

· 临床研究 ·

补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响

张琳¹, 袁侨英^{2*}, 赵坤², 肖丹², 司良毅²

(第三军医大学西南医院: ¹门诊部, ²老年科, 重庆 400038)

【摘要】目的 探讨补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的影响,并探索其可能的机制。**方法** 回顾性地分析2010年3月至2012年3月在第三军医大学西南医院住院接受治疗的170例COPD患者的临床资料。其中,常规治疗组($n=50$)患者给予常规的COPD治疗,联合治疗组($n=120$)在常规治疗的基础上给予补肺活血胶囊口服。检测两组患者的肺功能指标,包括第1秒用力呼气容积和第1秒呼气量占用力肺活量的百分比(FEV_1 和 FEV_1/FVC),统计急性发作次数,采用酶联免疫法(ELISA法)分别测定C-反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(Fib)和D-二聚体(D-D)的含量。**结果** 与常规治疗组比较,联合治疗组患者的肺功能得到不同程度的改善,尤其是 FEV_1/FVC 较常规治疗组明显升高,急性发作次数明显减少,CRP、Fib和D-D均有不同程度的降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 补肺活血胶囊可以改善COPD患者的肺功能,其机制可能与改善患者的炎症反应及肺部微血流状态等有关。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;肺功能;纤维蛋白原;C-反应蛋白

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00231

Efficiency of Bufeihuoxue capsule on pulmonary function in elderly with chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Lin¹, YUAN Qiao-Ying^{2*}, ZHAO Kun², XIAO Dan², SI Liang-Yi²

(¹Outpatient department, ²Department of Geriatrics, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Bufeihuoxue (BH) capsule, a Chinese Traditional Medicine, on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to explore its possible mechanism. **Methods** A total of 170 COPD patients admitted in our hospital from March 2010 to March 2012 were subjected in this study. They were randomly divided into 2 groups, one group of patients were given regular COPD treatment (routine treatment group, $n=50$), and the others were given BH capsule combined with conventional therapy (combined treatment group, $n=120$). The pulmonary function, including forced expiratory volume in one second (FEV_1) and forced vital capacity rate of one second (FEV_1/FVC) was tested in 2 groups of patients. Acute outbreak of COPD was recorded. Serum levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen (Fib) and D-dimer (D-D) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before and after treatment. **Results** Compared with routine treatment group, combined treatment group had significantly improved lung function, especially shown as elevated FEV_1/FVC , and decreased times of acute outbreak, and reduced serum contents of CRP, Fib and D-D ($P<0.05$). **Conclusion** BH capsule can improve lung function in patients with COPD, and its mechanism may be related to the improvement of patients' inflammatory reaction and pulmonary microvascular blood flow.

【Key words】 pulmonary disease, chronic obstructive; lung function; fibrinogen; C-reactive protein

Corresponding author: YUAN Qiao-Ying, E-mail: yuanqiao7843@163.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是影响人类健康的主要疾病之一,因其早期症状不典型,容易被患者和医师忽略,而COPD的早期诊断、合理治疗对预后的影响重大^[1-3]。如何有效地改善COPD的远期预后、提高患者的生活质量、减少再入院率是临床医师关注的重点,补肺活血胶囊等中成药的治疗是改善COPD

患者肺功能的重要手段之一,但目前对于补肺活血胶囊对COPD患者的肺功能影响及其机制的研究较少^[4-6]。本研究对COPD患者血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D-dimer, D-D)进行检测,以探索补肺活血胶囊改善COPD患者症状和预后的临床意义以及潜在的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性地分析2010年3月至2012年3月在第三军医大学西南医院住院接受治疗的COPD患者170例,其中男性98例,女性72例,中位年龄66(65~92)岁。按照不同的治疗方案将其分为两组:常规治疗组($n=50$)正规接受COPD治疗但未服用补肺活血胶囊,联合治疗组($n=120$)在正规接受COPD治疗的同时服用补肺活血胶囊。患者均经胸部X线、肺功能及CT检查等确诊为COPD,并且同时行临床跟踪治疗随访。两组患者在年龄、性别、临床表现等方面差异无统计学意义($P>0.05$),两组间具有可比性。除外肿瘤、冠心病、肺栓塞、脑静脉窦血栓形成等疾病,本次发病时合并严重全身感染,伴有明显肝、肾功能不全和严重电解质紊乱者均排除在外。

