

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.043

◇ 药物与临床 ◇

## 益气化痰祛瘀方对慢性阻塞性肺病急性加重期血清同型半胱氨酸、组织纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物-1 水平的影响

徐升, 张念志, 徐经世

作者单位: 安徽中医药大学第一附属医院呼吸内科, 安徽 合肥 230031

基金项目: 国家中医药管理局“十二五”中医药重点学科建设项目(国中医药办人教发[2012]32号); 国家中医药管理局第二届国医大师传承工作室建设项目(国中医药办人教发[2015]24号)

**摘要:** **目的** 观察益气化痰祛瘀方对慢性阻塞性肺病(COPD)急性加重期病人血清同型半胱氨酸(Hcy)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平的影响。**方法** 将安徽中医药大学第一附属医院呼吸内科2017年6月至2019年9月收治住院的60例COPD急性加重期痰瘀阻肺型病人,按照受试者入选的先后顺序查阅随机对照表分为治疗组、对照组各30例,对照组给予抗感染、化痰、解痉平喘等常规西医治疗,治疗组在此基础上服用中药益气化痰祛瘀方,治疗14 d后观察两组症候积分比较、治疗前后Hcy、t-PA、PAI-1水平。**结果** 治疗后两组舌质积分改善不明显( $P > 0.05$ ),其他症候积分较治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),其中咳嗽、咳痰较对照组比较无明显差异( $P > 0.05$ ),喘息、纳呆、腹胀、口粘苔腻、面色或唇甲青紫方面优于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。两组治疗后Hcy、PAI-1水平较治疗前明显下降[(15.59±2.79)比(13.34±2.18)μmol/L、(61.13±8.30)比(45.03±8.68)pg/mL,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ], t-PA水平较治疗前明显升高(0.69±0.12)ng/mL,  $P < 0.01$ ,且对照组优于治疗组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。**结论** 益气化痰祛瘀方可能通过降低血Hcy水平减轻内皮细胞损伤,改善纤溶失衡状态,从而有效缓解COPD痰瘀阻肺证病人临床症候,延缓疾病进展。

**关键词:** 肺疾病,慢性阻塞性/中药疗法; 痰郁; 益气祛瘀; 半胱氨酸; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制物1

## Effect of Yiqi Huatan Quyue Recipe on Hcy, t-PA and PAI-1 levels in patients with acute exacerbation of COPD

XU Sheng, ZHANG Nianzhi, XU Jingshi

Author Affiliation: Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of Yiqi Huatan Quyue Recipe on the levels of Hcy, t-PA and PAI-1 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** From June 2017 to September 2019, 60 AECOPD patients from the respiratory department of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine were randomly divided into the treatment group and the control group with 30 cases in each group, according to the sequence of subjects selected and the random control table. The control group was treated with routine western medicine such as anti-infection, phlegm-resolving, spasmolysis and asthma-relieving. On this basis, the treatment group took Yiqi Huatan Quyue Recipe. After 14 days of treatment, the scores of symptoms, the levels of Hcy, t-PA and PAI-1 before and after treatment were observed. **Results** After treatment, there was no significant improvement in tongue integral between the two groups ( $P > 0.05$ ). The scores of other symptoms were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in cough and sputum between the two groups ( $P > 0.05$ ). The symptoms of asthma, dullness, abdominal distension, greasy mouth, bluish complexion or purple lip nails of the control group were better than those of the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). After treatment, the levels of Hcy and PAI-1 in the two groups decreased significantly (15.59±2.79) vs. (13.34±2.18) μmol/L, (61.13±8.30) vs. (45.03±8.68) pg/mL,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and t-PA increased significantly (0.69±0.12 ng/mL,  $P < 0.01$ ), and the control group was better than the treatment group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Yiqi Huatan Quyue Prescription may reduce endothelial cell injury and improve fibrinolysis imbalance by reducing blood Hcy level, so as to effectively alleviate clinical symptoms of chronic obstructive pulmonary disease with phlegm and blood stasis obstruction and improve clinical efficacy.

