益气活血法对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 血浆纤维蛋白原及 D-二聚体的影响

王 胜 陈 悦 任 薇 朱春冬 李春颖 周 群 季红燕

摘要 目的 观察益气活血法对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)血瘀证患者血浆纤维蛋白原(Fg)及D-二聚体(D-D)的影响,以探讨其对AECOPD的治疗作用。**方法** 将60例AECOPD血瘀证患者随机分为对照组和治疗组,对照组给予AECOPD常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用生脉注射液和丹参酮ⅡA注射液,观察两组患者的临床疗效及治疗前后血浆Fg、D-D水平与动脉血氧分压(PaO₂)及动脉二氧化碳分压(PaCO₂)等指标变化。**结果** 治疗组有效率为93.3%(28/30),高于对照组73.3%(22/30)($P < 0.05$);治疗前两组患者Fg、D-D、PaO₂及PaCO₂比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者各指标均较治疗前有显著改善(均 $P < 0.01$),但治疗组Fg及D-D水平低于对照组,PaO₂高于对照组(均 $P < 0.01$);60例患者治疗前血浆Fg、D-D水平与PaO₂呈显著负相关($r = -0.493, r = -0.438, P < 0.01$),治疗后血浆Fg、D-D水平与PaO₂亦呈显著负相关($r = -0.452, r = -0.325, P < 0.01, P < 0.05$),治疗前后血浆Fg、D-D水平与PaCO₂均无明显相关($P > 0.05$)。**结论** 益气活血法可改善AECOPD血瘀证患者的血栓前状态而发挥治疗作用。Fg、D-D水平与AECOPD的严重程度有一定的相关性。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;益气活血法;纤维蛋白原;D-二聚体;动脉血气

Effect of Qi Benefiting Blood Activating Method on Plasma Fibrinogen and D-dimer in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease WANG Sheng, CHEN Yue, REN Wei, ZHU Chun-dong, LI Chun-ying, ZHOU Qun, and JI Hong-yan Department of Elderly Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital to Anhui University of TCM, Hefei (230031), China

ABSTRACT Objective To explore the therapeutic effect of qi benefiting blood activating method (QB-BAM) on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients with blood stasis syndrome (BSS) by observing its effect on plasma fibrinogen (Fg) and D-dimer (D-D) levels. **Methods** Sixty AECOPD patients with BSS were randomly assigned to the treated group and the control group, 30 in each group. All patients received conventional therapy for AECOPD. Those in the treated group were additionally injected with Shengmai Injection and Tanshinone II A Injection. Clinical efficacy and indices including levels of Fg, D-D, PaO₂, and PaCO₂ were measured and compared before and after treatment. **Results** The effective rate was 93.3% (28/30 cases) in the treated group, higher than that of the control group [73.3% (22/30 cases), $P < 0.05$]. There was no significant difference in all indices between the treated group and the control group before treatment ($P > 0.05$). After treatment all indices were significantly improved in the two groups ($P < 0.01$). But in the treated group levels of Fg and D-D decreased more and levels of PaO₂ increased more ($P < 0.01$). Plasma levels of Fg and D-D levels were negatively correlated with PaO₂ ($r = -0.493, r = -0.438, P < 0.01$) before treatment, and also negatively correlated with PaO₂ ($r = -0.452, r = -0.325, P < 0.01, P < 0.05$) after treatment, but they were not significantly correlated with PaCO₂ before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusions**

QB-BAM could play a therapeutic role in improving prethrombotic states of AECOPD patients with BSS. Plasma levels of Fg and D-D were related to the severity of AECOPD.

