六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚证临床研究

王玉喜，姜宜惠

杭州市临安区中医院，浙江 杭州 131300

［摘要］**目的：**观察六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）稳定期肺脾气虚证患者的临床疗效。**方法：**选取60例COPD稳定期肺脾气虚证患者为研究对象，按照随机数字表法分为常规组与六君子汤组各30例。常规组参考COPD诊疗指南进行常规干预措施；六君子汤组在常规组基础上内服六君子汤。维持治疗12周后，比较2组临床疗效，并比较2组治疗前后肺功能、肺脾气虚证中医证候积分、外周血辅助性T细胞17（Th17）含量以及血清中白细胞介素-17（IL-17）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）水平。**结果：**治疗后，2组第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、FEV_1/FVC均升高（$P<0.05$），且六君子汤组高于常规组（$P<0.05$）。治疗后，2组气短、神疲乏力、恶风、易感冒、纳呆、胃脘胀满或便溏等中医证候积分均下降（$P<0.05$），且六君子汤组低于常规组（$P<0.05$）。治疗后六君子汤组总有效率93.33%，高于常规组67.67%（$P<0.05$）。治疗后，2组外周血Th17及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF含量均下降（$P<0.05$），且六君子汤组低于常规组（$P<0.05$）。**结论：**在西医常规治疗基础上予六君子汤干预COPD稳定期肺脾气虚证患者的疗效更明显，同时可以有效下调外周血Th17含量及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF水平。

［关键词］慢性阻塞性肺疾病；六君子汤；辅助性T细胞17；白细胞介素-17；肿瘤坏死因子-α；粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

［中图分类号］R563　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2024）05-0026-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.006

Clinical Study on Liujunzi Decoction for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung-Spleen Qi Deficiency Syndrome in Stable Stage

WANG Yuxi, JIANG Yihui

Hangzhou Linan Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou Zhejiang 131300, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Liujunzi Decoction on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with lung-spleen qi deficiency syndrome in stable stage. **Methods:** A total of 60 patients with COPD with lung-spleen qi deficiency syndrome in stable stage were selected as the study subjects and divided into the conventional group and the Liujunzi Decoction group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The conventional group was given routine intervention measures based on the guidelines for treatment and diagnosis of COPD, and the Liujunzi Decoction group was additionally treated with Liujunzi Decoction based on the treatment of the conventional group. After 12 weeks of treatment, the clinical effects were compared between the two groups. The lung function indexes, the traditional Chinese medicine syndrome scores of lung-spleen qi deficiency, contents of helper T cells (Th17) in peripheral blood, and the levels of serum interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and Hgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) were

［收稿日期］2023-02-27
［修回日期］2023-11-10
［基金项目］浙江省杭州市卫生科技计划项目（B20200105）
［作者简介］王玉喜（1982-），男，副主任医师，E-mail：13766885219@163.com。

compared before and after treatment between the two groups. **Results**: After treatment, the forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC in the two groups were increased ($P<0.05$), and the FEV_1, FVC and FEV_1/FVC in the Liujunzi Decoction group were higher than those in the conventional group ($P<0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome scores of shortness of breath, mental fatigue and lack of strength, aversion to cold, susceptibility to cold, torpid intake, epigastric distension or loose stool in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the above scores in the Liujunzi Decoction group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). After treatment, the total effective rate was 93.33% in the Liujunzi Decoction group, higher than that of 67.67% in the conventional group ($P<0.05$). After treatment, the Th17 contents in peripheral blood and levels of serum IL-17, TNF-α and GM-CSF in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the Th17 content and levels of serum IL-17, TNF-α and GM-CSF in the Liujunzi Decoction group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). **Conclusion**: The intervention of Liujunzi Decoction has a more significant curative effect on patients with COPD with lung-spleen qi deficiency syndrome in stable stage based on routine treatment with western medicines, which meanwhile can effectively down-regulate the Th17 content in peripheral blood and levels of serum IL-17, TNF-α and GM-CSF.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Liujunzi Decoction; T helper cell 17; Interleukin-17; Tumor necrosis factor-α; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见的慢性气道炎症性疾病，若不给予有效治疗方案，日久可引起肺源性心脏病、呼吸衰竭等。COPD稳定期的临床治疗目标在于缓解患者的症状体征、改善运动耐量以及防止疾病进展，干预措施包括生活方式干预、药物、氧疗、康复治疗等，但仍无法达到理想控制效果[1]。中医辨治COPD稳定期患者已获得广泛肯定，认为脏腑气血状态在COPD的发生、诊疗预后中尤为关键，而“肺为主气之枢，脾为生气之源”，脾胃为气血生化之源，肺脾气虚是COPD稳定期患者的重要病机之一[2]。六君子汤出自《医学正传》，具有益气健脾、燥湿化痰的功效。Meta分析显示六君子汤是治疗肺脾气虚型COPD稳定期的有效方剂[3]。COPD患者体内普遍存在免疫失衡，细胞因子、趋化因子大量产生使机体免疫耐受遭到破坏，免疫效应细胞激活；辅助性T细胞17(Th17)是新近发现的一种$CD4^+$淋巴细胞亚群，其介导的免疫应答反应发挥了重要作用，如Th17细胞主要分泌白细胞介素-17(IL-17)等细胞因子介导自身免疫应答，促进病情进展[4]。基于网络药理学研究证实了六君子汤可能通过抗炎、抗氧化、改善气道重塑、改善肺部组织、减轻损伤等途径对COPD起到积极治疗作用[5]。本研究观察在常规干预措施的基础上采取六君子汤治疗COPD稳定期肺脾气虚证患者的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》[6]中COPD稳定期的诊断标准。吸入支气管扩张剂后，第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)<70%且可排除其他原因所致不完全可逆气流受限者(必须)；存在慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难、桶状胸等症状体征(可有)；患者多数有吸烟史，或者有职业性或环境有害物质接触史，或者有害气体接触史，或者室内有生物燃料使用史；可能存在家族聚集史。排除可以引起类似症状和气流受限的其他疾病：如支气管哮喘、支气管扩张、充血性心力衰竭等。

