清肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者血清炎症因子和黏蛋白 5AC 的影响

折 哲[1]，安 琪[2]，许伟英[3]*
（1. 上海中医药大学附属市中医医院呼吸科，上海 200071；2. 上海中医药大学研究生院，上海 201203；
3. 上海中医药大学附属市中医医院药剂科，上海 200071）

摘要：目的 观察清肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）伴呼吸衰竭患者血清炎症指标及血液黏蛋白（mucoprotein，MUC）5AC 的影响。**方法** 应用 SPSS26.0 软件产生随机数字，结合依次就诊顺序，随机分为治疗组和对照组。所有患者在接受 14 d 常规治疗的同时，治疗组口服清肺颗粒，对照组口服清肺颗粒模拟剂。观察患者治疗的临床总有效率、单项症状积分、中医证候积分、动脉氧分压（PaO_2）、二氧化碳分压（$PaCO_2$）、血清 D- 二聚体、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白介素（interleukin，IL）-6、MUC5AC 水平及不良反应等。**结果** 选取 2021 年 12 月至 2023 年 9 月上海市中医医院呼吸科收治的 COPD 伴呼吸衰竭患者 64 例，治疗前两组患者单项症状积分、中医证候积分、PaO_2、$PaCO_2$ 及血清 D- 二聚体、CRP、IL-6、MUC5AC 水平比较，无统计学差异（$P > 0.05$）。治疗后，治疗组的临床总有效率高于对照组，具有统计学差异（$P < 0.05$）。两组患者中医证候积分比较，有统计学差异（$P < 0.05$）；两组患者 PaO_2 较治疗前显著升高（$P < 0.05$），但治疗后两组患者之间比较，无统计学差异（$P > 0.05$）；两组患者 $PaCO_2$ 均较治疗前显著下降（$P < 0.05$），但治疗后两组患者之间比较，无统计学差异（$P > 0.05$）；两组患者血清 CRP、IL-6 及 MUC5AC 水平均较治疗前显著下降（$P < 0.05$），且治疗组患者血清 IL-6、MUC5AC 水平较对照组下降更明显（$P < 0.05$）。两组患者均未发生严重不良反应。**结论** 清肺颗粒治疗 COPD 伴呼吸衰竭患者，可有效改善患者咳痰困难，降低气道黏液高分泌状态，抑制炎症反应，改善患者呼吸功能。

关键词： 慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭；清肺颗粒；血清炎症因子；黏蛋白 5AC
中图分类号： R563.9；R563.8；R287 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2024）08-0835-009
引用： 折哲，安琪，许伟英. 清肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者血清炎症因子和黏蛋白5AC的影响[J]. 世界临床药物，2024，45（8）：835-843. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.006

The effect of Qingfei granules on serum inflammatory markers and mucoprotein 5AC in sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied by respiratory failure

ZHE Zhe[1], AN Qi[2], XU Weiying[3]*
（*1. Department of Respiratory, Shanghai Municipal Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071; 2. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203; 3. Pharmacy Department,Shanghai Municipal Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071*）

Abstract: ***Objective*** To observe the effect of Qingfei granules on serum inflammatory markers and mucprotein（MUC）5AC in patients with chronic obstructive pulmonary disease（COPD）accompanied by respiratory failure. ***Methods***

收稿日期： 2024-01-09
作者简介： 折哲，主治医师，研究方向：中西医结合呼吸系统疾病的诊治。
通信作者： 许伟英，主管药师。研究方向：中药药理学和中药临床应用研究。
基金项目： 上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项面上项目（21Y11920300）

