

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.032

"三伏贴"对慢性阻塞性肺病系统炎症的影响*

刘 佳 张春玲[△] 徐德祥

(青岛大学医学院第二附属医院呼吸科 山东 青岛 266042)

摘要 目的:观察“三伏贴”对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者系统炎症的影响,并评价其有效性。**方法:**收集稳定期慢性阻塞性肺疾病患者 60 例,按随机数字表随机分为“三伏贴”治疗组与安慰剂治疗组,每组 30 例;在常规西医治疗的基础上,分别给予“三伏贴”和安慰剂贴敷治疗,分别在入伏、初伏、中伏及末伏进行 4 次穴位贴敷,完成 1 疗程治疗者共 56 例。观察治疗前、1 个疗程结束时、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月血清炎症因子的变化。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-8(IL-8),免疫比浊法测定血清 CRP,比较治疗前后两组间的炎症因子变化趋势,同时比较治疗前后两组间 CAT 评分(COPD assessment test, CAT)、呼吸困难评分(MRC)及生存质量评分。**结果:**“三伏贴”组、安慰剂组血清 IL-8、CRP 随时间变化趋势不同;其中试验组血清炎症因子随时间呈逐渐下降趋势,但治疗后 6 个月时炎症因子略有升高,而安慰剂组炎症因子水平呈逐渐升高趋势,治疗前试验组与安慰剂组炎症因子水平差异无统计学意义,治疗 3 个月后,两组患者 IL-8、CRP 水平差异即有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者治疗后 CAT 评分、MRC 评分较治疗前下降,生存质量评分升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而安慰剂组患者在治疗后 CAT 评分、MRC 评分较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),生存质量评分下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。同一时间点,试验组较安慰剂组 CAT 评分、MRC 评分下降,生存质量评分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**冬病夏治穴位敷贴可以改善 COPD 患者生存质量,缓解症状,其作用机理可能与降低系统炎症相关因子有关。

关键词:“三伏贴”;慢性阻塞性肺疾病;血清炎症因子;系统炎症

中图分类号:R563.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)21-4123-04

Impacts of Acupoint Sticking in Dog Days on Systemic Inflammation and Prognosis of COPD Patients*

LIU Jia, ZHANG Chun-ling[△], XU De-xiang

(Department of respiratory, The Second Affiliated Hospital Of Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266042, China)

ABSTRACT Objective: To observe the influence on systemic inflammation responses in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with acupoint sticking in dog days, to explore its efficacy mechanism. **Methods:** Patients were randomly divided into two groups: the trial group (30 cases) treated with drugs, and the control group (30 cases) treated with placebo. Acupointing in V, Chu Fu, ambush and Mofu fourth times. To detect the levels of IL-8, CRP in serum by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) or immunoturbidimetry 4 times before and after treatment. At the same time, two groups were compared by CAT score (COPD assessment test, CAT), dyspnea score (MRC) and the quality of life score. **Results:** There was no statistical difference in levels of IL-8, CRP in serum before treating between two groups ($P>0.05$). After treating, in trial group, levels of IL-8, CRP decreased gradually, but that of the control group was increase. 3th month, levels of IL-8, CRP level lower apparently than that of the control group($P<0.05$). The study revealed CAT grading, MRC grading and WHOQOL-BREF grading after treatment there was a significant difference($P<0.05$) between two groups compared with before treatment, and there was significant difference ($P<0.05$) between two groups. **Conclusions:** Acupoint sticking in dog days relieve the clinical symptoms apparently in patients with stable COPD, its mechanism may be associated with reducing systemic inflammation.

