

清金化痰汤联合支气管-肺泡灌洗治疗 痰热壅肺证 AECOPD 疗效观察

王慧贤¹, 黄东晖¹, 林观康², 陈远彬²

1. 广东省中医院珠海医院呼吸科, 广东 珠海 519000; 2. 广东省中医院呼吸科, 广东 广州 510120

[摘要] 目的: 观察中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的临床疗效。方法: 采用随机对照、单盲的临床研究方法, 将呼吸科及重症医学科入选的痰热壅肺证 AECOPD 患者 120 例随机分为 4 组, 西医组(A 组)、西医+清金化痰汤组(B 组)、西医+支气管-肺泡灌洗组(C 组)、西医+清金化痰汤+支气管-肺泡灌洗组(D 组), 每组 30 例, 各组均按照既定治疗方案给予相应的干预措施。观察周期为 7 天, 通过观察患者在治疗前后中医证候积分、痰液中黏蛋白 MUC5AC 含量等的变化, 评估各组疗效。结果: 中医证候积分方面: 治疗后, D 组治疗前后的差值明显少于其他 3 组, 与其他 3 组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。临床疗效评价方面: D 组的临床总有效率为 93.33%, 与 A 组、B 组、C 组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MUC5AC 含量方面: 各组在治疗前后的差值比较, D 组明显高于 A 组、B 组、C 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 在西医治疗基础上联合清金化痰汤和支气管-肺泡灌洗综合治疗, 可以提高临床总有效率, 同时能够降低 AECOPD 患者机体内黏蛋白的表达, 改变痰液性状, 从而改善患者气道黏液高分泌状态。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 气道黏液高分泌; 痰热壅肺证; 支气管-肺泡灌洗; 清金化痰汤

[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)08-0058-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.08.026

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病。近年来在全世界范围内 COPD 病人人数居高不下, 其威胁程度日益加剧^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是导致 COPD 患者就诊以及住院治疗的主要原因。COPD 患者出现反复的急性加重, 会加速肺功能的恶化, 严重影响生活质量, 缩短 COPD 自然病程, 因此 AECOPD 危害巨大^[2]。黏液是由气管、支气管中杯状细胞分泌的黏蛋白及黏膜下腺体分泌的水、糖类、蛋白质、脂类及矿物质组成的混合物。正常情况下分泌的黏液有保护气道、湿润空气等作用, 但是在吸烟、感染、氧化应激等多种致病因素作用下, 可导致黏液的过度分泌。气道黏液高分泌(airway mucus hypersecretion, AMH)以及气流受限的加重是 AECOPD 特征性的表现。目前已有研究表明单味化痰中药可以改善气道黏液高分泌状态^[3-5]。笔者就清金化痰汤联合支气管-肺泡灌洗治疗 AECOPD 进行了临床研究, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断标准及病情严重程度分级标准根据

慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议(GOLD)和我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2012)中有关内容制定。痰热壅肺证的评价标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]和《中医内科疾病诊疗常规》^[7]制定。

1.2 一般资料 选取 2012 年 10 月—2014 年 10 月在广东省中医院呼吸科、重症医学科治疗的 120 例 AECOPD 患者为研究对象, 将 120 例 AECOPD 患者随机分为西医组(A 组)、西医+清金化痰汤组(B 组)、西医+支气管-肺泡灌洗组(C 组)、西医+清金化痰汤+支气管-肺泡灌洗组(D 组), 每组 30 例, 各组均按照既定治疗方案给予相应的干预措施。A 组, 男 28 例, 女 2 例, 平均年龄(72.10±2.15)岁; B 组, 男 27 例, 女 3 例, 平均年龄(71.83±3.27)岁; C 组, 男 27 例, 女 3 例, 平均年龄(72.23±2.55)岁; D 组, 男 26 例, 女 4 例, 平均年龄(72.00±2.05)岁。各组在性别、年龄、吸烟构成比等方面比较均无统计学差异, 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 A 组 西医常规治疗。按照 GOLD 方案制定: ①规律使用抗胆碱能药物, 必要时吸入 β_2 受体激动剂; ②需要时静点茶碱类药物; ③合理使用抗生素; ④必要时使用无创性间歇正

