

通肺合剂对慢性阻塞性肺疾病夜间低氧血症的干预作用

崔朝勃¹ 袁雅冬² 刘淑红¹ 韩东亮¹ 高秀玲¹ 齐富存¹

摘要 **目的** 探讨以当归、生地等 14 味中药组成的通肺合剂对慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 夜间低氧血症的疗效。**方法** 选择 60 例 COPD 缓解期患者, 随机分为 3 组, 对照组 (A 组) 20 例, 单纯氧疗组 (B 组) 20 例, 通肺合剂加氧疗组 (C 组) 20 例, 观察 3 组患者治疗前后肺功能、膈肌移动度 (diaphragm muscle mobility, DMM)、6 分钟步行距离 (6 minutes walk distace, 6MWD)、晨起动脉血气、夜间最低氧饱和度 (LSaO₂)、平均血氧饱和度 (MSaO₂)、血氧饱和度 < 90% 时间占总睡眠时间百分比 (SLT90%) 及超声心动图的变化。**结果** 治疗后 B 组和 C 组 LSaO₂、MSaO₂ 及 SLT90% 明显高于 A 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。第 1 秒时间肺活量 (FEV₁)、6MWD、DMM C 组与 A 组及 B 组比较有改善, 差异有显著性 ($P < 0.05$); PaO₂、SaO₂ B 组、C 组与 A 组治疗后比较有明显改善, 差异有显著性 ($P < 0.05$); C 组 PaCO₂ 与 B 组比较明显降低, 差异有显著性 ($P < 0.05$); C 组与 B 组、A 组比较肺动脉平均压 (mPAP) 下降, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。**结论** 通肺合剂加氧疗除能改善夜间低氧血症, 还能降低 PaCO₂, 通肺合剂可作为氧疗的重要补充。

关键词 阻塞性肺疾病; 通肺合剂; 夜间低氧血症

Intervention Effect of Tongfei Mixture on Nocturnal Hypoxia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease CUI Zhao-bo, YUAN Ya-dong, LIU Shu-hong, et al *Department of Respiratory Medicine, Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei (053000)*

Objective To study the effect of Tongfei mixture (TFM, a Chinese recipe mainly consisted of angelica and rehmannia root) on nocturnal hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**

Sixty patients with COPD of remission phase were randomly divided into 3 groups, 20 in each group. Group A was the control group; Group B, the group simply treated with oxygen; Group C, treated with oxygen and TFM. Changes of pulmonary function, diaphragm muscle mobility (DMM), 6 min walk distance (6MWD), morning arterial blood gas, nocturnal lowest oxygen saturation (LSaO₂), mean blood oxygen saturation (MSaO₂), the percentage of saturation lower than 90% time account for total sleeping time (SLT90%) and ultrasonocardiogram before and after treatment were observed. **Results** Levels of LSaO₂, MSaO₂ and SLT 90% in Groups B and C were significantly higher than those in Group A ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The lowering of PaCO₂ in Group C was more significant than that in Group B ($P < 0.05$). The mPAP level in Group C was lower, FEV₁, 6MWD and DMM were improved than those in Group A and B, showing significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined use of oxygen therapy and TFM could not only improve the nocturnal hypoxia, but also lower PaCO₂. TFM is an important supplement of oxygen therapy.

Key words chronic obstructive pulmonary disease; Tongfei mixture; nocturnal hypoxia

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary

disease, COPD) 往往存在夜间低氧血症, 夜间氧疗是治疗夜间低氧血症的最有效方法, 但吸氧可以减弱呼吸驱动, 使二氧化碳在周围组织中滞留, 这就限制了吸氧浓度。因此, 寻找一些不良反应小而能增强氧疗效果的药物就显得很有必要。为此自 2002 年 10 月—2004 年 1 月, 我们选择以生地、当归为主的通肺合剂

基金项目: 河北省衡水市科技局资助项目 (No. 03010A)

作者单位: 1. 河北衡水哈励逊国际和平医院 (河北 053000); 2. 河北医科大学第二医院

通讯作者: 崔朝勃, Tel: 0318-2181010, E-mail: cuizhaobo@yahoo.com.cn

对 COPD 夜间低氧血症进行干预,收到一定效果。现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 按 COPD 的诊断标准^[1]。入选标准:(1)全部病例均符合中华医学会呼吸学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的标准^[1];(2)近 4 周未出现急性发作;(3)按需应用 M 受体阻滞剂;(4)年龄 < 75 岁;(5)血常规,肝、肾功能正常。排除标准:(1)糖尿病;(2)支气管哮喘;(3)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS);(4)脑血管病;(5)冠心病;(6)高血压病。