Key words: Dog day stickers; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Inflammatory cytokines; Systemic inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R563.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)21-4123-04

前言

慢性阻塞性肺疾病全球研究机构^[1](Global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)指出 COPD 是一种以气

流受限为特征的可以预防和治疗的疾病。其气流受限不完全可逆,呈进行性发展与吸入烟草烟雾等有害气体或颗粒导致的异常炎症有关。Wouters^[2]提出慢性系统性炎症综合征(Chronic systemic inflammatory syndrome, CSIS)的假说,即 COPD 通过

* 基金项目:青岛市公共领域科技支撑项目(2012-1-3-4-(3)-nsh)

作者简介:刘佳(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:慢性阻塞性肺病防治,电话:18306424368, E-mail: jiajiagood1988@126.com

△ 通讯作者:张春玲, E-mail: Ling-zc@sina.com.cn

(收稿日期:2013-11-28 接受日期:2013-12-23)

激发系统性慢性炎症反应强度上调导致机体出现多个器官病变,越来越多的研究证明 COPD 的炎症并不局限于肺部,同时伴有低度系统炎症,反映 COPD 系统炎症的主要炎症因子有 CRP、IL-6、IL-8 等^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)频繁发作可引起患者肺功能迅速下降,同时增加了患者临床治疗的费用,药物相关不良反应增多。因此,COPD 患者加强稳定期病情控制,减少急性加重次数显得尤为重要。"冬病夏治穴位贴敷"被视为中医呼吸康复疗法的一种,"三伏贴"为冬病夏治穴位贴敷治疗应用最广泛的一种,是我国预防 AECOPD 临床应用较多的方法。已有研究证明,"冬病夏治穴位贴敷"可提高患者生存质量、预防 COPD 急性加重,但具体机理尚不清楚。本研究旨在探究其有效性是否与全身低度系统炎症有关。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2012 年 7 月在青岛市中心医院呼吸科门诊就诊或曾经住院的稳定期慢性阻塞性肺疾病患者共 60 名。纳入标准:患者符合中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊疗指南 2007 年修订版^[4],急性加重期缓解后超过 1 个月,既往没有接受冬病夏治穴位贴敷治疗。排除标准:伴有支气管扩张症、恶性肿瘤、活动性结核、结缔组织病、急性心力衰竭、急性心肌梗死、严重的肝、肾疾病、全身其他部位的急性或慢性炎症性疾病、对胶布过敏者、痴呆和精神异常无法配合者。本研究通过医院临床伦理委员会的批准,所有患者均知情同意并愿意参加。按随机数字表随机分为冬病夏治穴位贴敷组和安慰剂组,每组 30 例。试验结束后完成有效病例 56 例,治疗组中 2 例(男 1 例,女 1 例)患者因无法耐受敷贴所致的皮肤损害放弃治疗,对照组患者中 1 人死亡,1 人脱落(男 2 例)。最终,治疗组中 COPD 患者 28 例,男性 18 名,女性 10 名,平均(66.68±5.19)岁,吸烟指数 14.68±13.91(包年),对照组中 28 例,男 19 例、女 9 例,平均(68.25±3.06)岁,17.82±14.3(包年),两组的年龄、性别、吸烟状态等基线资料差异无统计学意义,两组具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组在常规西医治疗(按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》给予的药物治)的基础上,同时采用冬病夏治穴位贴敷。在三伏天进行治疗,分别在入伏、初伏、中伏及末伏进行 4 次穴位贴敷,选用我院自制中药巴布贴剂贴敷,敷贴主要成分为:白芥子、细辛、延胡索、麻黄、肉桂、鲜姜汁,敷在肺

俞、大椎穴、天突穴、云门穴、膏肓穴上,对照组在常规西医治疗基础上给予安慰剂贴膏,组方主要为淀粉及甘草,贴敷的穴位与试验组相同。

1.2.2 患者血清炎症因子 CRP、IL-6 的检测 所有受试者在入组时、1 个疗程结束时、治疗结束后 3 个月、6 个月于清晨空腹抽取肘正中静脉血 4 mL,1000 r/min 离心 10 分钟,收集上清液,-80℃保存待测。CRP 的检测采用免疫比浊法,试剂盒购自德国 Siemens 公司;IL-6 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司,所有标本严格按照说明书操作。