[收稿日期] 2016-03-02

[基金项目] 广东省中医院拔尖人才项目

[作者简介] 王慧贤(1989-), 女, 住院医师, 研究方向: 呼吸介入及呼吸重症。

[通讯作者] 黄东晖, E-mail: 13600001163@139.com。

压通气机辅助通气治疗。

2.2 B组 在西医常规治疗的基础上同时加服清金化痰汤，每天1剂。基本处方：黄芩、栀子各20g，知母、桑白皮、瓜蒌仁各15g，贝母、麦冬、橘红、茯苓、桔梗各9g，甘草3g，药味组成的加减由主管医生根据患者临床症状变化进行调整。

2.3 C组 在西医常规治疗的基础上加上支气管-肺泡灌洗治疗。患者取平卧位，头稍后仰，术前15min行常规局部麻醉(2%利多卡因10mL雾化吸入或者滴鼻)。纤维支气管镜经鼻腔、口腔、气管插管套囊、气切套管进入，可视患者咳嗽反射情况，必要时镜下追加2~6mL利多卡因加强麻醉。纤维支气管镜进入气管后按照先健侧后患侧的检查顺序对可见范围进行检查，吸出管腔内的分泌物，在气道黏膜炎症明显及痰栓黏稠处注入5~10mL无菌生理盐水并随即抽吸，反复2~3次，1周2~3次。术中监测心率、呼吸及血氧饱和度，并同时予以输氧。

2.4 D组 在C组治疗方法的基础上同时加服清金化痰汤，处方及药物的加减同B组。

各组的疗程均为7天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 中医证候总积分 临床症状分为主症和次症，主症咳嗽、咳痰、喘息，量化分为轻、中、重3级，分别记为2、4、6分；次症发热、烦躁、纳呆、腹胀、口干、胸痛、大便、小便，分为轻、中、重三级，分别记为1、2、3分。症状积分汇总，计算各组治疗前后中医证候总积分的差值。

3.2 痰液黏蛋白(MUC5AC)含量 MUC5AC含量方面：经严格筛查共留取40个合格痰液标本，每组10个。收集痰液，采用倒置显微镜观察去除唾液，按照《咳嗽的诊断和治疗指南》中诱导痰的上清液的提取方案，提取纳入本研究中患者痰液标本的上清液，经振荡混匀后取100μL，行酶联免疫吸附法(ELISA)检测黏蛋白MUC5AC含量，酶标仪450nm处所测光密度值(OD)，按照试剂盒说明构建标准曲线，计算浓度。

3.3 统计学方法 通过SPSS16.0统计软件包进行处理和统计分析，符合正态分布和方差齐的计量资料用F检验，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示；计数资料用 χ^2 检验；不符合正态分布的资料用非参数检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 临床疗效标准 临床疗效分为临床控制、显效、有效、无效4个等级。临床控制：症状体征消失或基本消失，客观指标血常规、超敏C-反应蛋白等炎症指标恢复正常，胸部影像学结果恢复正常，治疗后总积分减少 $\geq 90\%$ ；显效：主要症状、体征显著减轻，但未恢复到急性发作前水平，客观检查指标血常规、超敏C-反应蛋白等炎症指标明显改善，胸部影像学结果提示炎症较前明显吸收，治疗后总积分减少70%~89%；有效：主要症状、体征有所改善，但程度不足显效者，

客观检查指标血常规、超敏C-反应蛋白等炎症指标有改善，胸部影像学结果提示炎症较前有所吸收，治疗后总积分减少30%~69%；无效：症状、体征无变化，客观指标血常规、超敏C-反应蛋白等炎症指标转化不明显或加重，胸部影像学结果无改善或加重，治疗后总积分减少不足30%。积分改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

4.2 各组临床疗效评价结果比较 见表1。D组的临床总有效率为93.33%，与A组、B组、C组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组临床疗效评价结果比较

组别	n	疗效等级				总有效率(%)
		临床控制	显效	有效	无效	
A组	30	0	10	12	8	73.33 ^①
B组	30	0	5	19	6	80.00 ^①
C组	30	0	5	15	10	66.66 ^①
D组	30	0	18	10	2	93.33

与D组比较，^① $P < 0.05$

4.3 各组中医证候总积分比较 见表2。治疗后，D组治疗前后的差值明显少于其他3组，与其他3组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组中医证候总积分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	治疗前	治疗后	差值
A组	30	22.13 \pm 0.99	11.73 \pm 0.78	10.40 \pm 0.95 ^①
B组	30	23.26 \pm 0.93	11.93 \pm 0.66	11.33 \pm 1.03 ^②
C组	30	23.83 \pm 0.95	12.00 \pm 0.82	11.83 \pm 0.89 ^②
D组	30	20.13 \pm 0.98	13.03 \pm 0.99	7.10 \pm 1.36