2 临床资料 选择我院 2002 年 10 月—2004 年 1 月期间 60 例稳定期 COPD 患者(来自社区服务,门诊,康复登记),均存在不同程度的夜间低氧血症,平均血氧饱和度 < 90% 的时间占总睡眠时间的百分比 (SLT < 90%)。中医辨证:肺肾两虚证:咳嗽,少气乏力,吐痰清稀,畏风自汗,呼吸气短,动则更甚,腰膝酸软,潮热,盗汗。舌质淡紫或舌红苔少,脉弱或细数。60 例稳定期 COPD 患者随机分为 3 组:A 组为对照组 20 例,其中男 13 例,女 7 例,年龄均在 47~75 岁,平均 61.5 岁;B 组为夜间氧疗组 20 例,其中男 13 例,女 7 例,年龄 46~73 岁,平均 62.5 岁;C 组为夜间肺通合剂加氧疗组 20 例,其中男 14 例,女 6 例,年龄 45~72 岁,平均 62.5 岁。以上 3 组患者资料比较,差异无显著性($P>0.05$)。

3 治疗方法 A 组:除按需吸入 M 受体阻滞剂爱全乐外,不进行任何干预;B 组:在 A 组基础上给予夜间睡眠时氧疗,氧疗量为 2L/min;C 组:在 B 组基础上加用通肺合剂,其由生地 15g 当归 15g 黄芪 30g 丹参 20g 百合 10g 麦冬 15g 人参 10g 半夏 9g 川贝母 6g 栝蒌 30g 茯苓 15g 甘草 6g 苏子 10g 橘红 12g 组成。每天 1 剂,分 2 次水煎服,治疗 4 周后观察下列各指标变化,对所有治疗病例服药期间每周随访 1 次,了解患者的自觉症状,以便调整药物。

4 观察内容

4.1 肺功能 治疗前应用日本 Chest HI 198 型肺功能仪测定第 1 秒时间肺活量(FEV1)、用力肺活量

(FVC)、第 1 秒时间肺活量占预计值百分比 (FEV1%),连续测 3 次,取其平均值。

4.2 血气分析 应用丹麦 ALB5 型血气分析测定仪测定动脉血氧分压(PaO₂),二氧化碳分压(PaCO₂),pH,血氧饱和度(SaO₂)。

4.3 血氧饱和度 应用美国伟康公司动态血氧饱和度测定仪(Oximotor 8500MA)测定夜间最低氧饱和度(LSaO₂)、SLT 90%、平均血氧饱和度(MSaO₂)。

4.4 肺动脉压 应用美国 ALT3000 型彩色超声测定肺动脉平均压(mPAP)。

4.5 测 6 分钟步行距离(6 minutes walk distance, 6MWD) 测试在医务人员监测下,让患者在不引起气短的情况下尽量行走较长的距离,间隔 10min 后重复 1 次,取 2 次行走距离的平均值。

4.6 测膈肌移动度(diaphragm muscle mobility, DMM) 患者摄深吸气相片、呼气相片以测定左膈肌的最大移动度。

治疗 4 周后重复上述指标。

5 统计学方法 采用 *t* 检验。

结 果

1 3 组 COPD 患者治疗前后 FEV1、FVC、FEV1%、6MWD、DMM 比较 见表 1。C 组肺功能治疗后 FEV1、6MWD、DMM 与 A 组及 B 组比较有明显提高,差异有显著性($P<0.05$),B 组与 A 组比较差异无显著性($P>0.05$)。

2 3 组治疗前后晨起血气分析比较 见表 2。3 组患者治疗前各项血气指标皆无差异($P>0.05$)。治疗后晨起血气分析 C 组 PaCO₂ 与 B 组比较明显降低,差异有显著性($P<0.05$);PaO₂、SaO₂ B 组、C 组与 A 组治疗后比较,差异有显著性($P<0.05$)。

