

· 临床 ·

## 定坤丹治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期气滞血瘀型患者评价

刘俨熠<sup>1</sup>, 杨肇权<sup>2</sup>, 马将<sup>3</sup>, 夏坤<sup>1</sup>, 姚晓燕<sup>1</sup>, 李光照<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 上海市奉贤区中医医院, 上海 201499;  
3. 北京市西城区广外医院, 北京 100055)

**[摘要]** 目的:探讨定坤丹治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期气滞血瘀型患者疗效的研究。方法:采用随机对照的临床设计方法,将2019年6月至2019年12月就诊于中国中医科学院广安门医院呼吸科门诊及住院部诊断为COPD稳定期气滞血瘀证的60例患者按照1:1分为观察组和对照组。研究期间,两组无脱落、失访或剔除情况发生。在两组均采用中医肺康复训练的基础上,观察组口服定坤丹7 g/次,每日2次;对照组口服同样规格的定坤丹淀粉模拟剂7 g/次,每日2次。两组疗程均为12周。进行治疗前后患者自我评估测试量表(CAT)、改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)、疲劳量表-14(FS-14)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)量表、6 min步行距离(6MWD)和肺功能各项指标评价。结果:与本组治疗前比较,两组患者治疗后CAT、mMRC、FS-14、SAS评分和6MWD均有,明显改善( $P<0.05$ ),观察组SDS评分及肺功能各项指标有明显改善( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者CAT、FS-14、SAS、SDS评分和6MWD改善更加明显( $P<0.05$ )。结论:定坤丹治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期气滞血瘀型患者具有明确疗效,可以减轻症状负担、提升运动能力、改善心理状况,并具有改善肺功能的潜在可能。

**[关键词]** 定坤丹; 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 稳定期; 气滞血瘀型; 随机对照试验; 临床疗效

**[中图分类号]** R242; R22; R2-031; R289; R563; R256.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)13-0128-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20241695

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240509.1038.003>

**[网络出版日期]** 2024-05-09 14:20:21

### Effect of Dingkundan in Treatment of Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Stable Phase

LIU Yanyi<sup>1</sup>, YANG Zhaoquan<sup>2</sup>, MA Jiang<sup>3</sup>, XIA Kun<sup>1</sup>, YAO Xiaoyan<sup>1</sup>, LI Guangxi<sup>1\*</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Shanghai Fengxian District Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 201499, China;

3. Beijing Xicheng District Guangwai Hospital, Beijing 100055, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of Dingkundan on Qi stagnation and blood stasis syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at a stable phase. **Method:** A randomized controlled clinical design method was adopted, and 60 patients who were diagnosed with Qi stagnation and blood stasis syndrome in COPD at a stable phase in the outpatient and inpatient departments of the respiratory department of Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences from June 2019 to December 2019 were divided into observation group and control group according to 1:1. During the study period, there was no dropout, loss of follow-up, or exclusion between the two groups. On the basis of both

**[收稿日期]** 2024-03-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82074262)

**[第一作者]** 刘俨熠,在读硕士,从事中西医结合防治呼吸系统疾病研究,E-mail:407698211@qq.com;

**[通信作者]** \*李光照,博士生导师,主任医师,从事中西医结合防治呼吸系统疾病,E-mail:lgx0410@163.com

groups receiving traditional Chinese medicine (TCM) lung rehabilitation training, the observation group took Dingkundan 7 g/time orally, twice a day. The control group received oral administration of the same specification of Dingkundan starch simulator of 7 g/time, twice a day. Both groups have a treatment period of 12 weeks. The COPD Assessment Test (CAT), modified Medical Research Council (mMRC), fatigue scale-14 (FS-14), self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), 6-minute walk distance (6MWD), and pulmonary function before and after treatment were evaluated. **Result:** After treatment, both groups showed improvements in CAT, mMRC, FS-14, SAS scores, and 6MWD ( $P<0.05$ ). The observation group also showed improvements in SDS scores and lung function indicators ( $P<0.05$ ). Compared with the control group after treatment, the observation group showed more significant improvement in CAT, FS-14, SAS, SDS scores, and 6MWD ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Dingkundan has a clear therapeutic effect on Qi stagnation and blood stasis syndrome in patients with COPD at a stable phase. It can reduce symptom burden, enhance exercise capacity, and improve psychological status and has the potential to improve lung function.

