

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.010

基于中医综合治疗模式促进 COPD 缓解期病情改善及气道黏膜组织修复机制研究^{*}

张元雯¹, 宋长丽², 危 蕾³, 王振伟^{1△}

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸科, 上海 200437; 2. 上海建工医院中医科, 上海 200083;
3. 上海市宝山区中西医结合医院呼吸科, 上海 201999

摘 要:目的 研究中医综合治疗模式促进慢性阻塞性肺疾病(COPD)缓解期病情改善及气道黏膜组织修复机制。方法 选取 2017 年 10 月至 2019 年 9 月该院 COPD 缓解期患者 82 例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各 41 例。对照组采用健康教育、家庭氧疗、肺康复训练及常规西药治疗, 观察组采用中医综合治疗模式。观察和检测两组患者治疗后 6 个月内急性发作次数和治疗前后 COPD 评估测试量表(CAT)评分、肺通气功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC]、血清炎症细胞因子[白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]及血管内皮生长因子(VEGF)水平。结果 观察组急性发作总发生率[4.88%(2/41)]低于对照组[19.51%(8/41)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 CAT 评分和血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平低于对照组, FEV₁/FVC 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者 CAT 评分、血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水均较治疗前下降, FEV₁/FVC 较治疗前升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 中医综合治疗模式通过调节脏腑功能、纠正病理状态有利于抑制炎症反应、促进气道黏膜组织修复, 疗效显著。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 缓解期; 中医综合治疗模式; 气道损伤; 黏膜修复
中图法分类号:R563.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)07-0897-04

The mechanism of promoting the improvement of chronic obstructive pulmonary disease remission and the repair of airway mucosa tissue based on the comprehensive treatment model of Traditional Chinese Medicine^{*}

ZHANG Yuanwen¹, SONG Changli², WEI Lei³, WANG Zhenwei^{1△}

1. Department of Respiration, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Jiangong Hospital, Shanghai 200083, China; 3. Department of Respiration, Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China

Abstract: **Objective** To study the comprehensive treatment mode of Traditional Chinese Medicine to promote the improvement of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the repair mechanism of airway mucosa tissue. **Methods** Totally 82 patients with COPD in our hospital from October 2017 to September 2019 were selected and divided into observation group and control group according to random number table, 41 cases in each group. The control group was given health education, home oxygen therapy, lung rehabilitation training and Conventional Western Medicine, and the observation group was given a comprehensive treatment model of Traditional Chinese Medicine. The number of acute attacks within 6 months after treatment and the COPD assessment test scale (CAT), pulmonary ventilation function [1 second forced expiratory volume (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC], serum inflammatory cytokines [interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α)], and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were observed and compared within 3 months after treatment. **Results** The total incidence of acute attack in the observation group [4.88%(2/41)] was lower than that in the control group [19.51%(8/41)], and the difference was sta-

^{*} 基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-FWTX-6010]; 上海市卫生和计划生育委员会中医优势病种(肺胀病)培育项目(zybz-2017007); 上海中医药大学预算内项目(18LK048); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划治未病服务产品和技术项目[ZY(2018-2020)-ZWB-1001-CPJS19]; 上海市科学技术委员会科研计划项目(19401933200)。

作者简介: 张元雯, 女, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病的中西医诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: luckytcm@126.com。

本文引用格式: 张元雯, 宋长丽, 危蕾, 等. 基于中医综合治疗模式促进 COPD 缓解期病情改善及气道黏膜组织修复机制研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 897-900.

tistically significant ($P<0.05$). After treatment, the CAT score, serum IL-8, TNF- α and VEGF in the observation group were lower than those in the control group, and FEV₁/FVC were higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, compared with before treatment, CAT score, serum IL-8, TNF- α and VEGF level decreased, FEV₁/FVC level increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The comprehensive treatment mode of Traditional Chinese Medicine can inhibit the inflammatory reaction and promote the repair of airway mucosa by regulating the function of viscera and correcting the pathological state.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; remission period; comprehensive treatment model of Traditional Chinese Medicine; airway injury; mucosa repair

