

## 补肺活血胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响

张 晔<sup>1,2</sup>, 薛晓明<sup>1\*</sup>, 吴玉枝<sup>3</sup>, 白 丽<sup>4</sup>, 孟丽红<sup>1</sup>, 李 典<sup>5</sup>, 乔文晓<sup>1</sup>, 王晋煜<sup>5</sup>

1. 山西省中医院, 山西 太原 030012
2. 溧阳市中医医院, 江苏 常州 213300
3. 山西省人民医院, 山西 太原 030012
4. 山西省中西医结合医院, 山西 太原 030009
5. 山西中医药大学, 山西 太原 030002

**摘要:** 目的 探讨补肺活血胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的效果及对 T 淋巴细胞亚群的影响。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月在山西省中医院、山西省人民医院、山西省中西医结合医院收治的慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者 82 例, 随机分为试验组和对照组。试验组患者给予口服补肺活血胶囊治疗, 对照组患者给予口服补肺活血胶囊安慰剂治疗。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后的免疫功能指标、肺通气功能指标水平及肺总量 (total lung capacity, TLC)、一氧化碳弥散量 (carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)、肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP)、中医证候积分。采用 6 min 步行试验 (6 min walking test, 6MWT) 评估运动耐量, 采用慢性阻塞性肺疾病评估量表 (chronic obstructive pulmonary disease assessment test scale, CAT) 评估患者生活质量, 采用 WHO 功能分级预测生存能力。结果 脱落 4 例, 纳入分析 78 例。试验组患者的总有效率 (69.23%) 明显高于对照组 (10.26%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。治疗后, 试验组患者 T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in the first second, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC、TLC、DLCO 水平均高于治疗前, 且试验组改善程度明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 试验组患者的 CD8<sup>+</sup> 和 PASP 水平均低于治疗前, 且试验组改善程度明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 试验组患者 6MWT 距离、WHO 功能分级均得到改善, 且试验组改善程度好于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 CAT 评分、中医证候积分均得到改善, 且试验组改善程度好于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。结论 补肺活血胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者, 可有效改善患者肺功能, 降低肺动脉压力, 并可提高免疫功能、改善患者生活质量和中医证候表现, 临床治疗效果显著。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 补肺活血胶囊; T 淋巴细胞亚群; 用力肺活量; 第 1 秒用力呼气量

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)21-7111-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.020

## Clinical effect of Bufei Huoxue Capsules on chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension and its effect on T lymphocyte subsets

ZHANG Ye<sup>1,2</sup>, XUE Xiao-ming<sup>1</sup>, WU Yu-zhi<sup>3</sup>, BAI Li<sup>4</sup>, MENG Li-hong<sup>1</sup>, LI Dian<sup>5</sup>, QIAO Wen-xiao<sup>1</sup>, WANG Jin-yun<sup>5</sup>

1. Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China
2. Liyang Hospital of Chinese Medicine, Changzhou 213300, China
3. Shanxi People's Hospital, Taiyuan 030012, China
4. Shanxi Integrated Traditional Chinese Medicine and West Medicine Hospital, Taiyuan 030009, China
5. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030002, China

收稿日期: 2023-08-10

基金项目: 山西省中医药研究院院级课题创新骨干人才专项 (2021CXGG-01)

作者简介: 张 晔 (1994—), 住院医师, 从事中医药治疗呼吸系统疾病研究。E-mail: Zhangye\_2965@163.com Tel: 16654151016

\*通信作者: 薛晓明 (1979—), 主任医师, 从事中医药治疗呼吸系统疾病研究。E-mail: 291412883@qq.com Tel: 13453449506

