

三伏天服用真武汤防治慢性阻塞性肺疾病的随机对照研究

张滨滨, 张萍萍, 高喜岩, 潘建辉

黄岩区中医院, 浙江 台州

收稿日期: 2021年10月27日; 录用日期: 2021年11月30日; 发布日期: 2021年12月7日

摘要

目的: 研究三伏天服用真武汤防治慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。方法: 采用前瞻性、平行组设计、大样本、双盲、分层区组随机对照研究的方法, 入组患者均为慢阻肺“ABCD”评估中的D组患者共236人, 随机分为治疗组和对照组, 各118例, 两组患者的基础治疗为戒烟、呼吸肌锻炼、三联药物吸入(布地奈德福莫特罗粉吸入剂160/4.5 μg , 1吸, 一日2次; 噻托溴铵粉吸入剂18 μg , 1吸, 一日1次), 疗程为1年(2020-07-16~2021-07-16), 治疗组在基础治疗上增加冬病夏治内治法, 即三伏天服用真武汤, 疗程为40天(2020-07-16~2020-08-24), 对照组在基础治疗上增加三伏天服用安慰剂中药汤剂, 疗程为40天(2020-07-16~2020-08-24), 观察统计两组患者治疗开始后1年内中到重度急性加重率; 治疗1年后FEV₁谷值反应; CAT评分、SGRQ评分的变化; 应急药物使用数量。结论: 对照组中到重度急性加重率高于治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两种治疗方法均能改善CAT评分、SGRQ评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组更能改善CAT评分、SGRQ评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两种治疗方法均不能改善FEV₁ ($P > 0.05$)。治疗组使用应急药物数量少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率无明显差别($P > 0.05$)。结论: 三伏天服用真武汤防治慢性阻塞性肺疾病安全有效。

关键词

真武汤, 慢性阻塞性肺疾病

A Randomized Controlled Study on the Prevention and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Taking Zhenwu Decoction in Sanfutian

Binbin Zhang, Pingping Zhang, Xiyan Gao, Jianhui Pan

Huangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou Zhejiang

Abstract

Objective: To study the clinical efficacy of taking Zhenwu Decoction in the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease during the dog days. **Methods:** A prospective, parallel group design, large-sample, double-blind, stratified block randomized controlled study method was used. The enrolled patients were all 236 patients in group D in the COD “ABCD” assessment, and they were randomly divided into the treatment group and the control group, each with 118 cases. The basic treatment of the two groups of patients is smoking cessation, breathing muscle exercise, triple drug inhalation (budesonide formoterol powder inhalation 160/4.5 μg , 1 inhalation, 2 times a day; Tiotropium bromide powder inhalation 18 μg , 1 inhalation, once a day), the course of treatment is 1 year (2020-07-16~2021-07-16), the treatment group adds winter disease and summer treatment to the basic treatment, that is, take Zhenwu Decoction on dog days for 40 days (2020-07-16~2020-08-24), and the control group will take placebo traditional Chinese medicine decoction on dog days (2020-07-16~2020-08-24) to observe and count the moderate to severe acute exacerbation rates of the two groups of patients within 1 year after the start of treatment; FEV1 trough response after 1 year of treatment; changes in CAT score and SGRQ score; and the number of emergency medications used. **Conclusion:** The rate of moderate to severe acute exacerbation in the control group was higher than that in the treatment group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The two treatment methods can improve the CAT score and SGRQ score, the difference is statistically significant ($P < 0.05$); the treatment group can improve the CAT score and SGRQ score, the difference is statistically significant ($P < 0.05$); none of them could improve FEV1 ($P > 0.05$). The number of emergency drugs used in the treatment group was less than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is safe and effective to take Zhenwu Decoction in the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease during the dog days.