KEYWORDS chronic obstructive pulmonary disease; qi benefiting blood activating method; fibrinogen; D-dimer; arterial blood gas

作者单位:安徽中医药大学第一附属医院干部呼吸内科(合肥 230031)

通讯作者:王 胜, Tel: 0551-62850162, E-mail: ahzyws@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.05.0537

研究表明慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者常存在血栓前状态(prethrombotic state, PTS),血液持续高凝状态可导致肺内微小血栓形成,从而导致或加重肺动脉高压,加速 COPD 进程^[1]。COPD 急性加重期(AE-COPD)时因感染、缺氧、二氧化碳(CO₂)潴留等因素的影响,可进一步使凝血—纤溶功能出现异常,加重患者的 PTS^[2]。研究认为 PTS 是由于血脉运行不畅甚至停滞,形成瘀血阻滞于经脉和脏腑所致,与中医“血瘀证”之间有着密切联系^[3]。而中医学认为 COPD 相当于“肺胀、咳嗽、喘病”等范畴,血瘀为其主要病机环节,也是其常见兼证^[4]。为此,本研究观察了益气活血法对 AECOPD 血瘀证患者的治疗作用并从血浆纤维蛋白原(Fg)及 D-二聚体(D-D)等血栓前状态指标探讨其可能的作用机制。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 AECOPD 及血瘀证的诊断标准均参照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)》^[4]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合 COPD 急性加重期及血瘀证的诊断标准,年龄≥18 周岁,签署知情同意书。排除标准:(1)有入住重症监护病房(ICU)指征的重症 AECOPD 患者^[5];(2)近期曾应用过抗凝药物的患者;(3)合并肺炎、支气管扩张症、气胸、胸腔积液、肺结核等其他肺部疾病患者;(4)合并左心衰、肺栓塞、其他血栓栓塞性疾病、严重肝肾疾病、肿瘤等疾病的患者;(5)近期大手术病史或存在出血性疾病病史的患者;(6)凝血机制障碍的患者。

3 一般资料 选择 2012 年 12 月—2013 年 12 月安徽省中医院干部呼吸内科的 60 例 AECOPD 血瘀证患者,按随机数字表法分为治疗组(益气活血法加常规西药治疗)和对照组(常规西药治疗),各 30 例。治疗组中男 24 例,女 6 例,年龄 52~90 岁,平均年龄(74.6±12.0)岁,病程 5~40 年,平均病程(19.5±10.5)年;对照组中男 20 例,女 10 例,年龄 53~94 岁,平均年龄(74.4±12.7)岁,病程 5~45 年,平均病程(20.7±11.7)年。两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 两组患者常规治疗包括氧疗、抗感染、抗炎、解痉平喘、止咳化痰、纠正水电解质紊乱、营养支持等措施。治疗组在常规治疗基础上,加用生脉注射液(江苏苏中药业集团股份有限公司,生产批号:

Z20053993,规格:25 mL/支)50 mL 配入 5% 葡萄糖氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注及丹参酮 II A 磺酸钠(上海第一生化药业有限公司,生产批号:H31022558,规格:10 mg/支)40 mg 配入 0.9% NaCl 100 mL 静脉滴注,均每天 1 次,疗程 10 天。

5 疗效判定 参考《临床疾病诊断依据治疗好转标准》^[6]进行疗效判断。咳嗽、咳痰、呼吸困难等现状及肺部啰音、紫绀等体征明显减少或消失视为显效;咳嗽、咳痰、呼吸困难等现状及肺部啰音、紫绀等体征减轻视为有效;咳嗽、咳痰、呼吸困难等现状及肺部啰音、紫绀等体征无改善或病情恶化视为无效。其中显效及有效为缓解,据此计算缓解率。

6 血浆 Fg、D-D 及动脉血气分析检测 患者于治疗前、后未吸氧状态下,分别抽取其动静脉血液,采用凝固法检测 Fg 水平(雅培 i-STAT 300 血气分析仪),采用免疫比浊法检测 D-D 水平(Sysmex CA-7000 型全自动凝血分析仪)。采用干式电化学法行动脉血气分析,记录动脉血氧分压(PaO₂)与动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。

7 统计学方法 采用统计软件 SPSS 17.0 进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用配对 t 检验或独立 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验,并作直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组临床疗效比较(表 1) 治疗组有效率为 93.33%(28/30),对照组有效率为 73.33%(22/30),治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.32, P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效 [例(%)]
治疗	30	11	17	2	28(93.3)*
对照	30	9	13	8	22(73.3)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2 两组治疗前后 Fg、D-D、PaO₂ 及 PaCO₂ 结果比较(表 2) 治疗前两组患者各指标间差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患者各指标均较治疗前有显著改善($P<0.01$),且治疗组 Fg 及 D-D 水平降低,PaO₂ 升高明显优于对照组($P<0.01$)。