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Bufe Huoxue Capsules (补肺活血胶囊) on chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension and its effect on T lymphocyte subsets. **Methods** From January 2021 to June 2023, 82 patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension admitted to Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanxi People's Hospital and Shanxi Provincial Integrated TCM and WM Hospital were randomly divided into experimental group and control group. Patients in the experimental group were treated with oral Bufe Huoxue Capsules and patients in the control group were treated with oral Bufe Huoxue Capsules placebo. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the immune function indexes, pulmonary ventilation index levels and total lung capacity (TLC), carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), pulmonary artery systolic pressure (PASP), TCM syndrome scores were compared between the two groups before and after treatment. Exercise tolerance was evaluated by 6-minute walking test (6MWT), quality of life of patients was assessed using the chronic obstructive pulmonary disease assessment scale (CAT), survival ability was predicted by WHO functional classification. **Results** A total of 82 cases were included, four cases fell off and 78 cases were included. The total effective rate of the experimental group (69.23%) was significantly higher than that of the control group (10.26%) ( $P < 0.001$ ). The levels of CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, TLC and DLCO in the experimental group were significantly higher than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD8<sup>+</sup> and PASP in the experimental group were lower than those in the control group, and the improvement degree was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, 6MWT distance, WHO functional classification, CAT scores and TCM syndrome scores in both groups were decreased, and the improvement degree in the experimental group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bufe Huoxue Capsules can effectively improve pulmonary function, reduce pulmonary artery pressure, improve immune function, improve quality of life and TCM syndromes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary arterial hypertension; Bufe Huoxue Capsule; T lymphocyte subsets; forced vital capacity; forced expiratory volume in the first second

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的呼吸系统疾病,其特征在于持续的呼吸系统症状和气流受限,这是由于气道和/或肺泡异常所致,通常是由于长期暴露于有害颗粒或气体所引起<sup>[1]</sup>。COPD 长期发展会增加肺循环阻力,形成肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PH),进而导致右心室肥大,最终引起右心功能衰竭<sup>[2]</sup>。中医认为, COPD 合并 PH (COPD-PH) 的发展符合气虚致瘀的基本病变过程,临床以益气温阳活血为基本治法收到了良好效果<sup>[3]</sup>。补肺活血胶囊作为第 1 个被国家医保目录纳入“滋补心肺类”的治疗性药物<sup>[4]</sup>,组成为黄芪、赤芍、补骨脂,具有补肺纳肾、活血益气之效。因本方药味精简、补泻兼施、气血同调,可广泛应用于肺系疾病<sup>[5-6]</sup>。目前少有补肺活血胶囊治疗 COPD-PH 的相关研究,基于此,本研究探讨了补肺活血胶囊治疗 COPD-PH 的临床效果。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月—2023 年 6 月在山西省中医院、山西省人民医院、山西省中西医结合医院收治的 COPD-PH 气虚血瘀证患者 82 例,随机分为试验

组和对照组。本研究所有患者和家属均知情同意,经山西省中医院伦理委员会批准并备案 (SZYLY2020KY-1204)。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** COPD 诊断标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》<sup>[7]</sup>。COPD 的诊断主要依据危险因素暴露史、症状、体征及肺功能检查等临床资料,并排除可引起类似症状和持续气流受限的其他疾病,综合分析确定。肺功能检查表现为持续气流受限是确诊 COPD 的必备条件,吸入支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in the first second, FEV1)/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) < 70%,即明确存在持续的气流受限。COPD 患者的气流受限的肺功能分级分为 4 级<sup>[8]</sup>, I 级 (轻度): FEV1 ≥ 80% 预计值, II 级 (中度): 50% 预计值 ≤ FEV1 < 80% 预计值, III 级 (重度): 30% 预计值 ≤ FEV1 < 50% 预计值, IV 级 (非常严重): FEV1 < 30% 预计值。

PH 诊断标准参照 2021 年《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)》<sup>[9]</sup>。PH 评估方法:指海平面、静息状态下,测定的肺动脉均压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

**1.2.2 中医诊断标准** 中医诊断标准参考《中医临床诊疗术语证候部分》<sup>[10]</sup>中气虚血瘀证：气虚运血无力，血行瘀滞，以面淡而晦暗，身倦乏力，少气懒言，疼痛如刺，痛处不移，舌质淡紫，或有紫斑，脉沉涩等为常见症状的证候。

### 1.3 纳入标准

①符合 COPD 诊断标准；②符合 PH 诊断标准；③慢性阻塞性肺疾病临床严重程度分级为 III~IV 级；④辨证分型属于气虚血瘀证；⑤年龄 50~80 岁；⑥签署知情同意书，能够配合进行本课题相关的检查。

### 1.4 排除标准

①原发性肺动脉高压患者；②合并肺结核、肺间质纤维化、胸廓畸形、支气管扩张、囊性肺纤维化等限制性肺疾病患者；③合并应用其他补肺活血中药及中成药的患者；④合并气胸及有出血倾向者；⑤合并心、脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病，以及精神病患者；⑥对试验用药中药成分过敏者；⑦在筛选前 1 个月内参加其他临床研究。