Keywords

Zhenwu Decoction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)是一种可防治的常见疾病,其特征为持续存在的呼吸道症状和气流受限,通常由有害颗粒或气体暴露引起的气道和(或)肺泡异常而导致。慢阻肺的合并症有心脑血管疾病、骨质疏松、呼吸道感染、焦虑抑郁、糖尿病、肺癌、支气管扩张、阻塞性睡眠呼吸暂停[1]。慢阻肺是一种严重危害人类健康的常见病、多发病,严重影响患者的生命质量,病死率较高,并给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担。据“全球疾病负担研究项目(The Global Burden of Disease Study)”估计,2020年慢阻肺将位居全球死亡原因的第3位;世界银行和世界卫生组织的资料表明,至2020年,慢阻肺将位居世界疾病经济负担的第5位[2]。我国20岁及以上成人的慢阻肺患病率为8.6%,40岁以上则达13.7%,60岁以上人群患病率超过27%,年龄越高慢阻肺患病率越高;男性患

者数为女性的 2.2 倍；全国总患病人数为 9990 万，即约 1 亿人[3]。因此，如何有效地防治慢阻肺成了临床中急需解决的一个重要难题。笔者采用三伏天服用真武汤防治慢性阻塞性肺疾病，现总结报道如下：

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2019 年 08 月份至 2020 年 06 月份黄岩中医院呼吸内科门诊和治未病科诊断为慢阻肺稳定期的患者共 236 例，采用 SAS 8.0 软件进行分层区组随机化分组，以吸烟史、年龄为分层因素，以 FEV₁% 预计值相近的患者为一个区组。治疗组 118 例，男 100 例，女 18 例；年龄 45~81 岁，平均(66.64 ± 6.27)岁；基线期 FEV₁ 0.80~1.02 L，平均(0.85 ± 0.23) L；CAT 评分 17~25，平均(24.6 ± 4.7)；SGRQ 评分 53~67，平均(55.63 ± 4.35)。对照组 118 例，男 101 例，女 17 例；年龄 40~85 岁，平均(65.53 ± 11.94)岁；基线期 FEV₁ 0.76~1.12 L，平均(0.86 ± 0.25) L，CAT 评分 16~27，平均(23.1 ± 2.3)，SGRQ 评分 51~70，平均(54.89 ± 3.19)。两组患者在性别、年龄、基线期 FEV₁、CAT 评分、SGRQ 评分，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2. 研究对象筛选

西医诊断标准：1) 具有吸烟史和(或)环境职业污染及生物燃料接触史，临床上有呼吸困难或咳嗽、咳痰病史；2) 吸入支气管扩张剂后，FEV₁/FVC ≤ 0.7，若为 0.6~0.8 时，应另选时间重复肺功能检查以确诊，且沙丁胺醇支气管扩张试验阴性(改善率 < 15% 及 FEV₁ 增加绝对值 < 200 mL)；3) 排除其它疾病[2]。

中医诊断标准：参照普通高等教育“十五”国家级规划教材《中医内科学》中肺胀诊断，入组本研究的病例均为脾肾虚寒，痰浊壅肺型：胸膈满闷，短气喘息，稍劳即著，咳嗽痰多，色白黏腻或呈泡沫，畏风易汗，脘痞纳少，倦怠乏力，舌暗，苔薄腻或浊腻，脉小滑[4]。

入选标准：1) 确诊为慢阻肺稳定期，且属“ABCD”评估中的 D 组，即 FEV₁% 预计值 < 50%，近一年 ≥ 2 次中重度急性加重或 ≥ 1 次因慢阻肺急性加重而住院，CAT 评分 ≥ 10 分，mMRC 评分 ≥ 2 分；2) 男、女均可；3) 年龄 ≥ 40 岁；4) 吸烟史 ≥ 10 包/每年。患者须能正确使用信必可都保、思力华、万托林的吸入装置。参加研究前须签署知情同意书。

排除标准：1) 14 周岁以下及 85 周岁以上。2) 重症及危重流感病例。3) 伴有以下疾病或状况者：慢性呼吸系统疾病、心血管系统疾病(高血压除外)、肾病、肝病、血液系统疾病、神经系统及神经肌肉疾病、代谢及内分泌系统疾病、免疫功能抑制(包括应用免疫抑制剂或 HIV 感染等致免疫功能低下)。4) 肥胖者[体重指数 BMI 大于 30]。5) 妊娠期妇女。

