

金匱腎氣丸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

张 健¹, 马云天², 王 晶³, 魏文桂⁴

1. 天津市宁河区医院 重症医学科, 天津 301500

2. 天津市宁河区医院 呼吸内科, 天津 301500

3. 天津市宁河区医院 中医科, 天津 301500

4. 天津医科大学总医院 神经外科, 天津 300052

摘要: **目的** 探讨金匱腎氣丸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效。**方法** 选取天津市宁河区医院在2018年1月—2019年10月收治的102例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各51例。对照组雾化吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂, 1吸/次, 1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服金匱腎氣丸, 20粒/次, 2次/d。两组患者连续治疗3个月。对比两组的总有效率, 评估两组治疗前后肺功能指标、呼吸困难程度和免疫细胞水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的用力呼气量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)/FVC、呼气峰值流速(PEF)、FEV1占预计值百分比(FEV1 predicted)均明显升高($P < 0.05$); 治疗后治疗组的FVC、FEV1/FVC、PEF、FEV1 predicted比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者改良呼吸困难指数(mMRC)评分明显低于治疗前($P < 0.05$), 治疗后治疗组的mMRC评分比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的Th17细胞、Th17细胞/Treg细胞比值均明显低于治疗前, Treg细胞明显高于治疗前($P < 0.05$); 治疗后治疗组的Th17细胞、Th17细胞/Treg细胞比值比对照组低, Treg细胞比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 金匱腎氣丸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好的临床疗效, 可减轻呼吸困难症状, 改善肺功能, 调节Th17细胞、Treg细胞的分泌, 具有一定的临床研究价值。

关键词: 金匱腎氣丸; 沙美特罗替卡松粉吸入剂; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; 肺功能; 呼吸困难程度; 免疫细胞

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)03-0455-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.013

Clinical study on Jinkui Shenqi Pills combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of stable stage of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Jian¹, MA Yun-tian², WANG Jing³, WEI Wen-gui⁴

1. Department of Critical Medicine, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

2. Department of Respiration, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

4. Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Jinkui Shenqi Pills combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (102 cases) with stable stage of chronic obstructive pulmonary disease in Tianjin Ninghe Hospital from January 2018 to October 2019 were divided into control and treatment groups according to the random number table methods, and each group had 51 cases. Patients in the control group were inhalation administered with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation, 1 suction/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinkui Shenqi Pills on the basis of the control group,

收稿日期: 2019-12-04

基金项目: 天津市科技计划项目 (16JCQNJC10600191072)

作者简介: 张 健 (1982—), 女, 天津宁河人, 主治医师, 本科, 研究方向为重症医学。E-mail: zhangjian0523@163.com

20 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the total effective rate was compared, and the pulmonary function indexes, degree of dyspnea, and immune cell levels in two groups before and after treatment were evaluated.

Results The total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the values of FVC, FEV1/FVC, PEF, and FEV1 predicted in the two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the values of FVC, FEV1/FVC, PEF, and FEV1 predicted in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMRC scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and MMRC scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Th17 cells and Th17 cells/Treg cells in two groups were significantly decreased, but the levels of Treg cells were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, Th17 cells and Th17 cells / Treg cells in the treatment group were lower than those in the control group, but Treg cells were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinkui Shenqi Pills combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation has clinical curative effect in treatment of stable stage of chronic obstructive pulmonary disease, can alleviate symptoms of dyspnea, improve pulmonary function, regulate the secretion of Th17 cells and Treg cells, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinkui Shenqi Pills; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation; stable stage of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; degree of dyspnea; immune cell