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为主要特点且呈持续性发展加重的呼吸系统疾病^[1]。该病虽具有发病率高、致残率高和病死率高等特征,但凭借其可预防、可治疗的特点为临床干预带来了希望。尤其缓解期作为 COPD 发生、发展过程中的重要阶段,临床常常通过健康宣教、氧疗、化痰、免疫调节等措施实现稳定与延长该期的目标,进而降低急性加重期发生频率,延缓肺功能下降速度,提高患者生活质量^[2]。虽然上述措施能有效缓解患者临床症状、改善肺功能等,但仍存在着依从性差、经济负担重、药物不良反应频发和耐药性增加等问题,使得部分患者临床获益受限,因此 COPD 缓解期治疗方案仍需完善^[3-4]。近年来,有关 COPD 缓解期中医治疗研究被不断报道,其优势和价值得到认可;但相关文献报道仍以单一的中医治疗措施为主^[5]。COPD 作为一种发病机制复杂多样的难治性疾病,单一中医治疗措施仍难以满足疾病防控所需,中医综合治疗凭借其多角度、多靶点的作用优势被临床视为新的干预模式,但对 COPD 缓解期干预尚未形成标准化流程^[6]。本研究根据中医理论对 COPD 缓解期认知,试图形成和分析标准化的中医综合治疗模式,以促进 COPD 缓解期患者气道黏膜组织修复、维持正常形态结构及功能,进而推广使用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 9 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院收治的 COPD 缓解期 A 组、B 组患者 82 例。按照患者纳入先后顺序编号,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 41 例。纳入标准:(1)COPD 诊断标准根据 2016 年版《慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议(GOLD)》^[7]中有关内容制订。(2)COPD 缓解期分组标准根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8]制订。A 组风险低、症状少,肺功能 1~2 级,急性加重次数<2 次/年;B 组风险低、症状多,肺功能 1~2 级,急性加重次数<2 次/年;C 组风险高、症状少,肺功能 3~4 级,急性加重次数≥2 次/年;D 组风险高、症状多,肺功能 3~4 级,急性加重次数≥2 次/年。(3)病情缓解时间>7 d 且预期存活期 6 个月以上。(4)经 7 d 的药物洗脱期且病历资料完整,能够坚持随访活动。排除标准:(1)精神疾病及认知功能障碍。(2)合并支气管哮喘、间质性肺炎、肺结核等其他呼吸系统疾病和感染性疾病、免疫性疾病。(3)对中药不耐受或过敏体质。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究遵循自愿原则,并经医院伦理委员会审批同意。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	A 组/B 组(n/n)	基础疾病(n)		
						2 型糖尿病	高血压	冠心病
观察组	41	25/16	65.00 $\pm$ 3.30	3.80 $\pm$ 1.10	13/28	2	5	3
对照组	41	23/18	65.40 $\pm$ 3.00	3.60 $\pm$ 1.05	14/27	3	3	3

1.2 方法 对照组采用 COPD 缓解期健康教育指导、家庭氧疗、肺康复训练,根据缓解期病情分级分别予以对症干预。A 组予以短效支气管舒张剂:硫酸沙丁胺醇吸入剂[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字 J20160074,规格 100 μ g $\times$ 200 揿]每次 200 μ g,必要时按需吸入;B 组予长效支气管舒张剂:噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20060454,规格 18 μ g $\times$ 10 吸)每次 18 μ g 吸入,每天 1 次。观察组采用中医综合治疗模式。(1)中药内服,中药配伍具体如下。①肺气亏虚型:党参

15 g、黄芪 15 g、白术 15 g、五味子 10 g、紫菀 10 g、款冬花 10 g、桑白皮 15 g、防风 10 g、橘红 10 g、当归 15 g、杏仁 10 g、炙甘草 6 g;②肺脾两虚型:党参 15 g、黄芪 15 g、白术 15 g、茯苓 15 g、陈皮 10 g、法半夏 10 g、桔梗 10 g、砂仁(后)6 g、薏苡仁 20 g、炒山药 15 g、炙甘草 6 g;③肺肾两虚型:党参 15 g、黄芪 15 g、熟地 15 g、胡桃肉 15 g、五味子 10 g、苏子 10 g、紫菀 10 g、款冬花 10 g、橘红 10 g、法半夏 10 g、炙甘草 6 g;④肺脾肾俱虚型:党参 15 g、白术 15 g、黄芪 15 g、熟地 15 g、胡桃肉 15 g、菟丝子 12 g、仙灵脾 12 g、肉桂(后)3 g、

茯苓 15 g、法半夏 10 g、陈皮 10 g、五味子 10 g、砂仁(后)6 g、杏仁 10 g、炙甘草 6 g。4 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。(2)外用穴位贴敷:取穴定喘、膏盲、肺腧、天突。敷贴药物组成:甘遂、元胡索、细辛、莱菔子、丁桂粉、生姜汁,咳喘者加用补骨脂、咳嗽者加用紫菀,每次贴敷 1 h,每周 2 次,连续 8 周。(3)“六字诀养生功法”锻炼:预备式—“嘘”字功—调息,预备式—“呵”字功—调息,预备式—“呼”字功—调息,预备式—“咽”字功—调息,预备式—“吹”字功—调息,预备式—“嘻”字功—调息,共 6 步。早晚各 3 遍,连续锻炼 8 周。