3 血浆 Fg、D-D 水平与 PaO₂ 和 PaCO₂ 相关性分析结果 60 例患者治疗前血浆 Fg、D-D 水平与 PaO₂ 呈显著负相关($r = -0.493, r = -0.438, P<0.01$),治

表 2 两组治疗前后 Fg、D-D、PaO₂ 及 PaCO₂ 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Fg (g/L)	D-D (mg/L)
治疗	30	治疗前	55.53 ± 13.02	58.00 ± 15.76	4.91 ± 0.53	2.26 ± 1.23
		治疗后	79.97 ± 7.79* [△]	45.83 ± 9.26*	2.66 ± 0.56* [△]	0.36 ± 0.22* [△]
对照	30	治疗前	57.50 ± 11.58	61.23 ± 14.96	4.78 ± 0.45	1.69 ± 0.74
		治疗后	72.60 ± 8.152*	51.00 ± 12.06*	3.54 ± 0.60*	0.64 ± 0.44*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.01$

疗后血浆 Fg、D-D 水平与 PaO₂ 亦呈显著负相关 ($r = -0.452, r = -0.325, P < 0.01, P < 0.05$)。治疗前后血浆 Fg、D-D 水平与 PaCO₂ 均无明显相关性 ($P > 0.05$)。

讨 论

COPD 属中医学“咳嗽”、“喘病”、“肺胀”等范畴,其病机特点为本虚标实,本虚以肺脾肾虚损为主,标实以痰瘀交阻为著,气虚血瘀痰阻是贯穿其整个病程始末的核心病机^[4,7]。因此,对于 COPD 血瘀证的治疗,补气是根本,活血是关键。盖气为血之帅,气行则血行,气虚则血滞。《血证论》则有“须知痰水之壅,由瘀血使然,但去瘀血则痰水自消”之论。为此,本试验采用益气活血法治疗 AECOPD 血瘀证患者,所用生脉注射液依据古方生脉散研制而成,主要成分为红参、麦冬和五味子,具有益气养阴、补虚固脱之功效;丹参酮 II A 是丹参提取物中最丰富、最具代表性的脂溶性双萜类化合物,临床广泛应用于心脑血管疾病。试验结果显示,虽然两组患者治疗后 PaO₂ 及 PaCO₂ 均较治疗前明显改善,但益气活血治疗组的有效率及 PaO₂ 升高程度优于对照组,说明在常规治疗的基础上,加用益气活血治疗可以更加有效地改善 AECOPD 患者的临床症状与体征及缺氧状态。

Fg 可直接充当凝血因子参与到凝血过程中,并且可以引发血小板的聚集以影响血液的黏滞度。Fg 升高可以为血凝过程提供较高水平的酶促反应底物,同时由于其可以使血液的黏滞性增高,使得红细胞的聚集性明显增强,降低血液流动速度进而影响到血液循环,与血管因子共同作用促进血栓形成。可见 Fg 是血小板凝聚的重要递质,是反映血液黏滞性的指标,是血栓形成的重要标志^[8]。有试验证实,和健康对照者比较,Fg 在 COPD 患者中升高,在 AECOPD 患者中则升高更为明显,并作为肺功能和 COPD 恶化的独立危险因素^[9]。D-D 是特异性的纤溶标志物,为可溶性降解产物,由交联纤维蛋白在纤溶酶的作用之下产生。只要机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,D-D 就会增高,故目前公认

D-D 是体内高凝状态和继发纤溶亢进的分子标志物之一,是检测 PTS 的敏感指标^[10]。AECOPD 患者因低氧及高碳酸血症,会导致供氧与耗氧失衡,从而激活炎症细胞释放炎症递质,损伤血管内皮,激活纤溶系统,导致 D-D 含量升高^[11]。且本试验结果显示,Fg、D-D 与反映 COPD 患者病情严重程度的 PaO₂ 呈显著相关关系。以上结论均支持本试验选取 Fg、D-D 作为观察指标以探讨益气活血法对 AECOPD 血瘀证患者 PTS 的影响,试验结果显示虽然两组患者治疗后血浆 Fg、D-D 水平均较治疗前明显降低,但治疗组治疗后 Fg、D-D 降低程度较对照组更为明显,说明益气活血法可以更有效地改善 AECOPD 患者的 PTS,从而达到改善氧合,提高临床缓解率的目标。