慢性阻塞性肺疾病是常见的呼吸系统慢性病变,主要病理改变为肺实质、气道、肺血管存在广泛性炎症反应,若不及时有效救治,可导致呼吸功能衰竭,危及患者的生命健康^[1]。目前西医治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期以减轻症状为主。沙美特罗替卡松粉吸入剂是由糖皮质激素、支气管扩张剂组成的复方制剂,能减轻气道炎症反应,减轻气道痉挛症状,常用于慢性阻塞性肺疾病稳定期的持续控制治疗,但无法彻底控制病情,停药后易复发^[2]。金匱肾气丸是由地黄、山药、茯苓、山茱萸等组成,具有温肾补阳、行气利水等功效,常用于肾虚水肿、小便不利等症,对慢性阻塞性肺疾病具有一定的疗效^[3]。本研究选取天津市宁河区医院收治的102例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象,在沙美特罗替卡松粉吸入治疗基础上联合金匱肾气丸治疗,探讨其临床使用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取天津市宁河区医院在2018年1月—2019年10月收治的102例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者作为研究对象,其中男性62例,女性40例,年龄42~71岁,平均 (52.11 ± 6.31) 岁,病程2~13年,平均病程 (7.86 ± 2.16) 年,肺功能II级57例、III级35例、IV级10例。

纳入标准:(1)符合慢性阻塞性肺疾病的相关诊断标准^[4],患者呈慢性咳嗽、咯痰、呼吸困难,持续气流受限,第1秒用力呼气容积(FEV1)/用

力呼气量(FVC) $<70\%$,处于稳定期;(2)患者肝肾功能、血常规无明显异常;(3)患者自愿签订知情同意书;(4)依从性良好,可配合完成整个研究。

排除标准:(1)哮喘、肺结核、肿瘤等其他呼吸系统病变;(2)机体心、脑、肝、肾等严重病变;(3)对本研究使用的药物过敏者;(4)参与其他研究;(5)不符合纳入标准的患者;(6)近1个月内无糖皮质激素等相关药物治疗;(7)自身免疫系统、内分泌系统、血液系统病变。

1.2 分组方法

根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各51例,其中对照组男性30例,女性21例,年龄43~71岁,平均 (52.09 ± 6.38) 岁,病程2~13年,平均病程 (7.93 ± 2.07) 年,肺功能II级30例、III级17例、IV级4例。治疗组男性32例,女性19例,年龄42~70岁,平均 (52.16 ± 6.25) 岁,病程2~12年,平均病程 (7.80 ± 2.25) 年,肺功能II级27例、III级18例、IV级6例。两组患者的性别比例、病程、年龄、肺功能等指标比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组雾化吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国 Glaxo Wellcome Production,规格50 μg :250 μg /泡,产品批号20171128、20181069),1吸/次,1次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服金匱肾气丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,

规格 360 粒/瓶, 产品批号 20171220、20181204), 20 粒/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

治愈: 咳嗽、呼吸困难、咯痰等症状完全消失, FEV1/FVC 不低于 70%, FEV1 占预计值百分比 (FEV1 predicted) 不低于 80%, 肺部的炎症基本消失; 好转: 咳嗽、呼吸困难、咯痰等症状基本消失, FEV1/FVC 和 FEV1 predicted 有所提高, 肺部的炎症明显减轻; 无效: 症状无改变, 肺功能和炎症无改善。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能指标 使用肺功能检测仪测定患者治疗前后肺功能相关指标, 包括 FVC、FEV1/FVC、呼气峰值流速 (PEF)、FEV1 predicted。

1.5.2 呼吸困难程度 采用改良呼吸困难指数 (mMRC) 评估两组患者呼吸困难的程度, 分为 0~4 级, 分别记为 0~4 分, 分值越大则表示呼吸困难越严重^[6]。

1.5.3 免疫细胞水平 在治疗前后采集患者空腹时的肘正中 6 mL 静脉血, 使用流式细胞仪测定 Th17 细胞、Treg 细胞水平, 计算 Th17 细胞/Treg 细胞的比值。

1.6 不良反应观察

记录全部患者在治疗过程中不良反应的发生, 包括心悸、头痛、声嘶、胃脘不适、食欲不振。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 处理, 以百分数代表计数资料, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 以独立 t 检验进行组间比较, 以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率比对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肺功能指标比较

治疗后, 两组的 FVC、FEV1/FVC、PEF、FEV1 predicted 均明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 FVC、FEV1/FVC、PEF、FEV1 predicted 比对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者呼吸困难程度比较