脱落标准：1) 不良事件如自发性气胸、肺栓塞、心脑血管意外等；2) 患者失去随访；3) 患者主动要求退出研究；4) 发生严重不良反应；5) 资料收集不全，影响有效性和安全性判断者。

剔除标准：1) 自行合用其它药物，如色甘酸钠、抗组胺药物、口服糖皮质激素等；2) 未按要求使用药物，依从性差；3) 泄盲或紧急揭盲的病例；4) 符合排除标准；5) 不符合入选标准而被误纳入者。

2.3. 伦理学要求

整个研究均符合赫尔辛基宣言及中国临床试验研究法规，符合国家食品药品监督管理局有关法规，并经研究单位伦理委员会审核批准，所有受试者均签署知情同意书。

2.4. 治疗方法

研究全程分为清洗期(2 周)与治疗期(1 年)两个阶段。

基础治疗为戒烟、呼吸肌锻炼、三联药物吸入：布地奈德福莫特罗粉吸入剂 160/4.5 μg (商品名：信

必可都保, 生产厂商: 阿斯利康, 批准文号: H20050558), 1 吸, 一日 2 次; 噻托溴铵粉吸入剂 18 μg (商品名: 思力华, 生产厂商: 上海勃林格殷格翰药业有限公司, 批准文号: H20100194, H20100195), 1 吸, 一日 1 次, 疗程为 1 年(2020-07-16~2021-07-16)。

治疗组在基础治疗上增加冬病夏治内治法, 即三伏天(初伏: 2020-07-16~2020-07-25, 中伏: 2020-07-26~2020-08-14, 末伏: 2020-08-15~2020-08-24, 共 40 天)服用真武汤, 茯苓 20 g、白术 20 g、白芍 15 g、制附子 15 g (先煎)、生姜 15 g, 煎服法: 制附子用 1400 ml 水先煎 1 小时, 再下其余中药, 自动煎药机煎煮 40 分钟, 留取 400 ml, 分装 2 袋, 早晚各服一袋。

对照组在基础治疗上增加三伏天服用安慰剂中药汤剂, 早晚各服一袋。安慰剂中药汤剂制作方法: 大米 85 g (微火炒至焦黄色)、苦瓜粉 15 g, 每剂加水 800 ml, 浸泡半小时, 自动煎药机煎煮 40 分钟, 留取 400 ml, 分装 2 袋。安慰剂中药汤剂经本院专家鉴定, 和治疗组真武汤外观、颜色、气味、口味一致。

整个研究期间硫酸沙丁胺醇气雾剂(商品名: 万托林, 生产厂商: CLAXO WELLCOME, S.A., 批准文号: H20090512) 100 μg , 2 喷/次, 作为缓解症状药物按需使用。

随访计划: 在筛选期、清洗期 2 周末(基线)、治疗期每个月末共访视 14 次。肺功能在筛选期、基线期、治疗期 1 年末测定。CAT 评分、SGRQ 评分在基线期、治疗期 1 年末评估。血压和心率及体格检查在筛选期、基线期、治疗期每个月末检查。血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图在筛选期、治疗期 3、6、9 个月末及治疗期 1 年末检查。筛选期还需查双肺 CT、心脏彩超、D-二聚体、BNP、PCT、CRP 排除其它疾病。

2.5. 观察指标

2.5.1. 临床观察终点指标

①主要观察终点: 中重度急性加重: 需要应用短效支气管扩张剂以及抗生素和/或全身性糖皮质激素为中度急性加重, 需要急诊就诊或住院治疗为重度急性加重, 通常伴有急性呼吸衰竭。②次要观察终点: 治疗 1 年后 FEV₁ 谷值反应。

