健脾补肾化痰方在稳定期慢性阻塞性肺疾病中的作用机制探讨

顾文超，袁亚平，杨　华，吴　浩，王林宣
（上海市浦东新区人民医院呼吸科，上海 201299）

摘要：目的 探讨健脾补肾化痰方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的临床疗效及作用机制。**方法** 选取本院就诊的稳定期 COPD 患者 70 例，5 例患者中途退出研究。所有患者维持原稳定期用药方案，其中中药组（n = 32）患者口服健脾补肾化痰方一日 2 次，对照组（n = 33）患者服用安慰剂一日 2 次，疗程均为 2 个月，随访 4 个月。以中医证候积分法判定中医疗效，应用气流受限的严重程度进行肺功能评估，使用慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷（CAT）进行综合评估；检测外周血免疫细胞标志物（$CD4^+$ 及 $CD8^+$ T 淋巴细胞）、炎性细胞因子和 Th_1/Th_2 细胞因子［肿瘤坏死因子（TNF）-α、白介素（IL）-8、重组人干扰素诱导蛋白 10（CXCL10）、干扰素（INF）-γ 和 IL-4 等］。**结果** 随访 2、4 个月评估显示，中药组总有效率高于对照组（$P < 0.05$）。随访 4 个月时，中药组肺功能分级和 CAT 评分轻度患者较对照组增加，肺功能分级重度、极重度和 CAT 评分极重度患者减少（$P < 0.05$）。随访 2、4 个月时，与治疗前相比，中药组 INF-γ、CXCL10 下降，IL-4 升高（$P < 0.05$）；与对照组相比，中药组 INF-γ、CXCL10 更低（$P < 0.05$）。随访 2、4 个月时，两组 TNF-α、IL-8、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 健脾补肾化痰方通过调节 Th_1/Th_2 类细胞因子，提升 $CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞，从而缓解稳定期 COPD 患者病情进展，改善患者生活质量。

关键词：健脾补肾化痰方；稳定期慢性阻塞性肺疾病；Th_1/Th_2；临床症状；作用机制
中图分类号：R563；R932　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）08-0535-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.006

Effect of Jianpi Bushen Huatan Fang in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease and its mechanism

GU Wen-chao, YUAN Ya-ping, YANG Hua, WU Hao, WANG Lin-xuan
(*Department of Respiratory, People's Hospital of Shanghai Pudong New District, Shanghai 201299, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical effect and mechanism of Jianpi Bushen Huatan Fang in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. ***Methods*** A total of 70 patients with stable COPD in our hospital were enrolled and 5 patients withdrew from the study. All the patients maintained the original regular medication program, they were divided into the Chinese medicine group (n=32, taken oral Jianpi Bushen Huatan Fang twice a day), and the control group (n=33, taken placebo twice a day). The treatment course was 2 months, and the follow-up was for 4 months. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score was used to determine the TCM curative effect. The lung function was evaluated by the severity of the airflow limitation, and the COPD assessment test (CAT) was used for comprehensive evaluation. The peripheral blood immunocytic markers ($CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocyte), inflammatory cytokines and Th_1/Th_2 cytokine (TNF-α, IL-8, CXCL10, INF-γ and IL-4) were detected as well. ***Results*** After 2 and 4 months follow-up, the total effective rate of Chinese medicine group was higher than that of the control group (P<0.05). After 4 months of follow-up, the mild patients with lung function grade and CAT score in Chinese medicine group were increased than those of control group, and the severe or the extremely severe patients with lung function grade and extremely

收稿日期：2018-05-21；**修回日期**: 2018-07-07
作者简介：顾文超，主任医师，硕士，主要从事呼吸系统慢性气道疾病的临床与基础研究。
基金项目：浦东新区科技发展基金项目（编号：PKJ2015-Y46）；上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助项目（编号：PWZxk2017-24）；上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划（编号：PWRI2014-04）。

severe patients with the CAT score in Chinese medicine group were reduced than those of control group（$P<0.05$）. After 2 and 4 months of follow up, in Chinese medicine group the INF-γ, CXCL10 were decreased and the IL-4 was increased（$P<0.05$）compared with before treatment, and the INF-γ and CXCL10 were lower（$P<0.05$）compared with those in control group. After 2 and 4 months of follow-up, there was no significant difference in the TNF-α, IL-8, $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocyte between the two groups（$P>0.05$）. ***Conclusion*** Jianpi Bushen Huatan Fang can alleviate COPD disease progression and improve the life quality of stable COPD patients by regulating Th_1/Th_2 cytokine and improving $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes.

