

薛己朝夕补益法联合舒利迭对肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病 稳定期患者运动耐力的影响

苏倩¹, 李常², 雷婷³, 刘媛⁴, 龙宣而³

(1. 广州中医药大学研究生院, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学第一附属医院重庆医院, 重庆 400700;
3. 重庆两江新区中医院, 重庆 401147; 4. 云南省昆明市中医医院, 云南昆明 650000)

摘要:【目的】探讨薛己朝夕补益法联合舒利迭对肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者运动耐力的影响。【方法】将92例肺肾亏虚型COPD稳定期患者随机分为治疗组和对照组, 每组各46例。对照组给予沙美特罗/氟替卡松吸入粉雾剂(舒利迭)治疗, 治疗组在对照组的基础上给予朝服补中益气丸、夕服六味地黄丸治疗, 疗程均为3个月。观察2组患者治疗前后中医证候积分、生活质量圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分、运动耐力6 min步行试验(6MWT)距离和肺功能指标第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及其比值(FEV1/FVC)的变化情况, 并比较2组患者临床疗效和不良反应发生情况。【结果】(1)研究过程中, 共脱落3例, 最终共纳入89例患者, 其中治疗组45例、对照组44例。(2)治疗3个月后, 治疗组的总有效率为82.22%(37/45), 对照组为72.73%(32/44), 组间比较(χ^2 检验), 治疗组的疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2组患者的中医证候积分均较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且治疗组的降低幅度明显优于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组患者的FEV1、FVC及FEV1/FVC等肺功能指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且治疗组的改善幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。(5)治疗后, 2组患者的SGRQ的呼吸症状、疾病影响、活动受限评分均较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且治疗组的降低幅度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。(6)治疗后, 2组患者的6MWT距离均较治疗前明显改善($P < 0.01$), 且治疗组的改善幅度明显优于对照组($P < 0.01$)。(7)治疗期间, 2组患者的血常规、肝肾功能、心电图、大小便常规均未发生异常变化。【结论】采用薛己朝夕补益法联合舒利迭治疗肺肾亏虚型COPD稳定期患者疗效良好, 可有效缓解患者临床症状, 一定程度上改善患者肺功能, 提高患者运动耐力和生活质量, 且具有较高的安全性。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺肾亏虚; 薛己; 朝夕补益法; 补中益气丸; 六味地黄丸; 舒利迭; 生活质量; 肺功能; 运动耐力

中图分类号: R259.63

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)06-1430-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2024.06.009

Effect of XUE Ji's Morning-Evening Supplementing Method Combined with Seretide on Exercise Endurance in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Lung and Kidney Deficiency Type

SU Qian¹, LI Chang², LEI Ting³, LIU Yuan⁴, LONG Xuan-er³

(1. Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Chongqing Hospital of the First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Chongqing 400700, China; 3. Chongqing Liangjiang New Area Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 401147, China; 4. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000 Yunnan, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of XUE Ji's morning-evening supplementing method, a therapy by tonification according to the alteration of daily yang-qi in the human body and the nature proposed by practitioner XUE Ji in Ming Dynasty, combined with Seretide on exercise endurance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of lung and kidney deficiency type. **Methods** Ninety-two patients with stable COPD of lung and kidney deficiency type were randomly divided into treatment group and control group, with 46 cases in

收稿日期: 2023-09-28

作者简介: 苏倩(1997-), 女, 2021级硕士研究生; E-mail: Suesu916@163.com

通信作者: 李常(1984-), 男, 副主任中医师, 硕士研究生导师; E-mail: Lichangeric520@163.com

基金项目: 重庆市科技卫生联合中医药科研项目(编号: 2019ZY023409)