3 3 组治疗前后血氧饱和度及 mPAP 比较 见表 3。B 组、C 组治疗后 LSaO₂、MSaO₂、SLT 90% 与 A 组比较,差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$),而 C 组与 B 组比较,MSaO₂、SLT 90%、mPAP 差异有显著性($P<0.05$)。

4 不良反应 3 组患者均未出现明显不良反应。

表 1 3 组患者治疗前后肺功能、6MWD、DMM 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FVC(L)	FEV1(L)	FEV1%	6MWD(m)	DMM(cm)
A	20	治前	1.70 ± 0.54	1.01 ± 0.55	57.26 ± 10.05	216 ± 50	2.98 ± 0.27
		治后	1.71 ± 0.48	1.02 ± 0.48	58.25 ± 11.64	218 ± 45	2.85 ± 0.30
B	20	治前	1.71 ± 0.55	1.02 ± 0.45	56.92 ± 9.08	220 ± 6	2.92 ± 0.62
		治后	1.71 ± 0.46	1.03 ± 0.42	57.85 ± 10.23	226 ± 50	3.02 ± 0.78
C	20	治前	1.70 ± 0.25	1.02 ± 0.50	57.66 ± 11.27	221 ± 55	2.89 ± 0.55
		治后	1.72 ± 0.36	1.43 ± 0.35 * △	59.14 ± 8.73	345 ± 64 * △	3.95 ± 0.44 * △

注:与 A 组治疗后比较, * $P<0.05$;与 B 组治疗后比较, △ $P<0.05$

表 2 3 组患者治疗前后晨起血气分析比较 (x±s)

组别	例数		PaO ₂ (kPa)	PaCO ₂ (kPa)	pH	SaO ₂ (%)
A	20	治前	7.72±0.20	6.7±0.1	7.36±0.03	86.0±2.1
		治后	7.72±0.31	6.6±0.1	7.37±0.02	85.0±2.3
B	20	治前	7.73±1.25	6.7±0.2	7.39±0.01	86.0±1.2
		治后	8.25±4.68*	7.5±0.3 [△]	7.36±0.02	91.0±1.3*
C	20	治前	7.72±0.16	6.7±1.2	7.38±0.02	85.0±2.2
		治后	8.32±3.55*	6.5±0.5 [▲]	7.39±0.01	92.0±1.5*

注:与 A 组治疗后比较,*P<0.05;与本组治疗前比较,[△]P<0.05;与 B 组治疗后比较,[▲]P<0.05

表 3 3 组患者治疗前后动态血氧饱和度及 mPAP 比较 (x±s)

组别	例数		LSaO ₂ (%)	MSaO ₂ (%)	SLT90(%)	mPAP(kPa)
A	20	治前	72.0±5.5	85.0±5.9	34.8±4.6	3.24±0.32
		治后	73.0±4.5	86.0±2.5	35.5±5.0	3.18±0.25
B	20	治前	72.0±4.3	85.0±4.5	34.6±4.5	3.28±0.33
		治后	83.0±5.2*	91.0±2.4*	8.2±0.3*	3.19±0.28
C	20	治前	72.0±5.0	89.0±5.0	35.2±2.5	3.22±0.30
		治后	83.0±6.4*	95.0±2.2* [△]	3.3±0.2** [△]	2.87±0.15* [△]

注:与 A 组治疗后比较,*P<0.05,**P<0.01;与 B 组治疗后比较,[△]P<0.05

讨 论

随着对 COPD 的深入研究,很多学者认为 COPD 存在夜间低氧血症。睡眠时低氧血症往往导致夜间心律失常,肺动脉高压,心肌应激反应,红细胞增多等并发症,增加睡眠期间猝死的发生率,因此纠正夜间低氧血症是提高 COPD 患者生活质量,延缓肺动脉高压进展,降低病死率的一个关键措施。

COPD 夜间低氧血症发生的原因主要有以下几个方面:通气不足、上气道阻力增加、呼吸肌疲劳、通气血流比例失调等原因。COPD 夜间低氧血症的治疗包括:(1)长期或夜间氧疗:氧疗可改善睡眠时低氧,使存活率增高,但吸氧可以减弱呼吸驱动,不利于 CO₂ 运输,使 CO₂ 在周围组织中滞留,这就限制了吸氧浓度。文献报道^[2]氧疗改善了夜间低氧,但 50% 的患者出现轻度呼吸性酸中毒。(2)夜间无创通气治疗(NIP-PV):不改善平均或最低 SaO₂,往往和氧疗联合应用^[3],且价格昂贵,不易推广扩大。(3)药物治疗:目前尚无治疗 COPD 患者夜间低氧血症的特效药物。我们从中医学的理论来探讨中医中药对 COPD 夜间低氧血症的疗效,收到了一定效果,且未见明显不良反应。

