

血府逐瘀胶囊改善慢性阻塞性肺疾病高龄患者血栓前状态、炎症因子和呼吸功能及其相关性分析

李 强¹, 翟春苗², 石占利³, 巨君芳¹, 王国栋¹

1. 杭州市中医院 老年病科, 浙江 杭州 310007

2. 杭州市丁桥医院, 浙江 杭州 310016

3. 浙江省中西医结合医院, 浙江 杭州 310006

摘要: **目的** 观察血府逐瘀胶囊辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 高龄患者血栓前状态、炎症因子和呼吸功能的影响。**方法** 选取 COPD 急性加重期 (AECOPD)、稳定期 (COPD) 血瘀证高龄患者各 60 例, 按照数字表法随机化分组, 稳定期分为 COPD 稳定期对照组 (COPD1) 和治疗组 (COPD2); 急性加重期分为急性加重期对照组 (AECOPD1) 和治疗组 (AECOPD2)。COPD1 和 AECOPD1 给予常规治疗, COPD2 和 AECOPD2 在对照组基础上口服血府逐瘀胶囊治疗, 疗程 12 周。各组治疗前后分别测定凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT), 以及 D-二聚体 (D-dimer, DD)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、血浆凝血酶原片段 1+2 (prothrombin fragment 1+2, F1+2)、血浆血管性假血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、血管性血友病因子裂解酶 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13, ADAMTS-13)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-8 水平和动脉血气分析与肺功能。**结果** COPD 和 AECOPD 患者, 各自在性别、年龄、病程、体质量指数 (body mass index, BMI) 和上述检测指标基线比较, 差异不显著, 具有可比性。各组治疗前后比较, COPD1 组 PT 明显缩短, IL-6、IL-8 水平和动脉二氧化碳分压 [$p(\text{CO}_2)$] 明显降低 ($P<0.05$), CRP 水平显著降低 ($P<0.01$); COPD2 组 TT、PT 显著缩短 ($P<0.05$ 、 0.01), DD、TAT、FIB、F1+2、vWF、CRP、IL-6、IL-8 水平和动脉血氧分压 [$p(\text{O}_2)$]、 $p(\text{CO}_2)$ 显著降低, 而 ADAMTS-13 显著升高 ($P<0.01$); AECOPD1 组 DD、TAT 水平明显降低 ($P<0.05$), APTT 显著缩短, FIB、F1+2 水平和炎症指标显著降低, ADAMTS-13 水平和 $p(\text{O}_2)$ 显著升高 ($P<0.01$); AECOPD2 组 APTT、PT 显著缩短 ($P<0.05$ 、 0.01), DD、TAT、FIB、F1+2、vWF 和 CRP、IL-6、IL-8 水平和 $p(\text{CO}_2)$ 显著下降、ADAMTS-13 水平和 $p(\text{O}_2)$ 显著升高 ($P<0.01$)。肺功能指标除 COPD1 组第一秒用力呼气量占用力肺活量的百分率 (first second forced expiratory volume accounts for the percentage of FVC, FEV1%) 外, 各组治疗前后均有显著性差异 ($P<0.01$)。治疗后, 与 COPD1 组比较, COPD2 组 PT 显著缩短, DD、TAT、F1+2、vWF、CRP 水平和 $p(\text{CO}_2)$ 显著降低 ($P<0.01$), IL-6 水平明显降低 ($P<0.05$), ADAMTS-13 水平和肺功能指标显著升高 ($P<0.01$); 与 AECOPD1 组比较, AECOPD2 组 PT、APTT 显著缩短, DD、F1+2、vWF、CRP、IL-6 水平和 $p(\text{CO}_2)$ 显著降低 ($P<0.01$), TAT 水平明显降低 ($P<0.05$), ADAMTS-13 水平和 FEV1% 显著升高 ($P<0.01$)。凝血功能与炎症指标和呼吸功能相关性分析结果提示, DD、FIB、F1+2、vWF、ADAMTS-13 高度相关; DD、FIB、F1+2、vWF 与 CRP、IL-6、IL-8、 $p(\text{CO}_2)$ 呈正相关, 与 PaO_2 、FEV1%、FEV1、FEV1/FVC 呈负相关; ADAMTS-13 则相反。**结论** COPD 稳定期和急性加重期均存在凝血纤溶系统失衡和内皮功能失调的血栓前状态。血府逐瘀胶囊联合治疗能够明显调节 COPD 高龄患者的高凝状态、改善炎症指标及肺功能, 在急性加重期改善更明显, 其可能的作用机制与其抑制血小板聚集、降低 DD、抗纤维蛋白原水平和调节血管内皮功能有关。

关键词: 血府逐瘀胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 血栓前状态; 炎症因子; 呼吸功能; 活血化瘀

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)14-4268-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.019

Clinical efficacy and correlation analysis in elderly patients of chronic obstructive pulmonary disease with Xuefu Zhuyu Capsule

LI Qiang¹, ZHAI Chun-miao², SHI Zhan-li³, JU Jun-fang¹, WANG Guo-dong¹

收稿日期: 2020-11-20

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (Y20H290003); 浙江省中医药科技计划项目 (2016ZB090, 2021ZB192); 杭州市科技发展计划项目 (20150633B38)