each group. The control group was given inhalation of Salmeterol/Fluticasone Inhalation Powder (Seretide), and the treatment group was treated with *Buzhong Yiqi* Pills in the morning and *Liuwei Dihuang* Pills at evening on the basis treatment for the control group. The course of treatment covered 3 months. The changes of the scale scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and St Georges respiratory questionnaire (SGRQ) for quality of life, the distance of 6-minute walking test (6MWT) for exercise endurance, and pulmonary function indicators of forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and their ratio (FEV1/FVC) in the two groups before and after treatment were observed. After treatment, the clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** (1) During the trial, a total of 3 cases were lost, and a total of 89 patients were eventually included, including 45 cases in the treatment group and 44 cases in the control group. (2) After 3 months of treatment, the total effective rate of the treatment group was 82.22%(37/45), and that of the control group was 72.73% (32/44). The intergroup comparison by chi-square test showed that the efficacy of the treatment group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment, the scores of TCM syndromes in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.01$). (4) After treatment, the lung function indicators of FEV1, FVC and FEV1/FVC in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (5) After treatment, the scores of SGRQ items of respiratory symptoms, disease impact and activity limitation in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the decrease in the treatment group was significantly superior to that in the control group, the differences being statistically significant ($P < 0.01$). (6) After treatment, the 6MWT distance of the two groups was significantly improved compared with that before treatment ($P < 0.01$), and the improvement in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (7) During the treatment, no abnormal changes in the indicators of blood routine test, liver and kidney function, electrocardiogram, and urine and stool routine were found in the two groups. **Conclusion** *XUE Ji*'s morning-evening supplementing method combined with Seretide exert certain effect in treating stable COPD patients with lung and kidney deficiency syndrome. The therapy can effectively alleviate the clinical symptoms ofnd improve the lung function, exercise endurance and quality of life of the patients, with high safety.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); lung and kidney deficiency; *XUE Ji*; morning-evening supplementing method; *Buzhong Yiqi* Pills; *Liuwei Dihuang* Pills; Seretide; quality of life; lung function; exercise endurance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以咳嗽、咯痰、呼吸困难等慢性呼吸道症状为主要临床表现的慢性气道炎症性疾病, 通常由气道异常和/或肺泡异常等病理损伤所导致的持续性、进行性的气流受限所引起, 是严重威胁人民健康的重病、慢病之一^[1]。COPD 的患病率、发病率、致残率、致死率均较高^[2], 早期诊治困难, 病程呈进行性发展, 难以逆转, 治疗难度大。目前的西医治疗虽可一定程度上缓解患者的呼吸道症状, 却无法控制其反

复发生的气道炎症和不断进展的气流受限症状^[3], 在此基础上, 中西医结合治疗应运而生, 越来越多的研究结果提示中西医结合治疗 COPD 具有良好的治疗效果^[4]。COPD 可归属于中医“喘病”“肺胀”等范畴。中医学认为, COPD 是慢性肺系疾病反复发作, 迁延难愈, 进而致使肺气胀满、宣降失常的一种疾病, 本虚标实是其最基本的病理机制。邪气入侵, 首伤肺气, 肺失通调; 反复感邪, 肺气亏虚, 脾失健运; 久病及肾, 肾不纳气, 故治疗上宜健脾益肺、培土生金、补肾纳气, 使金

水得以相生,从而达到固本滋源、扶正祛邪的效果。基于此,本研究采用薛己朝夕补益法联合舒利迭治疗肺肾亏虚型COPD稳定期患者,取得较好的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 样本量估算 通过查阅资料^[5]及前期的临床小样本预试验,已知舒利迭治疗COPD稳定期患者的控显率为60%,朝夕补益法治疗肺肾亏虚型COPD稳定期患者的控显率为90%,结合样本量估算公式^[6]: $n = \frac{\hat{\pi}_1(100 - \hat{\pi}_1) + \hat{\pi}_2(100 - \hat{\pi}_2)}{(\hat{\pi}_2 - \hat{\pi}_1)^2} f(\alpha, \beta)$ 。

其中, n 为所需样本量, π 分别为2组的有效率(%), α 为Ⅰ类错误的概率(0.05), β 为Ⅱ类错误的概率(0.01),因此将各值代入公式得38例,即每组需要38例,2组共需要76例,加上20%的脱落病例,共需纳入病例约92例。

1.2 研究对象及分组 收集2019年7月~2023年7月就诊于广州中医药大学第一附属医院重庆医院(即重庆市北碚区中医院)呼吸科的肺肾亏虚型COPD稳定期患者,共92例。根据就诊先后顺序,采用SPSS 26.0产生的随机数字将患者随机分为治疗组和对照组,每组各46例。本研究符合医学伦理学要求并通过重庆市北碚区中医院医学伦理委员会的审核批准(伦理批件号:BBQZYEC-2019-0116)。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[7]中有关COPD稳定期的诊断标准。