Key words: Jianpi Bushen Huatan Fang; chronic obstructive pulmonary disease in stable period; Th_1/Th_2; clinical symptom; mechanism

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种以不完全可逆性气流受限为特征的慢性呼吸道疾病，其发病率、死亡率较高，治疗费用昂贵，严重危害人类健康，已成为当今广泛关注的公共卫生问题之一[1]。世界卫生组织的资料表明，至2020年，COPD将位居世界疾病经济负担的第5位。我国COPD的发病率也不容乐观，2010年全球疾病负担、伤害及危险因素研究（GBD 2010）中我国的数据分析显示，COPD位居我国第三大致死原因[2]。因此，临床研究治疗该病的有效方法势在必行。

笔者前期研究已证实，健脾补肾化痰方可延缓稳定期COPD的进展，本研究进一步观察中药组在使用健脾补肾化痰方后与对照组比较在免疫细胞标志物（$CD4^+$及$CD8^+$ T淋巴细胞）、炎性细胞因子和Th_1/Th_2细胞因子［肿瘤坏死因子（TNF）-α、白介素（IL）-8、重组人干扰素诱导蛋白10（CXCL10）、干扰素（INF）-γ和IL-4等］，以及临床症状等方面的变化，探讨健脾补肾化痰方在治疗稳定期COPD的临床意义和可能的作用机制，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入上海市浦东新区人民医院呼吸科随访的稳定期COPD患者70例。入选标准：符合中华医学会“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”的诊断标准[3]：吸入支气管扩张剂后第一秒用力呼气量/用力肺活量（FEV_1/FVC）%低于70%且经肺功能检查确诊为稳定期COPD的患者；排除标准：心肝肾功能严重损害者、过敏体质者、恶性肿瘤者，且临床均表现为反复咳嗽、咳血、呼吸困难等，部分患者有低热、乏力、盗汗等症状。

1.2 药品

健脾补肾化痰方剂组分为：党参15 g，黄芪30 g，紫苏子9 g，紫石英15 g，猫爪草18 g，茯苓15 g，制半夏9 g，陈皮9 g，炒白术15 g，桃仁9 g，杏仁9 g，熟地9 g，地龙9 g。

1.3 分组和治疗

中途退出研究者5例（3例是中途丢失不愿意随访，1例是急性加重住院治疗，另外1例由于COPD急性加重引起呼吸衰竭死亡），最终完成研究的病例数分别为中药组32例，对照组33例。

所有患者维持原稳定期用药方案（如噻托溴胺吸入剂、沙美特罗替卡松粉吸入剂等），其中中药组口服健脾补肾化痰方一日2次，对照组服用安慰剂一日2次，患者均治疗2个月，随访4个月。

1.4 临床疗效评价及指标

1.4.1 中医疗效评价标准

根据《中药新药临床研究指导原则》中医证候积分法判定中医疗效[4]。控制：症状及肺部哮鸣音不足轻度者，或咳、痰、喘症状好转90%以上。显效：咳、痰、喘症状好转60%以上或症状及肺部哮鸣音明显好转（+++→+）；有效：咳、痰、喘好转30%以上，或症状及肺部哮鸣音好转（+++→++，或++→+）；无效：症状及肺部哮鸣音无改变，或好转不足30%者，以及症状及肺部哮鸣音加重者。计算公式为（尼莫地平法）：总有效率＝（治疗后得分－治疗前得分）/治疗前得分×100%。

1.4.2 肺功能分级

根据“慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2013 年修订版）”[3]，应用气流受限的严重程度进行肺功能评估，即以 FEV_1 占预计值百分比为分级标准，将 COPD 患者气流受限的肺功能分级分为 4 级，见表 1。

表 1 气流受限严重程度的肺功能分级

Table 1 Pulmonary function classification of the severity of airflow limitation

肺功能分级	气流受限程度	FEV_1占预计值%
Ⅰ	轻度	≥80%
Ⅱ	中度	50%～79%
Ⅲ	重度	30%～50%
Ⅳ	极重度	＜30%

1.4.3 COPD 的综合评估

使用目前国际公认的慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷（CAT），患者根据问卷回答 8 道题，每道题 0～5 分，总分 0～40，根据 CAT 分数，对 COPD 患者进行综合评估[3]。

