

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.019

益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对高危性 COPD 患者动脉僵硬、血液黏度及预后的影响研究

金晶, 秦慧娟

(新疆医科大学第一附属医院中医内科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对高危性慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者动脉僵硬、血液黏度及预后的影响。**方法** 随机数字表法将 240 例存在心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者分成他汀组(A组)、益气活血化痰组(B组)、联合组(C组)和对照组(D组), 每组 60 例。4 组均予以常规治疗方案, A 组联合小剂量阿托伐他汀, B 组联合益气活血化痰方, C 组在 A 组基础上联合益气活血化痰方, 均持续治疗 6 个月。观察 4 组治疗前后中医证候积分、动脉僵硬指标及血液流变学指标变化差异, 记录其不良反应发生情况及预后情况。**结果** 治疗 6 个月后, 4 组患者中医证候积分及颈动脉-股动脉脉搏波传导速度(PWV)水平均较治疗前明显降低, 且 C 组、A 组、B 组、D 组逐渐升高($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 除 D 组患者全血黏度、红细胞压积未见明显改变($P > 0.05$), 其余 3 组患者均较治疗前明显降低, C 组明显低于 A 组和 B 组($P < 0.05$), A 组和 B 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), C 组、A 组、B 组、D 组患者 BODE 指数逐渐升高($P < 0.05$)。**结论** 益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对调节有心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者血液流变学状态、促进患者预后恢复等具有积极作用。

[关键词] 益气活血化痰方; 阿托伐他汀; 心血管病变; 肺疾病, 慢性阻塞性; 动脉僵硬; 血液黏度

[中图法分类号] R543.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-3943-04

Effect of Yiqi Huoxue Huatan Formula combined with low-dose atorvastatin on arterial stiffness, blood viscosity and prognosis in patients with high-risk COPD

Jin Jing, Qin Huijuan

(Department of Internal Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Yiqi Huoxue Huatan Formula combined with low-dose atorvastatin on arterial stiffness, blood viscosity and prognosis in the patients with high-risk chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 240 patients with high-risk COPD and risk factors of cardiovascular disease were divided into the statin group(A), Yiqi Huoxue Huatan group(B), combined group(C) and control group(D), 60 cases in each group. All groups were treated with routine therapy. On this basis, the group A was combined with low-dose atorvastatin, the group B was combined with Yiqi Huoxue Huatan Formula. On the basis of the group A, the group C was combined with Yiqi Huoxue Huatan Formula. All groups were treated for 6 months. The changes of TCM syndrome scores, arterial stiffness index and blood rheological indexes in 4 groups were observed and compared between before and after treatment. The situation of adverse reactions occurrence and prognosis were recorded. **Results** After 6 months of treatment, the TCM syndrome scores and carotid artery-femoral artery pulse wave velocity (PWV) in 4 groups were significantly decreased compared with those before treatment, which in the group C, A, B and D was gradually increased ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, there was no significant change of whole blood viscosity and hematocrit in the group D ($P > 0.05$), which in the other 3 groups were significantly decreased compared with those before treatment, moreover the group C was significantly lower than the group A and B ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference between the group A and B ($P > 0.05$). The incidence rate of adverse reactions had no statistically significant difference among the four groups ($P > 0.05$). The BODE index showed gradual increase in the group C, A, B and D ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Huoxue Huatan Formula combined with low-dose atorvastatin has a positive effect in regulating the blood rheological state and promoting the prognostic recovery in the patients with high-risk COPD and risk factors of cardiovascular disease.

[Key words] Yiqi Huoxue Huatan Decoction; atorvastatin; cardiovascular disease; pulmonary disease, chronic obstructive; arterial stiffness; blood viscosity

临床研究证实, 心血管疾病同慢性阻塞性肺疾病(COPD)间存在吸烟、高龄、遗传、职业暴露等共同危险因素, 使得 COPD 患者合并心血管疾病或存在心血管疾病高危因素的风

险较大^[1], 临床可将调节血液流变学状态作为另一治疗重点予以关注。阿托伐他汀是一种具有调脂、抗炎、免疫调节等功效的他汀类药物, 在心血管疾病的临床预防工作中具有一定应用