1.2 治疗方案

常规治疗组除给予吸氧及按需吸入沙丁胺醇气雾剂(万托林, salbutamol, 葛兰素史克公司)缓解症状外,停止使用其他药物。联合治疗组在常规治疗基础上加用补肺活血胶囊(广东远大药业有限公司),每次4粒(每粒0.35g),3次/d。急性加重期可以根据病情短期使用抗生素、氨茶碱、抗胆碱能药物以及全身使用激素。服用补肺活血胶囊以1个月为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 主要观察指标

观察治疗前后患者咳嗽、咯痰、喘息、肺部啰音等临床症状。疗效判断标准根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]进行评定,共分为4类。(1)临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;(2)显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;(3)有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;(4)无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。证候积分计算根据咳嗽、咯痰、喘息症状分为无、轻、中、重度,分别计0, 1, 2, 3分;根据听诊时哮鸣音或湿鸣音无、少、中(散在)、重(满布肺野),分别计0, 1, 2, 3分。

1.4 肺功能检测

观察治疗前后患者第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、第1秒用力呼气容积/用力呼气量(forced vital capacity rate of one second, FEV₁/FVC)的变化,采用美国森迪斯公司2100型全自动肺功能仪进行检测,为避免主观差异,全部病例的检测由同一人操作。

1.5 血清CRP, Fib和D-D测定方法

空腹患者入院即刻抽取静脉血,餐后患者于入

院次日清晨空腹采肘静脉血,均排除其他急慢性感染、除COPD外的其他肿瘤、自身免疫系统等疾病。常规治疗组均采集空腹 > 12 h的静脉血。联合治疗组及常规治疗组均取2ml血液待凝固后分离血清, -20°C 保存待测。CRP, Fib和D-D的检测按照全自动血液生化检测仪说明进行操作。

1.6 统计学处理

采用SAS6.12统计软件进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间采用方差分析作 q 检验;率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血清CRP含量的比较

两组患者经治疗后CRP均有下降,但是常规治疗组自身治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$),联合治疗组患者CRP较常规治疗组患者降低,且其自身治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

2.2 患者治疗后血清Fib和D-D含量比较

两组患者治疗后Fib和D-D含量均有不同程度的下降,且联合治疗组Fib和D-D含量明显低于常规治疗组($P < 0.05$;表1)。

2.3 患者COPD急性发作次数的比较

与常规治疗组比较,联合治疗组患者的急性发作次数明显减少,两组间差异有统计学意义(32% vs 19%, $P < 0.05$)。

2.4 患者肺功能指标比较

与治疗前比较,常规治疗组在治疗后FEV₁和FEV₁/FVC有变化,但治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合治疗组患者治疗后FEV₁和FEV₁/FVC变化更明显,且与常规治疗组治疗后比较,FEV₁/FVC差异有统计学意义($P < 0.05$;表2),说明联合治疗组的肺功能改善较常规治疗组更明显。

3 讨论

COPD是临床常见慢性肺部疾病之一,COPD以气流受限不完全可逆为特征,进行性发展,逐渐加重,病死率高,严重威胁人类健康。早期诊断,积极干预生活方式,采取综合治疗预后较好,但中晚期患者治愈率很低,病死率较高。因此,稳定期的治疗主要减少急性发作和住院次数,减轻经济负担,改善患者临床症状及延缓肺功能的进行性下降。目前,临床对COPD稳定期药物治疗多是对症治疗,以延长生存时间,虽然在一定程度上减缓了病情恶化,但对改善肺功能、提高生活质量方面的影响仍然有限。

表1 两组患者治疗前后血清CRP, Fib和D-D的含量

Table 1 Determination of serum CRP, Fib and D-D contents in 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Group	n	Time point	CRP	Fib	D-D
Combined treatment	120	Before treatment	13.7 ± 3.8	3 200 ± 750	0.357 ± 0.820
		After treatment	11.2 ± 3.2 ^{*#}	2 800 ± 650 [#]	0.322 ± 0.760 ^{*#}
Routine treatment	50	Before treatment	14.2 ± 5.1	3 600 ± 730	0.355 ± 0.850
		After treatment	13.6 ± 4.1	3 400 ± 660	0.349 ± 0.830

CRP: C-reactive protein; Fib: fibrinogen; D-D: D-dimer. Compared with routine treatment group, ^{*}P < 0.05; compared with before treatment in the same group, [#]P < 0.05