1.5 血指标检测

1.5.1 标本采集

分别于治疗前、随访 2 个月和 4 个月采集各组患者乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝血 5 ml、非抗凝血 2 ml。

1.5.2 研究方法

采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测外周血血清中 CXCL10、INF-γ、IL-4、IL-8、TNF-α 等 Th_1/Th_2 细胞因子水平。

以人淋巴细胞分离液分离抗凝外周血淋巴细胞，并分成 2 份：以倒置相差显微镜测定 T 细胞亚群 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ T 淋巴细胞计数。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较正态分布采用独立样本 t 检验，偏态分布时采用秩和检验；计数资料以例或百分比表示，组间比较采用卡方检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

表 2 显示，入组患者的一般资料两组差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 免疫因子

表 3 显示，随访 2 个月和 4 个月时，两组 $CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞均较治疗前有不同程度的升高，但差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；两组 $CD4^+$、$CD8^+$T 淋巴细胞组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.3 炎性细胞因子和 Th_1/Th_2 细胞因子

表 4 显示，与治疗前相比，中药组随访 2 个月和 4 个月时 INF-γ、CXCL10 下降，IL-4 升高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；与对照组相比，中药组

表 2 两组患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between two groups

组别	性别(男/女)/例	平均年龄/岁	吸烟史/例	吸烟≥39年/例	既往史/例	家族史/例
中药组(n=32)	31/1	71.41±8.70	28	8	10	6
对照组(n=33)	29/4	73.39±6.77	27	7	11	3

表 3 两组治疗前后免疫因子比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of immunologic factors before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	$CD4^+$			$CD8^+$		
	治疗前	随访 2 个月	随访 4 个月	治疗前	随访 2 个月	随访 4 个月
中药组(n=32)	630.06±259.07	713.67±352.14	718.45±272.57	534.80±202.40	557.10±295.66	595.39±309.71
对照组(n=33)	667.52±279.67	685.15±211.68	690.09±199.69	498.50±181.40	510.19±163.61	517.02±189.33

随访 2 个月和 4 个月时 INF-γ、CXCL10 更低，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与治疗前相比，两组随访 2 个月和 4 个月时 TNF-α 和 IL-8 均有不同程度的下降，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；两组随访 2 个月和 4 个月时 TNF-α 和 IL-8 组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.4 临床疗效

2.4.1 中医疗效评价

表 5 显示，中药组随访 2 个月、4 个月时的总有效率高于对照组，且差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.4.2 肺功能

两组治疗前肺功能差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性（表 6）。中药组和对照组随访 2 个月时肺功能分级程度比较差异无统计学意义（$P >$

表 4 两组治疗前后炎性细胞因子和 Th_1/Th_2 细胞因子比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/L）

Table 4 Comparison of inflammatory cytokines and Th_1/Th_2 cytokines before and after treatment between two groups（$\bar{x}\pm s$，unit：ng/L）

组别		CXCL10	INF-γ	IL-4	IL-8	TNF-α
中药组（n=32）	治疗前	27.44±9.36	284.10±67.80	35.82±12.15	11.49±13.91	10.72±5.24
	随访 2 个月	18.55±6.33*△	247.20±51.20*△	38.18±10.63*	10.63±4.94	9.54±3.98
	随访 4 个月	17.97±5.86*△	244.80±48.50*△	38.53±9.79*	9.99±4.73	9.39±4.16
对照组（n=33）	治疗前	25.19±8.61	271.50±53.10	37.27±11.73	10.20±11.67	8.63±3.60
	随访 2 个月	22.39±11.27	259.60±53.80	38.65±10.17	9.22±11.72	7.94±2.79
	随访 4 个月	21.56±10.18	251.70±54.10	39.22±11.36	8.89±10.35	7.29±1.87

与治疗前相比，* P<0.05；与对照组同一时间点比较，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05; *vs* the control group at the same time, △P<0.05

表 5 两组中医疗效比较（n，%）

Table 5 Comparison of the curative effect of traditional Chinese medicine between two groups（n，%）