SPSS 26.0 software was used to generate random numbers, and the patients were randomly divided into a treatment group and a control group according to the order of their visits. All patients received routine treatment for 14 days, and at the same time, the treatment group took oral Qingfei granules and the control group took a placebo. Total clinical effective rate, patient symptoms, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, arterial oxygen pressure (PaO_2), arterial carbon dioxide pressure ($PaCO_2$), serum D-dimer, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, MUC5AC levels, and adverse reactions were observed. ***Results*** Sixty-four cases with COPD accompanied by respiratory failure admitted to the Department of Respiratory, Shanghai Municipal Hospital from December 2021 to September 2023 were selected. Before treatment, there was no significant difference in single symptom score, TCM syndrome scores, PaO_2, $PaCO_2$, the levels of serum D-dimer, CRP, IL-6, and MUC5AC between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, with statistical difference ($P<0.05$). There was a significant difference in TCM syndrome scores between the two groups ($P<0.05$). The PaO_2 in both groups increased significantly after treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups after treatment ($P>0.05$). The $PaCO_2$ in both groups decreased significantly after treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups after treatment ($P>0.05$). The levels of CRP, IL-6, and MUC5AC in both groups decreased significantly compared to before treatment ($P<0.05$), and the levels of IL-6, and MUC5AC in the treatment group were significantly decreased compared to the control group ($P<0.05$). There was no serious adverse reactions in both groups. ***Conclusion*** Qingfei granules can effectively improve expectoration difficulties, reduce airway mucus hypersecretion, suppress inflammatory reactions, and improve respiratory function in patients with COPD accompanied by respiratory failure.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure; Qingfei granules; serum inflammatory factors; mucoprotein5AC

2019 年全球慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）患者数超 3.84 亿，我国每年因 COPD 死亡人数约 91 万，占全球 31.1%，且预计未来 40 年患病人数仍将持续增长[1]，造成严重的社会经济负担。祖国医学治疗本病具有独到见解，其归属于“肺胀”范畴，寻其病机，认为痰是该病最重要的病理产物，而我科基于“痰热”理论指导，观察清肺颗粒对该类患者血清炎症因子及血液黏蛋白（mucoprotein，MUC）5AC 的影响，获得较佳疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

遵照国家药品食品监督管理局 2020 年版《药品注册管理办法》[2] 中新药审批要求完成病例数计算，运用率指标的差异性检验，组间比 1 ∶ 1，$n=(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2[P_C\times(1-P_C)+P_T\times(1-P_T)]/(P_T-P_C)^2$，其中 α 为第Ⅰ类错误，常定义为 0.05，则 $Z_{1-\alpha/2}=1.96$，β 为第Ⅱ类错误，即假阴性率，常定义为 0.2，则 $Z_{1-\beta}=0.842$，故 $(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2=7.85$；$P_T$ 为治疗组预期事件发生率，P_C 为对照组预期事件发生率，依据笔者前期临床观察结果[3]，常规基础治疗的咳痰有效率 Pc 为 45.25%，治疗组有效率 P_T 为 74.28%，带入公式计算，$n=30.87$ 向上取整后得到 31，考虑到可能有 10% 的脱落率，约需临床病例数 70 例，即治疗组和对照组各 35 例。

选取 2021 年 12 月至 2023 年 9 月期间于我院呼吸科住院且中医辨证为痰热壅肺证的患者共 70 例。因临床检验资料不足、服药药量不符合试验要求等，共纳入符合要求的患者共 64 例。本研究经我院医学伦理委员会核准（2021SHL-KYYS-154）。所有患者均自愿并签署知情同意书。

纳入标准：①符合西医诊断标准，具体参考《内科学》[4]，其临床表现有异质性，急性加重严重程度为Ⅱ或Ⅲ级。②符合中医诊断标准，具体参考《中

医内科学》[5] 和《中药新药临床研究指导原则》[6] 中肺胀病痰热壅肺证。主症为咳嗽、咳痰（白黏或黄稠）、喘息；次症为胸闷、身热、口干苦、便秘，舌质红或暗红、苔腻、色黄或白，脉弦滑或兼数。主症和次症分别具备 2 项或以上。③年龄 18 ～ 85 周岁。④血流动力学基本稳定。⑤对本次治疗药物无禁忌证者。

排除标准：①合并气胸、活动性肺结核、肺部肿瘤、弥漫性肺实质病等其他肺部病变者。②合并急性心脑血管疾病、严重肝肾功能不全、全身感染性疾病等。③合并精神疾病、意识障碍等无法配合无创治疗者。④既往有气管插管或气管切开史的患者。