与D组比较，^① $P < 0.05$ ，^② $P < 0.01$

4.4 各组痰液中MUC5AC含量比较 见表3。各组在治疗前后的差值比较，D组明显高于A组、B组、C组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；C组与A组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 各组痰液中MUC5AC含量比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	治疗前	治疗后	差值
A组	10	181.92 \pm 39.86	87.19 \pm 43.28	94.73 \pm 7.01 ^①
B组	10	220.58 \pm 84.10	122.00 \pm 83.73	98.41 \pm 16.26 ^①
C组	10	224.35 \pm 84.33	120.02 \pm 75.28	104.33 \pm 17.14 ^{①②}
D组	10	207.94 \pm 83.72	96.87 \pm 79.99	111.07 \pm 8.09

与D组比较，^① $P < 0.05$ ；与A组比较，^② $P < 0.05$

5 讨论

气道黏液高分泌是COPD发病过程中的一个重要病理特征，其导致慢阻肺死亡的风险是非气道黏液高分泌的3.5倍。痰热壅肺证在AECOPD占据主导地位^[9]，痰热壅肺、气机不

畅是 COPD 急性加重期气道黏液高分泌的主要病机^[10]。

本研究中的方剂由《医学统旨》中的清金化痰汤化裁而成，其主要作用为清肺化痰，宣畅气机。刘克琴等运用清金化痰汤治疗 AECOPD 痰热阻肺证患者，发现与西医对照组比较，治疗组能降低 AECOPD 患者中医证候评分、改善临床症状及降低血清 IL-6、CRP 水平^[11]。冯淬灵等在探讨清金化痰汤调节慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道黏液高分泌作用机制中发现，清金化痰汤组的 MUC5AC mRNA、NE mRNA、肺组织中 MUC5AC 表达均较 COPD 模型组显著降低，提示清金化痰汤可抑制慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌^[12]。在本研究中，D 组的中医证候积分差值较其他 3 组低，其改善程度欠理想，考虑可能与本研究观察周期较短，仅为 7 天，远期效应尚未显现有关。D 组的临床总有效率为 93.33%，明显高于其他 3 组；D 组在治疗前后痰液中 MUC5AC 含量差值高于其他 3 组，同时 C 组明显高于 A 组，提示在应对气道黏液高分泌方面，除常规药物治疗外，非药物治疗也相当重要。

气道黏液高分泌是气道炎症的征兆之一，是加速慢性阻塞性肺疾病进展的重要组成部分，以及影响患者预后的制约因素。其中，MUC5AC 的高表达导致气道黏蛋白复合体结构的特殊性，加重了气道黏液的黏稠性和气道阻塞的程度，但是目前对于气道黏液高分泌，我们尚缺乏有效的治疗手段。本研究结果显示，清金化痰汤联合支气管-肺泡灌洗中西医结合治疗干预痰热壅肺证 AECOPD，可降低 AECOPD 患者机体内 MUC5AC 表达，改善患者黏液分泌亢进的状态，针对 MUC5AC 表达的干预具有临床意义。

[参考文献]

[1] 高媛, 秦军. AECOPD 的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(4): 455-457.

- [2] 童瑾, 周向东. 代表性祛痰中药提取物对气道黏液上皮细胞粘蛋白的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 33-35.
- [3] 童瑾, 周向东. 中药对黏液纤毛清除系统作用的研究概况[J]. 中国药业, 2005, 14(2): 74-75.
- [4] 田川, 李琪, 周向东. 灯盏花素在气道黏液高分泌大鼠模型中的治疗作用[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 33-34.
- [5] 邬海桥, 丁阳平, 周向东. 红茶提取物在炎性气道黏液高分泌中的作用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(2): 126-129.
- [6] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [7] 朱文锋. 中医内科疾病诊疗常规[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999: 282-284.
- [8] Kim WD. Lung mucus: a clinician's view[J]. Eur Respir J, 1997, 10(8): 1914-1917.
- [9] 白春学. 慢性阻塞性肺疾病研究逐渐深入, 前景日趋光明[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(41): 2881-2883.
- [10] 周向东, 童瑾, 兰箭. 慢性阻塞性肺疾病患者气道粘蛋白分子表型的研究[J]. 中华呼吸和结核杂志, 2002, 25(7): 437.
- [11] 刘克琴, 倪海滨, 黄小菲. 清金化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(11): 1972-1973.
- [12] 陈英, 冯淬灵, 李根茂, 等. 清金化痰汤对 COPD 模型大鼠肺组织中性粒细胞弹性蛋白酶及黏蛋白 5AC 表达的影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(1): 65-71.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)