### 1.5 脱落标准

经知情同意筛查并有资格参加随机试验但因故未完成方案规定的治疗过程和观察期的受试者视为脱落病例。

### 1.6 治疗方法

**1.6.1 随机化** 采用 SAS 9.4 软件进行随机化<sup>[11]</sup>。各试验中心按甲、乙、丙排序，分别对应随机程序产生的 center 项下的随机数字，即得各中心的随机编码。试验病例分为 2 个处理组，SAS 随机程序产生的“试验病例随机数字”rand 项下 1 和 2 为 A 组，3 为 B 组。“试验病例随机数字”按 block 和 rand 顺序纵向排列，即得“试验病例随机编码”，试验病例随机编码与试验药物随机编码相同。SAS 随机程序产生的“处理组随机数字”group 项下随机数字按顺序分别对应 A、B 组，按大小分别对应试验组、对照组。各中心指定专人负责分发试验药物，接受试者签署知情同意书的顺序和试验药物编码从小到大顺序逐例发药。

**1.6.2 常规治疗** COPD 患者常规治疗的药物不予干预，因入组受试者 COPD 临床严重程度分级为 III~IV 级，均使用布地格福吸入气雾剂（Astrazeneca Dunkerque Production，国药准字 H20190062）2 次/d，每次 2 揲。规格：每瓶 120 揲，每揲含布地奈德 160

μg、格隆铵 7.2 μg 和富马酸福莫特罗 4.8 μg。

**1.6.3 干预治疗** 本研究采用的干预药物为广东雷允上药业有限公司提供的补肺活血胶囊（国药准字 Z20030063，批号 0120148，检验编号 CBF0120148）及补肺活血胶囊安慰剂（批号 0120149，检验编号 CBF0120149，依据《中国药典》2020 年版及安慰剂成品质量标准，安慰剂成品操作规程 QCF-QC-MS-018），规格 0.35 g/粒，密封贮存。

对照组口服补肺活血胶囊安慰剂，从 0~12 周，3 次/d，每次 4 粒。试验组口服补肺活血胶囊，从 0~12 周，3 次/d，每次 4 粒。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 肺动脉收缩压（pulmonary artery systolic pressure, PASP）** 通过心悅 IE33 心脏彩超机（荷兰皇家 PHILIPS 公司）进行检测，探头频率为 S5-1，测量方法参照美国超声心动图协会心腔定量指南<sup>[12]</sup>。

$$PASP=4\times(\text{三尖瓣反流速})^2+\text{右房压}$$

**1.7.2 肺功能** 通过 MasterScreen PFT System 肺功能仪（德国 Jaeger 公司）进行肺功能检测，录入性别、年龄、身高和体质量，要求受试者至少获得 3 次可接受的测试，且 2 次最佳肺活量之间变异率 < 5% 或差值 < 150 mL，呼气时间 > 3 s 或大于预计呼气时间。记录患者最佳 1 次动态肺通气功能相关指标：FVC、FEV1、FEV1/FVC 值；根据单次呼吸法一氧化碳弥散量（diffusion capacity of the lung for carbon monoxide-single breath, DLCO-sb）操作规程和标准<sup>[13]</sup>，记录肺弥散功能指标：肺总量（total lung capacity, TLC）（实际值/预计值）、一氧化碳弥散量（carbon monoxide diffusing capacity, DLCO）（实际值/预计值）。

**1.7.3 免疫功能指标** 试验前后抽取患者 5 mL 静脉血，采用 Guava easyCyte 8HT 型微流式细胞分析仪（美国 Merck Millipore 公司）检测静脉血中 T 淋巴细胞亚群的 CD4<sup>+</sup>百分率、CD8<sup>+</sup>百分率，计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。

**1.7.4 6 min 步行试验（6 min walk test, 6MWT）** 按照美国胸科协会制定的《6 分钟步行试验临床应用指南》<sup>[14]</sup>，在平坦的地面划出一段长 30.5 m（100 英尺）的直线距离，两端各置一椅作为标志。患者在其间往返走动，步履缓急由患者根据自己的体能决定。在旁监测的人员每 2 分钟报时 1 次，并记录

患者可能发生的气促、胸痛等不适。如患者体力难支可暂时休息或中止试验。6 min 后试验结束，监测人员统计患者步行距离进行评估。

**1.7.5 中医证候积分** 根据《中医临床诊疗术语证候部分》对受试者进行中医证候评分。疗效评价标准参照国家技术监督局制定的《中医临床诊疗术语》评分标准及国家中医药管理局拟定的《中医病证诊断疗效标准》。评分中主症包括咳嗽、咯痰、喘促气短 3 项，每项 0~9 分；次症包括胸闷、纳呆、乏力、易感冒 4 项，每项 0~6 分。总分 0~51 分，总分越高表示症状表现越重。