作者简介: 李 强 (1975—), 男, 河南济源人, 副主任医师, 医学博士, 主要从事呼吸、内分泌等内科疾病的临床研究。

Tel: (0571)85827741 E-mail: liqiang1730@126.com

1. Department of Geriatrics, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310007, China
2. Hangzhou Dingqiao Hospital, Hangzhou 310016, China
3. Zhejiang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hangzhou 310006, China

Abstract: Objective To observe the effects of Xuefu Zhuyu Capsule (血府逐瘀胶囊) on the pre-thrombotic state, inflammatory factors and respiratory function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** They were selected and randomly divided, that sixty elderly patients with blood stasis syndrome in acute exacerbation stage (AECOPD group) and stable stage (COPD group). The control group was given routine treatment, and the treatment group was given Xuefu Zhuyu Capsule to promote blood circulation and remove blood stasis for a course of 12 weeks. Each group posttreatment was determined prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), D-dimer (DD), thrombin-antithrombin complex (TAT), fibrinogen (FIB), prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2), von Willebrand factor (vWF), a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 (ADAMTS-13), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8 and arterial blood gas and lung function. **Results** Under the treatments, only PT, IL-6, IL-8, CRP and arterial partial pressure of carbon dioxide [$p(\text{CO}_2)$] in COPD1 group had significant differences ($P < 0.05$). They were significantly different ($P < 0.01$) that PT, DD, TAT, FIB, F1 + 2, vWF and ADAMTS-13, CRP, IL-6, IL-8, arterial partial pressure of oxygen [$p(\text{O}_2)$] and $p(\text{CO}_2)$ in COPD2 group, and TT ($P < 0.05$). There were significant differences in APTT, FIB, F1 + 2, ADAMTS-13 and inflammatory indexes in AECOPD1 group ($P < 0.01$), and DD and TAT ($P < 0.05$). In the levels of PT, DD, TAT, FIB, endothelin and inflammation in AECOPD2 group ($P < 0.01$), APTT and F1 + 2, VWF and ADAMTS-13 ($P < 0.01$). Lung function was significant differences among all groups, except for first second forced expiratory volume accounts for the percentage of FVC (FEV1%) in COPD1 group. After treatment, compared with COPD1 group, PT in COPD2 group was significantly shortened, the levels of DD, TAT, F1 + 2, vWF, CRP and $p(\text{CO}_2)$ were significantly decreased ($P < 0.01$), the level of IL-6 was significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of ADAMTS-13 and lung function indexes were significantly increased ($P < 0.01$); compared with AECOPD1 group, PT and APTT in AECOPD2 group were significantly shortened, the levels of DD, F1 + 2, VWF, CRP, IL-6 and $p(\text{CO}_2)$ were significantly decreased ($P < 0.01$), and the level of TAT was significantly decreased ($P < 0.05$), the levels of ADAMTS-13 and FEV1% were significantly increased ($P < 0.01$). The results of correlation analysis showed that DD and FIB were highly correlated with F1 + 2, VWF and ADAMTS-13. DD, FIB, F1 + 2, and VWF were positively correlated with CRP, IL-6, IL-8, $p(\text{CO}_2)$, and negatively with $p(\text{O}_2)$, FEV1, FEV1/FVC. ADAMTS-13 did the opposite. **Conclusion** The patients with COPD had a prethrombotic state with imbalance of coagulation and fibrinolysis system and dysfunction of endothelium. Xuefu Zhuyu Capsule can obviously adjust the hypercoagulability, improve inflammation and lung function. The possible mechanism of action is related to inhibition of platelet aggregation, reduction of DD, antifibrinogen and regulation of vascular endothelial function.

Key words: Xuefu Zhuyu Capsule; chronic obstructive pulmonary disease; prethrombotic state; inflammatory factors; respiratory function; activate blood and remove stasis

血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 指多种因素引起的止血、凝血和抗凝功能系统失调, 导致血液中有形或无形成分的生物化学及血液流变学发生病理性改变, 易导致血栓形成。随着年龄的增长, 体内血小板聚集和凝血活性增强, 纤溶活性减弱^[1], Keenan 等^[2]研究发现血栓和年龄存在指数函数关系, 80 岁以上人群血栓性疾病的患病率是 20 岁的 200 倍。

随着人口老龄化加剧, 器官功能衰退, 老年慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 的发生风险明显增加。由于老年 COPD 患者机体长期处于缺氧、二氧化碳储留及酸中毒状态, 也加剧了血栓性疾病的风险^[1]。研究证

实 COPD 患者存在凝血功能改变, 且单纯给予吸氧、解痉平喘、抗感染等常规治疗并不能纠正其血液高凝状态^[3]。

COPD 属中医的“肺胀”“喘证”, 血瘀是其常见兼证, 痰热壅肺兼血瘀证为临床常见证候类型, 也是其主要病机^[4]。《血证论》: “须知痰水之壅, 由瘀血使然, 但去瘀血则痰水自消”。血府逐瘀胶囊来源于《医林改错》, 系王清任创制的活血化瘀名方。方中红花、桃仁活血祛瘀、破血行滞为君药, 牛膝活血通络引血下行、川芎活血行气祛风止痛、赤芍祛瘀止痛、清热凉血共为臣药, 当归养血活血, 生地黄滋阴, 柴胡畅顺气机、疏肝解郁, 枳壳、桔梗开宣肺气、止咳化痰, 全方共奏活血化瘀、行气止