脱落标准：①出现严重不良反应。②研究期间对治疗药物过敏者。③患者对治疗药物不耐受。④未按规定服药者（规定服药量≥ 11% 或＜ 90%）。⑤失访患者。

剔除标准：①违背试验方案，无法判定疗效。②各种原因导致不能继续进行临床研究的患者。

1.2 研究药物

清肺颗粒（每袋 6.44 g，组方包括桑白皮、蒲公英、黄芩、金荞麦、前胡、地龙及陈皮）。清肺颗粒模拟剂，以 10% 的原药加淀粉、焦糖、氧化铁等制成，对其性状、装量差异、微生物限度及水分等项目进行控制，以保证其外形、气味、包装、标签、服用方法及用量与清肺颗粒一致。清肺颗粒及其模拟剂均由四川新绿色药业科技发展有限公司制作。

1.3 分组与治疗方法

70 例患者随机分组。应用 SPSS26.0 软件，在 Excel 中生成样本量，Excel 中数字选中贴入 SPSS 中，调整变量名称和小数点位数，“转换”，“随机数生成器”，设置固定值（任意数字），“转换”，“计算变量”，输入随机数名称（random），函数组（选随机数），函数和特殊变量（选 Rv：uniform），“转换”，“可视分箱”（选 radom）即生成好的随机数进行随机分组，分箱化变量选“分 2 组”，“生成分割点 1”，完成随机分组。

所有患者均接受常规治疗，包括氧疗、呼吸兴奋剂、抗感染、平喘及支气管扩张剂等，同时确保患者呼吸通畅，并进行相应的营养支持，纠正酸碱平衡紊乱，必要时给予无创正压通气治疗。采用 BiPAP 呼吸机（飞利浦伟康公司）、自主呼吸 / 时间控制模式，硅胶面罩三头带固定，经口鼻行双水平正压通气，设置呼吸频率 15 ～ 25 次 / 分钟，初始吸气相气道压力为 6 ～ 9 cmH_2O，随后增加到 14 ～ 27 cmH_2O，呼气压力 5 ～ 10 cmH_2O，吸氧浓度设置在 30% ～ 40%，并随病情变化随时调整参数，直至撤去呼吸机。

治疗组接受常规治疗的同时口服清肺颗粒，一日 2 次，每次 1 包冲服。对照组接受常规治疗的同时口服清肺颗粒模拟剂，一日 2 次，每次 1 包冲服。两组均连续治疗 14 d。研究期间两组患者均不使用其他中成药或中药注射剂。

1.4 主要观察指标

参照《中药新药临床研究指导原则》[6] 观察两组患者的临床治疗总有效率。中医证候积分改善率＝（治疗前积分－治疗后积分）/ 治疗前积分 ×100%。疗效判定标准：中医证候积分改善率≥ 95% 为临床控制；中医证候积分改善率 95% ～≤ 70% 为显效；中医证候积分改善率 70% ～≤ 30% 为有效；中医证候积分改善率＜ 30% 为无效。治疗总有效率＝（临床控制例数＋显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 单项症状积分

参照《中医内科学》[5] 和《中药新药临床研究指导原则》[6] 中肺胀病，患者单项症状咳嗽、咳痰、喘息的积分分为重度（9 分）、中度（6 分）、轻度（3 分）及无（0 分）。观察时间点为基线期（D0）、D3、D7 及 D14。

1.5.2 中医证候积分

主症为咳嗽、咳痰、喘息。次症为胸闷、身热、口干苦、便秘，记为有（1 分）和无（0 分）。主、次症积分总和为中医证候积分。主症积分、观察时间点同 **1.5.1**。

1.5.3 动脉血气

分别于 D0 和 D7 在患者桡动脉处采集动脉血，检测动脉氧分压（PaO_2）及二氧化碳分压（$PaCO_2$）水平。

1.5.4 D- 二聚体、白介素（interleukin，IL）-6 及 C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平

分别于 D0 和 D7 抽取患者肘部浅静脉血约 5 ml，送至检验科检测 D 二聚体、IL-6 和 CRP 水平。

1.5.5 血清 MUC5AC 水平

分别于 D0 和 D7 抽取患者肘部浅静脉血约 5 ml，3 000 *g* 离心 10 min，取上清，液氮速冻，−80 ℃保存，收集后按照酶联免疫吸附测定试剂盒（上海威奥生物科技有限公司）操作。