表 1 4 组基线资料比较

组别	n	性别 (男/女, n/n)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病情严重程度分级(n)		
					轻度	中度	重度
A 组	60	32/28	6.62±2.32	58.84±3.58	18	23	19
B 组	60	31/29	6.59±2.29	58.79±3.61	19	23	18
C 组	60	33/27	6.58±2.31	58.83±3.59	19	22	19
D 组	60	32/28	6.61±2.32	57.82±3.63	20	23	17

续表 1 4 组基线资料比较

组别	n	中医证候积分($\bar{x} \pm s$, 分)	PWV($\bar{x} \pm s$, m/s)	全血黏度($\bar{x} \pm s$, mPas)	红细胞压积($\bar{x} \pm s$, %)
A 组	60	11.62±1.54	12.53±1.94	1.73±0.52	46.45±2.74
B 组	60	11.57±1.60	12.49±1.91	1.72±0.52	46.44±2.73
C 组	60	11.54±1.64	12.56±1.89	1.69±0.50	46.43±2.74
D 组	60	11.59±1.59	12.53±1.89	1.70±0.51	46.44±2.73

价值^[2]。随着研究的深入,部分学者将 COPD 的治疗从单纯的西医治疗逐渐向中西医结合方向转变,试图同时发挥西药起效快、中药标本兼治的优势,以获得更理想的疗效。益气活血化痰方为本院经典方,有化痰、消痰、活血、益气的功效。本研究探讨益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀对高危性 COPD 患者临床疗效及预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 4 月至 2015 年 10 月于本院就诊的 240 例存在心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者为研究对象,采用随机数字表法分成他汀组(A 组)、益气活血化痰组(B 组)、联合组(C 组)和对照组(D 组),每组 60 例。纳入标准:(1)符合 COPD 中、西医诊断标准^[3-4][伴有主要症状(慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难),有危险因素接触史,存在不完全可逆的气流受限(吸入支气管舒张药后第 1 秒用力呼吸容积/用力肺活量小于 70%)]者;(2)中医证候属气虚血瘀痰阻证^[4](气虚:气短、气喘,乏力腰酸腿软,脉细沉;血瘀:脉络瘀阻,舌质暗紫或有瘀斑,涩脉;痰阻:咳嗽咯痰,苔滑腻,脉滑)的患者;(3)处于稳定期(咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微)的 COPD 患者;(4)符合相关治疗适应证的患者^[3];(5)COPD 病情严重程度分级^[3]为 I~III 级(轻度~重度)的患者。排除标准:(1)合并严重器质性病变、自身免疫性疾病、脏器功能不全、其他慢性肺系疾病、精神疾病、意识障碍、造血系统障碍或恶性肿瘤的患者;(2)年龄不足 40 岁或超过 80 岁的患者;(3)孕期或哺乳期妇女;(4)COPD 严重程度分级为 IV 级(极重度)的患者;(5)入组前 15 d 内使用他汀类药物者;(6)过敏体质或多种药物过敏者。脱落标准:(1)临床资料不全或中途转院、更改治疗方案、随访期失联的患者;(2)治疗依从性不足的患者;(3)观察期间急性发作的患者。4 组患者性别、年龄、病程、病情严重程度分级、中医证候积分、动脉僵硬度指标[颈动脉-股动脉脉搏波传导速度(PWV)]、血液流变学指标(全血黏度、红细胞压积)等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署同意书。