痛之功效。本试验在常规治疗的基础上,选择能够反映血栓前状态的凝血纤溶指标、炎症因子水平和呼吸功能进行检测,探讨血府逐瘀胶囊改善 COPD 患者血栓前状态,延缓疾病进展,改善预后的情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本试验对象选择 COPD 稳定期和急性加重期 (acute exacerbation of COPD, AECOPD) 患者。COPD 患者来自 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于本院门诊和住院部患者,所有 COPD 患者纳入研究前均已接受规范治疗,以保证其在研究期间药物剂量保持不变。本研究经浙江中医药大学附属广兴医院科研伦理委员会审核,符合伦理学要求 (批件号 2015KY017、2016KY056)。

1.1.1 诊断标准

(1) 西医诊断和分级标准:参照《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD) 2017 版和中华医学会慢性阻塞性肺疾病学组的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》2013 年修订版^[5]。AECOPD 选择老年病科住院治疗的病情严重程度分级 II 级^[6]患者。COPD 稳定期参照《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD) 2017 版^[7]选取 C 组及 D 组患者。

(2) 中医辨证标准:参照《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》2011 版^[4]。主症:口唇青紫,舌质暗红、紫暗、瘀斑,脉涩、沉;次症:胸闷痛,面色紫暗。具备面色紫暗、唇甲青紫、舌质紫暗或有瘀斑或瘀点、舌下静脉迂曲和粗乱 4 项中的其中 1 项即可诊断血瘀证。

1.1.2 纳入标准 符合 COPD 稳定期或急性发作期诊断标准,年龄 60~90 岁;中医辨证为血瘀证;自愿接受治疗,同时签署知情同意书;入选研究前 3 月内没有参加其他药物临床研究。

1.1.3 排除标准 患有恶性肿瘤、结缔组织疾病、出血及血栓栓塞性疾病;正在服用激素、华法林、肝素类药物的患者;合并严重心功能不全或血流动力学不稳定者;严重肝肾疾病;神志不清、痴呆、各种精神病患者等,无法正常进行沟通者;呼吸衰竭需进行有创机械通气者;已知对治疗药物过敏者。

1.1.4 脱落标准 失访;中医药治疗不能耐受。

1.2 治疗方法

根据 COPD 病程长、易反复发作的临床特点,选取老年 COPD 急性加重期 (AECOPD)、稳定期 (COPD) 血瘀证患者各 60 例,按照数字表法随机化

分组,稳定期分为 COPD 稳定期对照组 (COPD1) 和治疗组 (COPD2);急性加重期分为急性加重期对照组 (AECOPD1) 和治疗组 (AECOPD2)。COPD1 和 AECOPD1 给予常规治疗,COPD2 和 AECOPD2 在对照组基础上口服血府逐瘀胶囊治疗,疗程 12 周。

1.2.1 COPD1 组 参照《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD) 2017 版^[7]予以常规治疗。其中,C 组给予噻托溴铵 (思力华,批号 H20140933;18 μg/粒,德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 公司),18 μg/次,1 次/d。D 组在 C 组基础上,加布地奈德/福莫特罗干粉 (信必可都保吸入剂,批号 H20160447,瑞典 Astra Zeneca AB 公司),4.5 μg/次,2 次/d。

1.2.2 COPD2 组 COPD 稳定期患者在上述相应治疗基础上,参照中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会颁布的《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》2011 版^[4]:针对血瘀证患者,在中医辨证治疗基础上,给予活血化瘀治疗,口服血府逐瘀胶囊 (批号 Z12020223,36 粒/盒;天津宏仁堂药业有限公司),每次 6 粒,2 次/d。

1.2.3 AECOPD1 组 给予低流量吸氧、化痰止咳平喘,抗感染药物、支气管扩张剂+糖皮质激素应用,改善通气,以及纠正电解质酸碱平衡等治疗。

①鼻导管或面给吸氧,氧流量维持在 1~2 L/min,8~10 h/d;②抗感染治疗,开始治疗前留取合格痰液标本,进行痰培养和细菌药物敏感性试验,先后按照经验和痰培养及细菌药物敏感性试验结果,及时调整抗菌药物治疗;③支气管扩张剂+糖皮质激素治疗同 COPD 组。

1.2.4 AECOPD2 组 AECOPD 患者在上述相应治疗基础上,参照稳定期血瘀证患者,口服血府逐瘀胶囊 (用法用量同 COPD2 组)。

1.3 观测指标

1.3.1 一般资料 采集所有受试者的性别、年龄、吸烟史等,同时记录 COPD 患者病程、用药情况、急性加重期发病频率,身高、体质量和生命体征 (体温、心率、呼吸、血压)。

1.3.2 血样采集 采集患者清晨空腹肘静脉血 8 mL,分成 2 份 (A、B) 标记,取 A 样本以 3000 r/min 离心 10 min 取血清,取 B 样本予肝素抗凝后以 3000 r/min 离心 30 min 取血浆,均保存于 -80 °C 冰箱待检。

