

桑麻杏贝汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证患者气道炎症及重塑功能的影响^{*}

陈金涛¹ 曹强¹ 杨玲² 许玲¹ 季思勤¹ 王振伟¹▲

摘要 **目的:**观察桑麻杏贝汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证患者的作用机制及其应用价值。**方法:**将慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证患者随机分为桑麻组和对照组,两组均予常规西医治疗,桑麻组在此基础上加用桑麻杏贝汤治疗,共治疗 7 d,并观察治疗前后患者血清 TGF- β 1、M2 受体、FeNO 水平及肺功能的变化情况。**结果:**(1)治疗后,两组患者血清 TGF- β 1、M2 受体水平、FeNO 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且桑麻组对血清 TGF- β 1、M2 受体水平、FeNO 水平的改善作用优于对照组($P < 0.05$)。(2)治疗后,两组患者的 FEV1%、FEV1/FVC、FVC 水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且桑麻组对 FEV1% 的改善作用优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**桑麻杏贝汤能够有效减轻慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症反应,抑制成纤维化,缓解气道重塑,提高肺功能,控制病情,改善预后。

关键词 桑麻杏贝汤;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;TGF- β 1;M2 受体;FeNO;肺功能

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种常见的严重危害人类健康的慢性呼吸系统疾病^[1]。GOLD 2022 指出,2017 年全球 COPD 时点患病率为 3.92% [95%CI (3.52%, 4.32%)], 占有死亡原因的 4.72%^[2]。调查显示,我国 20 岁以上人群 COPD 患病率为 8.2%, 40 岁以上人群患病率高达 13.7%^[3]。世界卫生组织预测,至 2060 年死于 COPD 及其相关疾病的患者将超过 540 万人/年^[4]。多项研究表明,COPD 患者每年约发生 0.5 次~3 次急性加重,而慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)是 COPD 患者最重要的死亡原因,也是 COPD 患者主要医疗支出的部分^[4]。COPD 的急性加重不仅严重影响患者的生活质量、病程、预后,还会造

成社会及家庭的严重经济负担。因此,控制 COPD 患者急性发作时的不良影响,减少其再发作,是 COPD 治疗方案中的重要一环。中西医结合治疗 AECOPD 有独特优势,临床疗效显著^[5]。本研究选取上海市名中医、江南何氏医家传人何新慧教授临床治疗 AECOPD 的经验效方桑麻杏贝汤^[6-8],观察桑麻杏贝汤对 AECOPD 患者血清 TGF- β 1、M2 受体、FeNO 水平及肺功能等指标的影响,试探寻其作用机制,为 AECOPD 提供治疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2021 年 4 月—2022 年 5 月收治于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸内科,并明确诊断为 COPD 急性加重期痰热壅肺证的患者 72 例,随机分为桑麻组和对照组各 36 例。整个试验阶段,脱落病例共 2 例,脱落率为 2.78%,最终观察受试者 70 例。桑麻组 36 例,其中男性 30 例,女性 6 例;平均年龄(64.72±6.99)岁;有吸烟史的患者 22 例。对照组 34 例,其中男性 29 例,女性 5 例;平均年龄(67.00±6.16)岁;有吸烟史的患者 19 例。两组受试者年龄、性别、吸烟史等情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过伦理审批(伦理审批号:2021-046)。

※基金项目 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(No.2020LP019);上海市卫生健康委员会传染病中医药防治能力建设项目(No.ZYYB-NLPY-13);上海人才发展资金项目(No.2020088);上海中医药大学杏林传承型人才培养计划(No.上中医人字[2019]24号);岳阳医院中医肺病专科建设项目(No.YWC-ZK2020-005);虹口区“国医强优”三年行动计划(No.HKGYQYXM-2022-39)

▲通信作者 王振伟,男,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中西医结合诊治呼吸系统疾病。E-mail:luckytcm@126.com

•作者单位 1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸内科(上海 200080);2.同济大学附属第四人民医院老年科(上海 200080)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[1]制定COPD的诊断标准:①结合患者年龄、症状、危险因素暴露史,以及临床体征进行全面评估;②肺功能检查是金标准,即在使用支气管舒张剂后,肺功能检测为 $FEV_1/FVC < 70\%$;③排除其他诊断。

AECOPD的诊断标准:COPD患者呼吸道临床表现急剧恶化(临床典型表现:呼吸加剧,多伴随气喘、憋闷、咳嗽频率增多、痰液量色质味的改变以及体温升高等),需进行额外的诊疗。

1.2.2 中医辨证分型标准 依据《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》^[2]制定痰热壅肺证的辨证标准。①咳喘加重;②痰不易咯出,色黄或白,质地黏稠,量多;③发烧或口干喜冷饮;④大便干燥发硬;⑤舌红、苔黄(腻)、脉(滑)数。①和②为必备条件,另加③④或③⑤或④⑤即可诊断。