1.3.2 中医辨证标准 参照中华中医药学会制定的《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[8]中“喘病”“肺胀”相关内容,制定肺肾亏虚型的辨证标准。①喘息、气短,动则尤甚;②自汗或乏力,动则尤甚;③恶风,易感冒;④腰膝酸软;⑤耳鸣、头昏或面目虚浮;⑥小便频数、夜尿多,或咳而遗尿;⑦舌稍红、少苔,脉沉细或细弱。具备①、②、③中的2项,加④、⑤、⑥、⑦中的2项,即可辨证为肺肾亏虚型。

1.4 纳入标准 ①符合上述COPD稳定期诊断标准,且病情评估为C、D组(即高风险组);②中医

辨证属肺肾亏虚型;③年龄在40~80岁之间,性别不限;④自愿接受临床观察、治疗及各种检查,并签署相关知情同意书的患者。

1.5 排除标准 ①确诊为COPD急性发作期或处于稳定期但病情评估为A、B组的患者;②妊娠期或哺乳期妇女;③痴呆、神志不清或患有各种类型精神疾病的患者;④心功能不全以及血流动力学不稳定的患者;⑤合并气胸、弥漫性泛细支气管炎、胸腔积液、活动性肺结核、闭塞性细支气管炎、肺栓塞的患者;⑥患有神经肌肉疾病等可能影响呼吸运动功能的患者;⑦患有严重肝肾疾病,导致肝肾功能不全的患者;⑧未按规定方案进行治疗,或自行加用其他治疗措施,从而影响临床试验观察效果的患者;⑨已知对本研究的试验药物过敏或正在参加其他药物临床试验的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 给予沙美特罗/氟替卡松吸入粉雾剂治疗。用法:沙美特罗/氟替卡松吸入粉雾剂(舒利迭,英国葛兰素史克制药有限公司生产,批准文号:进口药品注册证号H20150325;规格:50/500 μ g)吸入,每次1吸,每天2次,并叮嘱患者用后漱口,疗程为3个月。同时,依据患者病情变化,必要时给予化痰、止咳、平喘、退热等西医对症治疗。

1.6.2 治疗组 在对照组的基础上联合薛己朝夕补益法治疗。用法:朝服补中益气丸(北京同仁堂制药厂,批准文号:国药准字Z11020525),每次6g;夕服六味地黄丸(北京同仁堂制药厂,批准文号:国药准字Z11021283),每次6g,疗程为3个月。服药期间如出现咳嗽、咯痰、发热、喘促急性加重时,暂停服用补中益气丸和六味地黄丸,根据指南予以相应的抗感染、化痰、止咳、平喘等对症治疗,并详细记录临床观察期间的不良反应、干预措施及诊断和治疗的过程。待患者病情稳定后,再继续原方案的治疗和观察。

1.7 观察指标及疗效评价标准

1.7.1 疗效性指标观察 (1)中医证候积分:根据《中医病证诊断疗效标准》^[9]对咳嗽、咯痰、气短、喘息、自汗、乏力、易感冒、腰膝酸软等进行评分,每项评分根据严重程度分无、轻度、中度、重度4级,分别计为0~3分,各项评分之和为其中医证候积分。分值越高代表症状越严重。

观察2组患者治疗前后中医证候积分的变化情况。(2)圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分^[10]:采用SGRQ评分评价患者的生活质量,该量表包括呼吸症状、疾病影响、活动受限3大部分。①呼吸症状:根据咳嗽、咯痰、胸闷(气短)等症状的严重程度进行评分和判断。咳嗽、咯痰、气短症状均明显为重度,评为3分;咳嗽与咯痰不明显、间断气短为轻度,评为1分;症状在轻度与重度之间为中度,评为2分。明显改善:评分降低 ≥ 2 分;轻度改善:评分降低 ≥ 1 分;无改善:评分无变化。②活动受限。明显改善:评分降低 ≥ 8 分;轻度改善:4分 $\leq$ 评分降低 < 8 分;无改善:评分降低 < 4 分。③疾病影响。明显改善:评分降低 ≥ 8 分;轻度改善:4分 $\leq$ 评分降低 < 8 分;无改善:评分降低 < 4 分。观察2组患者治疗前后SGRQ各项评分的变化情况。(3)6 min步行试验(6MWT):观察2组患者治疗前后6MWT距离的变化情况。(4)肺功能指标:分别于治疗前后采用肺功能检测仪检测2组患者的第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及其比值(FEV1/FVC)水平。

