

[文章编号] 1007-0893(2024)03-0020-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.03.006

小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床效果

成军家 陈嘉怡 蔡琳冰 邵宝琪*

(佛山市禅城区人民医院, 广东 佛山 528000)

[摘要] 目的: 分析小青龙汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)外寒内饮证患者的有效性和安全性。方法: 选取佛山市禅城区人民医院2020年5月至2022年6月期间收治的AECOPD患者92例为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组, 各46例。对照组患者给予常规西医基础治疗, 观察组患者在对照组基础上给予小青龙汤加减治疗, 比较两组患者治疗前后中医证候评分(咳嗽、咯痰、喘息、胸闷、气短及喉中痰鸣)、外周血分化抗原(CD)4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)及一氧化氮(NO)水平, 血、尿、粪便及肝肾功能检查指标, 治疗过程中不良反应事件。结果: 治疗后两组患者各项中医证候评分均较治疗前降低, 且治疗后观察组患者各项中医证候评分均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清PCT、TNF- α 、NO水平均较治疗前降低, 且治疗后观察组患者血清PCT、TNF- α 、NO水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者外周血CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值均较治疗前升高, CD8⁺较治疗前降低, 治疗后观察组患者外周血CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值高于对照组, CD8⁺低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者肝肾功能指标、血、尿、便常规未见明显异常, 治疗过程中两组患者均未发生任何不良事件。结论: 常规西医基础治疗联合小青龙汤加减治疗可以更好地缓解AECOPD外寒内饮证患者中医证候, 改善免疫功能、炎症和氧化应激指标, 安全性高。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 外寒内饮证; 小青龙汤

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** B

Clinical Efficacy of Xiaoqinglong Decoction in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CHENG Junjia, CHEN Jiayi, CAI Linbing, SHAO Baoqi*

(Chancheng District People's Hospital of Foshan City, Guangdong Foshan 528000)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy and safety of Xiaoqinglong decoction in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with exterior cold and interior fluid retention syndrome. **Methods** Ninety-two AECOPD patients admitted to Chancheng District People's Hospital of Foshan City from May 2020 to June 2022 were selected as the research subjects. According to the random number table method, they were divided into a control group and an observation group, with 46 cases in each group. The control group received conventional Western medicine treatment, while the observation group received Xiaoqinglong decoction treatment on the basis of the control group. The Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome scores (cough, expectoration, wheezing, chest tightness, shortness of breath, and phlegm noise in the throat), the peripheral blood levels of cluster of differentiation (CD) 4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT), and nitric oxide (NO), as well as blood, urine, stool, and liver and kidney function test indicators, and adverse events during treatment were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the TCM syndrome scores of both groups were lower than those before treatment, and the TCM syndrome scores of the observation group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PCT, TNF- α , and NO of both groups were lower than those before treatment, and the serum levels of PCT, TNF- α , and NO of the observation group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ of both groups were higher than those before treatment, and CD8⁺ was lower than

[收稿日期] 2023-12-06

[作者简介] 成军家, 男, 副主任检验技师, 主要从事临床医学检验工作。

[*通信作者] 邵宝琪 (E-mail: 447310726@qq.com; Tel: 13794625336)

that before treatment. The peripheral blood levels of CD4⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ of the observation group were higher than those of the control group, and CD8⁺ was lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, there were no significant abnormalities in liver and kidney function indicators, blood, urine, and stool routine in both groups, and no adverse events occurred in either group during the treatment. **Conclusion** Conventional Western medicine treatment combined with Xiaoqinglong decoction can better relieve the TCM syndromes of AECOPD patients with exterior cold and interior fluid retention syndrome, improve immune function, inflammation, and oxidative stress indicators, with high safety. **[Keywords]** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Exterior cold and interior fluid retention syndrome; Xiaoqinglong decoction