1.2.3 CAT 评分、呼吸困难指数评分(MRC)及生存质量评分 由专门培训的医疗人员在入组时和治疗后 6 个月对所有受试者进行调查问卷。CAT 评分^[5]包括 8 个常见临床问题,以评估 COPD 患者的健康损害,评分范围 0~40 分。呼吸困难评分采用 Medical Research Council Scale(MRC)评分法^[6],具体如下:无气促为 0 分;剧烈活动时气促为 1 分;登楼或爬坡时气促为 2 分;与同龄人比较步行时感气促为 3 分;步行 90 m 后因气促被迫停止活动为 4 分;不能离开房间或穿衣服时感气促为 5 分。生存质量评估采用中文版世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)^[7],包括生理(7 个条目)、心理(6 个条目)、社会关系(3 个条目)和环境(8 个条目)以及家庭摩擦问题、食欲问题、生存质量总体评分 3 个条目共 27 个条目。每个条目按 1~5 级评分,分别计 1~5 分(其中 3、4、26 条目为反向计分),分值分布于 27~135 分,各领域得分越高表示生存质量越好。

1.2.4 统计学方法 运用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,所测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较计量资料采用卡方检验,计数资料采用 t 检验或重复测量数据的方差分析,若球形检验结果示 $P < 0.05$,使用 Greenhouse-Geisser 的校正结果。 $P \leq 0.05$ 视为有统计学意义,如无特殊说明,均为双侧概率。

2 结果

2.1 "三伏贴"组与安慰剂治疗组 IL-8 的比较

三伏贴组、安慰剂组血清 IL-8 随时间变化趋势不相同。治疗前两组 IL-8 水平差异无统计学意义,治疗 3 个月后,两组 IL-8 水平差异即有统计学意义($P < 0.05$),其中试验组血清 IL-8 水平随时间变化呈逐渐下降趋势,但治疗后 6 个月时 IL-8 略有升高,而安慰剂组 IL-8 水平呈逐渐升高趋势,如表 1、图 1 所示。

表 1 同一时间点两组患者 IL-8 比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 1 Comparison of IL-8 between the trial group and the control group at the same time

Group	Time			
	Before treat	40 days	3 month	6 month
Trial	62.72±30.85	53.25±28.64	39.42±14.19	40.17±14.51
Control	56.96±31.90	58.30±30.85	68.65±31.83	72.25±33.81
P	0.495	0.528	0.000	0.000

2.2 "三伏贴组"与安慰剂治疗组 CRP 的比较

三伏贴组、安慰剂组血清 CRP 水平随时间变化趋势不相

同;其中试验组血清 CRP 水平随时间变化呈逐渐下降趋势,但治疗后 6 个月时 CRP 略有升高,而安慰剂组 CRP 水平呈逐渐

升高趋势,治疗前两组 CRP 水平差异无统计学意义,治疗 3 个月,两组 CRP 水平差异即有统计学意义($P < 0.05$),如表 2、图 2 所示。

2.3 两组患者治疗前后 CAT 评分、MRC 评分及生存质量评分比较

试验组患者治疗后 CAT 评分、MRC 评分较治疗前下降,

生存质量评分升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而安慰剂组患者在治疗后 CAT 评分、MRC 评分较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),生存质量评分下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);在同一时间点作比较,试验组较安慰剂组 CAT 评分、MRC 评分下降,生存质量评分明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),如表 3 所示。

表 2 同一时间点两组患者 CRP 比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 2 Comparison of CRP between the trial group and the control group at the same time

Group	Time			
	Before treat	40 days	3 month	6 month
Trial	9.23± 8.30	7.35± 7.17	6.60± 6.68	7.53± 6.87
Control	7.53± 7.61	8.68± 6.93	14.91± 9.87	16.57± 8.76
P	0.429	0.484	0.001	0.000