**Key words:** Pulmonary disease, chronic obstructive/zhong yao liao fa; Phlegm depression; Reinforcing qi removing stasis; Cysteine; Tissue plasminogen activator; Plasminogen activator inhibitor 1

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是呼吸系统常见病,反复发作,病情迁延难愈,随着疾病进展,COPD病人血液普遍存在高凝状态,又称血栓前状态。高凝状态的形成与凝血因子增多、激活或异常,抗凝物质减少或异常有关,是肺内血栓形成的前提和基础<sup>[1]</sup>。高凝状态可以归类于中医“痰饮、血瘀”证的范畴,中医认为“痰”和“瘀”是COPD疾病发展过程中重要的病理产物。本研究以COPD高凝状态改变为切入点,探讨益气化痰祛瘀方对COPD痰瘀互结证病人的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将安徽中医药大学第一附属医院呼吸内科2017年6月至2019年9月收治住院的COPD急性加重期痰瘀阻肺证病人60例,按照受试者入选的先后顺序查阅随机对照表分为观察组和对照组各30例,两组病人基线资料包括年龄、性别、病程、病情的严重程度方面均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究遵照《世界医学协会赫尔辛基宣言》,病人或近亲属签署知情同意书。

表1 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期痰瘀阻肺证病人60例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	FEV1%pred (% $\bar{x} \pm s$ )	FEV1/FVC (% $\bar{x} \pm s$ )
对照组	30	25/5	71.5±8.7	21.8±7.4	47.13±9.92	59.26±6.37
治疗组	30	24/6	73.2±8.9	21.1±7.4	45.66±8.47	57.90±6.67
$t(\chi^2)$ 值		(0.111)	0.761	0.366	0.617	0.808
$P$ 值		0.739	0.450	0.716	0.540	0.423

注:FEV1%pred为第1秒用力呼气的容积占预计值的百分比,FEV1/FVC为第一秒用力呼气量/用力肺活量

**1.2 诊断标准** 慢性阻塞性肺病诊断标准参照2017年《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识》<sup>[2]</sup>。中医痰瘀阻肺证的诊断标准参照中华中医药学会肺系专业委员会2011年发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准》<sup>[3]</sup>。

**1.3 病例的选择** 纳入标准:①符合西医COPD急性加重期的诊断标准。②符合中医痰瘀阻肺证的证候诊断标准。③年龄范围50~85岁,性别不限。④知情同意自愿接受治疗者。排除标准:①其他疾病引起的慢性咳喘者,如结核、肿瘤、矽肺、支扩、哮喘等。②合并严重其他系统原发疾病及精神病人。

**1.4 治疗方法** 对照组:给予西医常规综合治疗。根据病人需要予低流量吸氧,抗感染,化痰,平喘,维持水电解质、酸碱平衡,支持等治疗,14 d为1个

疗程。

治疗组:在西医常规治疗基础上加用国医大师徐经世教授的经验方——益气化痰祛瘀方加减。处方:黄芪30 g,淫羊藿20 g,紫石英30 g(先煎),五味子8 g,桃仁10 g,杏仁12 g,浙贝母10 g,地龙12 g,白芥子6 g,皂荚6 g,老鹳草15 g。用法:每日一剂,分两次服。加减:痰湿郁而化热者,可加黄芩10 g、鱼腥草15 g、生石膏30 g;上腹饱胀纳差者,可加木香10 g、砂仁6 g等理气健脾;郁热伤津者,可加知母10 g、芦根10 g生津润燥。

## 1.5 观察指标

**1.5.1 症候积分比较** 分别对两组病人治疗前后分别进行咳嗽、咳痰、喘息、纳呆、腹胀、口粘、苔腻、面色或唇甲青紫、舌紫暗瘀斑等症候情况评分,按4分制:正常0分、轻度1分、中度2分、重度3分。

**1.5.2 生化指标** 循环酶法检测治疗前后血清同型半胱氨酸(Hcy)水平、酶联免疫吸附法检测治疗前后组织纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平。

**1.6 统计学方法** 采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组计量资料比较使用 $t$ 检验、计数资料使用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗后两组舌质积分改善不明显( $P > 0.05$ ),其他症候积分较治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),其中咳嗽、咳痰较对照组比较无明显差异( $P > 0.05$ ),喘息、纳呆、腹胀、口粘苔腻、面色或唇甲青紫方面优于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表2。