**1.7.6 COPD 评估量表 (COPD assessment test scale, CAT)** 评分 包括咳嗽程度、咳痰量、平息状态下胸闷程度、活动状态下胸闷程度、是否可以外出等 8 项，每项 0~5 分，总分 0~40 分，总分越高表示生活质量越差<sup>[15]</sup>。

**1.7.7 WHO 功能分级** WHO 功能分级用于评价 PH 患者功能状态，分为 I~IV 级，其分级原则与纽约心脏病协会心功能分级相似，但增加了晕厥症状的描述，I/II 级患者的生存期显著高于 III/IV 级患者，功能分级恶化是疾病进展的重要警示指标<sup>[16]</sup>。治疗前后的 WHO 功能分级变化是评估疗效的主要指标<sup>[17]</sup>。I 级：日常体力活动没有症状；II 级：在静息时是舒适的，但进行一般体力活动出现症状，日常活动轻微受限；III 级：在静息时可以无症状，但轻微活动后出现症状，日常活动明显受限；IV 级：肺动脉高压使患者不能承受任何体力活动，有右心衰竭的体征，休息时可能有呼吸困难和/或疲乏，任何体力活动都会使症状加重。

**1.7.8 不良反应** 在干预过程中对于不良事件（血氧饱和度下降、胃肠道症状、肝肾功能损伤、白细胞下降）的出现时间、发病症状、严重程度、应急处理方法、消失时间等进行及时记录。若受试者发生不良事件，在经处理后，也应对受试者进行定期随访，以保证受试者的安全。

## 1.8 疗效判定标准

参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）》<sup>[7]</sup>进行临床疗效评估：临床症状、体征明显减轻，肺功能指标改善明显或趋于正常，生活质量显著改善，肺动脉压降低 >15%，为显效；临床症状、体征有所减轻，肺功能指标和生活质量改善，肺动脉压降低 5%~15%，为有效；临床症状、体征，肺功能指标和生活质量没有改善，肺动脉压降低 <

5%，为无效。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数

## 1.9 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布用  $\bar{x} \pm s$  表示，不符合正态分布用中位数、四分位数表示。性别、吸烟和总有效率等计数资料采用率的形式表示，进行检验；符合正态分布的年龄、COPD 病程、肺功能指标、肺动脉压力、T 淋巴细胞亚群、CAT 评分等计量资料，组间进行独立样本 *t* 检验，组内比较进行配对 *t* 检验。治疗前后变化值的统计方法跟随绝对值的统计方法。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

入组的 82 例患者在研究途中脱落 4 例（随儿女去外地生活 1 例，失联 2 例，明确拒绝复查 1 例），最终纳入分析的病例为 78 例，试验组和对照组各 39 例。两组患者的性别、年龄、COPD 病程、吸烟史的基线资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性，见表 1。

### 2.2 肺功能指标

**2.2.1 肺通气功能** 治疗前，两组患者肺通气功能指标 FVC、FEV1、FEV1/FVC 比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后，试验组患者 FVC、FEV1、FEV1/FVC 均高于治疗前，且试验组显著高于对照组，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。试验组治疗前后 FVC、FEV1、FEV1/FVC 的差值均高于对照组，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

**2.2.2 肺弥散功能指标** 治疗前，两组患者肺弥散功能指标 TLC、DLCO 比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后，试验组患者 TLC、DLCO 均高于治疗前，且试验组显著高于对照组，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。试验组治疗前后 TLC、DLCO 的差值均高于对照组，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.3 PASP

治疗前，两组患者的 PASP 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后，两组患者 PASP 水平低于治疗前，且试验组显著低于对照组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。试验组患者 PASP 治疗前后差值高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

项目	试验组 (n = 39)	对照组 (n = 39)	$t/\chi^2$	P	
性别/例 (占比/%)	男性	24 (61.54)	21 (53.85)	0.473	0.647
	女性	15 (38.46)	18 (46.15)		
年龄/岁 ( $\bar{x} \pm s$ )	65.87 ± 7.70	62.64 ± 8.03	1.814	0.074	
COPD 病程/年 ( $\bar{x} \pm s$ )	24.90 ± 6.87	22.62 ± 7.43	1.409	0.163	
有无吸烟史/例 (占比/%)	有	33 (84.62)	31 (79.49)	0.348	0.769
	无	6 (15.38)	8 (20.51)		