表2 两组患者治疗3个月后肺功能改善情况

Table 2 Improvement of pulmonary function in 2 groups 3 months after treatment ($\bar{x} \pm s$, %)

Group	n	FEV ₁		FEV ₁ /FVC	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Combined treatment	120	57 ± 14	59 ± 16	56 ± 16	63 ± 18 [*]
Routine treatment	50	58 ± 17	59 ± 17	55 ± 17	58 ± 15

FEV₁: forced expiratory volume in one second; FEV₁/FVC: forced vital capacity rate of one second. Compared with routine treatment group, ^{*}P < 0.05

研究表明, CRP由细胞因子诱导, 在人体肝脏内合成, 正常人体内含量极微, 在各种炎症反应和组织损伤后6~8h内, CRP可增加上千倍。因此, CRP可反映体内炎症的病理生理过程, 在一定程度上与肺部炎症呈正相关^[8]。细胞因子、自由基等都可诱导CRP合成增加, 加重肺组织的损伤, 引起机体缺氧。血清中凝血及纤溶的重要物质(Fib和D-D), 参与维持正常血流状态等多种生理和病理过程, Fib是凝血系统重要的组成部分, 在全身微循环的血黏度状态中起决定性因素, Fib水平增高是血管性疾病的独立危险因素。D-D是凝血和纤溶系统激活的标志物, 其水平代表血浆纤维蛋白主要降解产物的浓度, 反映血凝块形成和溶解过程激活, 间接调控机体血循环及氧合状态。

补肺活血胶囊主要成分为黄芪、赤芍、补骨脂, 具有益气活血、补肺固肾的作用, 可使稳定期患者肺功能状况保持稳定, 延缓肺功能下降。笔者在研究中发现, 两组患者在治疗后FEV₁和FEV₁/FVC两项指标均有所下降, 与常规治疗组比较, 联合治疗组患者FEV₁和FEV₁/FVC的改善更明显, 同时, CRP, Fib和D-D也有不同程度的降低, 推测补肺活血胶囊通过改善Fib和D-D的浓度, 优化血流状态, 进而间接改善氧合及机体的缺血缺氧状态^[7-11], 加用补肺活血胶囊可以改善COPD患者的肺通气和换气功能, 患者的肺功能尤其是FEV₁改善更明显, 说明补肺活血胶囊治疗后可改善COPD的预后, 可能与其改善肺外呼吸功能, 降低血细胞比容及全血黏度, 改善全身血流动力学状态、增强机体免疫功能等作用相关^[6,7]。

总之, 在常规COPD药物治疗的基础上, 联合应用补肺活血胶囊能够改善患者的炎症反应及微循环状态、优化机体氧合等指标, 进而改善COPD稳定期患者肺功能及临床症状。因本研究总的研究例数较

少, 没有检测补肺活血胶囊对不同分期COPD患者肺功能, 以及不同治疗时间对CRP, Fib和D-D表达水平的动态影响, 值得进一步积累病例进行深入研究。

【参考文献】

- [1] 王洪武. 周围型COPD的早期诊断策略[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(4): 574-581.
- [2] 白春学, 张勇. COPD早期诊断进展[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(18): 1290-1292.
- [3] 王东, 刘又宁. 流感嗜血杆菌在慢性阻塞性肺病急性加重和进展中的意义[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8(2): 189-192.
- [4] Contoli M, Caramori G, Mallia P, et al. A human rhinovirus model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Contrib Microbiol, 2007, 14(2): 101-112.
- [5] Gaschler GJ, Bauer CM, Zavitz CC, et al. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Contrib Microbiol, 2007, 14(2): 126-141.
- [6] Obert J, Burgel PR. Pneumococcal infections: association with asthma and COPD[J]. Med Mal Infect, 2012, 42(5): 188-192.
- [7] 郑晓英. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 58.
- [8] FitzGerald JM, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, et al. Resource use study in COPD (RUSIC): a prospective study to quantify the effects of COPD exacerbations on health care resource use among COPD patients[J]. Can Respir J, 2007, 14(3): 145-152.
- [9] 刘海涛, 何敬堂, 赵梅星, 等. 家庭无创正压机械通气联合康复锻炼对慢性阻塞性肺病患者呼吸肌肌力的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(2): 149-151.
- [10] 方泓. 补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺病稳定期患者的临床疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(13): 49-50.
- [11] 钱小顺, 李天志, 王俊锋. 老年人慢性阻塞性肺病的临床特点分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(6): 485-488.

(编辑: 张青山)