93±0.76*	3.15±0.67*
观察组	治疗前	92.24±11.86	6.48±0.99	4.66±0.88
	治疗后	36.21±6.09**	3.75±0.46**	2.24±0.45**

注:与治疗前比较,*P<0.05;与对照组比较,**P<0.05

2.5 两组患者营养指标比较 对照组体重、白蛋白、转铁蛋白治疗前后比较无统计学差异(P>0.05)。治疗后,观察组体重、白蛋白、转铁蛋白水平与治疗前比较有统计学差异(P<0.05),提示加味六君子汤能够有效提升 COPD 患者的营养状况。见表5。

2.6 安全性评估 所有纳入病例全程随访,无肝肾功能损伤及过敏反应等不良事件。

表5 两组患者营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	体重(kg)	白蛋白(g/L)	转铁蛋白(g/L)
对照组	治疗前	58.42±6.27	37.43±1.78	2.13±0.45
	治疗后	57.93±6.29	36.97±1.79	2.11±0.46
观察组	治疗前	58.46±6.21	36.97±1.77	2.12±0.44
	治疗后	61.55±5.68**	44.84±1.15**	2.53±0.37**

注:与治疗前比较,*P<0.05;与对照组比较,**P<0.05

3 讨论

COPD 归属于中医学“肺胀”范畴,以肺、脾、肾三脏正气虚损为主,兼气滞、痰浊、瘀血等邪实为患,稳定期患者临床以肺脾气虚最为常见。肺属金,脾属土;肺主卫,脾主营;肺充在皮,脾充在肌;肺主气、司呼吸、主行水、朝百脉、主治节,肺为贮痰之器,而脾主运化、主统血、主四肢,脾为生痰之源;肺金赖脾土以培之,因此肺的功能是否正常与脾密不可分。脾为气血生化之源,脾失健运,精微失布,肺失濡养、肺气虚损,则咳嗽、气短、神疲懒言;脾为生痰之源,脾虚不化,痰湿内生,壅滞于肺,则痰多、喘促、纳呆、食少;脾虚失固,则自汗、恶风;脾虚失统,则面唇紫暗。此外,肾为先天之本,脾为后天之本,后天资先天,肾中精气赖水谷精微充养。因此,COPD 的发生、发展及转归都与脾土密切相关,故而治疗上当以健脾益肺补气为法。六君子汤方中党参甘温益气,健补脾胃;白术苦温燥湿,健脾助运;茯苓甘淡利湿,健运脾气;法半夏辛温燥湿,化痰消痞;陈皮理气健脾,燥湿化痰;炙甘草甘温益气,助党参、白术补益,兼调和诸药。全方寓“培土生金”之意,奏补气健脾之效。本研究以六君子汤为基础,加山茱萸、补骨脂、桃仁、红花、青皮,其中山茱萸补益肝肾;补骨脂温肾助阳、纳气平喘;桃仁、红花活血祛瘀;青皮疏肝理气化痰。

现代药理学研究证实党参多糖通过调控 IL-6、TNF- α 靶点,增加 IgG、IgM、IgA 表达,达到提升机体免疫力的作用^[12]。白术内酯 I 能够有效抑制介导炎症反应的 TNF- α 和 IL-6 的生成,从而起到抗炎效果^[13]。茯苓多糖能够有效促进血液中 IgA、IgG 及 IgM 的合成,且剂量越大则效应越强,同时能够下调炎症介质表达,抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL33 的释放,从而发挥抗炎作用^[14]。甘草酸已被证实能够有效调节 COPD 患者炎症因子及趋化因子的表达,降低炎症因子水平,起到抗炎作用^[15]。山茱萸、补骨脂具有抗炎活性,能够提高免疫力^[16,17]。桃仁可以增加 IgG、IgM、IgA 水平,改善免疫功能^[18]。红花具有消炎、增强免疫力的功能^[19]。法半夏具有祛痰镇咳和调理脾胃的作用^[20]。陈皮挥发油能够有效减少炎症介质的释放,减轻炎症反应,从而起到平喘、镇咳之功^[21]。青皮能够有效缓解支气管痉挛,有效提升肺灌注量^[22]。本研究证实,六君子汤能够有效改善机体 IgG、IgM、IgA 水平,提升机体免疫力,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL33 水平,减少细胞损伤,提高 FEV₁%、FEV₁/FVC%水