两组治疗后Hcy、PAI-1水平较治疗前明显下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),t-PA水平较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ),且对照组优于治疗组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表3。

## 3 讨论

根据COPD临床表现,多归属于“肺胀”范畴,痰浊和瘀血是COPD疾病进展过程中的病理产物。痰浊阻碍气机升降运行,进而影响肺络气血运行,影响津液的输布,致肺络瘀阻,津凝成痰。因此,COPD急性加重期则因痰瘀伏肺、气道壅塞而表现为喘、闷、咳、嗽、唇绀、紫黯舌、浊腻苔、滑涩脉等。现代医学认为COPD病人由于慢性缺氧,继发红细胞增多,血黏度增加,又因反复感染、呼吸酸中毒等原因损伤血管内皮细胞,胶原组织暴露,刺激血小板附着和聚集,从而激活凝血,出现血小板数量增多、功能亢进,凝血因子增多、激活或异常,抗凝物

**表2** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期痰瘀阻肺证病人60例治疗前后症候积分比较/(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	咳嗽			咳痰			喘息		
		治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值
对照组	30	2.46±0.56	1.13±0.61	8.797/0.000	2.56±0.49	1.10±0.59	10.427/0.000	2.76±0.42	1.23±0.49	12.985/0.000
治疗组	30	2.56±0.49	1.20±0.54	10.216/0.000	2.66±0.47	1.16±0.58	11.005/0.000	2.80±0.40	1.53±0.49	10.997/0.000
t 值		0.736	0.471		0.807	0.397		0.378	2.371	
P 值		0.465	0.640		0.423	0.693		0.707	0.021	

  

组别	纳呆			腹胀			口黏		
	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值
对照组	2.60±0.48	1.33±0.59	9.146/0.000	2.36±0.48	1.13±0.56	9.134/0.000	2.06±0.77	1.26±0.81	3.921/0.000
治疗组	2.73±0.44	0.83±0.58	14.295/0.000	2.43±0.49	0.46±0.49	15.571/0.000	2.16±0.63	0.53±0.49	11.186/0.000
t 值	1.094	3.310		0.559	4.932		0.551	4.224	
P 值	0.279	0.001		0.578	0.000		0.584	0.000	

  

组别	苔腻			面色或唇甲青紫			舌紫暗瘀斑		
	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值
对照组	2.16±0.58	1.16±0.73	5.875/0.000	2.63±0.48	1.80±0.60	5.917/0.000	2.70±0.45	2.56±0.49	1.153/0.254
治疗组	2.10±0.65	0.53±0.49	10.564/0.000	2.73±0.44	1.23±0.42	13.505/0.000	2.83±0.37	2.70±0.45	1.222/0.227
t 值	0.377	3.925		0.841	4.263		1.222	1.153	
P 值	0.707	0.000		0.404	0.000		0.227	0.254	

**表3** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期痰瘀阻肺证病人60例治疗前后t-PA、PAI-1、血清Hcy水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	t-PA/(ng/mL)			PAI-1/(pg/mL)			Hcy/( $\mu$ mol/L)		
		治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值	治疗前	治疗后	t/P值
对照组	30	0.51±0.07	0.61±0.13	4.777/0.000	62.67±7.22	57.80±8.26	3.204/0.003	15.49±2.50	14.37±1.62	2.059/0.044
治疗组	30	0.53±0.07	0.69±0.12	6.852/0.000	61.13±8.30	45.03±8.68	8.131/0.000	15.59±2.79	13.34±2.18	3.481/0.001
t 值		0.594	2.259		1.648	6.123		0.146	2.077	
P 值		0.555	0.028		0.105	0.000		0.884	0.042	