1.3.3 检测方法 COPD 和 AECOPD 组患者于入

院后当天或第 2 天留取血标本, 进行凝血功能及血栓与纤溶检测、炎症因子测定, 治疗 12 周后, 复测各项指标。

(1) 凝血指标的检测: 包括凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-dimer, DD), 采用 AMAX200 型全自动血凝分析仪检测。凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 用化学发光免疫分析法测定, 具体操作步骤按检测试剂盒 (上海吉凯基因科技有限公司) 说明书进行。

(2) 血管内皮凝血因子的测定: 血浆凝血酶原片段 1+2 (plasma prothrombin fragment 1+2, F1+2) 用酶联免疫法测定, 血浆血管性假血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 及血管性血友病因子裂解酶 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13, ADAMTS-13) 水平使用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测。检测仪器为 iMark 全自动酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司), 试剂盒购自上海吉凯基因科技有限公司, 操作严格按试剂盒说明书进行。

(3) 炎症因子 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-8 的测定: 采用酶联免疫吸附法测定, 试剂盒购自上海吉凯基因科技有限公司, 操作严格按试剂盒说明书进行。

(4) 动脉血气与肺功能检测: 动脉血气采用 ABL90 型全自动血气分析仪 (丹麦雷度公司) 分析, 记录指标包括动脉血氧分压 [arterial partial pressure of oxygen, $p(\text{O}_2)$]、动脉二氧化碳分压 [arterial partial pressure of carbon dioxide, $p(\text{CO}_2)$]。肺功能采用 BTL-08 肺功能测量仪 (英国 BTL 公司生产) 检测, 记录指标包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼吸容积 (volume of forced breathing in the first second, FEV1)、1 秒钟用力呼气容积与用力肺活量的比值 (FEV1/FVC)、第一秒用力呼气量占用力肺活量的百分率 (first second forced expiratory volume accounts for the percentage of FVC, FEV1%)。

凝血功能指标、动脉血气分析、肺功能、由医院医学检验中心的专业检验技师和肺功能室检测,

其余指标由医院中心实验室完成。

2 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料如凝血功能、炎症因子及肺功能等指标经正态性验证均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, COPD 和 AECOPD 患者治疗前后比较用配对 T 检验, 组间比较用独立样本 T 检验结合采用重复测量方差分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析, 定义 $R \geq 0.9$ 为显著相关, $R \geq 0.7$ 为高度相关, $0.4 \leq R < 0.7$ 为中度相关, $R < 0.4$ 为低度相关。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

COPD 患者来自 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于本院门诊和住院患者, 各组性别、年龄、病程和体质指数 (body mass index, BMI) 基线比较, 差异不显著 ($P > 0.05$)。见表 1。

3.2 凝血功能指标

与治疗前比较, COPD1 组仅 PT 有明显差异 ($P < 0.05$), 其余各项指标均无显著性差异, AECOPD1 组 APTT 显著缩短、FIB 水平显著降低 ($P < 0.01$), DD、TAT 水平明显降低 ($P < 0.05$); COPD2 组和 AECOPD2 组 PT 显著缩短, DD、TAT 和 FIB 水平显著降低 ($P < 0.01$), AECOPD2 组 APTT 明显缩短 ($P < 0.05$), COPD2 组 TT 明显缩短 ($P < 0.05$)。

治疗后, 与 COPD1 组比较, COPD2 组 PT 显著缩短, DD、TAT 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与 AECOPD1 组比较, AECOPD2 组 PT、APTT 显著缩短, DD 水平显著降低 ($P < 0.01$), TAT 水平明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2、3。

3.3 血管内皮凝血因子

与治疗前比较, COPD1 组各项指标均无显著性差异, AECOPD1 组 F1+2 水平显著降低、ADAMTS-13 水平显著升高 ($P < 0.01$); COPD2 组和 AECOPD2 组 F1+2、vWF 水平显著降低、ADAMTS-13 水平显著升高 ($P < 0.01$)。见表 4。

治疗后, 与 COPD1 组比较, COPD2 组 3 项指标均有显著性差异 ($P < 0.01$); 与 AECOPD1 组比较, AECOPD2 组 3 项指标均有显著性差异 ($P < 0.01$)。见表 4。

3.4 炎症与呼吸功能指标

与治疗前比较, COPD1 组 CRP 水平显著下降

表 1 各组性别、年龄、病程和 BMI 基线情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Information of sex, age, course of disease and BMI baseline in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例 (男/女)	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)
COPD1	15/15	74.80±9.49	17.30±4.52	25.56±1.80
COPD2	16/14	76.50±7.10	15.63±7.51	25.31±1.95
AECOPD1	13/17	75.77±9.27	17.47±3.28	26.00±2.12
AECOPD2	14/16	76.37±5.81	14.90±6.64	25.61±2.04