组别		控制	显效	有效	无效	总有效率
中药组（n=32）	随访 2 个月	8（25.00）	10（31.25）	10（31.25）	4（12.50）	28（87.50）△
	随访 4 个月	9（28.13）	8（25.00）	10（31.25）	5（15.63）	27（84.38）△
对照组（n=33）	随访 2 个月	6（18.19）	11（33.33）	8（24.24）	8（24.24）	25（75.76）
	随访 4 个月	6（18.18）	8（24.24）	9（27.27）	10（30.30）	23（69.70）

与对照组同一时间点比较，△P<0.05

vs the control group at the same time, △P<0.05

表 6 两组治疗前后肺功能分级比较（n，%）

Table 6 Comparison of lung function grade before and after treatment between two groups（n，%）

组别		轻度	中度	重度	极重度
中药组（n=32）	治疗前	8（25.00）	10（31.25）	10（31.25）	4（12.50）
	随访 2 个月	8（25.00）	11（34.38）	8（25.00）	5（15.63）
	随访 4 个月	12（37.50）△	11（34.38）	6（18.75）△	3（9.38）△
对照组（n=33）	治疗前	9（27.27）	11（33.33）	7（21.21）	6（18.18）
	随访 2 个月	10（30.30）	10（30.30）	8（24.24）	5（15.15）
	随访 4 个月	8（24.24）	10（30.30）	8（24.24）	7（21.21）

与对照组同一时间点比较，△P<0.05

vs the control group at the same time, △P<0.05

表 7　两组治疗前后 CAT 评定（n，%）

Table 7　Comparison of CAT assessment before and after treatment between two groups（n，%）

组别		轻度	中度	重度	极重度
中药组（n=32）	治疗前	5（15.63）	14（43.75）	8（25.00）	5（15.63）
	随访2个月	5（15.63）	16（50.00）	7（21.88）	4（12.50）
	随访4个月	7（21.88）$^{\triangle}$	15（46.88）	6（18.75）	4（12.50）$^{\triangle}$
对照组（n=33）	治疗前	7（21.21）	13（39.39）	9（27.27）	4（12.12）
	随访2个月	6（18.18）	12（36.36）	9（27.27）	6（18.18）
	随访4个月	4（12.12）	13（39.39）	9（27.27）	7（21.21）

与对照组同一时间点比较，$^{\triangle}P$<0.05

vs the control group at the same time, $^{\triangle}P$<0.05

0.05），随访 4 个月时，中药组轻度患者较对照组增加，重度和极重度患者减少，差异有统计学意义（P < 0.05）。

2.4.3　COPD 的综合评估

两组治疗前 CAT 评分差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性（表 7）。中药组与对照组随访 2 个月时 CAT 评分差异无统计学意义（P > 0.05），随访 4 个月时中药组 CAT 评分轻度患者较对照组增加，极重度患者减少，差异有统计学意义（P < 0.05）。

3　讨论

目前，越来越多的临床医生开始运用传统中医药治疗 COPD 患者。我院呼吸科以及中医科的前辈挖掘传统中医药宝库，结合临床运用自己研发的健脾补肾化痰方辅助治疗稳定期 COPD 患者，至今已经前后运用二十余年，有效治疗了二千多人次 COPD 患者，但是目前临床上还没有系统评估该方剂对稳定期 COPD 患者的疗效以及可能的作用机制，及其对免疫细胞因子和炎性细胞因子等免疫系统的影响，本项研究针对上述问题展开。研究结果证实，稳定期 COPD 患者接受健脾补肾化痰方治疗，患者中医证候疗效、肺功能及 CAT 评分均有明显改善（P < 0.05），尤其在肺功能和 CAT 评分方面，虽中药组和对照组在随访 2 个月时均显示差异无统计学意义（P > 0.05），但在随访 4 个月时，中药组明显改善，尤其轻度患者明显增加，极重度患者明显减少（P < 0.05）。由此可以认为中药的作用有一定的滞后性，临床效果需要一定的时间才能明显显露，而且中药对缓解临床症状以及延缓疾病的恶化是有帮助的。

郭建辉等 [5] 利用建立的大鼠模型评价显示，健脾益肺口服液能明显提高 COPD 大鼠的身体机能情况如咳嗽气喘、体质量、活力等；显著降低大鼠气道胶原分泌、炎症反应和气道重构，研究认为，中药的效果要好于地塞米松，该研究从动物模型层面加深了对 COPD 稳定期“肺脾气虚证”的认识。李成辉 [6] 认为，中医证候的评分与急性发作期的 COPD 的发生发展和患者的免疫功能有很强的关联性，因此中医证候可以作为重要的临床指标评价药物的疗效。本研究结果显示，中药组随访 2 个月、4 个月时的总有效率均高于对照组，且差异有统计学意义（P < 0.05），提示，健脾补肾化痰方能很好地改善患者的中医证候指标。