1.3 观察指标 随访两组患者治疗后 6 个月内急性发作次数。观察和评定治疗前、治疗后 COPD 评估测试量表(CAT)评分、肺通气功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC]、血清炎症细胞因子[白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]及血管内皮生长因子(VEGF)水平。(1)肺通气功能检测:采用 Master Screen 肺功能诊断检查仪(Jaeger 公司,德国)测定 FEV₁、用力肺活量 FVC。(2)血清炎症细胞因子(IL-8、TNF-α)水平检测:分别于治疗前后由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中心实验室进行标本采集及测定。VEGF 水平检测:参考《全国临床检验操作规程》^[9],分别于治疗前后次日清晨空腹抽取患者外周静脉血液 4 mL,置于含有肝素的抗凝采血管内,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,即刻送检;采用双抗体夹心-酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定,试剂盒由武汉欣博盛生物科技有限公司提供。(3)CAT 评分^[10]:含有咳嗽咳痰、胸闷、睡眠、精力和情绪等 6 个主观项目及运动耐力、日常活动影响 2 个耐受力项目,每个项目 0~5 分,共 40 分,分值越高说明病情越重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 LSD-*t* 检验;计数资

料以频数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者随访 6 个月急性发作次数比较 观察组 1 次、2 次、3 次及以上及总发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后肺功能比较 治疗前,两组患者 CAT 评分、FEV₁/FVC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 CAT 评分均较治疗前下降、FEV₁/FVC 均较治疗前升高,且观察组 CAT 评分低于对照组,FEV₁/FVC 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平比较 治疗前,两组患者血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平均较治疗前下降,且观察组血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者随访 6 个月急性发作次数比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	1 次	2 次	3 次及以上	合计
观察组	41	1(2.44)	1(2.44)	0(0.00)	2(4.88)
对照组	41	4(9.76)	3(7.32)	1(2.44)	8(19.51)
χ^2		5.911	5.845	5.250	6.180
<i>P</i>		0.033	0.036	0.040	0.030

表 3 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	CAT 评分(分)		FEV ₁ /FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	22.40±4.75	12.60±1.10 ^{ab}	43.60±6.40	67.40±3.95 ^{ab}
对照组	41	23.00±5.01	19.10±3.15 ^a	44.00±7.00	51.50±5.30 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-8、TNF-α 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	IL-8(ng/L)		TNF-α(ng/L)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	23.50±4.30	9.40±1.54 ^{ab}	33.20±4.36	15.30±2.75 ^{ab}	268.20±12.50	58.50±13.00 ^{ab}
对照组	41	24.10±4.33	16.20±2.84 ^a	34.10±4.48	25.10±3.84 ^a	270.00±11.00	87.00±21.50 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

根据 COPD 临床症状,可将其归为中医“肺胀”“咳嗽”“痰饮”等病证范畴,并认为该病首发于肺,继而影响脾、肾等功能,致痰浊、水饮、瘀血病理产物形成且相互胶着,因此 COPD 为本虚标实的复杂病证。若复感六淫等邪气,即可引起疾病急性发作而加重病理产物形成与堆积,致病情持续恶化而不利于心肺功能改善,所以把握 COPD 缓解期对控制病情进展至关重要^[11-12]。中医理论认为“与其救疗于有疾之后,不

若摄养于无疾之先”“未病先防、既病防变、瘥后防复”,可见需重视病症早期及缓解期的干预^[13]。

本研究采用内服中药、外用穴位贴敷且联合“六字诀养生功法”的中医综合治疗模式多方位、多途径干预 COPD 缓解期患者病情,结果显示,该模式能显著降低 COPD 急性发作次数,维持 COPD 缓解期;且 CAT 评分下降、FEV₁/FVC 升高,说明中医综合治疗模式有助于改善 COPD 患者肺功能,从而遏制心、肺功能下降,利于阻止病情进展,对提高患者生活质量