平,改善肺通气状况,与相关研究结果^[23-25]一致。

COPD是一种异质性炎症性气道疾病,与免疫失衡有关,具有高致病率、高致残率、高致死率的特点^[26]。TNF- α 、IL-6、IL-33作为炎症介子和多变性细胞因子,间接参与炎症细胞的激活、迁移和招募,诱导并参与COPD的发病^[27-29]。IgA是黏膜局部免疫的重要因素,IgG是血清中最主要的免疫球蛋白,IgM是一种细胞毒素抗体,这三者作为人体免疫功能的重要评价指标,在COPD的发病中发挥着至关重要的作用^[30]。本研究提示加味六君子汤能够有效降低TNF- α 、IL-6、IL-33水平,改善营养状况,提升IgG、IgA、IgM水平。

综上,加味六君子汤治疗COPD临床疗效显著,其主要是通过改善营养状况,提升机体免疫力,进而降低炎症水平,缓解炎症反应,改善小气道呼吸功能,从而改善COPD患者的生活质量。本研究无不良事件发生,安全可靠,值得临床借鉴,但由于样本量偏小,若要进一步推广,还需进行大样本、多中心研究。

参考文献

- [1] RAO W, WANG S, DULEBA M, et al. Regenerative metaplastic clones in COPD lung drive inflammation and fibrosis [J]. *Cell*, 2020, 181(4): 848-864.
- [2] ADELOYE D, SONG P, ZHU Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 447-458.
- [3] 董敏, 李兴芳, 张振翔. 黄芪四逆汤治疗慢阻肺急性加重有效性及安全性探析[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(1): 160-162.
- [4] 于志娟. 慢阻肺急性加重期抗生素相关性腹泻临床特征分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(4): 762-764.
- [5] 李允, 李寅环, 罗裕文, 等. 吸入短效支气管舒张剂对慢性阻塞性肺病患者等二氧化碳高通气过程中膈肌功能和中枢驱动的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(2): 232-237.
- [6] 王兆霞, 张起, 侯慧峰, 等. 呼吸机相关肺炎相关因素分析及综合干预措施的预防效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(19): 2924-2927.
- [7] 刘萍, 王永斌, 高天霖, 等. 综合性肺康复治疗对稳定期慢性阻塞性肺病患者运动能力与生存质量影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(8): 884-888.
- [8] 郁东伟, 束永前. 中医综合疗法治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期营养状况及肺功能的改善评价[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11): 2608-2610.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(2): 67-80.
- [10] 李建生, 李素云, 余学庆. 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.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 75-76.
- [12] 帖晓燕, 张云鹤, 辛国雄, 等. 党参米炒炮制及其药理作用研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(4): 140-145.
- [13] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 69-73.
- [14] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [15] 李葆林, 麻景梅, 田宇柔, 等. 甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2438-2448.
- [16] 鲁亚奇, 张晓, 王金金, 等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 180-189.
- [17] 杨雪, 季红, 刘颖男, 等. 山茱萸多糖提取纯化方法及药理作用研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1984-1986.
- [18] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 234-241.
- [19] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(11): 6608-6611.
- [20] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(11): 154-158.
- [21] 李皓翔, 梅全喜, 赵志敏, 等. 陈皮广陈皮及新会陈皮的化学成分药理作用和综合利用研究概况[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6): 1460-1463.
- [22] 陈红, 刘传玉, 李承晏. 青皮的化学及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2001, 32(11): 1050-1052.
- [23] 程硕, 张行行, 梁琳, 等. 六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 98-104.
- [24] 吴阳洋, 刘玲琳, 周玲利, 等. 基于网络药理学研究六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(4): 19-23.
- [25] 陶琦婧, 刘欣艳, 丘洪, 等. 六君子汤治疗稳定期慢性阻塞性肺病脾肺两虚证的疗效及其对肺功能、运动耐力和血气分析的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(22): 171-176.
- [26] YOUSUF A J, MOHAMMED S, CARR L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 469-477.
- [27] KIM R Y, OLIVER B G, WARK P, et al. COPD exacerbations: targeting IL-33 as a new therapy [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1213-1214.
- [28] SHYAM PRASAD SHETTY B, CHAYA S K, KUMAR V S, et al. Inflammatory biomarkers interleukin 1 beta (IL-1 β) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) are differentially elevated in tobacco smoke associated COPD and biomass smoke associated COPD [J]. *Toxics*, 2021, 9(4): 303-305.
- [29] KEIR H R, CHALMERS J D. IL-6 trans-signalling: how Haemophilus surfs the NET to amplify inflammation in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(4): 2102143.
- [30] 李笑, 贾新华, 韩晓春, 等. 补肺阳方对慢性阻塞性肺病肺阳虚证大鼠T淋巴细胞及血清免疫球蛋白亚型的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(5): 614-619.

(收稿日期:2022-04-19)

(本文编辑:金冠羽)