1.5.6 安全性指标

记录研究期间患者出现的恶心、纳差、乏力、胃痛及腹泻等不良反应发生情况，计算并比较不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料分布类型，若符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用两独立样本 *t* 检验，若非正态分布以中位数（四分位数）表示，采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以 *n*（%）表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

治疗期间，治疗组 1 例和对照组 3 例患者因病情危重抢救无效而死亡。共有 60 例患者的数据纳入 PP 集完成统计。两组患者性别、年龄、病程及疾病严重程度等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	治疗组（n=31）	对照组（n=29）	$Z/t/\chi^2$值	P值
年龄/岁	71.10±5.88	73.79±7.04	1.614	0.112
性别（男/女）/ *n*（%）	27（87.1）/ 4（12.9）	25（89.3）/ 4（10.7）	0.000	1.000*
病程/年	13.00（9.00, 22.00）	13.00（10.00, 23.75）	−0.534	0.593
疾病严重程度/ *n*（%）				
Ⅱ级	15（48.4）	16（55.2）	0.276	0.599
Ⅲ级	16（51.6）	13（44.8）		

注：* 表示采用校正 χ^2 检验。

Note: indicating the use of correction χ^2 test.

2.2 临床总有效率的比较

治疗组临床总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 两组患者临床治疗总有效率比较［*n*（%）］

Table 2 Comparison of total effective rate between two groups［*n*（%）］

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组（n=31）	0（0）	7（22.58）	17（54.84）	7（22.58）	24（61.29）
对照组（n=29）	0（0）	4（13.79）	11（37.93）	14（48.28）	15（51.72）
χ^2值					4.348
P值					0.037

2.3 单项症状积分的比较

基线期（D0），两组患者单项症状咳嗽、咳痰、喘息积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗组 D3、D7、D14 咳嗽积分均较 D0 降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；对照组患者 D7、D14 咳嗽、喘息积分较 D0 降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；对照组患者 D14 咳痰积分较 D0 降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

经清肺颗粒治疗后，治疗组患者 D7、D14 咳嗽积分低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；

治疗组患者 D3 咳痰积分低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

表 3 两组单项症状积分的比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 3 Comparison of single symptom between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

症状	时间	治疗组（n=31）	对照组（n=29）	F值	P值
咳嗽	D0	5.129±2.078	5.897±2.335	1.814	0.183
	D3	3.581±1.803*	4.759±2.047	5.612	0.021
	D7	3.000±1.897*	4.241±2.047*	5.944	0.018
	14	1.839±1.485*	3.000±2.002*	7.785	0.007
咯痰	D0	4.936±2.128	4.241±1.628	1.928	0.170
	D3	2.419±1.628*	4.551±1.723	24.284	0.000
	D7	2.516±1.749*	3.517±2.414*	3.416	0.070
	D14	1.355±1.872*	1.759±1.883	0.693	0.409
喘息	D0	7.161±1.485	7.241±1.503	0.043	0.836
	D3	5.903±1.972	6.724±1.532	3.209	0.078
	D7	4.936±1.982*	5.482±1.153*	1.678	0.200
	D14	4.065±2.128*	4.655±1.717*	1.388	0.244

注：与 D0 相比，*$P < 0.05$。

Note: *vs* D0, *$P < 0.05$.

2.4 中医证候积分比较

基线期（D0），两组患者中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗组及对照组患者 D3、D7、D14 的中医证候积分均较 D0 降低，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。

经清肺颗粒治疗后，治疗组患者 D3、D7、D14 的中医证候积分均低于同时间点对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

表 4 两组中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine symptoms between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

时间	治疗组（n=31）	对照组（n=29）	F值	P值
D0	18.129±2.604	18.758±3.592	0.610	0.438
D3	14.194±2.903*	16.207±3.087*	6.781	0.012
D7	12.483±2.580*	14.551±3.581*	6.649	0.012
D14	9.742±2.113*	12.759±3.491*	16.641	0.000

注：与 D0 相比，*$P < 0.05$。

Note: *vs* D0, *$P < 0.05$.