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 以反复呼吸道症状和持续气流受限为特征, 具有患病人数多、并发症多, 致残、致死率高、社会经济负担重的特点, 严重威胁人民生命健康^[1]。近年来随着空气污染、环境恶化、生物燃料使用、人口老龄化等危险因素增加, COPD 呈多发趋势。在疾病过程中, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指咳、喘、累等症状加重, 西医治疗手段对 AECOPD 的症状缓解及预后有一定改善作用, 但相对有限, 药物敏感性降低、细菌耐药性增高、药物不良反应多、患者依从性差等问题也给临床治疗带来了极大的困扰。中医治疗凭其“简、便、验、廉”的特点对本病的治疗越来越显示出独有的优势, 在西医常规治疗基础上联合中医药治疗显著提高临床疗效, 改善患者肺功能, 降低急性发作频率, 延长急性发作的时间间隔, 提高生活质量, 一定程度上减少了西药的用量及避免了不必要的机械通气, 减轻患者治疗费用, 与中医药疗法调节免疫功能、减轻炎症反应等机制有关^[2-3]。小青龙汤出自张仲景的《伤寒论》, 由麻黄、芍药、细辛、干姜、炙甘草、桂枝、五味子、半夏组成, 具有解表散寒、温肺化饮之功效。方中各药配伍严谨, 散中有收, 开中有合, 是主治外有寒邪、内有里饮之咳喘名方, 现已广泛应用于肺系疾病的治疗^[4-5]。本研究探讨小青龙汤加减联合常规西医治疗对外寒内饮证 AECOPD 患者的临床疗效及对炎症和氧化应激指标及免疫功能的影响, 为小青龙汤治疗 AECOPD 的临床治疗提供客观依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取佛山市禅城区人民医院 2020 年 5 月至 2022 年 6 月期间收治的 AECOPD 患者 92 例为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组, 各 46 例。对照组男性 32 例, 女性 14 例; 观察组男性 35 例, 女性 11 例。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 46, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	病程 / 年	病程加重 / d
对照组	63.85 ± 11.72	6.25 ± 1.27	2.35 ± 0.52
观察组	65.23 ± 13.96	6.31 ± 1.59	2.42 ± 0.61

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合 AECOPD 的西医诊断标准^[6]; (2) 中医辨证符合外寒内饮证的诊断标准^[7]; (3) 发病及入院时间 < 72 h; (4) 依从性良好; (5) 患者对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) AECOPD 并发严重心功能不全; (2) 伴肝、肾等器官严重疾病、心脑血管疾病; (3) 合并肿、肺结核等引起的咳嗽; (4) 需入住重症监护室 (intensive care unit, ICU) 或需有创机械通气者; (5) 过敏体质或对所选药物过敏者; (6) 精神障碍、严重智力障碍、言语及听力障碍者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 常规西医基础治疗, 包括持续低流量吸氧、抗感染治疗。长效 β_2 受体激动剂吸入用布地奈德混悬液 (英国 AstraZeneca, 国药准字 H20050759) 规格 2 mL:1 mg, 每次吸入 1 ~ 2 mg, 每日 4 ~ 6 次; 糖皮质激素 [地塞米松 (上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020793)] , 一般起始剂量为 1 ~ 2 mg · kg⁻¹, 溶于 5% 葡萄糖注射液中缓慢静脉注射, 每 6 ~ 8 h 1 次, 病情稳定后逐渐减量至停用、促进痰液稀释及排痰、纠正水电解质平衡、酸碱紊乱及营养支持治疗等。对患有并发症者采用对症支持治疗。7 d 为 1 疗程, 连续治疗 2 个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组基础上给予小青龙加减治疗。组方: 炙麻黄 10 g, 桂枝 9 g, 干姜 6 g, 白芍 9 g, 细辛 3 g, 法半夏 9 g, 五味子 6 g, 甘草 6 g。临床加减: 外寒内热证加杏仁 9 g、黄芩 9 g、连翘 9 g、板蓝根 9 g、鱼腥草 9 g, 减白芍、法半夏、五味子; 咳嗽咳痰、胸闷气喘者加瓜蒌薤白半夏汤合三子养亲汤, 组方: 瓜蒌 10 g, 薤白 15 g, 半夏 12 g, 白芥子 6 g, 紫苏子 9 g, 莱菔子 9 g。由佛山市禅城区人民医院药剂科统一代煎中药, 每日 1 剂, 早晚分服 (早饭前, 晚饭后), 每次

100 mL。7 d 为 1 个疗程，连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

(1) 中医证候评分：参照相关文献制订^[8]，咳嗽、咯痰、喘息、胸闷、气短及喉中痰鸣进行评估，每项分值 0~6 分，分数越高症状越重。(2) 实验室指标：治疗前后抽取两组患者的静脉血送检，流式细胞术检测分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺，酶联免疫吸附试验法检测肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)，化学法检测一氧化氮 (nitric oxide, NO)。(3) 安全性指标：观察患者生命体征，记录血、尿、粪便及肝肾功