1.7.2 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11],按照尼莫地平法计算疗效指数(即中医证候积分减少率):中医证候积分减少率(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。其中,临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,中医证候积分减少率 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征改善明显,70% $\leq$ 中医证候积分减少

率 $< 95\%$;有效:临床症状、体征均有所好转,30% $\leq$ 中医证候积分减少率 $< 70\%$;无效:临床症状、体征未见明显改善,甚至加重,中医证候积分减少率 $< 30\%$ 。总有效率(%)=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.7.3 安全性指标观察 随访临床观察期间3个月内患者的血常规、肝肾功能、大小便常规、心电图等安全性指标,同时观察并记录2组患者治疗期间存在的不良反应、干预措施及疾病诊断和治疗过程。

1.8 统计方法 使用SPSS 26.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后比较采用Wilcoxon Z 检验。计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 治疗过程中,治疗组脱落1例,对照组脱落2例,最终治疗组45例、对照组44例患者纳入疗效统计。表1结果显示:2组患者的性别、年龄、体质量、病程及吸烟史等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表1 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with lung and kidney deficiency syndrome type ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	性别[例(%)]		年龄/岁	体质量/kg	病程/年	吸烟史[例(%)]	
		男性	女性				有	无
治疗组	45	30(66.67)	15(33.33)	62.87 $\pm$ 11.31	62.31 $\pm$ 6.51	14.33 $\pm$ 7.76	38(84.44)	7(15.56)
对照组	44	28(63.64)	16(36.36)	62.77 $\pm$ 11.15	62.59 $\pm$ 6.96	14.09 $\pm$ 6.75	38(86.36)	6(13.64)
P值		0.764		0.969	0.845	0.875	0.798	

2.2 2组患者临床疗效比较 表2结果显示:治疗3个月后,治疗组的总有效率为82.22%(37/45),对照组为72.73%(32/44),组间比较(χ^2 检验),治疗组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 表3结

果显示:治疗前,2组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者的中医证候积分均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且治疗组的降低幅度明显优于对照组,组间治疗后和治疗前后差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of stable COPD patients with

lung and kidney deficiency type						[例(%)]
组别	例数/例	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	0(0.00)	32(71.11)	5(11.11)	8(17.78)	37(82.22) ^①
对照组	44	0(0.00)	13(29.55)	19(43.18)	12(27.27)	32(72.73)
χ^2 值						5.099
P 值						0.024

注：① $P < 0.05$ ，与对照组比较

表3 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者治疗前后中医证候积分比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of stable COPD patients with

lung and kidney deficiency type before and after treatment						($\bar{x} \pm s$, 分)
组别	例数/例	治疗前	治疗后	差值	t 值	P 值
治疗组	45	17.62 $\pm$ 3.73	7.22 $\pm$ 1.33 ^{①②}	10.40 $\pm$ 3.45 ^②	20.239	< 0.001
对照组	44	17.36 $\pm$ 3.74	8.36 $\pm$ 1.51 ^①	9.00 $\pm$ 2.73	21.884	< 0.001
t 值		0.327	3.786	4.853		
P 值		0.744	< 0.001	< 0.001		

注：① $P < 0.01$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组比较

2.4 2组患者治疗前后肺功能指标比较 表4结果显示：治疗前，2组患者的FEV1、FVC及FEV1/FVC水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者的FEV1、FVC及FEV1/FVC等肺功能指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$)，且治疗组的改善幅度均明显优于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2组患者治疗前后SGRQ评分比较 表5结果显示：治疗前，2组患者的SGRQ的呼吸症状、疾病影响、活动受限评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者的SGRQ的呼吸症状、疾病影响、活动受限评分均较治疗前明显降低($P < 0.01$)，且治疗组的降低幅度

均明显优于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 2组患者治疗前后6MWT距离比较 表6结果显示：治疗前，2组患者的6MWT距离比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者的6MWT距离均较治疗前明显改善($P < 0.01$)，且治疗组的改善幅度明显优于对照组，组间治疗后和治疗前后差值比较，差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.7 2组患者治疗期间不良反应发生情况比较 经过3个月的治疗与随访观察，2组患者的血常规、肝肾功能、心电图、大小便常规均未发生明显的异常变化。其中，有2例患者服用药物后出现口