等具有积极作用。另外,研究显示气道慢性炎性反应被视为 COPD 发生的重要核心机制^[14],而 TNF- α 被认为是诱发炎性反应的启动因子^[15],具有多种前炎症介质功能;同时 TNF- α 还能诱导合成和释放 IL-8 等多种黏附因子,进一步促进和加重炎性反应对气道、肺组织的损伤^[16]。由此,研究进一步分析中医综合治疗模式稳定或弱化炎性反应机制,结果显示,中医综合治疗模式干预后患者血清 IL-8、TNF- α 及 VEGF 水平下降明显,提示中医综合治疗模式通过降低机体炎症细胞因子水平而利于减轻炎症趋化作用,从而削弱炎性反应效应,对维持 COPD 缓解期具有正向推动作用。同时,随着炎性反应减退,气道黏膜组织水肿等病理改变得以纠正,有效缓解了气道组织缺氧状态,而缺氧状态的改善可使 VEGF 水平下降,最终引起具有降解细胞外基质、血管基底膜等作用的胶原降解酶分泌量减少^[17-18],从而有效减轻了气道黏膜组织结构损伤,避免了结构完整性和正常生理功能丧失,有助于改善肺通气功能,进而形成良性循环而最终稳定病情。

中医综合治疗模式具有以下特点:(1)COPD 缓解期以“肺虚”为主,涉及脾、肾,故以固本守正为法,并根据具体情况辨证论治,如肺气亏虚型采用补肺益气法以固表,肺、脾两虚型则肺、脾共治以助肺金,肺、肾两虚型予以肺、肾双补以金水相生,肺、脾、肾俱虚型则三脏同调,符合审因论治、治病求本、因势利导等中医理念。(2)外用穴位贴敷是将具有辛温走窜、化痰活血作用的药粉贴敷于体表相应穴位,通过中药药性以达到激发机体正气、纠正病理状态的目的。中药内服以养正为主,外敷以驱邪为主,同时,联合“六字诀养生功法”能够锻炼患者呼吸功能,提升其吸清排浊能力;且配合动作引导而具有平衡脏腑阴阳、调和气血循环等作用^[19],最终利于邪去正安、宁息调气、提高肺功能。

综上所述,中医综合治疗模式以中医辨证论治为基础,综合中药内服、外用贴敷、“六字诀养生功法”,通过调节脏腑功能、纠正病理状态等能实现对炎性反应弱化或抑制、促进气道黏膜组织修复的目标,其优势互补、相得益彰,可使疗效倍增。本研究仅限于轻症患者,对于中、重度患者仍需进一步加强观察,从而为临床提供更丰富的参考依据。

参考文献

- [1] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [2] 牛洪涛, 杨汀, 王辰. 慢阻肺的临床表型和治疗策略[J]. 中国临床医学杂志, 2017, 45(9): 1-4.

- [3] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6): 421-430.
- [4] MOLDAVER D M, LARCHE M, RUDULIER C D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease[J]. Chest, 2017, 151(5): 1122-1130.
- [5] 唐诗环, 敬岳, 曹乃芹, 等. 固本止咳中药治疗慢性阻塞性肺疾病的黏膜上皮创伤修复机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(7): 1008-1011.
- [6] 李静音, 王旦旦, 杨玉琴, 等. 中药背腧穴封包热疗对 COPD 稳定期的疗效与安全性观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 95-99.
- [7] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164.
- [8] 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(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-79.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 629-647.
- [10] 林典义. 呼吸内科疾病治疗新进展[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2015: 191-196.
- [11] 王东旭. 咳喘固本丸口服联合定喘膏贴敷治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 68 例[J]. 中医研究, 2017, 30(6): 38-40.
- [12] 陈静, 程羽, 夏永辉, 等. 四物汤及活血、养血药对慢性阻塞性肺疾病气道重塑及黏膜免疫的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(7): 8-11.
- [13] 孙子凯. 金陵名医曹世宏治疗肺系疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 190-193.
- [14] CHARUSUSIN N, GOSSELINK R, DECRAMER M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD[J]. Thorax, 2018, 73(10): 942-950.
- [15] 房海波, 裘春晖, 周少均. 益气补肺汤辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、炎性因子及免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1): 24-27.
- [16] 王飞, 周苑频, 夏建军, 等. 吸烟与慢性阻塞性肺疾病患者肺部结构改变的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 17-20.
- [17] SIMINA-RAMONA S, HEWERA L, HOHL M, et al. Suppressed MMP-9 activity in myocardial Infarction-Related cardiogenic shock implies diminished rage degradation[J]. Shock, 2017, 48(1): 18-28.
- [18] 刘道喜, 刘慧, 王小明, 等. 慢阻肺患者肺部感染对呼吸功能与细胞因子表达的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 1019-1022.
- [19] 廖丽君, 张鹏飞, 陈斯宁. 中医特色疗法治疗 COPD 稳定期研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 175-178.