1.2 辨证标准 参考《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)》[7]中肺脾气虚证的辨证标准。症见：①咳嗽或喘息、气短，动则加重；②神疲、乏力或自汗，动则加重；③恶风，易感冒；④纳呆或食少；⑤胃脘胀满或腹胀或便溏；⑥舌体胖大或有齿

痕，舌苔薄白或白腻，脉沉细或沉缓或细弱。具备①②③中2项+④⑤⑥中2项，即可辨证。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄40～80岁；COPD分级属Ⅱ～Ⅳ级；参与本次研究前1个月内未进行相关治疗或者参与其他临床试验；无脾、肝、肾等严重功能不全；患者均知情本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 属COPD急性发作；凝血功能障碍；对本组试验所用药物过敏；临床资料不全；同时合并有支气管哮喘、肺结核等肺系疾病。

1.5 一般资料 选取2020年12月—2022年4月于杭州市临安区中医院住院的COPD稳定期肺脾气虚证患者60例为研究对象，按照随机数字表法分为常规组与六君子汤组各30例。常规组男18例，女12例；年龄50～78岁，平均(68.15±7.74)岁；平均COPD病程(4.37±0.58)年；病情程度：肺功能Ⅱ级19例，Ⅲ级9例，Ⅳ级2例。六君子汤组男16例，女14例；年龄49～77岁，平均(67.98±7.73)岁；平均COPD病程(4.44±0.59)年；病情程度：肺功能Ⅱ级15例，Ⅲ级12例，Ⅳ级3例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经杭州市临安区中医院医学伦理委员会批准。

2 治疗方法

2.1 常规组 参考COPD诊疗指南进行常规干预措施[6]。布地奈德福美特罗粉吸入剂(瑞典阿斯利康制药有限公司，国药准字H20160447，规格：160 μg/4.5 μg/吸×60吸)，每天2次，每次1～2吸，经口吸入；噻托溴铵粉吸入剂(德国勃林格殷格翰制药有限公司，国药准字H20140933，规格：18 μg×10粒)，每天1次，每次1吸，经口吸入。

2.2 六君子汤组 在常规组基础上内服六君子汤。处方：党参20 g，茯苓15 g，(炒)白术30 g，半夏12 g，陈皮9 g，(炙)甘草6 g。每天1剂，由杭州市临安区中医院中药房煎药室制备，水煎取汁300 mL，分2袋，采用塑料真空包装保存备用，早晚各服用1袋。