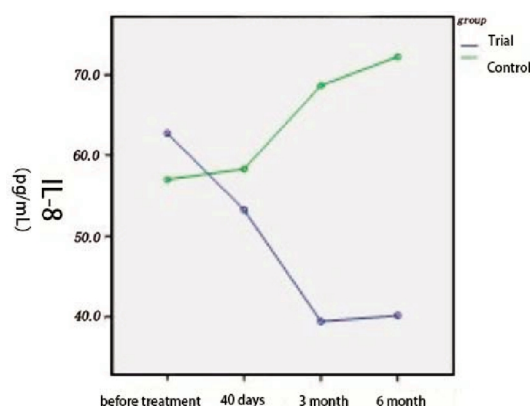


图 1 血清 IL-8 水平变化趋势

Fig.1 The trends of IL-8 in serum

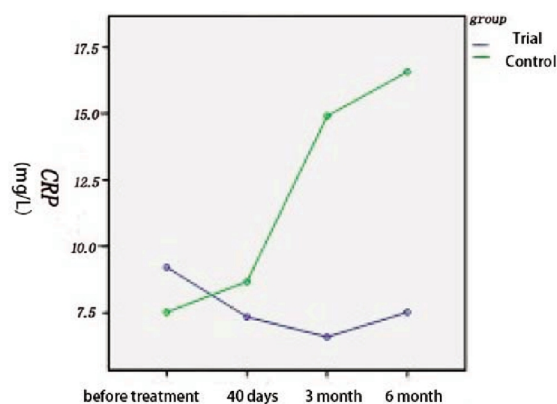


图 2 血清 CRP 水平变化趋势

Fig.2 The trends of CRP in serum

表 3 各组 CAT 评分、MRC 评分及生存质量评分情况

Table 3 COPD assessment test scale, medical research council scale, quality of life of each group

Group	时间	N	CAT Score	MRC Score	WHOQOL~ BREF
Trial	Before	28	14.61± 8.56	2.32± 0.91	98.06± 11.42
	6 month	28	9.86± 7.04*	1.43± 0.88*	102.61± 10.98*
Control	Before	28	14.25± 6.68	1.96± 1.14	98.35± 11.00
	6 month	28	16.86± 7.28*△	2.75± 1.18*△	95.11± 9.35*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;同一治疗时间,治疗组与对照组比较,△ $P < 0.05$ 。

Note : Comparison between before and after treatment,* $P < 0.05$; Comparisons between the trial group and the control group at the same time,

△ $P < 0.05$.

3 讨论

冬病夏治穴位治疗是 COPD 稳定期患者中医康复治疗的一种,因其简便、易操作、廉价,易被患者接受,目前临床应用广泛。已有研究显示,冬病夏治穴位敷贴治疗可以有效改善 COPD 稳定期患者的活动能力、临床症状,减少急性加重次数,提高生活质量^[7,8]。本研究也证实 COPD 稳定期患者接受"三伏贴"联合西医常规治疗组较单纯西医常规治疗组 CAT 评分、MRC 评分下降,生存质量评分提高显著。CAT 评分与圣乔治呼吸问卷(SGRQ)相关性好,联合 MRC 评分可以简便、快捷、全

面地评估 COPD 患者临床症状^[9]。世界卫生组织生存质量测定量表简表在国内常用于一些慢性疾病患者生存质量的评判,具有较好的可信度。由此可见,冬病夏治穴位敷贴治疗,对于 COPD 稳定期患者的治疗,预防急性加重具有临床意义。

但是,冬病夏治穴位敷贴治疗 COPD 的作用机理尚不完全清楚。有研究证实,冬病夏治穴位敷贴治疗 COPD 稳定期患者,治疗组患者较安慰剂组患者,气道中性粒细胞计数明显降低,诱导痰上清液 IL-8、瘦素含量降低,而 SigA 治疗组较治疗前升高,可见冬病夏治穴位敷贴法可改善气道慢性炎症水平,增强气道粘膜保护^[10]。大量研究发现,COPD 炎症并不是肺部的局

部炎症,而是同时伴有全身炎症的表现、系统炎症相关因子的升高。CRP 可以敏感的反映炎症反应程度,可以预示 COPD 稳定期患者的病情进展严重情况,是系统炎症发展的标志物^[1]。稳定期 COPD 患者 IL-6、IL-8 水平高于正常人,这与 COPD 患者胰岛素抵抗、骨骼肌废用、肺功能下降^[12-14]等有诸多联系,在 COPD 患者全身炎症反应中亦起重要作用,IL-6 与 CRP 密切相关。两个炎症因子可以反映 COPD 患者全身炎症情况。