表4 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者肺功能指标比较

Table 4 Comparison of lung function indicators between the two groups of stable COPD patients with

lung and kidney deficiency type before and after treatment								($\bar{x} \pm s$)
组别	例数/例	FEV1/L		FVC/L		FEV1/FVC		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
治疗组	45	1.80 $\pm$ 0.97	2.94 $\pm$ 0.97 ^{①②}	1.95 $\pm$ 0.99	2.65 $\pm$ 1.01 ^{①②}	52.24 $\pm$ 10.02	61.45 $\pm$ 9.34 ^{①②}	
对照组	44	1.82 $\pm$ 0.97	2.42 $\pm$ 0.97 ^①	1.97 $\pm$ 1.00	2.19 $\pm$ 1.04 ^①	53.87 $\pm$ 10.03	57.39 $\pm$ 9.70 ^①	
t 值		0.088	2.492	0.102	2.126	0.769	2.01	
P 值		0.93	0.015	0.919	0.036	0.444	0.048	

注：FEV1：第1秒用力呼气容积；FVC：用力肺活量。① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.05$ ，与对照组治疗后比较

表5 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者治疗前后圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分比较
Table 5 Comparison of St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores between the two groups of stable COPD patients with lung and kidney deficiency type before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	呼吸症状		疾病影响		活动受限	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	45	21.87 ± 4.88	10.91 ± 4.07 ^{①②}	19.24 ± 4.81	8.71 ± 4.03 ^{①②}	14.20 ± 2.52	6.76 ± 2.99 ^{①②}
对照组	44	20.91 ± 4.96	15.14 ± 5.05 ^①	19.11 ± 4.89	13.61 ± 4.98 ^①	13.77 ± 2.70	9.43 ± 3.07 ^①
t值		0.041	4.352	0.127	5.113	0.772	4.665
P值		0.968	< 0.001	0.899	< 0.001	0.442	< 0.001

注: ①P < 0.01, 与治疗前比较; ②P < 0.01, 与对照组治疗后比较

表6 2组肺肾亏虚型慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者6 min步行试验(6MWT)距离比较
Table 6 Comparison of 6-minute walking test (6MWT) distance between the two groups of stable COPD patients with lung and kidney deficiency type before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$, m]

组别	例数/例	治疗前	治疗后	差值	Z值	P值
治疗组	45	355.5(330.5, 403.5)	421.0(394.0, 463.5) ^{①②}	60.0(60.0, 66.0) ^②	6.018	< 0.001
对照组	44	356.5(329.5, 405.8)	387.5(370.3, 453.8) ^①	41.0(31.0, 48.0)	5.837	< 0.001
Z值		0.176	3.435	5.381		
P值		0.86	0.001	0.001		

注: ①P < 0.01, 与治疗前比较; ②P < 0.01, 与对照组比较

干、自觉发热(但测量体温不高)等症状, 仔细询问和观察后发现与患者同时进食肥甘厚腻有关, 经详细的用法指导和告知患者注意事项后, 患者自行纠正, 口干、自觉发热等症状消失; 有3例患者出现口腔白斑, 详细询问患者使用过程及用药方法后发现患者使用舒利迭后未及时漱口, 考虑舒利迭使用不规范所致, 经口服抗真菌药治疗、耐心指导患者正确的使用方法、叮嘱相关注意事项后, 患者纠正用药方法, 口腔白斑消失。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)症状反复, 病程迁延, 易进行性恶化。在稳定期缓解症状、提升运动耐力、改善生活质量是防治COPD的重要环节^[12]。舒利迭是吸入性丙酸氟替卡松和沙美特罗的复合制剂, 二者联合不仅具有良好的抗炎、抗过敏作用, 还可以舒张血管、预防气道的重塑^[13]、降低气道高反应性^[14], 是指南推荐使用的COPD稳定期用药。而中医根据COPD患者的临床表现, 通常将其归属于“喘病”“肺胀”等范畴, 认为本虚标实是其基本病机。标实主要责之于痰浊、血瘀等, 本虚主要责之于肺、脾、肾三脏, 虚、痰、

瘀贯穿于COPD发生、发展的始终。肺主皮毛, 外邪入侵首伤华盖之气, 宣肃失常, 则咳嗽、咯痰、喘息气促; 反复感邪, 子盗母气, 脾气亦虚, 气血生化乏源, 健运失常, 痰浊、瘀血内生; 久病及肾, 肾不纳气, 逆气上奔加重喘咳, 呼吸浅促难续。