表 2 两组患者肺通气功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 2 Comparison on pulmonary ventilation function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	FVC/L			FEV1/L			FEV1/FVC/%		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	1.96 ± 0.38	1.96 ± 0.36	0.01 ± 0.09	0.95 ± 0.25	0.94 ± 0.24	0.01 ± 0.07	48.46 ± 7.87	47.56 ± 6.99 <sup>#</sup>	-0.89 ± 2.45
试验	1.91 ± 0.38	2.05 ± 0.35 <sup>#</sup>	0.15 ± 0.18 <sup>*</sup>	0.91 ± 0.25	1.13 ± 0.25 <sup>**</sup>	0.22 ± 0.15 <sup>*</sup>	47.71 ± 9.33	55.15 ± 8.94 <sup>**</sup>	7.44 ± 4.89 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组患者肺弥散功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 3 Comparison on pulmonary dispersion function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	TLC/%			DLCO/%		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	68.62 ± 6.41	68.73 ± 6.35	0.10 ± 0.63	42.25 ± 6.12	42.59 ± 5.81	0.34 ± 0.83
试验	67.94 ± 6.40	71.54 ± 5.64 <sup>**</sup>	3.60 ± 2.67 <sup>*</sup>	41.98 ± 7.21	45.97 ± 5.22 <sup>**</sup>	3.99 ± 3.45 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组患者 PASP 比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 4 Comparison on PASP between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	PASP/mm Hg		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	58.56 ± 11.44	56.90 ± 11.37 <sup>#</sup>	-1.67 ± 2.44
试验	59.62 ± 9.77	52.69 ± 9.45 <sup>#</sup>	-6.92 ± 5.89 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 T 淋巴细胞亚群指标

治疗前, 两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 试验组的 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平明显升高, CD8<sup>+</sup> 水平明显降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。试验组治疗前后 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平的差值均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 水平的差值低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 5 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> %			CD8 <sup>+</sup> %			CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	38.85 ± 3.71	39.64 ± 6.30	0.79 ± 6.38	28.79 ± 4.89	28.85 ± 3.99	0.16 ± 3.46	1.40 ± 0.33	1.41 ± 0.39	0.01 ± 0.32
试验	38.85 ± 3.25	44.77 ± 4.33 <sup>**</sup>	5.92 ± 3.18 <sup>*</sup>	28.59 ± 3.78	25.74 ± 4.43 <sup>**</sup>	-2.85 ± 4.01 <sup>*</sup>	1.37 ± 0.16	1.78 ± 0.28 <sup>**</sup>	0.40 ± 0.27 <sup>*</sup>

与同组治疗前比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 6MWT

治疗前, 两组患者的 6MWT 距离比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后, 试验组患者 6MWT 距离大于治疗前, 且试验组 6MWT 距离显著大于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。试验组治疗前后患者 6MWT 距离差值高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 6。

表 6 两组患者 6MWT 距离比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 6 Comparison on 6MWT distance between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

组别	6MWT 距离/m		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	171.59±30.14	181.46±31.59	9.87±8.05
试验	172.77±29.99	250.03±46.01 <sup>#*</sup>	77.26±29.03 <sup>*</sup>

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 7 两组患者 WHO 功能分级比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 7 Comparison on WHO function classification between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

组别	治疗前/例 (占比/%)				治疗后/例 (占比/%)			
	I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照	0 (0.00)	12 (30.77)	23 (58.97)	4 (10.26)	0 (0.00)	11 (28.21)	28 (71.79)	0 (0.00)
试验	0 (0.00)	10 (25.64)	25 (64.10)	4 (10.26)	4 (10.26)	27 (69.23)	7 (17.95) <sup>#*</sup>	1 (2.56)

与同组治疗前同级别比较:  $^{\#}P<0.05$ ; 与对照组治疗后同级别比较:  $^*P<0.05$   
 $^{\#}P<0.05$  vs same classification in same group before treatment;  $^*P<0.05$  vs same classification in control group after treatment

表 8 两组患者治疗前后 CAT 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 8 Comparison on CAT scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