本研究显示三伏贴治疗组治疗后 3 个月 IL-8 及 CRP 较治疗前均明显下降趋势,与安慰剂组比较差异有统计学意义。虽然治疗组 6 个月后炎症因子略有上升趋势,但与安慰剂组比较炎症因子仍明显下降,差异有统计学意义。治疗组炎症因子呈下降趋势可能与药物药理作用及穴位刺激有关。白芥子、麻黄、细辛具有抗炎、抑制组胺释放、减轻粘膜水肿、祛痰的作用,鲜姜汁引起局部皮肤血管扩张,促进药物吸收,同时可以调节机体免疫功能。穴位处皮肤角质层较薄,对药物具有放大效应,产生较强的药理作用。6 个月后炎症因子升高原因,考虑可能因冬季 COPD 患者易发生急性加重有关,而 COPD 急性加重期血清炎症因子水平明显高于稳定期^[15]。

通过本研究可证实,三伏贴可减轻患者临床症状,改善生存质量,其机制为在一定程度上通过降低系统炎症相关因子的分泌,从而抑制气道局部炎症,延缓肺功能减退。但其是否能增加免疫因子的表达仍待于进一步研究。综上所述,冬病夏治对于 COPD 稳定期患者康复具有重要意义,可在临床上推广。

参考文献(References)

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [C] (revised 2011). [EB/OL]. (2011-11)[2012-01-02]
- [2] Wouters E. COPD: from obstructive lung disease to chronic systemic inflammatory syndrome? [J]. *Pneumologie*, 2009, 63 (Suppl 2): S107-112
- [3] Cornelia Barbu, Mihaela Iordache, MG. Man. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(1): 21-27
- [4] 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 [S]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17
The Chinese medical association respiratory neurology, chronic obstructive pulmonary disease group. The diagnosis and treatment guidelines of chronic obstructive pulmonary disease [S]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2007, 30(1): 8-17
- [5] Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 1999, 54(7): 581-586
- [6] 方积乾, 郝元涛. 生存质量研究的设计与实施 [J]. *中国肿瘤*, 2001, 10: 69-71
Fang Ji-qian, Hao Yuan-tao. Design and Implement for Research on Quality of Life [J]. *Bulletin Of Chinese Cancer*, 2001, 10: 69-71
- [7] 王蕾, 李国勤, 边永君, 等. 消喘膏穴位敷贴疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 64 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(21): 1831-1835
Wang Lei, Li Guo-qin, Bian Yong-jun, et al. Effect of Xiao chuan Aeu-point Adhesive Plaster on Chronic Obstructive Pulmonary Diseases in Stable Stage: A Clinical Study on 64 Case [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 52(21): 1831-1835
- [8] 徐婷贞, 姚晓岚. 冬病夏治方治疗 COPD 稳定期的临床疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(3): 570-572
Xu Ting-zhen, Yao Xiao-lan. Effect Observation on Treating Stable Stage of COPD with Therapy of Winter Disease In Summer [J]. *Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 30(3): 570-572
- [9] Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(11): 1218-1224
- [10] 田怡, 王蕾. 消喘膏贴敷疗法对稳定期慢性阻塞性肺病患者气道炎症的影响 [D]. 万方数据库学位论文, 2011
Tian Yi, Wang Lei. Effect of Xiao chuan Aeu-point on lung inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [D]. WanFang Database, 2011
- [11] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Thorax*, 2004, 59(7): 574-580
- [12] Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation: a further systemic complication of COPD [J]. *COPD*, 2007, 4: 121-126
- [13] Yende S, Waterer GW, Tolley EA, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in well functioning elderly subjects [J]. *Thorax*, 2006, 61(1): 10-16
- [14] Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study [J]. *Chest*, 2008, 133(1): 19-25
- [15] 庞军, 韦长为, 姚剑波. 慢性阻塞性肺疾病稳定期和急性加重期炎症因子的变化 [J]. *广西医学*, 2011, 33(10): 1267-1269
Pang Jun, Wei Chang-wei, Yao Jian-bo. Inflammation Factors in Stable and Exacerbation Phases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2011, 33(10): 1267-1269