本研究发现氧疗加通肺合剂组、单纯氧疗组与对照组比较,LSaO₂、SLT90% 及 MSaO₂ 均有提高,通肺合剂加氧疗组与单纯氧疗组治疗后比较 SLT90%,MSaO₂ 均有提高,血气分析比较 PCO₂ 降低,且差异均有显著性,说明通肺合剂具有改善肺通气,改善夜间低氧血症的功效,可以纠正由于氧疗造成的 CO₂ 的滞留,是夜间氧疗的重要补充,其作用机制可能为:(1)改

善肺通气功能:我们观察发现,通肺合剂加氧疗组与单纯氧疗组和对照组比较,FEV1 增加。说明通肺合剂有提高 COPD 肺功能作用,生地具有养阴清肺、生津、滋补肝肾等功效;药理研究发现生地具有活化纤溶系统、抗炎、影响肾上腺皮质、抗过氧化等作用,可以提高 COPD 患者的肺功能,从而使其缺氧状态改善。(2)改善膈肌功能:研究表明通肺合剂能提高 6MWD,增加 DMM,与单纯氧疗组比较差异显著。呼吸肌疲劳或无力是呼吸衰竭发病中的重要环节。膈肌是主要的呼吸肌,故呼吸肌疲劳主要是膈肌疲劳,膈肌疲劳在临床上可导致 CO₂ 滞留。参麦注射液可改善膈肌舒缩功能^[4,5],近年来用于膈肌疲劳的治疗,而参麦注射液中主要成分为人参和麦冬,辅以百合、黄芪,对于改善膈肌功能,提高肺功能,进一步提高夜间低氧血症很有帮助。(3)降低肺动脉压,改善通气血流比例失调;我们观察到通肺合剂加氧疗组治疗前后平均肺动脉压力明显下降,且较氧疗组为佳(P<0.05),说明通肺合剂有降低肺动脉压力作用。当归滋阴养血,活血,能抑制缺氧性肺血管收缩,降低 COPD 患者的肺动脉压,改善肺血供,使各种通气/血流比值保持基本稳定,从而提高机体的氧分压^[6]。本研究以通肺合剂加氧疗降低肺动脉压,其主要机制之一就是可能与改善肺气道构型和血管构型有关。方中栝蒌能增强小白鼠对常压低氧的耐受力,对小动脉及微动脉有扩张作用,和半夏、黄芪、生地、川贝母、橘红、茯苓协同,从而达到降低肺动脉高压的作用。丹参可阻抑腺泡内肺动脉构型重组,降低血黏度;当归可激活肺血管平滑肌上的受体,使细胞内 cAMP 增加,间接扩张肺动脉,降低血浆中 TXA₂ 含量,调节 TXA₂/前列腺素的平衡失调,降低血黏度,

减少血流阻力。苏子具有明显降低肺动脉高压,提高低氧性肺动脉高压患者 PaO_2 ,降低 PaCO_2 ,改善心肺功能作用^[7]。另外,当归能使 COPD 伴肺动脉高压病患者血 ET-1、AT-2 和 EDF 3 种血管收缩肽的含量减少,并随着此 3 种血管收缩肽的减少,平均肺动脉压肺血管阻力相应降低^[8]。

总之,本研究证明通肺合剂对 COPD 肺功能、肺动脉高压及通气血流比例都有改善作用,从而证明通肺合剂能改善 COPD 夜间低氧血症,是 COPD 氧疗的重要补充。由于观察时间比较短,至于通肺合剂长期治疗对 COPD 生活质量、肺功能的影响尚需进一步研究。