注: Hcy 为血清同型半胱氨酸, t-PA 为组织纤溶酶原激活物, PAI-1 为纤溶酶原激活物抑制剂-1

质减少或异常, 纤溶活性过低等一系列凝血——纤溶功能的失调<sup>[4-6]</sup>。

Hcy 是一种含硫氨基酸, 是硫氨酸循环与半胱氨酸代谢的中间代谢产物, 其生理功能是维持身体平衡的含硫氨基酸, 影响内皮细胞及平滑肌细胞功能, 增加血管壁的通透性及促进凝血。有研究发现 COPD 病人与高 Hcy 血症可能存在一定的相关性, 且血 Hcy 水平与病情的严重程度呈正相关, 即气流受限越严重, 血 Hcy 水平越高<sup>[7-9]</sup>。崔紫阳等<sup>[10]</sup>研究认为不同程度肺气肿表型病人血清 Hcy 水平存在不同程度升高, 其升高程度与肺气肿程度和缺氧程度呈正相关。肖顺琼<sup>[11]</sup>研究发现 COPD 病人 Hcy 水平与炎症因子 C 反应蛋白水平成独立正相关, 认为 Hcy 可能通过活化炎症反应参与 COPD 的发展。王监利<sup>[12]</sup>研究认为高浓度的 Hcy 参与了慢性阻塞性肺疾病, 高 Hcy 可能通过刺激成纤维细胞、气道平滑肌细胞的增殖, 导致气道重塑。研究<sup>[13]</sup>证实 COPD 病人体内升高的 Hcy 能影响肺部抗氧化应激的主要活性物质的还原性谷胱甘肽(GSH)的合成, 从而削弱

肺部抗氧化能力, 加剧氧化应激, 导致肺损伤。而且高 Hcy 亦是引起机体凝血功能异常的危险因素之一<sup>[14]</sup>, 高 Hcy 是多种慢性病的独立危险因素, 高 Hcy 可阻碍血管内皮细胞合成, 引起血管内皮细胞损伤, 与动脉阻塞性疾病密切相关, 高 Hcy 加速了 COPD 病人肺动脉高压的形成<sup>[15-16]</sup>, 并且可以预测 AECOPD 病人死亡风险程度<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, COPD 急性加重期痰瘀阻肺型病人存在高 Hcy 血症, 与文献研究一致。

t-PA 和 PAI 是纤溶系统中一对作用相反的重要蛋白, 对于健康机体, t-PA 与 PAI-1 之间保持着动态平衡, 以调节凝血功能。t-PA 是一种丝氨酸蛋白酶, 由内皮细胞合成和分泌, 使纤溶酶原转变成纤溶酶, 降解纤维蛋白原, 其分泌量会随着血管的受损而增加。PAI 由内皮细胞和胎盘合成, 能与 t-PA 以等比例形成复合物, 从而使 t-PA 失活。PAI 分为 PAI-1 和 PAI-2, 其中 PAI-1 活性最强, 在调节血浆纤溶活性方面起主要作用, PAI-1 可对抗纤溶系统来调节纤溶酶活性, 从而阻止纤溶过度引起的出

血<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示, COPD急性加重期痰瘀阻肺型病人存在t-PA/PAI-1失衡, 即t-PA水平下降和PAI-1水平的升高。

益气化痰祛瘀方是国医大师徐经世教授的经验方, 徐老认为COPD病人因久咳、久喘导致肺气亏虚, 久则伤及脾肾, 致肺脾肾三脏亏虚, 由气虚而损及阳, 最终阳损及阴, 导致阴阳俱虚的病理过程。气虚可致化痰不利、痰浊阻塞, 血瘀形成致咳嗽、胸闷等反复发作, 进行性加重。徐老强调COPD一病不仅治痰, 久则肺络瘀滞, 当病从络治。基于病机当立足于本, 主以三脏同治, 宣上纳下, 化痰和络, 扶正固本的治则, 自拟益气化痰祛瘀方。本方以黄芪、仙灵脾、紫石英为君药, 其中黄芪补肺定喘、固表补气, 仙灵脾温补脾肾、止咳平喘, 紫石英, 温肺下气、纳气平喘; 白芥子、皂荚、杏仁、浙贝母, 温肺豁痰利气、止咳平喘为臣药, 佐以地龙、桃仁、老鹳草通经活血祛瘀和络, 五味子敛肺止咳, 滋肾平喘。诸药相合共奏补肺纳气, 化痰祛瘀和络之功。