2.5 动脉血气分析指标比较

基线期（D0），两组患者 PaO_2 及 $PaCO_2$ 比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后（D7），两组患者 PaO_2 均较 D0 升高，$PaCO_2$ 较 D0 降低，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；组间比较显示，治疗后两组 PaO_2 及 $PaCO_2$ 比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 5。

2.6 其他实验室指标比较

基线期（D0），两组 D- 二聚体、CRP、IL-6 及 MUC5AC 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后（D7），两组 CRP、D- 二聚体、IL-6、MUC5AC 水平均较治疗前降低，且治疗组 CRP、IL-6 及 MUC5AC 水平低于对照组，差异均有统计

表 5 两组血气分析指标比较（单位：mmHg）

Table 5 Comparison of blood gas analysis indexes between the two groups (unit: mmHg)

指标		治疗组（n=31）	对照组（n=29）	Z值	P值
PaO_2	D0	79.00（62.00, 103.00）	86.00（61.50, 124.00）	-0.481	0.631
	D7	102.37（78.00, 122.00）	99.00（73.50, 120.50）	0.592	0.554
	Z值	−4.287	−4.143	–	–
	P值	0.000	0.002	–	–
$PaCO_2$	D0	59.00（54.00, 66.00）	57.00（50.00, 66.50）	0.511	0.609
	D7	41.00（38.00, 47.00）	46.00（43.00, 55.00）	−2.602	0.090
	Z值	2.720	1.762	–	–
	P值	0.035	0.044	–	–

表 6 两组其他实验室指标比较

Table 6 Comparison of other laboratory indexes between the two groups

指标		治疗组（n=31）	对照组（n=29）	Z值	P值
CRP/mg·L^{-1}	D0	4.74（0.55, 43.57）	4.88（0.74, 30.85）	−0.096	0.923
	D7	0.70（0.50, 0.85）	1.13（0.50, 5.01）	−2.003	0.045
	Z值	4.419	2.856	−	−
	P值	0.000	0.004	−	−
D二聚体/mg·L^{-1}	D0	1.28（0.41, 2.69）	1.35（0.38, 2.53）	−0.074	0.941
	D7	0.43（0.23, 0.77）	0.50（0.25, 0.67）	−0.030	0.976
	Z值	2.393	2.189	−	−
	P值	0.016	0.029	−	−
IL-6/ng·L^{-1}	D0	7.09（2.84, 19.30）	10.96（5.08, 37.02）	−1.309	0.190
	D7	6.00（1.80, 6.84）	6.66（3.97, 17.25）	−2.259	0.024
	Z值	2.360	1.451	−	−
	P值	0.018	0.147	−	−
MUC5AC/ng·ml^{-1}	D0	49.88±6.31	51.29±10.34	0.118	0.404
	D7	22.94±7.44	34.72±8.71	−1.019	0.039
	Z值	1.704	1.898	−	−
	P值	0.020	0.044	−	−

学意义（$P < 0.05$），见表 6。

2.6 安全性指标

治疗期间，治疗组 8 例患者出现不良反应，对照组 6 例患者出现不良反应，嘱咐患者调整服药时间后上述症状逐渐消失。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。两组均未发生严重不良事件，见表 7。

表 7 两组不良反应发生率的比较［n（%）］

Table 7 Comparison of incidence of adverse drug reactions between the two groups［n（%）］

组别	恶心	纳差	乏力	胃痛	腹泻	总发生率
治疗组（n=31）	3（9.67）	2（6.45）	0（0）	1（3.22）	2（6.45）	8（25.80）
对照组（n=29）	1（3.44）	1（3.44）	1（3.44）	1（3.44）	2（6.88）	6（20.68）
χ^2值						0.219
P值						0.640