表 2 各组凝血时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on coagulation time of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PT/s		APTT/s		TT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	13.17±1.63	12.13±1.66 [*]	33.39±4.38	32.41±4.25	14.07±1.28	13.43±1.70
COPD2	30	14.02±1.37	15.27±1.16 ^{***△△}	33.23±2.89	33.63±3.09	13.24±0.93	13.71±0.95 [*]
AECOPD1	30	13.17±1.56	13.27±1.48	32.28±4.10	34.68±3.25 ^{**}	14.06±1.44	13.64±1.35
AECOPD2	30	12.56±1.35	16.49±1.64 ^{***▲▲}	31.83±2.95	33.64±2.67 ^{**▲▲}	13.49±0.78	13.78±0.85

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与 COPD1 组治疗后比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与 AECOPD1 组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$, 下表同

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs COPD1 group after treatment; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs AECOPD1 group after treatment, same as below tables

表 3 各组凝血与纤溶指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on coagulation and fibrinolysis indexes in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DD/(mg·L ⁻¹)		TAT/(μg·L ⁻¹)		FIB/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	1.83±0.13	1.79±0.23	11.50±1.73	11.39±1.69	3.56±0.47	3.87±0.66
COPD2	30	1.35±0.09	0.62±0.08 ^{**△△}	11.18±1.59	6.88±1.25 ^{**△△}	3.68±0.41	1.86±0.34 ^{**}
AECOPD1	30	4.53±1.03	3.90±0.94 [*]	11.80±2.14	10.45±2.27 [*]	4.86±0.75	3.95±0.62 ^{**}
AECOPD2	30	4.11±0.94	1.13±0.24 ^{**▲▲}	11.61±1.55	4.28±0.86 ^{**▲}	4.57±0.53	1.75±0.30 ^{**}

表 4 各组血管内皮凝血因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial coagulation factors in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	F1+2/(nmol·L ⁻¹)		vWF/(pg·mL ⁻¹)		ADAMST-13/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	1.72±0.43	1.89±0.36	9.26±2.41	9.03±2.58	482.88±79.86	471.87±70.52
COPD2	30	1.78±0.14	0.98±0.12 ^{**△△}	10.09±0.90	7.30±0.87 ^{**△△}	452.13±76.07	727.89±116.05 ^{**△△}
AECOPD1	30	5.46±0.98	3.85±0.71 ^{**}	15.60±3.30	13.95±3.70	297.76±43.99	346.45±73.08 ^{**}
AECOPD2	30	5.30±0.65	2.31±0.46 ^{**▲▲}	15.73±1.16	8.96±1.55 ^{**▲▲}	285.85±75.40	447.16±67.57 ^{**▲▲}

($P < 0.01$), IL-6、IL-8 和 $p(\text{CO}_2)$ 明显下降 ($P < 0.05$); COPD2 组、AECOPD1 组和 AECOPD2 组 CRP、IL-6、IL-8 和 $p(\text{CO}_2)$ 显著降低, $p(\text{O}_2)$ 显著升高 ($P < 0.01$)。

治疗后, 与 COPD1 组比较, COPD2 组 CRP 水平和 $p(\text{CO}_2)$ 显著下降 ($P < 0.01$), IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与 AECOPD1 组比较, AECOPD2 组 CRP、IL-6 水平和 $p(\text{CO}_2)$ 显著下降

($P < 0.01$); IL-8 水平和 $p(\text{O}_2)$ 差异无统计学意义。见表 5。

3.5 肺功能指标

与治疗前比较, 除 COPD1 组 FEV1% 外, 各组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 均显著升高 ($P < 0.01$)。

治疗后, 与 COPD1 组比较, COPD2 组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 显著升高 ($P < 0.01$)。与 AECOPD1 组比较, AECOPD2 组仅 FEV1% 显著升

高 ($P < 0.01$)。见表 6。

3.6 相关性分析

凝血功能相关性分析显示, DD、FIB、F1+2、vWF、ADAMST-13 指标之间高度相关; ADAMST-13 与各指标均呈负相关, 见表 7。

如表 8 所示, DD、FIB、F1+2、vWF 与 CRP、

IL-6、IL-8、 $p(\text{CO}_2)$ 呈正相关, 与 $p(\text{O}_2)$ 、FEV1%、FEV1、FEV1/FVC 呈负相关; ADAMST-13 则相反。

3.7 不良反应

本研究过程中, COPD1、COPD2 和 AECOPD2 组均无出现严重不良反应, 仅 AECOPD1 组出现 2 例胃肠道不适, 予对症治疗后缓解, 继续完成研究。

表 5 各组炎症指标与动脉血气比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on inflammation indexes and arterial blood gas in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(μg·L ⁻¹)		IL-8/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	9.58±3.15	6.62±1.02 ^{☆☆}	13.06±3.85	10.80±2.22 [☆]	10.89±2.40	9.89±1.76 [☆]
COPD2	30	9.05±3.92	5.57±1.63 ^{☆☆△△}	10.34±2.99	6.37±2.08 ^{☆☆△}	10.16±2.87	6.00±1.59 ^{☆☆}
AECOPD1	30	30.65±4.74	10.46±1.84 ^{☆☆}	23.37±5.27	17.08±3.97 ^{☆☆}	18.01±4.23	9.88±2.52 ^{☆☆}
AECOPD2	30	32.56±11.14	9.33±2.37 ^{☆☆▲▲}	22.27±4.02	7.74±1.83 ^{☆☆▲▲}	19.15±2.36	6.27±0.86 ^{☆☆}

组别	n/例	$p(\text{O}_2)$ /mm Hg		$p(\text{CO}_2)$ /mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	79.23±6.62	80.90±6.18	43.00±3.77	40.80±4.34 [☆]
COPD2	30	82.30±4.41	90.48±6.67 ^{☆☆}	46.70±5.83	38.75±5.09 ^{☆☆△△}
AECOPD1	30	70.10±7.24	79.77±10.51 ^{☆☆}	53.23±8.25	44.97±1.88 ^{☆☆}
AECOPD2	30	70.44±9.21	94.28±10.14 ^{☆☆}	52.96±5.16	43.95±3.21 ^{☆☆▲▲}

表 6 各组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on pulmonary function indexes in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/L		FEV1%		(FEV1/FVC)%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD1	30	1.39±0.16	1.55±0.19 ^{☆☆}	58.67±4.53	60.47±2.74	60.47±5.49	65.70±7.06 ^{☆☆}
COPD2	30	1.52±0.19	1.84±0.12 ^{☆☆△△}	59.60±7.83	74.73±6.80 ^{☆☆△△}	57.30±4.72	69.03±5.96 ^{☆☆△△}
AECOPD1	30	1.22±0.14	1.54±0.21 ^{☆☆}	51.40±2.61	57.57±6.56 ^{☆☆}	49.77±5.41	56.63±4.46 ^{☆☆}
AECOPD2	30	1.20±0.18	1.51±0.17 ^{☆☆}	47.47±4.83	62.20±6.53 ^{☆☆▲▲}	49.60±5.19	57.77±4.50 ^{☆☆}

表 7 凝血功能相关性分析

Table 7 Correlation analysis of coagulation function

指标		DD	FIB	F1+2	vVWF	ADAMST-13
DD	R	1.000	0.635 ^{**}	0.825 ^{**}	0.718 ^{**}	-0.683 ^{**}
	P		0.000	0.000	0.000	0.000
FIB	R	0.635 ^{**}	1.000	0.613 ^{**}	0.558 ^{**}	-0.553 ^{**}
	P	0.000		0.000	0.000	0.000
F1+2	R	0.825 ^{**}	0.613 ^{**}	1.000	0.799 ^{**}	-0.762 ^{**}
	P	0.000	0.000		0.000	0.000
VWF	R	0.718 ^{**}	0.558 ^{**}	0.799 ^{**}	1.000	-0.678 ^{**}
	P	0.000	0.000	0.000		0.000
ADAMST-13	R	-0.683 ^{**}	-0.553 ^{**}	-0.762 ^{**}	-0.678 ^{**}	1.000
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	

**在 0.01 水平 (双侧) 上显著相关, 下表同

**significant correlation was found at 0.01 level (bilateral), same as below table

表 8 凝血功能与呼吸功能相关性分析

Table 8 Correlation analysis of blood coagulation function and respiratory function

指标		CRP	IL-6	IL-8	$p(\text{O}_2)$	$p(\text{CO}_2)$	FEV1	FEV1%	FEV1/FVC
DD	<i>R</i>	0.820**	0.720**	0.714**	-0.495**	0.487**	-0.501**	-0.592**	-0.549**
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
FIB	<i>R</i>	0.598**	0.510**	0.545**	-0.553**	0.400**	-0.300**	-0.402**	-0.416**
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000
F1+2	<i>R</i>	0.780**	0.755**	0.769**	-0.538**	0.573**	-0.590**	-0.630**	-0.628**
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
vWF	<i>R</i>	0.697**	0.650**	0.651**	-0.488**	0.479**	-0.544**	-0.540**	-0.547**
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ADAMST-13	<i>R</i>	-0.674**	-0.594**	-0.607**	0.467**	-0.465**	0.370**	0.535**	0.506**
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

4 讨论

老年 COPD 患者长期处于缺氧、反复感染、酸中毒及高碳酸血症的环境中, 导致继发性的红细胞增多, 血红蛋白增加, 相应的血液黏滞度增高, 凝血系统的活性随之增强。同时老年 COPD 患者肝、肾功能异常, 血浆凝血因子的生成、清除障碍, 存在血管内皮功能受损, 往往处于高凝状态或血栓前状态^[8]。研究发现血液高凝状态和血栓形成可加速 COPD 的发展^[9]。COPD 急性加重期突出的病理变化特点表现为约有 89.8% 肺细动脉血栓形成^[10]。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》指出, 对于长期卧床、红细胞增多或脱水的 COPD 患者, 无论是否存在高凝或血栓前状态, 都要合理及时应用抗凝治疗, 但临床中对于高龄患者应用抗凝剂和抗血小板聚集药物需要严密的监控其凝血状态, 临床应用受到极大的限制^[11-12], 而中医药则可以发挥其独特优势^[13-14]。

肺主气, 朝百脉, 若肺气不足, 则脉道内血液运行无力, 形成瘀血, 痰瘀互结、阻塞经络而加重 COPD 的咳喘症状。COPD 病性多虚实夹杂, 病机本质为本虚标实, 本虚责之肺脾肾 3 脏, 标实则与痰浊与瘀血。《丹溪心法·咳嗽》云: “肺胀而咳, 此痰挟瘀血碍气而病”, 表明瘀是 COPD 的主要病理产物和致病因素。《临证指南医案》: “久病人络即瘀血”, 提示 COPD 患者治痰, 也需重视化瘀通络。采用中医辨证或中西医结合治疗 COPD 稳定期和急性加重期患者均获得明显的疗效, 尤其在改善咳喘, 减少急性加重次数, 提高呼吸功能、运动能力和生活质量方面^[15-17]。但是针对活血化瘀辨证

治疗对 COPD 患者高凝状态的改善, 及其是否通过调整血管内皮功能、稳定纤溶系统实现, 鲜有报道。

本研究所用血府逐瘀胶囊由王清任《医林改错》的血府逐瘀汤加减而来, 主治疗血所致的临床常见病证。方中桃仁活血破血、止咳平喘; 红花通经活血, 两者均有祛瘀作用, 为君药。当归、赤芍皆善入血分, 凉血活血; 赤芍兼能清泄血中郁热, 桔梗载药上行、开宣肺气, 与枳壳共具理气宽中, 一升一降, 开胸行气, 牛膝引药下行、破瘀通经; 柴胡升达清阳、疏肝解郁; 生地黄凉血清热, 与当归共奏养阴润燥之功; 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏活血化瘀、养阴行气之功。

血栓前状态由于影响因素多、动态变化大, 缺乏公认的诊断标准。作为交联纤维蛋白的溶解产物 DD 水平升高, 预示血管内凝血倾向增强^[18]。随年龄变化 DD 临界值能够使特异度增加到 34%~46%, 而敏感度 > 97%^[19]。FIB 是血栓形成、动脉粥样硬化等心血管疾病公认的重要危险因素, 与 DD 被认为是机体凝血及纤溶活性评估的重要生物标志物^[20]。TAT 含量增加反映机体凝血系统激活以及激活的程度, 可以作为血栓早期诊断的指标, 与传统凝血标志物 PT、APTT 等相比, TAT 水平敏感性更强且变化更明显、迅速^[21-22]。本研究结果表明, 经过活血化瘀治疗后, COPD 组和 AECOPD 组的 PT、DD、TAT 和 FIB 均有明显改善, 明显优于常规治疗的对照组, 提示活血化瘀治疗能够明显改善 COPD 患者的高凝状态, 且 DD 和 FIB 呈正相关。

COPD 患者无论稳定期和急性加重期, 反复发作的肺部炎症导致巨噬细胞被激活, 后者诱导凝血

活性增加,肺泡纤维沉积。作为凝血酶原被激活的特异分子标志物 F1+2 水平增高,与肺泡巨噬细胞被激活密切相关。激活的巨噬细胞释放 IL-6,引起高纤维蛋白原血症,进而刺激肝脏合成纤维蛋白原。vWF 作为血管内皮细胞源性凝血因子,有助于止血及血栓的形成^[23]。ADAMTS-13 为 vWF 的特异性裂解酶,使后者丧失介导血小板聚集而达到抗血栓的作用^[24],是为血栓性疾病与炎症反应的重要桥接或纽带^[25]。血浆 ADAMTS-13 水平下降导致 vWF 裂解减少,水平升高。本研究提示,COPD 患者血浆 F1+2、vWF 升高,ADAMTS-13 水平下降,COPD 加重期更显著。经过活血化瘀治疗后,AECOPD 组与 COPD 组的 F1+2、vWF 水平下降,ADAMTS-13 水平升高,这可能与 COPD 患者血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 形成机制有关,有待进一步研究。相关性分析结果提示,DD、FIB 与 ADAMTS-13、F1+2、vWF 高度相关;ADAMTS-13 与各指标均呈负相关,揭示出 COPD 患者存在凝血纤溶系统失衡和内皮功能失调的血栓前状态。

血栓的形成和溶解,与一系列炎症级联反应密切相关。血小板、内皮细胞和白细胞激活,炎症及其微粒形成,触发凝血系统,导致高凝状态^[26]。肺血栓内膜切除标本约 15% 呈现中至重度炎症,而 10% 免疫/炎症基因在静脉血栓栓塞症 (venous thrombus embolism, VTE) 影响下表达显著增加^[27]。而急性全身炎症反应的细菌性脓毒症,则是一个炎症触发凝血的典型^[28]。促炎症细胞因子 IL-6、IL-8 通过释放生物活性物质,浸润肺泡上皮,支气管平滑肌持续性痉挛,导致 COPD 患者呈现较为严重的阻塞性通气功能障碍^[29]。同时,COPD 加重期的缺氧及感染,能够激活下游 IL-6、IL-8 的表达,对气道、肺实质的炎症反应产生级联放大效应^[30]。本研究结果表明,COPD 稳定期和加重期患者经过活血化瘀治疗后,其 CRP、IL-6、IL-8 和 $p(\text{CO}_2)$ 各指标均明显下降, $p(\text{O}_2)$ 升高;CRP、IL-6 和 $p(\text{CO}_2)$ 下降更明显,可能与 2 组患者病程长,缺氧症状改善不明显有关。炎症和动脉血气指标相关性分析也进一步佐证 COPD 患者长期慢性炎症或急性发作、缺氧、高碳酸血症和肺部功能下降的机制。

既往研究显示,通过活血化瘀辨证治疗 COPD 患者,可以改善临床症状、缓解缺氧、减轻急性加重且不良反应少^[31-33]。本研究提示稳定期和急性加重期的 COPD 患者均存在高凝和纤溶亢进,尤其加

重期更明显。经过活血化瘀治疗,随着凝血指标和血管内皮凝血因子的改善,炎症指标、呼吸功能也得到进一步缓解,加重期比稳定期改善更明显。故血府逐瘀胶囊治疗能够明显调节 COPD 患者的高凝状态、改善炎症指标及肺功能。其改善患者血栓前状态的作用机制与其抑制血小板聚集、降低 DD、FIB 水平和调节血管内皮功能有关。至于是否存在必然的因果关系,抗凝治疗能否改善 COPD 患者临床进程,甚至生存质量,尚有待进一步研究阐明。

综上,针对 COPD 患者开展适度积极的抗凝治疗,减轻其炎症反应和血栓前状态发生,有利于疾病的康复。本研究存在的不足之处在于,观察周期短且样本量较小,今后拟进一步开展有关 COPD 患者血栓前状态的前瞻性多中心队列研究,为 COPD 的治疗及预防提供高质量的循证证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈临溪,秦旭平,陈临溪,等. 血管内皮细胞药理与临床 [M]. 北京:人民军医出版社,2012: 56-58.
- [2] Keenan C R, White R H. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(5): 377-383.
- [3] Zhang Z L, Wang J, Guo M H, et al. Air quality improvement during 2010 Asian games on blood coagulability in COPD patients [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(7): 6631-6638.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 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.
- [7] Vestbo J, Hurd S S, Agusti A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 191(4): 347-365.
- [8] 章旭灿,王海珍. 血栓通联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及纤维蛋白原与 D-二聚体的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1331-1333.
- [9] 李艳如. 老年慢性阻塞性肺疾病患者吸烟与肿瘤坏死因子- α 介导全身炎症反应的关系 [J]. 中国老年学杂

- 志, 2013, 33(17): 4274-4276.
- [10] Sin D D, Man S F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(11): 1514-1519.
- [11] 贡春梅, 刘华, 敬金焕. 丹参注射液联合布地奈德/福莫特罗对老年 AECOPD 患者血气指标、血液流变学、内皮细胞功能的影响 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(7): 1057-1059.
- [12] 曹辉, 王肖辉, 李卓伦, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 整合网络药理学的复方伤痛胶囊化学成分识别及作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 599-606.
- [13] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [14] 李建生, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医分期分级防治策略 [J]. 中医杂志, 2019, 60(22): 1895-1899.
- [15] 姜昕, 唐敏婕, 杜闻媛. 穴位贴敷联合中药离子导入法对慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1176-1179.
- [16] 王明航, 李建生. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效评价研究现状 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 258-261.
- [17] 王明航, 谢洋, 史阳琳, 等. 益肺炎治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效影响因素分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 870-875.
- [18] Liu B H, Sun M X, Zhou N, *et al.* Detection and study of plasma D-dimer change in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(3): 839-845.
- [19] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [20] 季丰, 葛明坤, 叶健. 血清 Hs-CRP、IL-6 及血浆 FIB 联合检测在 COPD 中的应用价值 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22): 2711-2713.
- [21] 谭榜云, 张蕾, 李燕平, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期血浆凝血与纤溶标志物的变化及其意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2253-2255.
- [22] Pieters M, Barnard S A, Loots D T, *et al.* The effects of residual platelets in plasma on plasminogen activator inhibitor-1 and plasminogen activator inhibitor-1-related assays [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171271.
- [23] 蒋玉洁, 曾勉, 许元文, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 ADAMTS-13 变化及其与血栓前状态关系 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2014, 35(2): 256-260.
- [24] Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, *et al.* Highly elevated plasma level of von Willebrand factor accelerates the formation of platelet thrombus under high shear stress in plasma with deficient ADAMTS13 activity [J]. *Thromb Res*, 2017, 159: 91-95.
- [25] 周文波, 聂秀红. COPD 患者运动康复治疗前后系统性炎症反应的随访研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 498-500.
- [26] Branchford B R, Carpenter S L. The role of inflammation in venous thromboembolism [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 142.
- [27] Saghaizadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 655-665.
- [28] Scarlatescu E, Tomescu D, Arama S S. Sepsis-associated coagulopathy [J]. *J Crit Care Med*, 2016, 2(4): 156-163.
- [29] 王林梅, 齐景宪, 冯青青. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清 IL-8、TNF- α 及免疫因子的检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(2): 255-258.
- [30] Snell C E, Turley H, McIntyre A, *et al.* Proline-hydroxylated hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) upregulation in human tumours [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88955.
- [31] 黄敏哲, 熊雪芹, 黄仁礼. 活血化瘀法在慢阻肺中的运用 [J]. 光明中医, 2020, 35(16): 2562-2564.
- [32] 和凤领, 朱国兴. 益气活血化瘀法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(1): 71-72.
- [33] 陈世春, 谢保城, 田浩, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗慢性阻塞性肺病疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5211-5219.

[责任编辑 潘明佳]