2.5.2. 疗效观察指标

1) 主要疗效指标: ①两组患者开始治疗后 1 年内中到重度急性加重率; ②FEV₁ 谷值反应, 即治疗结束时 FEV₁ 谷值相对于基线期 FEV₁ 的变化。FEV₁ 谷值为剂量间隔末的 FEV₁ 值, 通过每次随访日首次给药前的肺功能检查而测得。每例受试者肺功能检查均在随访日上午 8:00~11:00 之间的相同时间进行。
2) 次要疗效指标: ①两组患者治疗前后 CAT 评分、SGRQ 评分的变化; ②应急药物使用数量。

2.5.3. 安全性观察指标

研究期间发生的不良事件、随访日血压和心率、研究开始后的体格检查、心电图及实验室检查(血常规、尿常规、肝肾功能)。

2.6. 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。①资料描述: 计量资料采用 $\bar{x} \pm S$ 描述。②基线数据比较: 正态分布的计量资料采用成组 t 检验。③疗效比较: 两组治疗后 CAT 评分、SGRQ 评分、两组应急药物使用数量比较采用成组 t 检验, 治疗前后 FEV₁、CAT 评分、SGRQ 评分比较采用配对 t 检验; 两组 1 年内中到重度急性加重率采用 *pearson* 卡方检验。④不良反应比较采用 *Fisher* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组治疗后 FEV₁、CAT 评分、SGRQ 评分比较

两种治疗方法均不能改善 FEV₁, 无统计学差异($P > 0.05$); 两种治疗方法均能改善 CAT 评分、SGRQ

评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组更能改善 CAT 评分、SGRQ 评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of FEV₁, CAT score and SGRQ score between the two groups after treatment ($\bar{x} \pm S$)

表 1. 两组治疗后 FEV₁、CAT 评分、SGRQ 评分比较($\bar{x} \pm S$)

组别	n		FEV ₁	CAT 评分	SGRQ 评分
治疗组	118	治疗前	0.85 ± 0.23 [♯]	24.6 ± 4.7 ^Φ	55.63 ± 4.35 [*]
		治疗后	0.82 ± 0.31 [♯]	13.5 ± 3.2 ^{Φ*}	35.21 ± 3.45 ^{*◎}
对照组	118	治疗前	0.86 ± 0.25 [○]	23.1 ± 2.3 [△]	54.89 ± 3.19 [□]
		治疗后	0.81 ± 0.26 [○]	16.1 ± 4.2 ^{△*}	48.13 ± 3.49 ^{□◎}

注: [♯] $P > 0.05$, [○] $P > 0.05$, ^Φ $P < 0.05$, [△] $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.05$, [□] $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.05$, [◎] $P < 0.05$ 。

3.2. 两组治疗后中到重度急性加重率比较

对照组中到重度急性加重率高于治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of moderate to severe acute exacerbation rates between the two groups after treatment [n(%)]

表 2. 两组治疗后中到重度急性加重率比较[n(%)]

组别	n	急性加重	未急性加重	急性加重率(%)
治疗组	118	30	88	25.4 [○]
对照组	118	45	73	38.1 [○]

注: [○] $P < 0.05$ 。

3.3. 两组应急药物使用数量比较

治疗组使用应急药物数量少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 3)。

Table 3. Comparison of the number of emergency medicines used in the two groups [n(%)]

表 3. 两组应急药物使用数量比较[n(%)]

组别	n	应急药物使用数量(喷)
治疗组	118	23 ± 3.15 [♯]
对照组	118	30 ± 4.16 [♯]

注: [♯] $P < 0.05$ 。

3.4. 两组不良反应比较

两组不良反应无统计学差异($P > 0.05$) (见表 4)。

Table 4. Comparison of adverse reactions between the two groups after treatment [n(%)]

表 4. 两组治疗后不良反应比较[n(%)]

组别	n	头痛	口干	心悸	声音嘶哑	排尿困难	不良反应发生率(%)
治疗组	118	5	3	4	6	1	16.1 ^{**}
对照组	118	4	5	2	3	1	12.7 ^{**}