组别	CAT 评分		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	27.21±4.16	25.05±4.30 <sup>#</sup>	-2.15±2.65
试验	28.49±3.82	22.31±3.78 <sup>#*</sup>	-6.18±2.78 <sup>*</sup>

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

均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。试验组治疗前后中医证候积分的差值低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 9。

## 2.9 临床疗效

试验组患者的总有效率为 69.23%, 显著高于对照组的 10.26%, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ), 见表 10。

## 2.10 不良反应发生率

两组患者的不良反应发生率均为 7.69%, 差异

## 2.6 WHO 功能分级

治疗前, 两组患者 WHO 功能分级比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后, 试验组 WHO 功能分级得到改善, 其中 III 级治疗后改变为 II 级的较为显著, 且与对照组比较更为显著, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 7。

## 2.7 CAT 评分

治疗前, 两组患者 CAT 评分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后, 两组患者 CAT 评分均低于治疗前, 试验组改善更为明显, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。试验组治疗前后 CAT 评分的差值低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 8。

## 2.8 中医证候积分

治疗前, 两组患者中医证候积分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后, 两组患者中医证候积分均低于治疗前, 试验组改善更为明显, 差异

表 9 两组患者中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

Table 9 Comparison on TCM syndrome score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=39$ )

组别	中医证候积分		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照	32.97±4.57	31.62±4.71 <sup>#</sup>	-1.36±0.93
试验	33.15±5.58	27.92±4.50 <sup>#*</sup>	-5.23±2.26 <sup>*</sup>

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

无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 11。

## 3 讨论

COPD 患病率高、死亡率高、致残率高、疾病负担重, 已成为严重危害公众健康的重大慢性疾病<sup>[18]</sup>。与仅患有 COPD 的患者相比, COPD-PH 患者死亡率大幅增加<sup>[19]</sup>。减少 COPD 急性加重次数, 改善肺动脉压力, 延缓 COPD 发展成为肺心病就显得尤为重要<sup>[20]</sup>。关于 COPD 已经有相对完善的治疗方案, 而 COPD-PH 的治疗目前尚无满意的治疗方

表 10 两组患者临床疗效比较

Table 10 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例 (占比/%)	有效 (占比/%)	无效 (占比/%)	总有效/%
对照	39	0 (0.00)	4 (10.26)	35 (89.74)	10.26
试验	39	10 (25.64)	17 (43.59)	12 (30.77)	69.23*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 11 两组患者不良反应率比较

Table 11 Comparison on adverse reaction rates between two groups

组别	n/例	血氧饱和度下降/例 (占比/%)	胃肠道症状/例 (占比/%)	肝肾功能损伤/例 (占比/%)	白细胞下降/例 (占比/%)	发生率/%
对照	39	1 (2.56)	1 (2.56)	1 (2.56)	0 (0.00)	7.69
试验	39	1 (2.56)	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	7.69

案, 主要目的仍是缓解气道炎症、降低血管阻力等。

中医无肺动脉高压记载, 但早期大多数是源于肺的宣发和肃降障碍, 也就是肺的通气换气功能障碍, 而且常常是代偿性的改变<sup>[21]</sup>。诸多医家认为 COPD-PH 属中医“肺胀”范畴, 肺胀的病机多属“本虚标实、饮瘀互结”。因久病肺气不足, 阳络无以布津, 血络无以行血, 累及脾肾, 其人多见肺脾气虚、肺肾阳虚, 复感外邪, 气虚痰凝, 气滞血瘀, 痰瘀互结, 该病以肺虚为本, 以痰浊、瘀血、水饮为标。痰瘀既成, 则浸渍受损络脉之内, 成痰瘀伏络之象。

补肺活血胶囊在药物组成方面, 补骨脂助肾纳气, 补肾阳; 赤芍活血, 通利血脉; 黄芪补肺益脾, 入肾经, 其配伍组方具有补肺纳肾、活血益气之效。而补骨脂、黄芪、赤芍作为中医常用药, 在现代药理中也有相关研究, 黄芪味甘、性微温, 作为补益肺气的良药, 通过多种活性组分抑制炎症细胞及炎症细胞因子的链级反应<sup>[22]</sup>; 赤芍作为著名的活血化痰药, 可用于治疗血瘀所致的心血管疾病<sup>[23]</sup>, 赤芍注射液能改善呼吸窘迫综合征状态下的心肌功能, 其机制可能与其能扩张血管和保护缺血性心肌有关<sup>[24]</sup>。Hao 等<sup>[25]</sup>研究表明补骨脂能够介导肺癌患者细胞活性氧的生成, 使肿瘤细胞自噬性死亡。研究证明补肺活血胶囊可显著提高单核巨噬细胞系统和白细胞的吞噬功能, 加强细胞免疫功能<sup>[26]</sup>, 同时通过活血化瘀功能降低血液黏度, 提高血氧含量<sup>[27]</sup>, 这与中医的益气温阳活血相契合, 能够达到治病求本的目的。