明代著名医家薛己提出: “治病应求于本, 而求本之治, 在滋化源”。认为针对本虚标实的慢性虚损性肺部疾病的治疗, 应抓住其内伤虚损的病理本质, 并首创朝夕补益法。其以朝服补中益气丸、夕服六味地黄丸, 同补先后天之本, 配合自然界阳气消长的自然规律, 朝夕分补以滋其化源, 直击慢性虚损性肺部疾病的核心病机。只有实脾气、补肺气、滋肾气以补虚固本滋源, 才能在稳定期有效改善患者不断恶化的呼吸道症状和运动耐力, 进而扶正祛邪、改善预后。

本研究开创性地将薛己朝夕补益法运用于肺肾亏虚型COPD稳定期患者的治疗, 在健脾益肺滋肾以补先后天的同时, 顺应“阳气者, 一日而主外, 平旦人气生, 日中而阳气隆, 日西而阳气已虚, 气门乃闭”的自然规律以朝夕分时服用, 直击肺肾亏虚型COPD稳定期患者本虚标实的病理本

质。朝用补中益气丸健脾益肺、滋源益卫,以黄芪、陈皮、人参、升麻、白术、柴胡、炙甘草、当归等8味中药组成方剂。方中以黄芪为君,同时辅以人参补脾益肾,甘草健脾和中,柴胡升举阳气,白术健脾助运,当归补血和血,陈皮理气祛痰。现代药理学研究表明:黄芪的重要成分黄芪甲苷可以提升细胞的活力,通过降低活性氧水平、调节 Nrf2/HO-1 轴而抑制氧化应激^[15],降低炎症反应,保护组织损伤。黄芪-白术联合使用则可通过白细胞介素 17(IL-17)信号通路、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路和癌症信号通路^[16],减轻香烟烟雾提取物(CSE)引起的炎症反应和上皮细胞损伤,进而减少 COPD 患者的癌变风险^[17]。人参和陈皮具有人参皂苷 rh2、橙皮素、山奈酚、川陈皮素、 β -谷甾醇等关键成分,通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)等信号通路,以减少基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、白细胞介素 8(IL-8)等炎症因子的分泌,降低脂多糖诱导的炎症反应,进而发挥抗炎作用^[18]。夕用六味地黄丸补肾纳气,以熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓等6味中药成方。方中以熟地黄为君药,填精益髓、滋补元气;山药、山茱萸为臣药,补肾摄精、运脾化湿,泽泻、牡丹皮、茯苓健脾渗湿、清泄相火,补泄相宜。以六味地黄丸补肾纳气,滋源固本,滋肾气、补元气以推动脏腑正常生理机能的恢复与运行,改善患者的健康状况和免疫能力,进而减少急性加重次数,改善预后。现代药理学研究表明:茯苓-泽泻、茯苓-泽泻-牡丹皮、泽泻-山药、泽泻-山药-茯苓-牡丹皮等药对可以改善患者肾脏功能及免疫功能,有利于减少 COPD 患者急性加重的次数,进而改善患者预后^[19]。熟地黄中的环烯醚萜类成分 Acetylcatapol 和 Sitosterol 可连接丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(Akt1)、丝裂原激活蛋白激酶 8(MAPK8)、白细胞介素 6(IL-6)等靶点蛋白,通过参与 PI3K-Akt 信号通路和 MAPK 信号通路,一定程度上抑制和延缓 COPD 进行性恶化的病程^[20]。通过将补中益气丸和六味地黄丸朝夕分时服用,以针对肺肾亏虚型 COPD 稳定期患者的病机,借助自然界的阳气强弱规律和药性之偏颇以帮助人体纠正脏腑气机的失常,共同发挥多途径、多靶点的治疗作用。