注: ^{**} $P > 0.05$ 。

4. 讨论

我国临床实践中慢阻肺患者现状不容乐观,肺功能严重损害、症状严重和频繁急性加重,同时没有接受过长期维持治疗的患者并不少见[5]。慢阻肺患者 CAT 评分平均为 24.4 分,门诊患者中 GOLD3~4 级比例超过 50%,慢阻肺患者过去 1 年平均发生 2 次急性加重[6]。本次研究收集病例过程中,也发现了类似的情况。慢阻肺管理目标主要基于症状和未来急性加重风险:1) 减轻当前症状:包括缓解呼吸系统症状、改善运动耐量和健康状况;2) 降低未来风险:包括防止疾病进展、防治急性加重及减少病死率[7]。2021 版中国慢阻肺诊治指南中慢阻肺 D 组患者推荐的治疗方案为:根据患者的情况选择 LAMA 或 LAMA + LABA 或 ICS + LABA 或 ICS + LAMA + LABA。若 CAT > 20 分,推荐首选双支气管舒张剂联合治疗。对于嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl 或合并哮喘的患者首先推荐含 ICS 的联合治疗[8]。与 LAMA 单药治疗或 LABA + LAMA、ICS + LABA 联合治疗比较,三联治疗能显著降低患者病死率[4] [8]。故本研究两组均予三联药物吸入,并指导患者正确使用吸入装置,监督患者按时用药,减少病例剔除,保证试验数据的准确性。

慢阻肺属于中医的“肺胀”范畴,多为久病肺脾肾阳虚,痰浊潴留,肺不敛降,气还肺间,肺气胀满,复感外邪诱使病情发作或加剧[9]。慢阻肺在冬季加重,夏季缓解,为冬病。三伏天是一年中自然界阳气最旺盛的时间,人体腠理开泄,在此时采用扶助阳气的治法,可趁势将蛰伏在体内的痰浊邪气驱赶出去,从而达到防治冬病的目的。目前冬病夏治开展的最多的为穴位贴敷,对中药内服的研究较少。真武汤出自《伤寒论》,为古代水气病用方,是经典的温阳利水,适用于脾肾阳虚,水饮内停之证[10]。方中附子走肾温经而散寒,振奋体内阳气;茯苓、白术健脾利水;芍药敛阴和营,可助附子行散溢于肌表之湿;生姜温中散寒化饮;诸药共用可补益脾肾、温肺化饮。

慢阻肺患者 FEV₁ 呈进行性快速下降,平均每年下降 60 ml。本研究结果显示,尽管予以三联药物吸入及中医药治疗,患者 1 年后 FEV₁ 仍有下降,但较每年下降 60 ml 少,提示慢阻肺稳定期予以支气管舒张剂及 ICS 吸入联合中医药治疗,可以减缓肺功能损害的进程。同时可缓解呼吸系统症状,改善运动耐量、日常生活能力,减少急性发作次数,且无明显不良反应。

5. 结论

综上所述,三伏天服用真武汤防治慢阻肺安全有效,值得临床进一步推广应用,但还需在此基础上做进一步深入研究,为临床提供可靠的科学依据。

基金项目

2019 年台州市黄岩区科技计划项目(2019045)。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019 Report. <http://www.goldcopd.org>
- [2] 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.
- [3] Wang, C., Xu, J.Y., Yang, L., et al. (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [4] Rabe, K.F., Martinez, F.J., Ferguson, G.T., et al. (2020) Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>

-
- [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(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] 陈亚红, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者治疗状况与自我认知的多中心调查研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(10): 750-753.
- [7] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). <https://goldcopd.org/goldreports/>
- [8] Lipson, D.A., Barnhart, F., Brealey, N., *et al.* (2018) Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1671-1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
- [9] 陈湘君, 金实, 周亚滨. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 63-70.
- [10] 黄煌. 黄煌经方使用手册[M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 215.