能检查结果，治疗过程中不良反应事件。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候评分比较

治疗后两组患者各项中医证候评分均较治疗前降低，且治疗后观察组患者各项中医证候评分均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	咳嗽	咯痰	喘息	胸闷	气短	喉中痰鸣
对照组	治疗前	5.37 ± 0.97	5.41 ± 1.16	5.18 ± 1.09	5.23 ± 1.02	5.08 ± 1.15	4.96 ± 1.21
	治疗后	3.86 ± 0.75 ^a	3.92 ± 0.85 ^a	3.75 ± 0.78 ^a	3.61 ± 0.83 ^a	3.52 ± 0.87 ^a	3.41 ± 0.81 ^a
观察组	治疗前	5.41 ± 1.02	5.45 ± 1.21	5.21 ± 1.13	5.27 ± 1.09	5.13 ± 1.08	5.01 ± 1.25
	治疗后	2.52 ± 0.59 ^{ab}	2.61 ± 0.63 ^{ab}	2.36 ± 0.42 ^{ab}	2.12 ± 0.52 ^{ab}	1.98 ± 0.43 ^{ab}	1.86 ± 0.38 ^{ab}

注：与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后炎症和氧化应激指标比较

治疗后两组患者血清 PCT、TNF-α、NO 水平均较治疗前降低，且治疗后观察组患者血清 PCT、TNF-α、NO 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症和氧化应激指标比较

(n = 46, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PCT/μg · mL ⁻¹	TNF-α/pg · mL ⁻¹	NO/μmol · L ⁻¹
对照组	治疗前	4.39 ± 1.56	33.87 ± 4.56	87.26 ± 15.71
	治疗后	0.82 ± 0.19 ^c	19.72 ± 3.38 ^c	68.25 ± 13.62 ^c
观察组	治疗前	4.32 ± 0.53	35.16 ± 3.85	88.57 ± 16.81
	治疗后	0.56 ± 0.12 ^{cd}	11.53 ± 2.86 ^{cd}	59.75 ± 12.36 ^{cd}

注：PCT—降钙素原；TNF-α—肿瘤坏死因子-α；NO—一氧化氮。

与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗后两组患者外周血 CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前升高，CD8⁺ 较治疗前降低，治疗后观察组患者外周血 CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组，CD8⁺ 低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	31.25 ± 3.31	35.12 ± 2.75	0.90 ± 0.21
	治疗后	34.51 ± 3.86 ^c	32.62 ± 2.15 ^c	1.07 ± 0.28 ^c
观察组	治疗前	31.72 ± 3.86	34.86 ± 2.81	0.87 ± 0.18
	治疗后	41.18 ± 3.27 ^{ef}	27.65 ± 1.82 ^{ef}	1.62 ± 0.35 ^{ef}

注：CD—分化抗原。

与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^f*P* < 0.05。

2.4 两组患者安全性比较

治疗后两组患者肝肾功能指标、血、尿、便常规未见明显异常，治疗过程中两组患者均未发生任何不良事件。

3 讨论

AECOPD 常表现为呼吸道症状急性加重，持续恶化甚至出现呼吸衰竭，导致肺功能减退、病情进展，生活质量下降、住院或死亡风险增加，极大影响患者的生活质量和预期寿命，给家庭和社会带来沉重的负担。长期临床经验表明，中医药对 AECOPD 具有较好的治疗效果，改善临床症状，提高患者预后及生活质量，安全性高、副作用少。

中医认为，COPD 属“肺胀、喘证”的范畴。COPD 患者常在冬春季节感寒而急性加重，其病机关键是阳虚阴盛，寒饮内停，阳虚则卫气失其固护肌表的作用，多外感寒邪，引动痰浊水饮、气道壅塞、肺气胀满不能敛降而咳嗽喘促加重，故在 AECOPD 遵循“急则治其标”的原则，及时祛风解表散寒而卫外统摄，温化体内寒饮之邪，防止饮从热化，出现变证，多选择化痰、清热、解表、化瘀等药物。根据其特点，唯解表散寒、宣肺降逆、温化水饮并用，才能使外邪得以宣解，停饮得以蠲化^[9]。

小青龙汤是中医治疗外寒内饮的第一代表方，方中麻黄、桂枝相须为君，解表助邪外出，同时又可以宣肺以定喘，干姜、细辛为臣，药性辛温，温化寒饮，兼助麻黄、桂枝以发散风寒，治疗伏邪（痰饮），五味子养阴敛肺止咳、白芍酸敛合营，既可收敛肺气，又可防辛