COPD 患者呼吸道症状的改善和运动耐力的提

高是改善患者生活质量、降低急性加重次数、改善疾病预后的重要环节。蒋菊^[21]的研究发现,肺功能分级越高、运动耐力越差,则患者的复发率、死亡率越高。张晓磊等^[22]的研究发现,6 min 步行试验(6MWT)对 COPD 患者短期预后的预测具有较高价值。因此,改善患者的运动耐力对 COPD 患者的治疗及预后作用重大。本研究结果显示,经舒利迭联合薛己朝夕补益法治疗后,治疗组患者的肺功能指标、6MWT 距离、圣乔治呼吸问卷(SCRQ)评分均较对照组改善更为显著,提示合用薛己朝夕补益法能够有效改善患者临床症状、提高患者运动耐力、增强患者抗病能力,提高患者生活质量,有助于患者的病情预后。究其原因,可能在于朝夕分补益法除能减轻患者的呼吸道症状外,还可以滋补元气、改善和调理体质,从而有助于各脏腑生理机能正常地运行及发挥,以增强机体的抗炎效果及抗病能力。

本研究结果发现,合用朝夕补益法治疗后,治疗组患者的总有效率明显高于对照组,中医证候积分明显低于对照组,临床疗效较对照组更为突出,患者的病情恢复得良好。说明中西医结合治疗较单一的西医治疗作用更加多元化和全面,能够改善久病患者肺、脾、肾三脏俱虚的核心病机,在有效缓解患者咳嗽症状的同时,还可改善患者的健康状况以及抗病能力,从而达到标本兼治的目的。同时,本研究还发现,在用药随访观察过程中,2组患者均未发生明显的不良反应,具有较高的临床应用价值。

综上所述,薛己朝夕补益法联合舒利迭治疗肺肾亏虚型 COPD 稳定期患者疗效良好,使用安全性高,在有效改善患者临床症状的同时,能提高患者的运动耐力及生活质量,一定程度上增强患者的抗病能力,进而改善患者的预后。但由于本研究为小样本、单中心的临床研究,同时薛己朝夕补益法具体通过哪些靶点和通路发挥治疗作用也尚未知,因此,确切的结论有待进一步深入研究加以探讨。

参考文献:

- [1] 何权瀛,冯淬灵.慢性阻塞性肺疾病中西医结合管理专家共识(2023版)[J/OL].中国全科医学,2023,26(35):4359-4371.
- [2] 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.
- [3] 郑文江, 彭紫荆, 洪榆, 等. 苏子降气汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的系统评价和Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1534-1541.
- [4] 李晓俊, 李亚, 卞晴晴, 等. 中西医结合治疗对慢性阻塞性肺疾病痰热证急性加重-稳定期大鼠免疫因子的影响研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 197-205.
- [5] 浦壮男. 沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床治疗效果[J]. 中外医学研究, 2015, 13(33): 40-42.
- [6] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.
- [7] 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(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-80.
- [8] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 5-10.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 124.
- [10] 陈娟, 冯冬婵, 谭亚云, 等. 宽胸理肺汤联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证患者的疗效及对肺功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 255-258.
- [11] 郑筱萸. 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.
- [12] 陈亚红. 2021年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 16-37.
- [13] 修建荣, 杨慧. 舒利迭治疗稳定期COPD的效果及对HRCT参数的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(15): 2206-2210.
- [14] 何凌云, 吕华军, 金盛峰. 舒利迭联合异丙托溴铵治疗老年稳定期COPD患者疗效及对炎症因子、TWEAK和淀粉样蛋白AA表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 320-322.
- [15] 沈三英, 谈小琴. 黄芪甲苷对慢性阻塞性肺疾病氧化应激的作用及其机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(12): 2975-2981.
- [16] 朱泓锦, 王佩阳, 田燕歌, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪-白术治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2206-2215.
- [17] 刘梓桑, 杨国旺. 基于网络药理学分析“黄芪-白术”治疗肺癌的作用机制[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2020, 59(5): 134-143.
- [18] 刘伟, 董浩然, 田燕歌, 等. 基于网络药理学及分子对接技术研究人参-陈皮配伍治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6): 2264-2275.
- [19] 席玉婕, 唐璇, 唐仕欢, 等. 基于多靶标药效评价体系的经典方治疗慢性阻塞性肺疾病用药规律解析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5710-5718.
- [20] ZHOU L, GU W, KUI F, et al. The mechanism and candidate compounds of aged citrus peel (Chenpi) preventing chronic obstructive pulmonary disease and its progression to lung cancer[J]. Food Nutr Res, 2021, 17: 65.
- [21] 蒋菊. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者死亡相关危险因素分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [22] 张晓磊, 许爱国. 6分钟步行试验及联合检测的生化标志物在AECOPD预后评价中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2015, 24(10): 34-37.

【责任编辑: 陈建宏】