2组均治疗12周。期间嘱病人避免受凉，戒烟，以及避免被动吸烟、吸入刺激性气体等。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肺功能。采取肺功能检测仪测定治疗前后全部病人的FEV_1、FVC，计算FEV_1/FVC。②中医证候积分。治疗前后参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]对2组气短、神疲乏力、恶风、易感冒、纳呆、胃脘胀满或便溏症状严重程度按正常、轻、中、重分别计0、1、2、3分。③外周血Th17含量。治疗前后抽取2组晨起空腹外周血3 mL，肝素钠抗凝6 h，梯度离心，制备细胞悬液，流式细胞仪检测$CD3^+CD8^-IL17^+$为Th17细胞。④血清IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)-α、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平。治疗前后抽取2组清晨空腹静脉血3 mL，3 000 ×g离心10 min，冷藏血清，采用酶联免疫吸附法测定血清IL-17、TNF-α、GM-CSF水平。⑤临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]拟定。治愈：FEV_1增加≥35%，中医证候积分下降≥95%；显效：25%≤FEV_1增加＜35%，70%≤中医证候积分下降＜95%；有效：15%≤FEV_1增加＜25%，50%≤中医证候积分下降＜70%；无效：FEV_1测定值无改善或加重，中医证候积分下降＜30%。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组治疗前后FVC、FEV_1、FEV_1/FVC比较 见表1。治疗前，2组FVC、FEV_1、FEV_1/FVC比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组FVC、FEV_1、FEV_1/FVC均升高($P<0.05$)，且六君子汤组高于常规组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后FVC、FEV_1、FEV_1/FVC比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FVC(L)	FEV_1(L)	FEV_1/FVC(%)
常规组	治疗前	30	2.18±0.37	1.09±0.26	50.00±0.65
	治疗后	30	2.85±0.44①	1.74±0.33①	61.05±7.65①
六君子汤组	治疗前	30	2.09±0.36	1.04±0.34	49.76±6.47
	治疗后	30	3.30±0.49①②	2.09±0.36①②	63.33±0.78①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组气短、神疲乏力、恶风、易感冒、纳呆、胃脘胀满或便溏等中医证候积分比较，差异均无统计

学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述中医证候积分均下降（$P<0.05$），且六君子汤组均低于常规组（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	气短	神疲乏力	恶风	易感冒	纳呆	胃脘胀满或便溏
常规组	治疗前	30	2.09±0.27	2.21±0.36	2.29±0.24	2.00±0.24	2.17±0.19	2.11±0.27
	治疗后	30	1.45±0.13①	1.47±0.10①	1.63±0.19①	1.49±0.18①	1.71±0.13①	1.51±0.12①
六君子汤组	治疗前	30	2.04±0.22	2.16±0.22	2.31±0.27	1.99±0.26	2.19±0.21	2.14±0.22
	治疗后	30	1.13±0.16①②	1.06±0.14①②	1.41±0.13①②	1.31±0.13①②	1.49±0.17①②	1.23±0.16①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组临床疗效比较　见表3。治疗后，六君子汤组总有效率93.33%，高于常规组67.67%（$P<0.05$）。

表3　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规组	30	7	10	3	10	67.67
六君子汤组	30	14	10	4	2	93.33
χ^2值						7.809
P值						0.049

4.5　2组治疗前后外周血Th17及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF含量比较　见表4。治疗前，2组外周血Th17及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF含量比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组外周血Th17及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF含量均下降（$P<0.05$），且六君子汤组低于常规组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后外周血Th17及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF含量比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	Th17(%)	IL-17(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)	GM-CSF(pg/mL)
常规组	治疗前	30	5.37±0.69	55.18±7.07	90.47±10.91	231.37±25.09
	治疗后	30	3.74±0.43①	30.77±4.60①	43.77±5.61①	74.73±8.92①
六君子汤组	治疗前	30	5.29±0.68	55.09±7.06	89.95±10.85	230.98±25.04
	治疗后	30	2.25±0.37①②	21.31±3.67①②	37.44±5.22①②	47.37±6.21①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

COPD稳定期归属于中医学喘病、肺胀等范畴。为本虚标实之证，病位在肺，但与脾、肾诸脏联系密切，肺脾气虚为常见证型之一[9]。COPD稳定期作为一种肺系痼疾，迁延不愈，可致肺虚，脾土为肺金之母，肺病日久，子耗母气，引起肺脾气虚[10]。如《石室秘录》中记载："治肺之法，正治甚难，当转治以脾，脾气有养，则土自生金，咳嗽自已。"治疗宜补肺健脾、降气化痰。《医学正传》中首次记载了六君子汤，该方基于《太平惠民和剂局方》中的四君子汤，另加陈皮和半夏而成。六君子汤中党参作为君药，具有健脾益肺、补中益气之效；白术和茯苓作为臣药，可健脾利湿；同时在方中配以半夏以燥湿消痰。鉴于半夏有毒，故以生姜制之。生姜还能和胃止呕，配合陈皮以理气化痰，起到协助作用。甘草和大枣作为使药，辅以和胃安中。该方能够健脾益气，化痰止咳。临床经常将此方用于治疗咳喘，特别适用于脾虚痰阻证的治疗。本研究结果显示，治疗后六君子汤组FEV_1、FVC、FEV_1/FVC高于常规组，中医证候积分低于常规组，总有效率高于常规组，表明六君子汤治疗COPD稳定期肺脾气虚证患者的效果确切。