温耗散之品，耗伤肺阴；半夏燥湿化痰，共为佐药。甘草兼佐使，益气扶正，和中缓急，又调和诸药。药仅有八味，但药味配伍严谨，内能温阳化饮，外能宣通阳气以驱寒，恢复五脏生克制化之机，诸症自除^[10]。

氧化应激失衡是导致 AECOPD 的主要原因之一，是多种炎症细胞和炎症介质相互作用的结果，氧化应激指标异常升高和抗氧化应激指标异常下降，机体氧化应激反应状态增强，进而损伤肺通气功能^[11]。TNF- α 是一种重要的炎症因子，能介导炎症过程。PCT 是指全身炎症反应的活跃程度。治疗过程中动态监测血清 TNF- α 和 PCT 水平有助于指导 AECOPD 患者治疗与预后评估，有效了解治疗效果及判断预后。本研究结果显示，治疗后观察组患者各项中医证候评分低于对照组，血清 PCT、TNF- α 、NO 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示与单纯西医治疗相比，小青龙汤联合常规西医治疗能减轻 AECOPD 患者中医证候，能改善炎症因子和氧化应激指标。现代药理学研究显示^[12-13]，小青龙汤中多个药物含有山柰酚、槲皮素、(+)-儿茶素、豆甾醇、 β -谷固醇等成分，通过调控 HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等，干预氧化应激反应和炎症反应等过程，产生抑制炎症反应、抗氧化应激的作用，进而通过上述过程参与 COPD 的炎症反应与氧化应激过程，减轻 AECOPD 的炎症反应来达到治疗 AECOPD 的目的，减少 AECOPD 的主要症状的缓解时间，改善部分动脉血气分析指标及中医症状体征积分，恢复肺的正常代谢功能。

免疫反应的启动和失衡可能是造成 AECOPD 存在并进行性加重的原因。本研究结果显示，治疗后观察组患者外周血 CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组，CD8⁺ 低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明小青龙汤改善患者的免疫功能。现代医学研究显示^[14-15]，小青龙汤可以调节 COPD 患者机体 Th1/Th2 型细胞因子平衡，减轻气道炎症、调节机体的免疫应答、提高机体免疫。小青龙汤加减治疗未见实验室明显异常，未增加不良发应事件，表明小青龙汤加减治疗具有较高的安全性。

综上所述，小青龙汤加减联合常规西医治疗外寒内饮证 AECOPD 患者效果显著，可有效改善患者中医证候，可能与其有效调节患者的氧化应激及炎症因子水平，提高机体免疫功能相关。

[参考文献]

- [1] 刘建材, 郑涵尹, 李传芬, 等. 慢性阻塞性肺疾病管理模式及发展趋势 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30 (7): 541-544.
- [2] 陈云坤, 王玮, 王杰, 等. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29 (6): 1125-1128.
- [3] 彭利, 王俊峰. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展 [J]. 西南医科大学学报, 2020, 43 (1): 77-81.
- [4] 龚李萍, 王玉兰, 郭超峰. 小青龙汤的临床应用研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37 (2): 468-472.
- [5] 亓玉婕, 杨桢, 耿颖, 等. 小青龙汤现代研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2021, 23 (7): 505-509.
- [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] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 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.
- [8] 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.
- [9] 潘小丹, 范良, 卢保强. 加味小青龙汤合膀胱经姜疗治疗外寒内饮型慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25 (3): 34-37.
- [10] 张传涛, 肖玮, 陈科伶, 等. 基于“伏邪”理论探讨小青龙汤治疗 COPD 急性发作期的临床疗效 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31 (11): 2693-2695.
- [11] 王曦, 苑群, 黄莎, 等. 氧化应激失衡在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用及其机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (12): 64-70.
- [12] 张平安, 高娜, 陈明哲, 等. 基于网络药理学探讨小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16 (24): 3585-3590.
- [13] 李睿, 杨帆. 基于 Meta 分析桥接网络药理学小青龙汤治疗 AECOPD 疗效及作用机制 [J]. 粮油食品科技, 2022, 30 (3): 119-136.
- [14] 郭浩, 田振峰, 景璇, 等. 自拟小青龙汤联合神阙穴拔罐对寒哮型支气管哮喘 Th1/Th2 型细胞因子失衡及气道重塑的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (20): 2167-2174.
- [15] 姜国伟, 臧敏. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48 (11): 788-790.