在本研究中, 试验组患者的总有效率 (69.23%) 明显高于对照组 (10.26%), 表明补肺活血胶囊可明

显提高 COPD-PH 患者的临床疗效。T 淋巴细胞维持机体免疫功能, CD3<sup>+</sup>为 T 淋巴细胞的标志, 分为 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群, 二者间互相协调<sup>[28]</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值通常作为机体免疫平衡的评价指标<sup>[29]</sup>。COPD 所引起的长期低氧状态可影响大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群, 导致免疫功能异常, 促进细胞炎症因子大量释放, 严重损伤内皮细胞功能<sup>[30]</sup>。在本研究中试验组患者治疗后的 CD4<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平与治疗前比较均明显升高, 对照组治疗前后无明显差异。表明补肺活血胶囊可有效提高患者的免疫功能, 这可能与黄芪能减轻气道炎症, 有效降低氧自由基对呼吸道黏膜的损伤程度<sup>[31]</sup>有关。FEV1、FVC、FEV1/FVC、TLC、DLCO 是 COPD 患者评估病情程度的常用指标, 本研究中试验组患者治疗后的肺通气功能指标 FEV1、FVC 和 FEV1/FVC 水平, 肺弥散功能指标 TLC、DLCO 水平均升高, 对照组无明显差异。表明补肺活血胶囊可以更有效地改善 COPD-PH 患者的肺功能, 有研究证明补肺活血胶囊可显著改善 COPD 患者肺功能, 降低患者炎症反应状态<sup>[32]</sup>, 可通过调节关键炎症因子的释放, 缓解细颗粒物所致的炎症反应, 从而减弱损伤修复所致的肺组织结构变化<sup>[33]</sup>, 本研究更加证实了这一点。两组患者治疗后的 PASP 水平均降低, 且试验组患者明显低于对照组, 表明补肺活血胶囊可有效降低肺动脉的血压, 可能与赤芍可通血脉、化痰血, 行血中之滞有关, 其有效成分具有抗血小板聚集、抗血栓的作用<sup>[34]</sup>。本研究的 6MWT 是能反映运动耐量的评价指标, 试验组治疗后 6MWT 距离得到提高, 表明补肺活血胶

囊能够提高患者运动耐量。本研究还采用 WHO 肺动脉高压功能分级、CAT 评分和中医证候积分分别评估患者的预后、生活质量和中医证候改善程度,结果显示治疗后试验组 WHO III级改变为II级较为显著,试验组改善程度大于对照组;两组治疗后的 CAT 评分和中医证候积分均降低,且试验组明显低于对照组,表明补肺活血胶囊可有效提高 COPD-PH 患者的生活质量,提高预后,同时改善患者气虚血瘀的证候表现。观察两组用药安全性可知,补肺活血胶囊的治疗不会增加不良发应,具有较好的安全性。