总之,本研究结果显示益气活血法可降低 AECOPD 血瘀证患者的 Fg、D-D 等 PTS 指标,改善 PaO₂,提高缓解率,说明益气活血法可通过改善 AECOPD 患者的血栓前状态而发挥治疗作用。因此,在常规治疗基础上配合益气活血法对改善 AECOPD 患者临床症状和 PTS,促进患者康复,提高治愈率具有重要意义,值得临床上进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Intern Med J, 2002, 41(3): 181-185.
- [2] Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients[J]. Intern Emerg Med, 2013, 8(7): 567-574.
- [3] 王萍,黄献平,王丽萍,等.血栓前状态分子与冠心病血瘀证的相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2013,33(3): 9-12.
- [4] 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.
- [5] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255 - 264.

[6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治疗好转标准[M]. 第 2 版. 北京:人民军医出版社,1998:42.

[7] 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.

[8] 陈悦,王胜. AECOPD 凝血纤溶系统功能异常的相关性研究进展[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(5): 779 - 782.

[9] Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al. In-

creased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations [J]. Chest, 2008, 133(2): 350 - 357.

[10] 周立红,刘泽霖. D-二聚体检测临床研究的近况[J]. 血栓与止血学, 2002, 8(3): 121 - 122.

[11] Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD [J]. Chest, 2010, 138(1): 47 - 51.

(收稿:2014 - 10 - 27 修回:2015 - 03 - 01)

第十三届全国中西医结合风湿病学术会议征文通知

中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会定于 2015 年 10 月中旬在浙江省杭州市召开第十三届全国中西医结合风湿病学术会议,现将会议征文事项通知如下。

征文内容 (1) 常见风湿病的中西医结合基础与诊疗方案研究:重点征文领域为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、骨关节炎、系统性硬化症、干燥综合症、痛风性关节炎、白塞病、血管炎、多发性肌炎和皮肌炎等风湿病的中西医结合治疗研究;(2) 疑难风湿病中西医结合治疗进展;(3) 治疗风湿病药物(中成药、中药各类制剂)作用机制的实验研究、临床试验(疗效性、安全性评价)与临床应用研究。

征文要求 (1) 稿件应为未公开发表的论文,要求论点鲜明,具有较强的科学性和先进性。(2) 稿件全文应在 4 000 字以内,并附 400 字以内的结构式摘要(目的、方法、结果、结论)及关键词;全文 4 000 字以上、又无摘要者,汇编时作题录刊登;请提交两种形式文稿(纸质打印稿和电子文稿),电子版请发到 btdy168@163.com 邮箱;纸质文稿与电子版要一致,不受理手抄及复印文稿;稿件一律 Word 文档排印,标准 A4 版面,标题用 3 号宋体字,作者及单位用小 4 号楷体字,注明单位科室、通讯地址、邮编、电子邮箱、联系电话。摘要与关键词用小 5 号宋体字;纸质文稿须加盖单位公章,属省、部级以上科研基金课题者,请注明。(3) 论文经审评录用后,将收入“会议学术论文集”,组委会将给作者发送会议报到通知;参加会议者可获得医学继续教育学分;大会发言论文,将由资深专家组成评委会,评选出 15 篇优秀论文,并给予奖励。会议拟邀请《中国中西医结合杂志》、《风湿病与关节炎》杂志编辑到会约稿,择优刊登。(4) 希望风湿类疾病专业委员会委员、青年委员赐稿一篇以上;欢迎相关专业的专家、学者积极参与,踊跃投稿。

截稿日期 2015 年 9 月 20 日(以邮戳日期或电子邮件发送时间为准)。

联系方式 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会, Tel:020 - 61648765, 传真:020 - 61647683, 电子邮箱: btdy168@163.com; 联系人: 接红宇, Tel: 13580508674; 杨少锋, Tel: 13802911355; 吴启富, Tel:13609038769; 投稿邮箱与收件人: 广东省广州市广州大道北 1838 号南方医科大学中医药学院内,接红宇(收), 邮编:510515。