1.2 方法 4 组患者均予以支气管舒张剂、吸入激素、氧疗、通气支持等常规对症治疗措施。A 组在上述基础上联合小剂量阿托伐他汀治疗;阿托伐他汀钙片(立普妥,生产企业: Pfizer Ireland Pharmaceuticals,规格:10 mg,批准文号:国药准字 J20120050),每次口服 20 mg,每天 1 次。B 组予以常规治疗联合益气活血化痰方治疗;益气活血化痰方配伍,黄芪 30 g,丹参 20 g,川芎、当归、法半夏、石菖蒲、胆南星、牛膝各 15 g,红花、地龙各 10 g,水蛭 6 g;汤剂所需的中药材由本院统一采购,后交由药剂科使用中药机煎煮,微电脑包装机分袋密封,每袋 200 mL,患者每天早晚各服 1 袋,服用前隔水加热至微温即可。C 组在常规治疗基础上应用小剂量阿托伐他汀(每次口服 20 mg,每天 1 次)联合益气活血化痰方(每袋 200 mL),每天早晚各服 1 袋。4 组均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标 观察 4 组患者治疗前后中医证候积分(气短、气喘,乏力、腰酸腿软、咳嗽咯痰等)均采用 0~3 级的 4 级评分法评估^[4]、PWV(经 3F VitalSpec 型动脉硬化检测仪检测)、全血黏度、红细胞压积(均经普利生 LBY-N6Compact 型全自动血液流变仪检测)变化差异,记录其不良反应发生情况及预后情况(BODE 指数^[5])。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,计数资料采用率表示,行 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两检验采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 4 组患者治疗 6 个月随访情况见表 2。

2.2 4 组患者治疗前后中医证候积分和 PWV 水平比较 治疗 6 个月后,4 组患者中医证候积分和 PWV 水平均较治疗前明显降低,且 C 组、A 组、B 组、D 组逐渐升高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 4 组患者治疗前后全血黏度、红细胞压积比较 治疗 6 个月后,除 D 组患者全血黏度、红细胞压积检测结果未见明显改变($P > 0.05$),其余 3 组患者各指标均较治疗前明显降低,

且 C 组明显低于 A 组和 B 组 ($P < 0.05$), A 组和 B 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 4 组患者治疗 6 个月随访情况 (n)

组别	观察期间 COPD 急性发作而更改治疗方案	脱落病例		剩余例数
		失访	依从性不佳	
A 组	2	2	1	55
B 组	1	2	3	54
C 组	1	0	3	56
D 组	4	1	0	55

表 3 4 组患者治疗前后中医证候积分和 PWV 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	中医证候积分(分)	PWV(m/s)
治疗前	A 组	60	11.62 ± 1.54	12.53 ± 1.94
	B 组	60	11.57 ± 1.60	12.49 ± 1.91
	C 组	60	11.54 ± 1.64	12.56 ± 1.89
	D 组	60	11.59 ± 1.59	12.53 ± 1.89
治疗 6 个月	A 组	55	7.52 ± 0.84	8.64 ± 0.89
	B 组	54	8.64 ± 1.12	9.35 ± 0.92
	C 组	56	5.75 ± 0.55	7.72 ± 0.55
	D 组	55	9.83 ± 1.27	10.66 ± 1.13

表 4 4 组患者治疗前后全血黏度、红细胞压积比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	全血黏度(mPas)	红细胞压积(%)
治疗前	A 组	60	1.73 ± 0.52	46.45 ± 2.74
	B 组	60	1.72 ± 0.52	46.44 ± 2.73
	C 组	60	1.69 ± 0.50	46.43 ± 2.74
	D 组	60	1.70 ± 0.51	46.44 ± 2.73
治疗 6 个月	A 组	55	1.43 ± 0.22	43.76 ± 2.26
	B 组	54	1.42 ± 0.23	43.85 ± 2.31
	C 组	56	1.21 ± 0.20	41.68 ± 2.54
	D 组	55	1.65 ± 0.34	46.23 ± 2.77

2.4 4 组患者不良反应发生率比较 4 组患者均无严重不良反应发生,轻度不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 4 组患者不良反应发生情况比较

组别	n	便秘(n)	消化不良(n)	腹痛(n)	总发生率(%)
A 组	55	0	1	1	3.64
B 组	54	0	0	1	1.85
C 组	56	2	1	0	5.36
D 组	55	1	1	0	3.64

2.5 4 组患者 BODE 指数评估 4 组 BODE 指数评估结果显示, C 组 (3.55 ± 0.55) 分、A 组 (4.95 ± 0.85) 分、B 组 (5.44 ± 0.93) 分、D 组 (6.22 ± 1.13) 分,逐渐升高 ($P < 0.05$)。