1.3 纳入标准 (1)符合上述AECOPD诊断标准,中医证型符合痰热壅肺证;(2)年龄30岁~80岁,性别不限;(3)患者因疾病急性加重1w内首次至医院就诊;(4)患者近3个月未参加其他临床试验研究;(5)充分了解本研究,自愿参加且签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)伴有肺结核、肺恶性肿瘤、支气管扩张、真菌感染、哮喘等情况者;(2)存在严重心肺功能不全、肝肾功能障碍、过敏性疾病或白血病等严重原发病者;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)精神障碍,依从性差,难以配合治疗者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 予常规西医治疗,包括持续支气管舒张剂、抗感染治疗、糖皮质激素治疗、呼吸支持、祛痰等对症治疗,共7d。

1.5.2 桑麻组 在对照组的基础上联合桑麻杏贝汤治疗。药物组成:浙贝母9g,蜜紫菀15g,炙款冬花15g,川芎10g,杏仁9g,制厚朴10g,炙麻黄6g,黄芩15g,桑白皮15g,前胡10g,生甘草6g。中药由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药煎药室统一代煎,再统一发给患者。每袋100mL,每日2袋,早晚各1袋服用,共7d。

1.6 观察指标

1.6.1 肺功能 分别于治疗前后应用德国JAEGER公司生产的SN76911型肺功能仪进行肺功能相关指标检测。此测定均在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肺功能室完成,观察并记录受试者肺功能

指标中的FVC、FEV₁%以及FEV₁/FVC。

1.6.2 M2受体与TGF-β1 分别于治疗前后采用间接法酶联免疫吸附试验测定受试者毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型M2受体(Muscarinic acetylcholine receptor subtype M2 antibody, M2受体)与转化生长因子β1(Transforming Growth Factor-β, TGF-β1)。将采集的受试者血液试管置于室温下2h或4℃冰箱内过夜,然后1000×g离心20min,收集上面血清,将上清液放于-20℃保存,样本收集完整后,统一按照试剂盒说明书进行检测。

1.6.3 呼出气一氧化氮 分别于治疗前后应用瑞典Circassia公司生产的NIOX VERO型一氧化氮检测分析仪测试受试者呼出气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)的数值,此过程在岳阳医院肺功能室完成。

1.7 统计学方法 运用SPSS 25.0软件进行数据统计,其中计数资料可使用 χ^2 检验或秩和检验。当计量资料数据服从正态分布且方差齐性时,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验,结果使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;非正态分布或方差不齐,以中位数及四分位数间距 $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,组内比较选用Wilcoxon符号秩检验,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。采用双侧检验,规定 $\alpha=0.05$,当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能结果比较 治疗前,两组患者的肺功能指标FEV₁%、FEV₁/FVC、FVC比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的FEV₁%、FEV₁/FVC、FVC水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且桑麻组对FEV₁%的改善作用优于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后TGF-β1、M2受体比较 治疗前,两组患者血清TGF-β1、M2受体水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清TGF-β1、M2受体水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$),且桑麻组对血清TGF-β1、M2受体水平的改善作用优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后FeNO水平比较 治疗前,两组患者FeNO水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者FeNO水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且桑麻组对FeNO水平的改善作用优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组治疗前后肺功能结果比较[M(Q25, Q75)]

组别	n	FVC(L)		FEV1(%)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
桑麻组	36	61.30(52.50, 70.50)	65.40(53.78, 73.80) [#]	44.85(33.80, 59.70)	50.55(38.82, 59.70) ^{#*}	49.77(41.80, 56.45)	52.56(44.66, 59.29) [#]
对照组	34	62.75(52.43, 69.53)	69.50(57.90, 76.20) [#]	43.71(33.86, 53.53)	46.00(35.63, 55.35) [#]	51.97(43.00, 60.84)	52.96(43.62, 63.14) [#]

注:与治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,^{*}P<0.05

表2 两组治疗前后TGF-β1、M2受体比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	TGF-β1		M2受体	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
桑麻组	36	1.54±0.38	1.28±0.31 ^{#*}	66.34±30.59	102.33±32.85 ^{#*}
对照组	34	1.50±0.44	1.39±0.43 [#]	68.58±31.36	91.15±33.39 [#]

注:与治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,^{*}P<0.05

表3 两组治疗前后FeNO水平比较[M(Q25, Q75), ppb]

组别	n	治疗前	治疗后
桑麻组	36	27.00(18.25, 49.50)	15.00(9.25, 30.25) ^{#*}
对照组	34	29.50(20.00, 41.50)	22.00(12.00, 38.50) [#]