综上所述,补肺活血胶囊治疗 COPD-PH 可有效改善患者肺功能,降低肺动脉压力,并能提高免疫功能、改善患者生活质量和中医证候表现,临床治疗效果显著。这与中医的益气温阳活血相契合,能够达到治病求本的目的,践行叶天士“大凡络虚,通补最宜”之旨。但因本研究受试者病情较重导致依从性较低,样本量相对较小,随访时间相对较短,本研究结论仍有待进一步的大样本、延长随访时间的研究予以进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report [EB/OL]. (2021-11-15) [2023-05-27]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [2] Hayes D J, Tumin D, Budev M M, *et al.* Adverse outcomes associated with pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease after bilateral lung transplantation [J]. *Respir Med*, 2017, 128: 102-108.
- [3] 贺梦雪. 补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期气虚血瘀证患者急性加重的影响及服用方法的探讨 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [4] 李全, 任慧, 郭盛, 等. UHPLC 法分析补肺活血胶囊中 12 种指标成分 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 3991-3996.
- [5] 陈申达, 张立山, 弓雪峰, 等. 基于“异病同治”理论浅谈补肺活血胶囊的临床应用 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(3): 370-372.
- [6] 杨秀青, 王利民, 吴桂玲, 等. 补肺活血胶囊联合沙丁胺醇治疗缓解期慢性肺心病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 853-857.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会, 陈荣昌, 等. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [8] 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*, 2012, 11(1): 1-12.
- [9] 杨媛华. 《中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)》解读: 肺动脉高压的诊断 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021(8): 696-699.
- [10] 中医临床诊疗术语疾病部分 [J]. *成都中医药大学学报*, 2004, 27(3): 62-63.
- [11] 李雪峰, 吴艳乔, 周小轲, 等. 多适应证、多中心临床试验随机化方案及 SAS 程序 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(8): 637-640.
- [12] Lang R M, Badano L P, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1): e14.
- [13] MacIntyre N, Crapo R O, Viegi G, *et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(4): 720-735.
- [14] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- [15] Wiklund I, Berry P, Lu K X, *et al.* The Chinese translation of COPD assessment test (CAT) provides A valid and reliable measurement of COPD health status in Chinese COPD patients [A] // *Exercise Assessment is Critical in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [M]. New York: American Thoracic Society, 2010: A3575.
- [16] Henriques-Forsythe M, Annangi S, Farber H W. Prevalence and hospital discharge status of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension in the United States [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(3): 506-512.
- [17] Barst R J, Chung L, Zamanian R T, *et al.* Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 160-168.
- [18] 李建生. 国际中医临床实践指南 慢性阻塞性肺疾病 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(7): 1084-1092.
- [19] Wang C, Xu J Y, 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.
- [20] 朱亚琴, 戚徐斌. 补肺温肾活血方治疗慢性阻塞性肺

- 疾病稳定期合并肺动脉高压的临床研究 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(11): 2150-2152.
- [21] 迟相林, 于超, 苟红好. 从中西医结合视角刍议高血压的五行辨治: 肺经篇 [J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(12): 1138-1139.
- [22] 俞茹云, 胡瑶, 陈宝华, 等. 黄芪对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者细胞因子的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(28): 3713-3714.
- [23] 何泽源, 张妍妍, 林楠, 等. 赤芍化学成分和药理作用及质量标志物的预测分析 [J]. 中药材, 2020, 43(12): 3074-3079.
- [24] 黄志勇, 余金甫, 熊桂先. 赤芍对油酸致成人呼吸窘迫综合征治疗作用的观察 [J]. 中国危重病急救医学, 1995(5): 257-260.
- [25] Hao W H, Zhang X N, Zhao W W, *et al.* Psoralidin induces autophagy through ROS generation which inhibits the proliferation of human lung cancer A549 cells [J]. *PeerJ*, 2014, 2: e555.
- [26] 黄震, 郜启全, 顾苏静, 等. 补肺活血胶囊合盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、睡眠质量及免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2555-2558.
- [27] 杨波, 孟林敏, 路浩, 等. 补肺活血胶囊治疗慢性肺源性心脏病 120 例 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(9): 1192-1195.
- [28] Jamwal D R, Marati R V, Harrison C A, *et al.* Total CD3 T cells are necessary and sufficient to induce colitis in immunodeficient mice with dendritic cell-specific deletion of TGF $\beta$ R2: A novel IBD model to study CD4 and CD8 T-cell interaction [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(2): 229-241.
- [29] Bruno G, Saracino A, Monno L, *et al.* The revival of an old marker: CD4/CD8 ratio [J]. *AIDS Rev*, 2017, 19(2): 81-88.
- [30] 芮恒娟, 李津娜, 陈宝元, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模式间歇低氧对大鼠淋巴细胞亚群凋亡的研究 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(6): 617-620.
- [31] 冷建春. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺部耐药细菌感染中医药治疗探讨 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3457-3459.
- [32] 郭洁, 武蕾, 田振峰, 等. 补肺活血胶囊治疗 COPD 稳定期患者疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(4): 373-374.
- [33] 闫守霞, 许石钟, 关爱阁. 补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺病患者肺功能及血清 GM-CSF、NF- $\kappa$ B、LT-B4 的影响 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(2): 140-142.
- [34] 倪红燕, 杨文林, 王海峰. 补肺活血胶囊治疗缓解期慢性肺源性心脏病的临床疗效及对免疫球蛋白水平的影响 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(7): 622-625.

[责任编辑 潘明佳]