**[Keywords]** Dingkundan; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); stable phase; Qi stagnation and blood stasis syndrome; randomized controlled trial; clinical effectiveness

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以持续气流受限和呼吸道症状为特征<sup>[1]</sup>,是全球范围内发病、致残和死亡的主要原因。据统计,2019年COPD死亡人数超过300万人,约占全球总死亡人数的6%<sup>[2]</sup>,成为全球第三大致死性疾病,而这一数值预计将在2060年攀升至540万人<sup>[1]</sup>,造成巨大的生活、社会和经济负担。目前针对COPD的药物治疗以支气管扩张剂和糖皮质激素为主,但存在部分患者不良反应较多、依从性较差、延缓肺功能下降作用存疑、难以改善全身症状等问题。COPD可归属于中医“肺胀”范畴,中医药治疗可有效缓解COPD稳定期患者呼吸系统及全身症状、减少急性加重次数、改善肺功能、增加运动耐力和提高生活质量等<sup>[3-5]</sup>,且安全性高、不良反应少,成为临床研究的新方向。

定坤丹始载于清《医宗金鉴》,本为治疗宫内瘀血之郁疾而制,因疗效显著而赐名,有“安定坤宫”之意,乃妇科经典成药。关于定坤丹的药物组成,文献报道不一<sup>[6-7]</sup>,考虑与生产厂家的不同有关。山西广誉远国药有限公司曾与北京同仁堂、杭州胡庆余堂等被共同誉为“清代四大药店”,按其定坤丹药物组成,该成药由红参、白术、茯苓、炙甘草、白芍、熟地黄、当归、川芎、枸杞子、阿胶、鹿茸、鹿角霜、肉桂、香附、延胡索、柴胡、乌药、菟丝子、西红花、三七、鸡血藤、红花、益母草、五灵脂、干姜、细辛、砂仁、黄芩、杜仲、川牛膝等30味药组成,具有滋补气血、调经舒郁等作用。

定坤丹虽药味冗杂,主治广泛,但总以气血两虚、气滞血瘀证常用。气滞血瘀证是定坤丹的重要适应证,所用红花、三七、五灵脂、延胡索等皆是活

血化瘀之品,当归、鸡血藤、益母草、菟丝子等兼具调血养血之功,柴胡、香附、川芎则是疏肝理气的常用药。赵振钊等<sup>[8]</sup>利用定坤丹联合针刺治疗多囊卵巢综合征肝郁气滞型患者,王燕等<sup>[9]</sup>应用定坤丹治疗肝郁型痛经患者均取得良好疗效,朱名宸主张运用定坤丹治疗血瘀型痛经<sup>[10]</sup>,其在肾虚血瘀型不孕症、多囊卵巢综合征等妇人病证中亦广泛应用<sup>[11-12]</sup>。由此可知,定坤丹对于气滞血瘀引起的多种妇科疾病效佳。研究显示,COPD分型中,肺肾气虚证、痰气互结证、血瘀证等证型的出现频率较高<sup>[13]</sup>,血瘀症状发生率占95.13%<sup>[14]</sup>,有医家主张,肝郁是COPD的关键病机,血瘀是重要病理因素<sup>[15]</sup>,由此可见,肺肾气虚、气滞血瘀是COPD的常见证型,而定坤丹的药效功能与此病机特点正相契合,基于此,笔者探索了定坤丹治疗COPD稳定期气滞血瘀型患者的临床疗效,以期患者获得更大收益,并开拓定坤丹新的应用领域。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经中国中医科学院广安门医院伦理委员会审查批准(伦理批件号2017-115-KY-02)。选取2019年6月至2019年12月就诊于中国中医科学院广安门医院呼吸科门诊及住院部诊断为COPD稳定期气滞血瘀证的60例患者,遵循随机对照试验设计方法和双盲原则,按照数字表格法随机分为观察组30例,对照组30例,研究期间无病例脱落、失访或剔除。观察组中男性16例,女性14例,平均年龄( $56.7\pm 8.22$ )岁,平均病程为( $8.00\pm 3.70$ )年;对照组男性14例,女性16例,平均年龄( $56.4\pm 7.02$ )岁,平均病程为( $7.73\pm 3.22$ )年。两组患

者性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、病程、慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级和支气管扩张剂使用情况差异均无统计学意义,资料具有可比性,出勤率均达标。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups of patients

| 组别  | 性别/例(%)  |          | 年龄( $\bar{x}\pm s$ ) | BMI( $\bar{x}\pm s$ ) | 是否戒烟/例(%) |         | 现在是否应用支气管舒张剂/例(%) |          | 病程                   | 6MWD                 |
|-----|----------|----------|----------------------|-----------------------|-----------|---------|-------------------|----------|----------------------|----------------------|
|     | 男        | 女        | /岁                   | /kg·m <sup>-2</sup>   | 是         | 否       | 是                 | 否        | ( $\bar{x}\pm s$ )/年 | ( $\bar{x}\pm s$ )/m |
| 试验组 | 16(46.7) | 14(53.3) | 56.70±8.22           | 22.11±0.43            | 26(86.7)  | 4(13.3) | 12(40)            | 18(60)   | 8.00±3.70            | 491.43±89.26         |
| 对照组 | 14(53.3) | 16(46.7) | 56.40±7.02           | 22.93±0.33            | 27(90.0)  | 3(10.0) | 10(33.3)          | 20(66.7) | 7.73±3.22            | 507.67±72.16         |