治疗后, 两组患者 mMRC 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的 mMRC 评分比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的免疫细胞比较

治疗后, 两组的 Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞比值均明显低于治疗前, Treg 细胞明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞比值比对照组低, Treg 细胞比对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

在治疗过程中两组患者不良反应的发生率对比差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组患者在治疗后的总有效率对比

Table 1 Comparison on the total effective rate in two groups after treatment

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	14	27	10	80.39
治疗	51	17	31	3	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者的 FVC、FEV1/FVC、PEF 和 FEV1 predicted 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

Table 2 Comparison on FVC, FEV1/FVC, PEF, and FEV1 predicted between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	FVC/L	FEV1/FVC/%	PEF/(L s ⁻¹)	FEV1 predicted/%
对照	治疗前	2.91 ± 0.53	58.83 ± 7.21	2.56 ± 0.40	60.74 ± 8.31
	治疗后	3.20 ± 0.60*	64.07 ± 7.40*	2.81 ± 0.43*	72.25 ± 9.06*
治疗	治疗前	2.89 ± 0.51	57.08 ± 7.10	2.50 ± 0.38	60.13 ± 8.28
	治疗后	3.74 ± 0.69* [▲]	69.92 ± 8.53* [▲]	3.27 ± 0.54* [▲]	79.56 ± 9.92* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组的 mMRC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on mMRC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	mMRC 评分	
		治疗前	治疗后
对照	51	2.31±0.69	1.41±0.40*
治疗	51	2.40±0.65	1.02±0.31* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组的 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞比较比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)Table 4 Comparison on Th17 cells, Treg cells, and Th17 cells/Treg cells between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	观察时间	Th17 细胞/%	Treg 细胞/%	Th17 细胞/Treg 细胞
对照	治疗前	6.10±1.29	3.18±0.44	1.97±0.58
	治疗后	3.05±0.82*	3.69±0.50*	0.91±0.25*
治疗	治疗前	6.24±1.18	3.10±0.42	2.01±0.53
	治疗后	2.37±0.66* [▲]	4.03±0.57* [▲]	0.69±0.14* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组的不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心悸/例	头痛/例	声嘶/例	胃脘不适/例	食欲不振/例	发生率/%
对照	51	1	2	1	0	0	7.84
治疗	51	1	3	0	1	1	11.76

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病的发病与环境、感染、吸烟、遗传、免疫功能等多种因素有关。目前西医对慢性阻塞性肺疾病常缺乏特效的治疗方案,主要以减轻临床症状、改善肺功能为主^[7]。沙美特罗替卡松粉吸入剂是两种药物组成的复方制剂,通过雾化吸入直接作用于气道黏膜,其中沙美特罗作为长效 β_2 受体激动剂,能有效促进支气管扩张,减轻气道高反应性;氟替卡松作为糖皮质激素,能有效抑制气道炎症反应,减轻气道上皮细胞炎性损伤^[8]。中医学将慢性阻塞性肺疾病归属于“咳嗽”“肺胀”“喘证”等范畴,其主要病机为肺脏虚弱,肺胀郁结,耗伤气阴,肺气无法宣泄,发为肺胀,久病劳欲,滋生痰浊,痰浊阻肺,肺肾俱虚,由肺气虚向脾阳虚、肾阳虚转变,迁延难愈^[9]。金匱肾气丸是由地黄、山药、茯苓、山茱萸、附子、泽泻、牡丹皮、桂枝、车前子等组成,能温阳补肾、行气利水,符合慢性阻塞性肺疾病的病机^[10]。本研究结果发现,治疗组的临床疗效高于对照组,治疗后的 mMRC 评分比对照组低,提示联合金匱肾气丸可有效提高

慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效,进一步减轻患者的呼吸困难程度,

自身免疫应激反应是慢性阻塞性肺疾病的重要病理进程, Th17 细胞、Treg 细胞参与慢性阻塞性肺疾病的病理进程^[11]。Th17 可通过释放 IL-17 诱导多种炎症介质的分泌,促进中性粒细胞活化和聚集,加剧呼吸道炎症损伤^[12]。Treg 细胞属于控制类 T 细胞亚群,可以主动抑制机体内自身免疫反应过程中 T 细胞的活化和增殖,发挥免疫抑制作用,在慢性阻塞性肺疾病患者中呈低表达^[13]。Th17 细胞与 Treg 细胞相互作用、相关影响,功能上相互拮抗,共同维持自身免疫系统的平衡,慢性阻塞性肺疾病患者的肺部存在慢性炎症反应,出现组织破坏性免疫应答, Treg 细胞分泌明显降低, Th17 细胞/Treg 细胞的比值降低^[14]。本研究结果发现,治疗后治疗组的 Th17 细胞、Th17 细胞/Treg 细胞比对照组低, Treg 细胞比对照组高。提示联合金匱肾气丸能有效调节慢性阻塞性肺疾病稳定期患者 Th17 细胞、Treg 细胞水平,降低自身免疫应激反应,有助于降低呼吸道黏膜损伤,此可能是其发挥疗效的作用机制。

慢性阻塞性肺疾病患者持续的气道慢性炎症反应可导致气道上皮细胞损伤和气道重塑,影响患者的肺功能降低^[15]。慢性阻塞性肺疾病自身免疫应激反应失衡是导致肺功能降低的重要原因。本研究结果发现,治疗后治疗组肺功能指标改善程度明显优于对照组,提示联合金匱肾气丸可有效提高患者的肺功能,有助于改善肺通气能力。

综上所述,金匱肾气丸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期具有较好的临床疗效,可减轻呼吸困难症状,改善肺功能,调节Th17细胞、Treg细胞的分泌,具有一定的临床研究价值。

参考文献

- [1] 刘佳嘉,张程.慢性阻塞性肺疾病肺康复治疗现状[J].中国医师杂志,2017,19(11):1631-1634.
- [2] 方恩容,何杰,黄娜,等.沙美特罗替卡松粉吸入剂联合胸腺五肽治疗COPD患者的疗效及对血清IL-8、CTRP-4、CTRP-5的影响[J].西部医学,2019,31(4):561-565.
- [3] 陈伟云,梁炳辉,詹伟杰.金匱肾气丸联合穴位敷贴治疗肾阳虚证型慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效及对免疫功能的影响[J].国际呼吸杂志,2018,38(16):1231-1235.
- [4] 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].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:129-130.
- [6] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,1(11):1-12.
- [7] 梁敏余,陈沁.COPD患者应对方式的研究进展[J].中华现代护理杂志,2015,21(9):1111-1113.
- [8] 张威,高赏,任魁,等.噻托溴铵和沙美特罗替卡松在COPD稳定期患者的应用及对深吸气量的影响[J].国际呼吸杂志,2016,36(12):898-901.
- [9] 田正鉴,徐幼明,李亚清.慢性阻塞性肺疾病中医病机探微[J].湖北中医药大学学报,2001,3(1):29-30.
- [10] 郑岚,王鹏,乔桂圆.王鹏运用《金匱肾气丸》治疗“肺胀”经验举隅[J].湖北中医药大学学报,2018,20(5):106-108.
- [11] 王华英,翁跃颂,应华娟,等.慢性阻塞性肺疾病患者Th17/Treg细胞失衡与肺功能相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2014,34(7):527-533.
- [12] 彭清,温雪萍,颜志军,等.慢性阻塞性肺疾病患者TH17细胞的表达及功能研究[J].蚌埠医学院学报,2012,37(4):399-401.
- [13] 石建邦,刘辉,严青,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者外周血Th17与Treg细胞表达及意义[J].山东医药,2013,53(6):45-47.
- [14] 田静,戴爱国,蒋永亮.Treg/Th17与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].临床与病理杂志,2015,12(1):140-144.
- [15] 高风英,王星海,伏春明,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者氧化/抗氧化失衡、炎性反应与肺功能相关性的研究[J].中国临床医学,2011,18(6):791-793.