3 讨论

COPD 是一种异质性肺部状态，以慢性呼吸道症状（咳嗽、咳痰、呼吸困难）为特征，是由于气道异常和（或）肺泡异常（肺气肿）导致持续性气流阻塞[1]。其发病机制涉及炎症反应、气道黏液高分泌、氧化应激及蛋白酶 / 抗蛋白酶失衡等[7]。炎症反应对 COPD 本身及其并发症的发生、发展具有明确影响[8]，众多炎症因子如 IL-6 及 CRP 等参与核因子 -κB、IL-6 信号通路及转录激活磷脂酰肌醇 3-激酶等，致使下游靶分子在肺部活化、集聚、过度释放，破坏气道及黏膜下组织或黏液腺体，导致患者肺功能发生不可逆性损害[9—11]，显著增加呼吸衰竭的发生风险[12—15]。

MUC5AC 在维持上气道黏液弹性和粘附性方面起关键作用[16—19]，也是 COPD 气道黏液高分泌的重要标志物[20—22]。蒋晨露等[23]观察到 COPD 患者气道上皮黏膜 MUC5AC 信使 RNA 表达明显高于正常人群，且患者肺功能第 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in 1 second，FEV_1）水平越低，其气道 MUC5AC 水平越高，中小气道阻塞程度越严重。黄小婷[24]以清肺化痰汤干预 COPD 模型大鼠，发现其肺组织体积减轻、质地变软，血清 MUC5AC 信使 RNA 水平下调，而大鼠肺功能 FEV_1 水平有所

提高，提示清肺化痰汤可降低 MUC5AC 水平，进而改善 COPD 模型大鼠气道阻塞状态。本研究结果显示，经干预后，患者血清 MUC5AC 水平均较治疗前降低，且治疗组改善情况优于对照组，提示清肺颗粒可抑制患者气道高分泌状态，从而缓解小气道阻塞状态；$PaCO_2$ 水平持续下降，表明患者呼吸衰竭得到改善。多项研究亦通过中药干预获得相似结论[25—27]，间接提示中医药可能通过改善气道黏液高分泌状态延缓呼吸功能下降。

COPD 属中医“肺胀”范畴，最早记录于《灵枢·胀论》“肺胀者，虚满而喘咳”，《灵枢·经脉》又载“肺手太阴之脉，是动则病肺胀满膨膨而喘咳”。指出本病虚满的基本性质和典型症状，多因痰浊瘀滞、肺不敛降，致气还肺间，肺气胀满，复感外邪致使病情发作，正如《寿世保元·痰喘》所载“肺胀喘满，膈高气急，两胁煽动，声嘎不鸣，痰涎壅塞”。痰是该病重要病理产物，痰浊潴留，壅阻肺气，出纳失常，还于肺间，导致肺气胀满，收缩无力，不能敛降，造成胸部膨隆如圆桶、呼吸憋闷如窒之肺胀。外感邪热或痰郁化热均成邪热内炽，痰热生成之后阻遏于内，进而胶结化热，邪热灼津成痰，进一步导致脏腑虚损，以致病情加重。故本病以痰壅气滞为标，以肺、脾、肾脏腑虚损为本，属本虚标实、虚实相兼之证。正如《医学正传·痰饮论》所述“盖肺气郁则成热，热盛则生疾”，本病多以痰热壅肺为主要病机，极易发生变端。《金匮要略·肺痿肺痈咳嗽上气病脉证治》载“上气，面浮肿，肩息，其脉浮大，不治，又加利，尤甚”，故根据其主要矛盾，应在痰热理论指导下以清肺涤痰为先。清肺颗粒是我院使用良久的院内经验方，由桑白皮、蒲公英、黄芩、金荞麦、前胡、地龙及陈皮七味中药组成。方中桑白皮及蒲公英为君药，桑白皮甘寒性降，入肺经以泻肺热、平喘咳为长，有“泻肺之有余，非桑皮不可”之说；蒲公英性寒，清热解毒、消痈散结，能抑制多种细菌和病毒，被誉为中药中的广谱抗菌药物[28]。黄芩、金荞麦为臣药，清肺解毒。黄芩苦寒，苦能燥湿，寒能清热，善清肺、大肠诸经之火及湿热，《药类法象》记载黄芩“治肺中湿热，必用之药”；金荞麦性平微凉，有清热解毒、排脓祛痰之功[29]。前胡及地龙宣肺止咳平喘，共为佐药。前胡清肺热、散风邪，长于下气，气下则火降，痰亦降矣，有推陈致新之效，为治痰气要药；地龙入肺、脾、肝经，能清热息风、平喘止咳，现代药理认为其具有抗菌及抗病毒作用[30]。文献[31]显示，陈皮中的有效成分包括橙皮苷、川陈皮素及橘皮素等，其中川陈皮素可刺激呼吸道黏膜纤毛摆动，有助于痰液稀释排出。综上，诸药合用，共奏清肺涤痰、平喘止咳之功。