注:与治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,^{*}P<0.05

3 讨论

COPD的发病机制尚未完全阐明,但多项研究均表明,慢性炎症反应是其关键机制之一^[1,9-10]。慢性炎症反应的发生,表现为气道的炎症细胞浸润,黏液分泌增多,气道阻塞和重塑,这些改变共同导致COPD气流受限的特征性变化^[1]。AECOPD常见感染导致的炎症反应加剧,气流受限及气道黏液分泌加重。因此对AECOPD炎症反应的评估是判断其病情严重程度的重要一环。FeNO常作为气道炎症生物标志物,能够反映气道炎症情况。研究^[11]发现,FeNO在COPD加重期与嗜酸性粒细胞(Eosinophilic Granulocyte, EOS)呈正相关性。因此FeNO可以在一定程度上预测血EOS水平,能够作为预测COPD患者吸入性糖皮质激素(Inhaled Corticosteroids, ICS)治疗反应的参考指标。对于FeNO水平持续≥20 ppb的患者,COPD的急性发作频率增高及发作间隙明显缩短,提示FeNO对于COPD急性加重的预测、病情严重程度和转归及预后有着重要的评定意义^[11-14]。肺功能是诊断COPD的金标准,也是对气流受限程度、病情严重程度、患者的生活质量及疾病长期的治疗预后判断的另一重要指标^[15,16]。本研究结果显示,治疗后桑麻组FeNO水平降低且优于对照组,两组患者的FEV1%、FEV1/FVC、FVC水平均较治疗前升高,且桑麻组对FEV1%的改善作用优于对照组,说明联合桑麻杏贝汤治疗能够减轻患者气道炎症反应,缓解气流受限,

有效改善患者临床症状,提高患者的肺功能。

TGF-β1是一种多效性的细胞因子,其通过多种途径参与纤维化过程,促使气道成纤维细胞以及平滑肌细胞增生,使得炎症反应加剧,影响细胞外基质分解重塑,形成气道重塑。研究表明,AECOPD患者小气道阻塞程度与血液中TGF-β1呈正相关,降低TGF-β1有助于改善纤维化进程,从而延缓气道重塑,改善AECOPD患者症状^[17-21]。M2受体是胆碱能受体,能够抑制乙酰胆碱的释放,减少乙酰胆碱与毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型M3受体(Muscarinic acetylcholine receptor subtype M3 antibody, M3受体)的结合,从而调节平滑肌收缩,起到反馈保护作用。M2受体功能一旦紊乱,将导致胆碱能神经功能亢进,发生支气管痉挛,腺体分泌增多^[22-24]。因此M2受体水平的改善有助于减少气道平滑肌收缩,减少气道黏液的分泌,在一定程度上能够提高肺功能,在缓解症状、提高生活质量、减少病情恶化方面有着重要意义。本研究结果显示,治疗后桑麻组对血清TGF-β1、M2受体水平的改善作用优于对照组,说明联合桑麻杏贝汤治疗能够有效改善患者病情,缓解气道重塑。

AECOPD临床多表现为呼吸困难加重、咳嗽加剧,胸闷,痰量增多,和(或)痰液呈脓性等症状^[4],属于中医学“肺胀”“咳嗽”“喘病”等范畴。《黄帝内经》记载“肺病者,喘息鼻张”“肺高则上气肩息”“肺手太阴之脉……是动则病肺胀满,膨膨而喘咳”等,描述了COPD的一些典型症状。中医学认为,COPD为本虚标实,疾病发展过程离不开痰浊、水饮、瘀血的影响,其中痰浊最为关键^[16-25]。《仁斋直指附遗方论·喘嗽》曰:“惟夫邪气伏藏,痰涎浮涌,呼不得呼,吸不得吸,于是上气喘促。”《寿世保元·痰喘》曰:“肺胀喘满,膈高气急,两肋扇动,陷下作坑,两鼻窍张,闷乱嗽渴,声嘎不鸣,痰涎壅塞。”皆表明了痰浊是肺系疾病中不可忽视的重要因素。清·张璐所著的《张氏医通·肺痿》云:“盖肺胀实证居多。”AECOPD临床辨证以“痰”“瘀”“热”为病因的实证居多,其中痰热壅肺是主要证型之一^[26-28]。《丹溪纂要》谓:“劫喘之后,因痰治痰,因火治火。”何新慧教授同样认为,痰浊是肺系疾病中不

可忽略的因素,基于此思想,临床创建桑麻杏贝汤治疗AECOPD^[6,26-28]。方中以桑白皮、炙麻黄为君药,可清热化痰,宣肺平喘;臣以浙贝母、黄芩共助君药清热化痰之效;佐以杏仁、款冬花、紫菀、前胡、厚朴肃降肺气,化痰平喘,并以川芎行气活血;生甘草化痰止咳,调和诸药,为使药。全方相伍,宣降并用,寒热同调,调和气血,邪正兼顾。正所谓“补无常法,遂其所欲即是补”,化痰清热,宣降肺气,因势利导,肺欲得遂,肺郁得解,顺其生机,以复常度。

综上所述,西医常规治疗联合桑麻杏贝汤能够提高AECOPD患者肺功能,有效控制病情,改善预后,其机制可能与降低气道炎症反应,抑制成纤维化,缓解气道重塑,减少支气管收缩,降低黏液分泌有关。本研究可为临床改善AECOPD提供一定的治疗思路。

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(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[2]陈亚红.2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J].中国全科医学,2022,25(11):1294-1304,1308.

[3]WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.

[4]蔡柏嵩,陈荣昌.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.

[5]国家卫生健康委员会急诊医学质控中心.中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医诊治专家共识(2021)[J].中华危重病急救医学,2021,33(11):1281-1290.

[6]姚亮,张元雯,王心悦,等.何新慧治疗肺系疾病经验介绍[J].山西中医,2017,33(8):6-7.

[7]何新慧,张苇航,朱娇玉.和法析要[J].中国医药学报,2004,19(3):160-161.

[8]王庆胜,孔祥亮,何新慧.《伤寒杂病论》肺系病证辨治特点刍议[J].上海中医药杂志,2013,4731(11):22-25.

[9]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.

[10]白春昀,翁稚颖,肖创,等.慢性阻塞性肺病相关炎症细胞及因子的研究进展[J].慢性病学杂志,2019,20(1):42-46.

[11]张彩云,韩志海,孟激光,等.稳定期COPD患者呼气一氧化碳氮与外周血嗜酸性粒细胞水平的相关性分析[J].解放军医学院学报,

2022,43(4):377-382,389.

[12]朱能洋,韩志海,陈旭昕,等.慢性阻塞性肺疾病患者肺功能MMEF/FVC与FeNO、血清标志物的相关性及其意义[J].解放军医学院学报,2022,43(4):371-376.

[13]王述红,何正光,邱容,等.呼气一氧化碳氮测定在慢性阻塞性肺疾病频繁加重表型中的作用研究[J].临床肺科杂志,2021,26(12):1861-1865.

[14]熊国富,陈科伶.呼气一氧化碳氮检测诊断肺部疾病的研究进展[J].吉林医学,2020,41(5):1210-1212.

[15]郑劲平.肺功能检查临床意义和诊断思路[J].中国实用内科杂志,2012,32(8):569-574.

[16]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.

[17]童雄兵.慢性阻塞性肺疾病患者检验血清CC16、TGF- β 1水平的意义及其与肺功能之间的相关性[J].中国医学创新,2022,19(15):118-122.

[18]李小英,郭健敏,张文强,等.馥感啉口服液通过TGF- β 1/Smad3信号通路改善肥胖哮喘小鼠气道重塑[J].中国药理学通报,2022,38(4):619-625.

[19]张念,殷人易,余丹,等.清热化痰活血降气方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的抗炎作用初探[J].中药药理与临床,2017,33(1):192-194.

[20]谢文英,尚立芝,胡文豪,等.慢性阻塞性肺疾病的发病机制及中医药治疗进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(9):227-230.

[21]方翔宇,邱世光,吉贞料,等.补肺益肾定喘方对慢性阻塞性肺疾病缓解期(肺肾亏虚型)患者miR-145、TGF- β 1、IL-33及肺功能的影响[J].广州中医药大学学报,2022,39(5):1020-1026.

[22]姚婉贞,刘亚,韩翔,等.慢性阻塞性肺病患者气道胆碱能M2受体功能状态[J].北京医科大学学报,2000,42(2):158-160.

[23]杨瑞亮,付金华.在稳定型慢性阻塞性肺病中肺部M2受体的功能[J].国外医学(内科学分册),2002,29(2):82-83.

[24]蒲晓雯,梁宗安.M2受体-嗜酸性粒细胞-气道高反应与哮喘的研究进展[J].四川医学,2005,26(6):672-674.

[25]李志强,朱佳.中西医结合诊治肺系疾病思路[J].山东中医杂志,2019,38(8):794-798.

[26]姚亮,李佳怡,沈圆圆,等.何氏桑麻杏贝汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期影响的临床观察[J].上海中医药杂志,2018,52(2):51-54.

[27]孙剑峰,郭鸿,曾珠,等.三拗芩苈汤对COPD急性加重期(痰热壅肺证)肺功能和TNF- α 影响的临床研究[J].中药药理与临床,2018,34(4):169-172.

[28]王洁,朱振刚.中医药治疗不同证型慢性阻塞性肺疾病急性加重期的研究进展[J].中国中医急症,2019,28(1):169-171.

(收稿日期:2022-11-20)

(本文编辑:黄明愉)