3 讨论

临床研究表明,心血管疾病由于同 COPD 具有共同的危险因素(如吸烟、高龄、遗传、职业暴露等),使得 COPD 患者合并心血管疾病或存在心血管疾病高危因素的风险较大^[6];受长期肺功能障碍的影响,COPD 患者易因血液缺氧使血液流变学状态表现为“黏、浓、聚”特点^[7],合并血管疾病的风险较高。故临床治疗时应将调节血液流变学状态作为另一治疗重点,为存在心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者改善预后状态提供条件。

由于动脉僵硬增加现象常发生于粥样硬化发生及血管壁结构改变前,故目前临床常将动脉硬化程度作为血管病变的早期诊断依据^[8]。相关研究证实,动脉硬化程度同机体 PWV 水平呈正相关性^[9],PWV 水平越高则不良血管事件发生风险越大。阿托伐他汀作为一种 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,具有理想的调脂、抗炎、抗氧化及免疫调节作用^[10],能通过抑制 Rho/Rho 激酶途径活性、阻断 NF- κ B 转录等方式减缓炎症因子释放速度,降低炎症细胞向肺组织的集聚、趋化能力,从而达到治疗目的。而益气活血化瘀方作为本院经典方,有化痰、消痰、活血、益气的功效,在调控机体血液流变学状态等方面具有积极作用。本研究发现,伴有心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者普遍存在 PWV 水平升高情况,而应用中西医结合疗法的 C 组患者各指标恢复效果明显优于其他 3 组患者,证实益气活血化瘀方联合小剂量阿托伐他汀口服方案能进一步发挥该疗法的活血化痰功效,在阿托伐他汀调节血脂以降低血液黏度、促进血液流变学指标恢复的同时巩固治疗效果,发挥其益气活血、化痰通络之功,调节气机、补益肺气,以此促进病情转归,改善预后质量。

祖国医学认为,COPD 属本虚标实证,以气虚为本、以血瘀、痰阻为标,“虚、痰、瘀”贯穿始终^[11],是治疗的关键所在。肺脏的解剖结构同中医的络脉结构相似,反复的小气道损伤可诱导气道结构重塑,促使肺络受损、气道闭郁;经久则血气凝滞、阻滞肺络,使痰浊淤积于肺,难以排出。此时应用单纯的草木之品难以宣达于病灶之处,需辅助虫蚁之类之方力方可使肺气得补、气机调畅,达到理想的益气化痰、消痰平喘之功。

益气活血化瘀方为本院经典方之一,方中的黄芪、当归有益气健脾之功,丹参、红花、牛膝、地龙、水蛭则活血、祛瘀、通经,川芎行气祛风,法半夏、胆南星、石菖蒲豁痰开窍、消痞散结。全方以益肺为主,补气、化痰、消痰为辅,有通调血气、活血消痰、化痰祛邪的作用。现代药理研究也证实,方中的丹参能降低毛细血管通透性,对促进肺泡的炎症吸收、改善血液微循环状态、减缓肺间质纤维化进程等具有积极意义^[12]。地龙、水蛭等药材则对改善心血管系统有益,能通过消退主动脉粥样硬化斑、扩张毛细血管等方式保护性的改善组织缺血、缺氧状态^[13],促进患者病情恢复。笔者建议临床将小剂量阿托伐他汀与益气活血化瘀方联用,以此促进患者病情转归,为其获得较理想的预后提供条件。

本研究虽取得一定成果,但受样本量、随访时间、受试者体质、药物敏感度、耐受力等因素影响,部分结论仍有进一步探究空间,可扩大样本量并尽可能排除相关干扰因素后将其作为后续研究课题展开深入分析,以此获得更严谨、全面的报道结果。

综上所述,将益气活血化痰方联合小剂量阿托伐他汀方案用于存在心血管病变危险因素的高危性 COPD 患者临床治疗中,在调节其血液流变学状态、促进患者预后恢复等方面具有积极作用。

参考文献

- [1] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet, 2012, 379 (9823): 1341-1351.
- [2] 王鹏飞,刘培敏,刘再宇,等.不同剂量阿托伐他汀对心肌梗死患者 PCI 后相关指标及主要不良心血管事件的影响[J].中国药房,2016,27(15):2045-2048.
- [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/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):67-80.
- [4] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床指导原则[M].北京:中国科学技术出版社,2002:361-390.
- [5] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(10):1005-1012.
- [6] 苏慧鹏,胡阳,邓洁,等. COPD 与血管功能障碍的研究进

展[J].海南医学,2013,24(3):430-433.