本研究中单项症状分析显示，在清肺颗粒的干预下，患者 D3 咳嗽积分即开始下降，并在 D7、D14 观察时继续下降，表明清肺颗粒可持续改善患者咳嗽症状，而对照组患者咳嗽症状 D7 方有改善。此外，治疗组患者咳痰积分在 D3 开始下降，但在 D7、D14 观察时并未显示出有效而持久地改善咳痰症状的优势，这可能与治疗早期（D3）咳痰量已明显减少而无法再持续减少有关，而对照组患者咳痰积分在 D14 得以改善。喘息是本研究中重要的单项症状之一，由统计结果得知，与对照组相比，治疗组患者喘息症状于 D3 有所减轻，但在 D7、D14 观察时该症状并未持续改善，其喘息积分亦未低于同时间点的对照组患者，这与患者肺功能严重损伤难以逆转有关。由此，综合咳嗽、咳痰及喘息 3 项症状积分的结果可知，常规治疗基础上加用清肺颗粒可快速、有效减轻 COPD 伴呼吸衰竭患者咳嗽、咳痰症状，一定程度上改善患者呼吸功能。

从中医证候积分可知，接受清肺颗粒干预的患者中医证候积分在 D3、D7 及 D14 可持续下降，且低于同一时间点对照组，表明常规治疗联合清肺颗粒可较好地改善 COPD 伴呼吸衰竭患者胸闷、身热、口干苦及便秘 4 项次症，但具体单项次症的改善时间和程度尚未在本研究中探索。

CRP及IL-6是由中性粒细胞分泌的重要炎症因子，本研究中COPD伴呼吸衰竭患者外周血CRP、IL-6水平较高，提示机体存在明显炎症反应，经治疗后，两组CRP及IL-6水平均较治疗前降低，且治疗组低于对照组，提示清肺颗粒在减轻炎症反应方面更具优势，但具体作用机制需进一步探讨。

D-二聚体虽不直接参与COPD炎症反应，却是重症呼吸衰竭患者预后不良的重要标志之一，尤其是在新型冠状病毒感染重型肺炎伴呼吸衰竭患者中，其评估价值被广泛证实，凝血功能障碍及弥漫性血管内凝血常与高死亡率有关[32—35]。本研究结果显示，两组患者D-二聚体水平均明显升高，这与两组患者的疾病严重程度相符合，亦提示其整体预后差。经清肺颗粒干预后二者的D-二聚体水平并未显示出差异，这可能与患者病情重、治疗和观察时间均较短、治疗方式较单一有关。

4 结论

常规治疗联合清肺颗粒干预COPD伴呼吸衰竭患者可明显缓解其咳嗽、咳痰困难之围，改善呼吸功能，亦减轻部分炎症反应，对延缓疾病进展有重要意义。然目前研究纳入的病例数较少，研究结果可能有一定偏倚，后期需积极从蛋白质组学和细胞分子层面验证其可能的作用机制。

参考文献：

[1] 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.

[2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2024-01-08]. https://www.gov.cn/ziliao/flfg/2007-07/11/content_680384.htm.