目前，主流观点认为 COPD 是一种系统性免疫性疾病，以气道、肺小叶和肺血管的慢性炎症为主，患者的 CD4/CD8 亚群、TNF-α、IL-8 及 CXCL10、INF-γ、IL-4 在 COPD 的不同阶段可能都起着独特的作用。研究显示，Th_1 类细胞因子（以 INF-γ 为代表）对 COPD 患者可加速疾病发展，而 Th_2 类细胞因子（以 IL-4 为代表）可延缓疾病进展 [7]。Shirai 等 [8] 的研究显示，与健康人群比较，COPD 组 INF-γ/ IL-4 比例增加。曾剑儿等 [9] 的研究显示，COPD 缓解期患者联合雾化治疗组较对照组 IFN-γ/IL-4 比例明显降低。本研究结果显示，与治疗前相比，中药组随

访 2 个月和 4 个月时 INF-γ 下降（$P < 0.05$），且与对照组相比，中药组随访 2 个月和 4 个月时 INF-γ 更低（$P < 0.05$），而 IL-4 的改善不明显（$P > 0.05$）；但中药组随访 2 个月和 4 个月时 IL-4 较治疗前上升（$P < 0.05$），说明健脾补肾化痰方对肺组织的保护作用明显增强。

杨凌婧[10]认为，重度或稳定期 COPD 患者血清 IL-6、IL-8、TNF-α 等水平均逐渐升高。而黄怡等[11]比较治疗前后 TNF-α 和 IL-8 水平，结果显示差异无统计学意义（$P > 0.05$）。考虑到 TNF-α 和 IL-8 因子主要在急性炎症期起作用，在稳定期 COPD 的治疗上上述指标变化并不是很明显。本研究结果同样显示，炎性细胞因子 IL-8 和 TNF-α 的表达在研究中没有明显偏离正常值，与对照组比较其差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

有研究认为，调补肺肾法能够调整缓解期患者 T 淋巴细胞亚群比例，提高 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 数值，从而改善患者的免疫功能，提高患者生活质量状况，延缓患者的病情[6]。本研究结果显示，服用健脾补肾化痰方对 $CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞的改善起到了积极的作用，但结果未见统计学意义（$P > 0.05$），可能需要更多的大样本研究进行评估。

4 结论

健脾补肾化痰方通过调节 Th_1/Th_2 类细胞因子，提升 $CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞，从而缓解稳定期 COPD 患者病情进展，改善患者生活质量。同时，中药治疗效果具有一定的滞后效应，治疗过程中建议与患者充分沟通。

参考文献：

[1] Burrowes KS, Doel T, Brightling C. Computational modeling of the obstructive lung diseases asthma and COPD[J]. J Transl Med, 2014, 12(Suppl 2): S5-S5.

[2] Yang G, Wang Y, Zeng Y, *et al*. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.

[3] 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.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 149-157.

[5] 郭建辉. 健脾益肺口服液对慢阻肺“肺脾气虚证”大鼠免疫功能及气道炎症的影响[D]. 江苏: 南京中医药大学, 2012.

[6] 李成辉. 调补肺肾法对慢阻肺稳定期 BODE 指数及免疫功能的影响[D]. 广东: 广州中医药大学, 2010.

[7] 王靓雅, 刘冰, 祖权, 等. 补肺健脾益肾方治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病营养状况和对免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 182-187.

[8] Shirai T, Suda T, Inui N, *et al*. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD[J]. Allergol Int, 2010, 59(1): 75-82.

[9] 曾剑儿. 联合雾化吸入对慢阻肺患者肺功能及细胞因子的影响[J]. 江西医药, 2014, 61(12): 1450-1451.

[10] 杨凌婧. 稳定期中重度慢阻肺患者血清IL-6、IL-8、TNF-α、hs-CRP与肺功能的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(3): 481-484.

[11] 黄怡, 李丽娜, 魏晓静, 等. 微创穴位埋线对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床疗效、外周血 NF-κB 活性和 TNF-α、IL-8水平的影响[J]. 河南中医, 2017, 42(9): 1595-1598.

（责任编辑：赵绪韬）

《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd