

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 09. 009

论著 · 临床

# 运气理论下温阳润肺膏方治疗慢性阻塞性肺疾病寒燥证的疗效及机制研究

李英, 谢玉秀, 李玲, 赵洪霄



基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目 (WJWY-202126)

作者单位: 830001 乌鲁木齐 新疆维吾尔自治区人民医院中医科

通信作者: 赵洪霄, E-mail: km2001xj@163.com

**【摘要】** 目的 探讨温阳润肺膏方对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 西北寒燥证的治疗效果及对细胞外基质和黏附分子水平的影响。方法 收集 2021 年 1—12 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 COPD 寒燥证患者 100 例为观察对象, 采用计算机随机数字分组法分为对照组及观察组, 各 50 例。对照组给予舒利迭 (沙美特罗/丙酸氧替卡松) 吸入剂治疗, 观察组给予温阳润肺膏方口服, 疗程均为 8 周。疗程结束后, 评估 2 组临床疗效及中医证候评分变化, 比较 2 组治疗前后肺功能指标 [用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力肺活量 (FEV<sub>1</sub>)、第 1 秒用力肺活量占预计值百分比 (FEV<sub>1</sub>%)]、呼吸困难指数 (mMRC) 及 COPD 患者自我评估测试 (CAT) 评分, 检测患者血清中透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、IV 型胶原 (cIV) 及细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、E-选择素 (E-selectin) 水平的变化。结果 治疗 8 周后观察组临床总有效率显著高于对照组 (88.0% vs. 72.0%  $\chi^2 = 8.016$   $P = 0.018$ ), 观察组患者中医主症、次症总积分, mMRC 评分、CAT 评分及血清中 HA、LN、cIV、ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 水平显著低于对照组 ( $t/P = 9.948 / < 0.001$ ,  $6.969 / < 0.001$ ,  $3.309 / 0.001$ ,  $5.913 / < 0.001$ ,  $10.017 / < 0.001$ ,  $3.232 / 0.002$ ,  $6.111 / < 0.001$ ,  $5.909 / < 0.001$ ,  $5.281 / < 0.001$ ,  $2.156 / 0.034$ ), FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>% 指标明显高于对照组 ( $t/P = 4.213 / < 0.001$ ,  $5.991 / < 0.001$ ,  $4.572 / < 0.001$ )。结论 温阳润肺膏方对 COPD 西北寒燥证患者临床疗效肯定, 效果优于舒利迭吸入剂治疗, 其作用机制可能与降低细胞外基质和黏附分子水平相关。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 西北寒燥证; 五运六气; 细胞外基质; 细胞黏附分子**【中图分类号】** R563.9**【文献标识码】** A

**Study on the therapeutic effect and mechanism of Wenyang Runfei Ointment in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with cold and dryness syndrome under the theory of luck** Li Ying, Xie Yuxiu, Li Ling, Zhao Hongxiao. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Zhao Hongxiao, E-mail: km2001xj@163.com

Funding program: Special Research Project for Health and Young Medical Science and Technology Talents in the Autonomous Region (WJWY-202126)

**【Abstract】** Objective To explore the therapeutic effect of Wenyang Runfei Ointment on Northwest Cold and Dryness Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on extracellular matrix and adhesion molecule levels. Methods Collect 100 COPD patients with cold and dryness syndrome admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January to December 2021 as observation subjects, and use computer random number grouping method to divide them into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group was treated with inhalation of sultide (salmeterol/oxycortasone propionate), while the observation group was treated with oral administration of Wenyang Runfei ointment for 8 weeks. After the course of treatment, evaluate the clinical efficacy and changes in traditional Chinese medicine syndrome scores of two groups. Compare the lung function indicators [forced vital capacity (FVC), forced vital capacity at first second (FEV<sub>1</sub>), percentage of forced vital capacity at first second to expected value (FEV<sub>1</sub>%)], respiratory distress index (mMRC), and COPD patient self-evaluation test (CAT) scores of the two groups before and after treatment. Measure the serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN) Changes in levels of type IV collagen (cIV),

intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and E-selectin. Results

After 8 weeks of treatment, the total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (88.0% vs. 72.0%,  $\chi^2 = 8.016$ ,  $P = 0.018$ ), the total score of main and secondary symptoms, mMRC score, CAT score, and serum levels of HA, LN, cIV, ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t/P = 9.948 / <0.001$ ,  $6.969 / <0.001$ ,  $3.309 / 0.001$ ,  $5.913 / <0.001$ ,  $10.017 / <0.001$ ,  $3.232 / 0.002$ ,  $6.111 / <0.001$ ,  $5.909 / <0.001$ ,  $5.281 / <0.001$ ,  $2.156 / 0.034$ ), FVC, FEV<sub>1</sub>. The FEV<sub>1</sub> % index was significantly higher than the control group ( $t/P = 4.213 / <0.001$ ,  $5.991 / <0.001$ ,  $4.572 / <0.001$ ). Conclusion The clinical efficacy of Wenyang Runfei Ointment in treating COPD patients with northwest cold and dryness syndrome is affirmative, and its effect is superior to that of Suletide inhalation. Its mechanism of action may be related to reducing the levels of extracellular matrix and adhesion molecules.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Northwest cold dryness syndrome; Five transport and six gas; Extracellular matrix; Cell adhesion molecule

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以慢性、进展性气流受限为特征的一种常见呼吸系统炎性疾病,严重时可发生呼吸衰竭,具有高患病率、高致死率的特点<sup>[1]</sup>。近年来 COPD 发病率逐年上升,在我国 40 岁以上人群中患病率已达 13.7%,预测将成为全球第三大致死原因,给家庭和社会带来沉重负担<sup>[2]</sup>。COPD 与气候环境的变化关系密切,由于新疆特殊的地域和常年寒冷干燥的气候特点,常诱发 COPD 反复发作,患者多以“局部燥,全身寒”为主要证型表现,治宜温肺润燥,祛痰止咳<sup>[3]</sup>。作为运气理论的核心内容,“五运六气”基于中医学天人相应观念研究先天岁运与疾病流行的相关性,在其理论指导下所制定的运气方剂在诸多疾病的防治中得到了广泛认可<sup>[4]</sup>。目前研究认为,气道重塑是造成 COPD 不可逆性气流阻塞的关键原因,在 COPD 发生发展过程中,过度释放的细胞外基质(ECM)成分进入气道,刺激平滑肌细胞增生和迁移,最终导致管径增厚和管腔狭窄<sup>[5]</sup>。本研究根据 2021 年(辛丑年)运气病机及 COPD 西北寒燥证患者证候特征拟定温阳润肺膏方,观察其对患者中医症状、肺功能及生活质量的改善情况,并通过检测血清 ECM 及细胞黏附分子的水平变化观察其潜在的作用机制,以期 COPD 西北寒燥证的临床防治提供新思路,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1—12 月于新疆维吾尔自治区人民医院就诊的 COPD 寒燥证患者 100 例,采用计算机随机数字分组法将其分为对照组和观察组各 50 例。其中对照组男 28 例,女 22 例,年龄 43~75 (62.71 ± 6.32) 岁,病程 2~15 (12.45 ± 4.63) 年;观察组男 27 例,女 23 例,年龄 47~76 (60.60 ± 5.49) 岁,病程 2~18 (13.16 ± 5.39) 年。2 组病例性别、年龄和病程等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(KY20201223284)患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例纳入、排除标准 纳入标准:(1)符合 COPD 稳定期相关诊断标准<sup>[6]</sup>:慢性咳嗽、咯痰、活动后气短等症状于 2 周及以上反复发作,存在不完全可逆性气流受限( $FEV_1 / FVC < 70%$ );(2)符合中医 COPD 寒燥证的诊断标准<sup>[7]</sup>:咳嗽喘息、痰少而粘、咽喉干燥、恶寒、肢冷或背冷、伴有汗出、鼻塞、口眼干燥、肢体酸痛、渴喜热饮等。排除标准:(1)患有肺结核、肺脓肿、肺癌等呼吸系统其他疾病者;(2)伴有严重心脏病、肝肾及免疫系统疾病者;(3)患有传染性疾病者;(4)过敏体质或对试验用药物过敏者。

1.3 治疗方法 2 组患者按《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[6]</sup>中相关治则给予抗感染、雾化吸入、解痉平喘、止咳、消炎等基础治疗的同时,对照组给予沙美特罗 50 μg/丙酸氟替卡松 250 μg(生产厂家:法国 Glaxo Wellcome Production,批号:20200627)吸入治疗,每次 1 吸,每日 2 次,持续给药 8 周;观察组给予温阳润肺膏方口服,组方:五味子 15 g,茯神 10 g,木瓜 20 g,陈皮 10 g,泽泻 20 g,熟地黄 20 g,杜仲 10 g,牛膝 10 g,黑顺片 4 g,砂仁 6 g,荆芥 10 g,紫苑 20 g,百部 30 g,款冬花 20 g,生姜 10 g,炙甘草 10 g。药物经浸泡、煎煮、浓缩后收膏冷却,采用膏方机真空包装为 10 ml/袋,每日 20 ml,早晚各 10 ml,持续给药 8 周。

1.4 观察指标与方法 (1)中医证候积分评定:参照《中药新药临床研究指导原则》标准<sup>[8]</sup>,对 2 组患者治疗前后中医主症、次症进行评分,运用等级症状资料积分法按无、轻、中、重,分别记为 0、1、2、3 分,记录咳嗽、喘息、恶寒、咽喉干痒 4 个主症及鼻塞、汗出、口眼干燥、肢体酸痛 4 个次症变化,各项积分之和即为主症、次症总积分。(2)肺功能指标检测:采用 Jaeger 肺功

能仪测定用力肺活量 (FVC) ,第 1 秒用力肺活量 (FEV<sub>1</sub>) 和第 1 秒用力肺活量占预计值百分比 (FEV<sub>1</sub>%) 连续检测 3 次,选取最佳值。(3) 呼吸困难积分评定: 采用呼吸困难指数 (mMRC) 评分评定患者呼吸困难程度,根据严重程度分为 0~4 级,0 级提示无明显呼吸困难,4 级提示呼吸困难明显。(4) 生活满意度积分评定: 按照 COPD 患者自我评估测试 (CAT) 评定患者生活满意度,共包括 8 个项目,每项得分范围为 0~5 分,总分范围 0~40 分,得分越高表示患者症状越明显。(5) 血清相关细胞外基质指标检测: 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测患者血清中透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、IV 型胶原 (cIV) 及细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、E-选择素 (E-selectin) 水平的变化,于治疗前后采患者空腹静脉血,离心取上清,按试剂盒操作说明检测其表达水平。

1.5 疗效评价标准 参照中医证候评分结果对 2 组临床疗效进行评价,评定标准参照《中药新药治疗慢性支气管炎的临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>,患者临床症状及肺功能明显改善,中医证候积分降低≥70% 为显效;临床症状较前有所改善,肺部湿啰音减少,中医证候积分降低≥30%~<70% 为有效;临床症状未减轻或较前加重,肺功能未见改善,中医证候积分降低<30% 为无效。总有效率=(有效+显效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 所有数据使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料的比较采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗 8 周后,观察组临床总有效率为 88.0% (44/50),明显高于对照组的 72.0% (36/50),差异有统计学意义 (*P*<0.05),见表 1。

表 1 2 组 COPD 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of COPD patients

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	50	16(32.0)	20(40.0)	14(28.0)	72.0
观察组	50	20(40.0)	24(48.0)	6(12.0)	88.0
<i>U</i> / $\chi^2$ 值			<i>U</i> =2.192		$\chi^2$ =8.016
<i>P</i> 值			0.029		0.018

2.2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 2 组患者治疗前中医主症和次症积分比较差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗 8 周后,2 组中医主症、次症积分较治疗前均有明显改善 (*P*<0.01);且观察组主症、次症积分均明显低于对照组 (*P*<0.01),见表 2、3。

表 2 2 组 COPD 患者治疗前后中医主症积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab. 2 Comparison of traditional chinese medicine main symptom scores between two groups of COPD patients before and after treatment

组别	时间	咳嗽	喘息	恶寒	咽喉干痒	总积分
对照组 ( <i>n</i> =50)	治疗前	2.63±0.37	2.47±0.29	2.70±0.51	2.65±0.39	10.45±1.27
	治疗后	1.69±0.24	1.67±0.35	1.65±0.42	1.57±0.45	6.58±1.16
观察组 ( <i>n</i> =50)	治疗前	2.65±0.52	2.50±0.29	2.78±0.35	2.69±0.43	10.62±2.01
	治疗后	1.16±0.21	1.17±0.33	1.11±0.22	1.10±0.25	4.54±0.87
<i>t/P</i> 对照组内值		15.071/<0.001	12.445/<0.001	11.238/<0.001	12.825/<0.001	15.910/<0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		18.787/<0.001	21.407/<0.001	28.565/<0.001	22.604/<0.001	19.629/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		11.752/<0.001	7.350/<0.001	8.053/<0.001	6.456/<0.001	9.948/<0.001

表 3 2 组 COPD 患者治疗前后中医次症积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab. 3 Comparison of traditional Chinese medicine secondary symptom scores between two groups of COPD patients before and after treatment

组别	时间	鼻塞	汗出	口眼干燥	肢体酸痛	总积分
对照组 ( <i>n</i> =50)	治疗前	2.54±0.52	2.68±0.36	2.73±0.42	2.68±0.39	10.63±2.32
	治疗后	1.30±0.26	1.39±0.28	1.49±0.40	1.40±0.21	5.58±1.45
观察组 ( <i>n</i> =50)	治疗前	2.47±0.45	2.62±0.52	2.66±0.40	2.67±0.29	10.42±1.81
	治疗后	0.95±0.12	1.03±0.17	1.02±0.09	0.98±0.07	3.98±0.73
<i>t/P</i> 对照组内值		15.082/<0.001	20.001/<0.001	15.118/<0.001	20.434/<0.001	13.052/<0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		23.078/<0.001	20.551/<0.001	28.284/<0.001	40.057/<0.001	23.333/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		8.643/<0.001	7.771/<0.001	8.106/<0.001	13.416/<0.001	6.969/<0.001

2.3 2 组患者治疗前后肺功能指标比较 2 组患者治疗前 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>% 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ; 治疗 8 周后 2 组 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>% 较治疗前均有明显改善 ( $P < 0.01$ ) ,且观察组 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>% 均明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ) ,见表 4。

表 4 2 组 COPD 患者治疗前后肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of lung function indicators between two groups of COPD patients before and after treatment

组 别	时 间	FVC(L)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> (%)
对照组 (n=50)	治疗前	1.79 ± 0.38	1.27 ± 0.34	55.23 ± 7.94
	治疗后	2.11 ± 0.37	1.54 ± 0.26	65.06 ± 6.89
观察组 (n=50)	治疗前	1.76 ± 0.42	1.24 ± 0.31	52.82 ± 7.25
	治疗后	2.53 ± 0.60	1.87 ± 0.29	72.19 ± 8.61
t/P 对照组内值		1.238 / 0.219	4.461 / <0.001	6.612 / <0.001
t/P 观察组内值		7.434 / <0.001	10.494 / <0.001	12.169 / <0.001
t/P 治疗后组间值		4.213 / <0.001	5.991 / <0.001	4.572 / <0.001

2.4 2 组患者治疗前后 mMRC 分级、CAT 评分比较 2 组患者治疗前 mMRC 分级和 CAT 评分结果比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ; 治疗 8 周后 2 组 mMRC 分级、CAT 评分较治疗前均有明显改善 ( $P < 0.01$ ) ,且观察组 mMRC 分级、CAT 评分均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ) ,见表 5。

表 5 2 组 COPD 患者治疗前后 mMRC、CAT 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of mMRC and CAT scores between two groups of COPD patients before and after treatment

组 别	时 间	mMRC 评分(级)	CAT 评分(分)
对照组 (n=50)	治疗前	2.07 ± 0.42	28.67 ± 4.83
	治疗后	1.23 ± 0.25	19.63 ± 4.12
观察组 (n=50)	治疗前	2.10 ± 0.58	26.30 ± 5.15
	治疗后	1.04 ± 0.32	14.68 ± 4.25
t/P 对照组内值		12.152 / <0.001	10.069 / <0.001
t/P 观察组内值		11.315 / <0.001	12.305 / <0.001
t/P 治疗后组间值		3.309 / 0.001	5.913 / <0.001

2.5 2 组患者治疗前后血清细胞外基质水平比较 2 组患者治疗前血清 HA、LN、cIV 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ; 治疗 8 周后 2 组血清 HA、LN、cIV 水平较治疗前均有明显改善 ( $P < 0.05$ ) ,且观察组血清 HA、LN、cIV 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ) ,见表 6。

2.6 2 组患者治疗前后血清细胞黏附分子水平比较 2 组患者治疗前血清 ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ; 治疗 8 周后, 2 组血清 ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 水平较治疗前均有明显改善 ( $P < 0.01$ ) ,且观察组血清 ICAM-1、

VCAM-1、E-selectin 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ) ,见表 7。

表 6 2 组 COPD 患者治疗前后血清细胞外基质水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)

Tab. 6 Comparison of serum extracellular matrix levels between two groups of COPD patients before and after treatment

组 别	时 间	HA	LN	cIV
对照组 (n=50)	治疗前	3.71 ± 0.54	23.31 ± 4.67	1.73 ± 0.52
	治疗后	2.52 ± 0.78	20.15 ± 3.09	1.16 ± 0.20
观察组 (n=50)	治疗前	3.63 ± 0.69	23.56 ± 5.18	1.56 ± 0.39
	治疗后	1.23 ± 0.47	18.10 ± 3.25	0.89 ± 0.24
t/P 对照组内值		8.870 / <0.001	3.990 / <0.001	7.234 / <0.001
t/P 观察组内值		20.327 / <0.001	6.314 / <0.001	10.346 / <0.001
t/P 治疗后组间值		10.017 / <0.001	3.232 / 0.002	6.111 / <0.001

表 7 2 组 COPD 患者治疗前后血清细胞黏附分子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 7 Comparison of serum cell adhesion molecule levels between two groups of COPD patients before and after treatment

组 别	时 间	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/L)	E-selectin (μg/L)
对照组 (n=50)	治疗前	204.37 ± 45.08	362.50 ± 48.62	69.12 ± 14.87
	治疗后	168.02 ± 39.59	252.14 ± 57.06	60.11 ± 10.04
观察组 (n=50)	治疗前	207.56 ± 38.22	357.42 ± 59.80	69.54 ± 12.41
	治疗后	124.32 ± 34.17	197.27 ± 46.29	55.81 ± 9.90
t/P 对照组内值		4.284 / <0.001	10.410 / <0.001	3.551 / 0.001
t/P 观察组内值		11.481 / <0.001	14.975 / <0.001	6.116 / <0.001
t/P 治疗后组间值		5.909 / <0.001	5.281 / <0.001	2.156 / 0.034

### 3 讨 论

中医学历来重视自然气候与生命活动的关系,认为地域气候的不同常导致不同疾病的多发,呼吸系统疾病的发生受环境和气候的影响较大,以新疆为代表的西北地区因其干燥寒冷的气候特征,造成当地人群阳气不足及阴伤燥盛的机体状态,成为 COPD 高发地<sup>[9]</sup>。现代研究认为<sup>[10]</sup>寒燥可作为一种应激源对呼吸道防御能力产生影响,使气道弹性下降,反应性增高,最终造成上皮和内皮细胞的过度增生,发展为不可逆的气流阻塞。

COPD 可归属于中医学“肺胀”范畴,西北寒燥证主要以咳嗽喘息、喉间干痒、痰少而粘、口渴喜饮、伴见肢冷、恶寒的“外寒内燥”表现为主,治疗可从温肺润燥入手<sup>[11]</sup>。本研究的温阳润肺膏方由止嗽散、五味子汤、备化汤三方加减化裁而来,其中止嗽散具有散寒解表、止咳化痰之功,临床常用于 COPD 风寒袭肺证的治疗,可使患者症状得到明显改善<sup>[12]</sup>。动物实验亦证

实,止咳散可有效改善 COPD 西北寒燥证大鼠生物表征,延缓大鼠肺功能下降速率<sup>[13]</sup>。方中紫菀温化痰,润肺止咳,下气止咳为君药;百部长于润肺,白前长于下痰,二药相伍为臣药;桔梗宣肺散寒,荆芥祛风利咽,陈皮导滞消痰,三者共为佐药;甘草补三焦元气,调和诸药为使药,诸药配合,共奏宣肺散寒,温肺消痰,降逆止咳之功效。考虑 COPD 患者本虚标实,以虚为主的病变特征,而桔梗、白前肺虚体弱者不适宜应用,故本方弃桔梗、白前不用,加用款冬花辛温润肺,符合寒燥证病机。2021 年(农历辛丑年)司天以湿,在泉以寒,为水运不及之年,全年偏于湿寒,上半年湿气较盛,下半年寒气较盛。五味子汤、备化汤均出自陈无择《三因极一病证方论》,分别为六辛年和丑未年的五运和六气拟方用,二方合用,能起到温肾健脾,散寒除湿的作用。方中五味子敛肺止咳,滋肾固精;茯神实卫气于外,益气于中;熟地黄、杜仲补肾益气,温肾助阳;附子通行上下,除寒逐湿;牛膝、木瓜祛湿活络;泽泻、砂仁渗湿利水,行气和中;生姜辛甘温土,兼以制熟地、杜仲之滋腻,符合辛丑年寒湿运气病机,与止咳散合用,共奏温阳润肺之效。

COPD 中医疗程较长,而中药饮片煎煮耗时,且味苦难服,限制了其临床应用。与传统饮片汤剂相比,中药膏方具有免煎煮、口感佳的特色优势,针对 COPD 稳定期患者,膏方可通过对肺肾的调补功用提高患者免疫功能,较汤剂具有更好的远期疗效<sup>[14]</sup>。本研究根据 2021 辛丑年运气病机制定温阳润肺膏方,研究结果显示,温阳润肺膏方连续治疗 8 周后,对患者中医症状、肺功能及呼吸困难的改善程度明显优于常规西医治疗,同时显著提升了患者的生活质量,提示其在 COPD 西北寒燥证的治疗中具有更大优势。ECM 的过度沉积是造成 COPD 气道重塑和气流受限的最直接原因,HA、LN 和 cⅣ均为 ECM 的组成成分,其水平的升高提示上皮细胞损伤和新细胞的生长增生,导致气道上皮组织纤维化,可作为气道重塑严重程度的量化指标<sup>[15]</sup>。黏附分子是介导 ECM 与细胞间相互黏附的一类糖蛋白,参与机体正常防御和炎性损伤过程<sup>[16]</sup>,在 COPD 进程中,ICAM-1、VCAM-1 及 E-selectin 可增强白细胞与内皮细胞间黏附作用,并参与调节炎性细胞因子的活化和迁移,加重肺损伤<sup>[17-19]</sup>。本研究中 2 组患者经治疗后血清中 HA、LN、cⅣ及 ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 的水平均得到有效降低,与对照组比较,温阳润肺膏方治疗后上述指标水平降低更为明显,提示其可有效阻止白细胞与内皮细胞的黏附,抑制 COPD 气道重塑。

综上所述,应用温阳润肺膏方治疗可有效缓解 COPD 西北寒燥证患者临床症状,改善肺损伤及呼吸功能,并提升患者生活质量,其作用机制可能与降低 ECM 和黏附分子表达,延缓气道重塑进程相关。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李英:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;谢玉秀:实施研究过程,数据收集;李玲:实施研究过程,进行统计学分析;赵洪霄:提出研究方向,实施研究过程,论文审核

参考文献

- [1] Andreeva E, Pokhasnikova M, Lebedev A, et al. Inflammatory parameters and pulmonary biomarkers in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. J Thorac Dis 2021, 13(8): 4812-4829. DOI: 10. 21037/jtd-20-4580.
- [2] 郎曼,李培君,王婷,等.运动对慢性阻塞性肺疾病患者通气功能障碍的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(1):205-211. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2023. 01. 050.
- [3] 朱琳琳,方曼倩,朱佳,等.新疆部分地区慢性阻塞性肺疾病患病率与体质指数的相关性研究[J].临床医学,2014,34(8):1-4. DOI: CNKI: SUN: EBED. 0. 2014-08-001.
- [4] 王慧敏,朱晓林,李燕辉,等.基于运气理论对于眼患者先天运气禀赋的研究[J].中国中医眼科杂志,2022,32(5):354-357,371. DOI: 10. 13444/j. cnki. zgzykz. 2022. 05. 004.
- [5] Stanford D, Kim H, Bodduluri S, et al. Airway remodeling in ferrets with cigarette smoke induced COPD using CT imaging [J]. AJP Lung Cellular and Molecular Physiology 2020, 319(1): 11-20. DOI: 10. 1152/ajplung. 00328. 2019.
- [6] 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.《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(6):134. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112147-20210109-00031.
- [7] 李凤森,高振.慢性阻塞性肺疾病西北寒燥证诊断标准(2011版)(新疆中西医结合学会呼吸专业委员会颁布)[J].新疆医科大学学报,2012,35(10):1317,1322. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5551. 2012. 10. 005.
- [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,2002:64.
- [9] 王益德,田宗祥,李争,等.基于倾向性评分匹配的结核相关阻塞性肺病患者肺功能及影像学特征分析[J].中国全科医学,2022,25(14):1718-1723. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 02. 012.
- [10] 郭栋伟,张鹏飞,任明君,等.银杏叶提取物防治慢性阻塞性肺疾病的机制研究:基于PI3K/Akt/mTOR信号通路调控肺泡巨噬细胞自噬[J].中国全科医学,2023,26(3):293-303. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0558.
- [11] 李晓俊,李亚,卞晴晴,等.中西医结合治疗对慢性阻塞性肺疾病痰热证急性加重-稳定期大鼠免疫因子的影响研究[J].中国全科医学,2022,25(2):197-205. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 01. 044.

(下转 950 页)

- ers12071736.
- [7] 季涛 燕晓霞 韩兵社 等. KDM4A 的结构、功能及其在肿瘤中作用的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(6): 742-751. DOI: 10.13376/j. cbls/2021079.
- Ji T, Yan XX, Han BS, et al. Research progress on the structure, function and role of KDM4A in tumors [J]. Life Sciences, 2021, 33(6): 742-751. DOI: 10.13376/j. cbls/2021079.
- [8] Zhang B, Zhang M, Yang Y, et al. Targeting KDM4A-AS1 represses AR/AR-Vs deubiquitination and enhances enzalutamide response in CRPC [J]. Oncogene, 2022, 41(3): 387-399. DOI: 10.1038/s41388-021-02103-x.
- [9] 包永兴 惠周光. 术后放疗在接受新辅助化疗联合手术切除的非小细胞肺癌的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(1): 90-96. DOI: 10.3760/cma.j. cn113030-20200601-00288.
- Bao YX, Hui ZG. Progress in the application of postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with surgical resection [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2022, 31(1): 90-96. DOI: 10.3760/cma.j. cn113030-20200601-00288.
- [10] 胡昂 刘宇文 赖仲宏 等. 组蛋白修饰影响肿瘤血管生成的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(1): 16-23. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5779. 2022. 01. 004.
- [11] Wu J, Chai H, Xu X, et al. Histone methyltransferase SETD1A interacts with HIF1alpha to enhance glycolysis and promote cancer progression in gastric cancer [J]. Mol Oncol, 2020, 14(6): 1397-1409. DOI: 10.1002/1878-0261.12689.
- [12] Wang R, Liu J, Li K, et al. An SETD1A/Wnt/beta-catenin feedback loop promotes NSCLC development [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 318-326. DOI: 10.1186/s13046-021-02119-x.
- [13] Guo F, Guo R, Zhang L. Downregulation of lncRNA FOXD2-AS1 confers radiosensitivity to gastric cancer cells via miR-1913/SETD1A axis [J]. Cytogenet Genome Res, 2022, 162(1-2): 10-27. DOI: 10.1159/000522653.
- [14] Wu J, Chai H, Shan H, et al. Histone methyltransferase SETD1A induces epithelial-mesenchymal transition to promote invasion and metastasis through epigenetic reprogramming of snail in gastric cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(5): 6578-6588. DOI: 10.3389/fcell.2021.657888.
- [15] Wu J, Chai H, Li F, et al. SETD1A augments sorafenib primary resistance via activating YAP in hepatocellular carcinoma [J]. Life Sci, 2020, 260(9): 1184-1196. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118406.
- [16] Young NL, Dere R. Mechanistic insights into KDM4A driven genomic instability [J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(1): 93-105. DOI: 10.1042/BST20191219.
- [17] Chen M, Jiang Y, Sun Y. KDM4A-mediated histone demethylation of SLC7A11 inhibits cell ferroptosis in osteosarcoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 550(5): 77-83. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.137.
- [18] Sun S, Yang F, Zhu Y, et al. KDM4A promotes the growth of non-small cell lung cancer by mediating the expression of Myc via DLX5 through the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 262(7): 1185-1198. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118508.
- [19] Xiong J, Nie M, Fu C, et al. Hypoxia enhances HIF1alpha transcription activity by upregulating KDM4A and mediating H3K9me3, thus inducing ferroptosis resistance in cervical cancer cells [J]. Stem Cells Int, 2022, 20(2): 1608-1616. DOI: 10.1155/2022/1608806.
- [20] Marvalim C, Wong JX, Sutiman N, et al. Influence of the KDM4A rs586339 polymorphism on overall survival in Asian non-small-cell lung cancer patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27(3): 120-123.
- [21] Ren K, Mou YN, Tong SM, et al. DIM5/KMT1 controls fungal insect pathogenicity and genome stability by methylation of histone H3K4, H3K9 and H3K36 [J]. Virulence, 2021, 12(1): 1306-1322. DOI: 10.1080/21505594.2021.1923232.

(收稿日期: 2023-05-26)

(上接 944 页)

- [12] 袁果 李洁雅 周瑜 等. 三拗汤合止嗽散加减治疗急性支气管炎(风寒袭肺证) 58 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(10): 77-80. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7860. 2021. 10. 026.
- [13] 胡佳 沈波. 止嗽散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症反应及外周血 Th1/Th2 平衡的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 238-241, 267. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7202. 2021. 02. 009.
- [14] 肖惠珍 潘冠荣 卢永烨 等. 健脾固肾膏对慢性阻塞性肺疾病稳定期炎症因子和 BODE 指数的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(8): 33-35. DOI: CNKI: SUN: ZYLY. 0. 2020-08-011.
- [15] 黄金华 邓国升 张婷婷 等. 慢性阻塞性肺疾病患者气道内分泌性白细胞蛋白酶抑制物表达水平及与肺功能的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1953-1957. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725. 2021. 15. 009.
- [16] Li J, Wang Q, Zhang Q, et al. Higher blood vascular cell adhesion molecule-1 is related to the increased risk of cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease [J]. International Journal of COPD, 2020, 28(15): 2289-2295. DOI: 10.2147/COPD.S264889.
- [17] Shukla SD, Shastri MD, Vanka SK, et al. Correction to: Targeting intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) to reduce rhinovirus-induced acute exacerbations in chronic respiratory diseases [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(4): 1477. DOI: 10.1007/s10787-022-01018-7.
- [18] 宁利佳 袁雪. 血清血管细胞黏附分子 1、Th1/Th2 细胞因子急性生理学及慢性健康状况评分与小儿支气管肺炎病情和预后相关性分析 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(1): 79-82. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-7377. 2023. 01. 018.
- [19] Kayalar O, Öztay F, Yıldırım M, et al. Dysregulation of E-cadherin in pulmonary cell damage related with COPD contributes to emphysema [J]. Toxicology and Industrial Health, 2022, 38(6): 330-341. DOI: 10.1177/07482337221095638.

(收稿日期: 2023-04-28)