参 考 文 献

- 1 中华医学会呼吸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.中华结核和呼吸杂志 2002;25(8):453—460.
Group of COPD, Society of Respiratory Disease, Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment in COPD. J Chin Tuberc Respir Dis 2002;25(8):453—460.
- 2 陈宝元.慢性阻塞性肺疾病夜间低氧研究的进展.国外医学呼吸分册 2003;23(1):22—25.
Chen BY. Progress of nocturnal hypoxia in COPD. Foreign Med Sci (Section of Respir System) 2003;23(1):22—25.
- 3 王 健,王鸣岐,吴亚梅.氧疗及正压通气对慢性阻塞性肺疾病患者夜间低氧血症的疗效.中华内科杂志 1997;36(8):522—525.
Wang J, Wang MQ, Wu YM. Effects of nocturnal oxygen therapy and continuous positive pressure ventilation on nocturnal oxyhemoglobin desaturation of chronic obstructive pulmonary disease patient with acute exacerbation. Chin J Inter Med 1997;36(8):522—525.
- 4 叶笃筵,吴 萍,牛汝楫.参脉注射液改善疲劳膈肌舒缩功能的实验研究.中国中西医结合杂志 2000;20(9):679—681.
Ye DJ, Wu P, Niu RJ. Experimental study on effect of Shenmai injection in improving contractility of fatigue diaphragm in rats. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(9):679—681.
- 5 赵丽敏,熊盛道,牛汝楫,等.参麦注射液对大鼠膈肌细胞 L 型气管通道的影响.中国中西医结合杂志 2003;23(8):599—602.
Zhao LM, Xiong SD, Niu RJ, et al. Effect of Shenmai injection and aminophylline on L-type calcium current of diaphragmatic muscle in rats. Chin J Integr Tradit West Med 2003;23(8):599—602.
- 6 许军阳,李光绍.当归注射液对慢阻肺伴肺动脉高压患者近期疗效观察.中国中西医结合杂志 2000;20(3):187—189.
Xu JY, Li GS. Observation on short-term effects of angelica injection on chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(3):187—189.
- 7 吴国珍,刘红健,高山凤.固本化痰祛瘀汤治疗 COPD 缓解期的临床疗效及其对 NO、ET 的调节作用和意义.中国实验方剂学杂志 2003;9(3):40—42.
Wu GZ, Liu HJ, Gao SF. Effects of Guben Huatan Quyu decoction on NO and ET in patients with COPD during remission stage. Chin J Exper Tradit Med Formulae 2003;9(3):40—42.
- 8 许军阳,李光绍.当归注射液对低氧性肺动脉高压血管收缩肽的影响.中国新药与临床杂志 2000;19(6):467—468.
Xu JY, Li GS. Effects of Angelica sinensis injection on vasoconstriction peptide in patients with hypoxic pulmonary hypertension. Chin J New Drugs Clin Rem 2000;19(6):467—468.

(收稿:2004-05-08 修回:2004-07-28)

《中医药通报》2005 年征订启事

《中医药通报》是由中华中医药学会、厦门市中医药学会主办的国家级刊物,是国内外公开发行的综合性中医药学术期刊,双月刊,国内刊号 CN 35-1250/R,国际刊号 ISSN 1671-2749。

本刊的办刊方针和任务是:全面报道中医、中西医结合、中药研究在临床、预防、科研、教学等方面的最新进展、成果和诊疗经验,探讨中医药学术提高的思路和方法,介绍国内外中医药研究动态,开展学术争鸣,反映中医药市场现状与开拓前景,临床治疗新方法及新药研究开展成果发布。

本刊的主要栏目有:论坛、进展评述、研究快报、获奖成果介绍、专题笔谈、理论研究、临床研究、临床报道、诊法研究、理法研究、针灸经络、中药研究、方剂研究、新药介绍与评价、药物不良反应、实验研究、医史研究、名医研究、学术动态、综述、思路与方法、诊余心得、病例讨论、护理研究等。

来稿应一式二份,附软盘或网上投稿(网上投稿须以附件形式,可优先录用),请注明联系电话、传真、E-mail。稿件请寄本刊编辑部。

本刊每期定价 10 元,全年 60 元。订阅人姓名、地址请务必书写清楚。

编辑部地址:(361001)厦门市镇海路 12 号,厦门市中医院国际培训交流中心内,《中医药通报》编辑部。

电话:(0592)2057991,2665086,2055018;传真:(0592)2077005,2038679;E-mail:tcnjcn@yahoo.com.cn;zytyb@yahoo.com.cn