COPD是由多种炎症细胞因子参与的慢性气道炎症性疾病，持续、慢性气道炎症损伤气道功能，引起气道重塑和气流不可逆，破坏肺功能，降低运动耐力等[11]。Th17主要功能是诱导炎症反应，其可合成、释放促炎性细胞因子如IL-17、TNF-α、GM-CSF等，在COPD病情进展中发挥重要作用[12]。COPD稳定期病人外周血Th17细胞比例高于吸烟者和正常对照者，并与肺功能指标呈负相关，且伴随气流受限Th17细胞含量亦有所增加[13]。在Th17细胞合成分泌的炎性细胞因子中IL-17具有招募中性粒细胞的前炎性细胞因子的作用，介导多种细胞分泌炎性因子，参与气道炎症反应，在气道慢性炎症的发病机制中起着重要作用；同时IL-17亦能促使气道黏液腺分泌大量黏液，增加气道的高反应性，从而在气道重塑的过程中发挥重要的作用[14]。TNF-α对肺泡和小气道平滑肌细胞的完整性有损坏作用，并可促进支气管重塑，从而对气道气流的稳定性有负面影响[15]。GM-CSF是一种炎症反应条件下由损伤后的

内皮细胞分泌的炎症因子，能维持单核-巨噬细胞的增殖、分化，其水平上调能有效评价机体的炎症反应[16]。本研究结果显示，治疗后六君子汤组外周血Th17含量及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF水平低于常规组，表明六君子汤治疗COPD稳定期患者可有效下调Th17细胞含量及炎性细胞因子水平，抑制炎症反应。

综上，六君子汤联合西医常规措施治疗COPD稳定期肺脾气虚证患者的疗效明显，能有效下调外周血Th17含量以及血清IL-17、TNF-α、GM-CSF水平，抑制炎症反应，从本质上缓解疾病进程。

[参考文献]

[1] 姚诗清，周兰，孙涛，等. 补肺汤合参蛤散辨治联合伏九贴敷对稳定期COPD肺肾气虚证患者的防治[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(7)：92-97.

[2] 李磊，阎玥，史琦，等. 以肺脾为核心的脏腑整体观辨治慢性阻塞性肺疾病经验撷菁[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(6)：51-54.

[3] 范艺龄，苗青，廖星，等. 六君子汤联合西医疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的有效性和安全性随机对照试验的系统评价和Meta分析[J]. 中国中药杂志，2020，45(22)：5331-5343.

[4] 伍桂雄，朱水泉，董树烽，等. COPD急性加重期患者治疗前后血清IL-17 Th17 Treg细胞变化及其与肺功能的相关性研究[J]. 河北医学，2020，26(1)：13-18.

[5] 吴阳洋，刘玲琳，周玲利，等. 基于网络药理学研究六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 实用中医内科杂志，2021，35(4)：19-23.

[6] 王辰，迟春花，陈荣昌，等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志，2018，17(11)：871-877.

[7] 李建生，李素云，余学庆. 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.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：54-57.

[9] 刘惠梅，高峰. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭中医证型及证素分布规律分析[J]. 中医药导报，2020，26(15)：170-173.

[10] 吴慧，刘城鑫，王婷，等. 刘小虹从“肺脾相关”论治慢性阻塞性肺疾病的证治经验[J]. 中国中医急症，2021，30(8)：1473-1476.

[11] 黄明儒，许忠波，何帆，等. 补中益气汤加味联合缩唇呼吸疗法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清TNF-α、IL-8、IL-6、IL-1β、Cys-C的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(22)：60-65.

[12] 张兰英，陈杰，张奕，等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中树突状细胞、辅助性T细胞17/调节性T细胞的表达及其意义[J]. 中华内科杂志，2019，58(2)：125-132.

[13] 金松，吴小军. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血Th17和Treg细胞的表达及意义[J]. 武汉大学学报(医学版)，2018，39(6)：961-965.

[14] 黄振杰，曾彤华，蔡文华，等. 慢阻肺患者血清白介素-17、白介素-23及和肽素的变化及意义[J]. 临床肺科杂志，2016，21(2)：203-205，209.

[15] 王林梅，齐景宪，冯青青. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清IL-8、TNF-α及免疫因子的检测[J]. 郑州大学学报(医学版)，2018，53(2)：255-258.

[16] 高岩，赵晓倩，关艳红，等. 不同剂量沙美特罗替卡松粉吸入剂对COPD患者肺功能及炎性因子的影响[J]. 临床误诊误治，2022，35(2)：20-24.

(责任编辑：钟志敏)