- [7] 赵虎雷,谢洋,李建生,等.慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的常用评价指标[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(5):550-553.
- [8] 付志方,焦红梅,孙丹,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者动脉硬化与气道阻塞严重度的关系[J].中华老年医学杂志,2014,33(3):238-241.
- [9] 张慧,朱宁,王镇山,等.慢性阻塞性肺疾病与冠状动脉粥样硬化的相关性分析[J].国际呼吸杂志,2014,34(11):815-820.
- [10] 程守斌,欧宗兴.阿托伐他汀用于重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者效果观察[J].山东医药,2015,55(32):55-56.
- [11] 程正良,王胜.慢性阻塞性肺疾病稳定期中医病机“虚,痰,瘀”的理论探讨[J].辽宁中医杂志,2014,41(8):1625-1627.
- [12] 杨志霞,林谦,马利.丹参对心血管疾病药理作用的文献研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(2):93-96,114.
- [13] 王峰,刘琼,王植荣,等.水蛭在心血管疾病方面的应用状况[J].河北医药,2015,37(3):416-417.

(收稿日期:2017-04-16 修回日期:2017-06-04)

(上接第 3942 页)

术后胃肠功能更快地恢复,缩短住院时间,降低住院费用。有研究提示 FTS 的应用会增加消化道中出血的可能性,一旦发生,会导致治疗的难度增加,因此,一定要加强对于各个方面的重视,将手术个性化与一般性原则相结合,从而更好地解决临床问题^[13]。

参考文献

- [1] 胡金晨.加速康复外科理念在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中的临床应用研究[D].济南:山东大学,2012.
- [2] 谢正勇,程黎阳,张玉新,等.快速康复外科对胃癌手术患者临床指标及术后并发症的影响[J].世界华人消化杂志,2012,4:327-331.
- [3] 谢正勇,程黎阳,张玉新,等.快速康复外科在胃癌手术中的应用[J].广东医学,2012,33(9):1254-1256.
- [4] 马永恒,王满才,高天明.快速康复外科应用于食管癌的安全性和可行性的 Meta 分析及系统评价[J].卫生职业教育,2013,3:146-151.
- [5] 王惠惠.我国快速康复外科护理的系统评价[D].济南:山东大学,2014.
- [6] 吴耀禄,曹波,白铁成,等.快速康复外科在胃癌手术中的

应用现状及存在的问题[J].医学综述,2014,20(4):643-645.

- [7] 李巧云.快速康复外科早期离床对促进原发性肝癌切除术后康复的研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [8] 吴翠干.快速康复外科理念在胃癌患者围术期营养支持中的应用[J].齐鲁护理杂志,2013,19(4):6-7.
- [9] 韩伟峰,费伯健,蒋晖,等.快速康复外科理念在胃癌患者中的临床研究[J].岭南现代临床外科,2013,5(5):427-430.
- [10] 洪合.快速康复外科理念对肝切除患者术后康复及术后应激的影响:前瞻性随机对照研究[D].广州:南方医科大学,2015.
- [11] 胡凯,沈世强,郑勇斌.快速康复外科在胃癌手术中的应用[J].腹部外科,2009,22(6):350-352.
- [12] 张振彬.快速康复外科联合腹腔镜应用于远端胃癌根治术的临床研究[D].青岛:青岛大学,2013.
- [13] 徐瑜杰.快速康复外科在胃癌根治术中应用的系统评价[D].南宁:广西医科大学,2015.

(收稿日期:2017-04-20 修回日期:2017-06-08)

《重庆医学》对临床研究论文医学伦理学要求

凡投本刊的涉及人的生物医学研究论文,作者应说明所在用的试验程序是否经过伦理审查委员会(单位性的、地区性的或国家性的)评估,注明批准号。涉及患者(受试者)的应签订知情同意书。

《重庆医学》编辑部