本研究结果显示, 益气化痰祛瘀方能明显改善COPD痰瘀阻肺证病人喘息、纳呆、腹胀、口粘苔腻、面色或唇甲青紫等症候, 明显优于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 两组病人经治疗后血清Hcy水平均较治疗前有所下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 中药治疗组要优于西医对照组( $P < 0.05$ ); COPD痰瘀阻肺证病人存在t-PA/PAI-1失衡, 益气化痰祛瘀方能改善失衡状态, 明显升高t-PA水平( $P < 0.01$ ), 降低PAI-1水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且要优于西医对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。综上所述, 益气化痰祛瘀方可能通过降低血Hcy水平减轻内皮细胞损伤, 改善纤溶失衡状态, 从而有效缓解COPD痰瘀阻肺证病人临床症候, 延缓疾病进展。

### 参考文献

- [1] 李泽伦, 许浦生, 崔志新, 等. 凝血和纤溶功能检测对判断慢性阻塞性肺疾病患者病情和并发症的价值[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(3): 147-149.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性发作(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.
- [3] 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.

- [4] 晋娜. 探讨检测凝血和纤溶功能对慢性阻塞性肺疾病患者病情和并发症的临床价值研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(3): 13-14.
- [5] 崔雪萍, 张丽英, 彭红艳, 等. 慢性阻塞性肺疾病凝纤溶状态的临床探讨[J]. 中国病案, 2019, 20(8): 93-95.
- [6] 魏琼, 周君纯, 林海山, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期凝血纤溶功能异常的机制探析[J]. 辽宁医学杂志, 2019, 33(4): 40-43.
- [7] 聂晓红, 张意, 何瀚夫, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆前白蛋白、同型半胱氨酸水平及与超敏C反应蛋白、体重指数的相关性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(4): 331-335.
- [8] 阿选德. 慢性阻塞性肺疾病伴慢性呼吸衰竭病人血浆NO、Hcy、bFGF水平的变化研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(1): 71-73, 77.
- [9] 崔蓉, 刘献勇, 李兵, 等. 同型半胱氨酸水平对阻塞性肺疾病急性加重期病人病情严重程度的评估价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1457-1459.
- [10] 崔紫阳, 王红阳, 王昊辰, 等. 不同程度肺气肿表型慢阻肺患者血清同型半胱氨酸、趋化因子配体2水平与认知功能障碍的关系[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(1): 15-19.
- [11] 肖顺琼. 慢性阻塞性肺疾病患者联合检测同型半胱氨酸、C反应蛋白水平变化及其意义[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(16): 1696-1697.
- [12] 王建丽, 赵鸣武, 王晓红, 等. 同型半胱氨酸对气道平滑肌细胞及成纤维细胞的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(4): 333-336.
- [13] KARKHAH A, ATAEE R, ATAIE A. Morphine pre-and postconditioning exacerbates apoptosis in rat hippocampus cells in a model of homocysteine-induced oxidative stress[J]. Biomed Rep, 2017, 7(4): 309-313.
- [14] 黄森昌, 邓润杰. 血清同型半胱氨酸、C反应蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原水平与慢性阻塞性肺疾病合并脑梗死的临床意义[J]. 中国医药科学, 2018, 8(7): 236-239.
- [15] 杨秀云, 杨中良, 黄飞华, 等. 血清C反应蛋白与前白蛋白比值对慢性阻塞性肺疾病伴下呼吸道感染早期诊断价值[J]. 中国医药导报, 2015, 27(23): 97-100.
- [16] MEKOVE, SLAVOVAY, TSAKOVAA, et al. Metabolic syndrome hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Peerj, 2015, 3: e1068. DOI: 10.7717/peerj.1068.
- [17] 盛美玲, 汪群智. 血清尿酸联合同型半胱氨酸水平检测对评估急性加重期COPD患者死亡风险的意义[J]. 现代预防医学, 2018, 45(17): 3231-3234.
- [18] 陈云霞, 陈晓香. 凝血和纤溶指标在COPD中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 61-64.
- [19] 刘领, 吴文杰, 杨霖. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应与凝血功能异常的关系[J]. 中国医刊, 2015, 50(8): 47-50.

(收稿日期: 2020-03-23, 修回日期: 2020-04-09)