[3] 刘佳玉, 折哲, 陆俊骏, 等. 清肺颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热郁肺证的临床观察[J]. 河北中医, 2018, 40(10): 1458-1462.

[4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 21-24.

[5] 张伯臾. 中医内科学[M]. 第5版. 上海: 上海科学技术出版社, 2018.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 51-54.

[7] Celli B, Fabbri L, Criner G, *et al*. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary deae: time for its revision[J]. Am J Respir Crit are Med, 2022, 206(11): 1317-1325.

[8] 方庭正, 欧敏. 慢性阻塞性肺疾病的氧化/抗氧化失衡与抗氧化治疗[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S1): 325-326.

[9] 郑烯, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 304-311.

[10] 黎仙, 李景云, 张媛, 等. IL-8在气道慢性炎症中的作用及研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(12): 1144-1148.

[11] 罗曼, 陈平, 蔡珊, 等. E-选择素和巨噬细胞炎症蛋白-2在慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症中的作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 7(2): 97-101.

[12] Guerra S, Sherrill DL, Venker C, *et al*. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk[J]. Thorax, 2009, 64(10): 894-900.

[13] Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection[J]. Eur Respir J, 1995, 8(8): 1333-1338.

[14] Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV_1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(5): 1530-1535.

[15] Kim V, Sternberg AL, Washko G, *et al*. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations[J]. COPD, 2013, 10(6): 667-678.

[16] Li X, Jin FR, Lee HJ, *et al*. Recent advances in the development of novel drug candidates for regulating the secretion of pulmonary mucus[J]. Biomol Ther(Seoul), 2020, 28(4): 293-301.

[17] Stylianou P, Clark K, Gooptu B, *et al*. Tensin1 expression and function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18942.

[18] 刘美花, 周向东. 柠檬苦素抑制PM2.5吸入诱导的大鼠气道炎性反应及黏液高分泌状态[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(4): 433-438.

[19] 马锦地. 基于COPD疗效的补肺益肾组分方优化及抑制气道黏液高分泌机制探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
[20] Boucher RC. Muco-obstructive lung diseases[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1941-1953.
[21] Li DF, Sun DJ, Yuan L, *et al*. Sxlium tanshinone ⅡA sulfonate protects against acute exacerbation of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice[J]. Int Immunophannacol, 2020, 81: 106261.
[22] 张钰, 李福星, 柳卓, 等. 金水六君煎含药血清对香烟烟雾及脂多糖诱导BEAS-2B细胞COPD黏液高分泌的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(11): 1904-1908.
[23] 蒋晨露, 刘克琴. 清金化痰汤对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症反应和黏液高分泌的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39(12): 1605-1608.
[24] 黄小婷. 清肺化痰汤抗COPD黏液高分泌中的机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
[25] Feng F, Du JC, Meng YF. Louqin Zhisou decoction inhibits mucus hypersecretion for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease hats by suppressing EGFR-P13K-AKT signaling pathway and restoring Thl7/Treg balance[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10.1155/2019/6471815.
[26] 付海晶, 曲妮妮. 苏子降气汤对COPD气道黏液高分泌大鼠MUC5AC、AQP5的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 1019-1022.
[27] 李战炜. 三子养亲汤加味对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者疗效、活动耐力及气道黏液高分泌的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(4): 549-552.
[28] 吉枫, 丛晓东, 张云, 等. 蒲公英药理作用综述[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(9): 173-175.
[29] 朱千勇. 金荞麦药理研究及临床应用进展[J]. 交通医学, 2013, 27(2): 145-148.
[30] 王春玲. 中药地龙的活性成分与药理作用研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 53-54.
[31] 关徐涛, 杨鹤年, 张津鋮, 等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 41-49.
[32] Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers[J]. Int J Infect Dis, 2020, 95: 304-307.
[33] 许莹, 钱雅君, 顾勤, 等. 新型冠状病毒肺炎患者D-二聚体与炎症因子和器官功能的关系探讨[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 559-563.
[34] Zhou F, Yu T, Du RH, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1054-1062.
[35] Tang N, Li DJ, Wang X, *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(4): 844-847.

（编辑：王　佳）