| 组别  | 肺功能( $\bar{x}\pm s$ ) |           |                         | GOLD分级/例(%) |          | FS-14评分              | mMRC评分               | SAS评分                | SDS评分                | 出勤率                  |
|-----|-----------------------|-----------|-------------------------|-------------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | FEV <sub>1</sub> /L   | FVC/L     | FEV <sub>1</sub> /FVC/% | Ⅱ级          | Ⅲ级       | ( $\bar{x}\pm s$ )/分 | ( $\bar{x}\pm s$ )/分 | ( $\bar{x}\pm s$ )/分 | ( $\bar{x}\pm s$ )/分 | ( $\bar{x}\pm s$ )/% |
| 试验组 | 1.32±0.45             | 2.59±0.77 | 0.55±0.45               | 18(60.0)    | 12(40.0) | 9.50±3.50            | 1.50±0.94            | 40.33±7.66           | 42.07±9.41           | 97.16±2.31           |
| 对照组 | 1.38±0.55             | 2.52±0.78 | 0.59±0.09               | 17(56.7)    | 13(43.3) | 9.07±3.64            | 1.27±0.91            | 40.77±7.04           | 44.67±7.29           | 95.73±2.19           |

注:6MWD.6 min步行距离;FEV<sub>1</sub>.第一秒用力呼气容积;FVC.用力肺活量;FS-14.疲劳量表-14;mMRC.改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表;SAS.焦虑自评量表;SDS抑郁自评量表

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2019年GOLD指南中COPD稳定期的诊断标准和COPD分级标准为依据所制订:对于任何有呼吸困难、咳嗽、咯痰症状和/或有危险因素暴露史的患者均应考虑到COPD的可能性;在此种情况下进行肺功能检查;肺功能检查:使用支气管扩张剂后,FEV<sub>1</sub>/FVC<0.70%,确认存在持续性气流受限;并且满足其30%≤FEV<sub>1</sub>%pred≤80%。

1.2.2 中医诊断标准 参照普通高等教育“十二五”国家级规划教材《中医诊断学》,中医辨证根据两名主治及以上医师进行诊断并达成一致意见。气滞血瘀证辨证要点:主证为胸胁脘腹胀闷或胀痛、窜痛,与情志因素有关,次证为伴肠鸣、嗳气,矢气后减轻,面色黧黑,舌脉为舌质紫暗,有瘀斑、点,脉细涩或结代。

1.3 纳入标准 ①符合慢性阻塞性肺疾病稳定期西医诊断标准、中医辨证标准;②年龄35~75岁,男女不限;③肺功能Ⅱ级或Ⅲ级;④自愿参与本课题研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①对治疗药物已知成分过敏者;②因严重心血管疾病、呼吸系统疾病、急性心脑血管意外、未能良好控制的2型糖尿病等内分泌疾病、自身免疫性疾病或慢性消耗性疾病及猝死高风险等无法完成临床观察的患者;③合并有肝、肾和血液系统等严重原发性疾病及精神类疾病者;④妊娠或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 ①研究期间患者有新发不适,不适合继续本研究者;②未能按期进行中医肺康复锻炼,出勤率低于90%者;③研究期间未能遵医嘱服用试验药物者;④研究期间擅自参与其他相

关课题或者使用其他药物,对本研究结果有干扰者;⑤患者失联、失访者;⑥患者因个人原因选择退出者。

1.6 干预措施

1.6.1 肺康复内容 观察组及对照组患者均给予中医肺康复,包括六字诀、八段锦、太极拳、五禽戏等。每周3次,每次60 min,持续12周。在专职教练的指导下,第1月进行六字诀锻炼,着重调整患者呼吸,指导正确呼吸模式;第2月进行八段锦和太极拳锻炼,二者交替进行,着重改善患者肢体运动、平衡及协调能力;第3月进行五禽戏锻炼,通过较高的运动强度提升患者心肺功能。整个运动肺康复过程循序渐进、由易到难,每次锻炼过程中有呼吸科医师陪同监护,同时锻炼场地配备血压计、体外除颤仪及抢救药品,使患者在安全、无风险的前提下改善呼吸和运动能力,并调养心神。

1.6.2 口服药物 观察组患者口服定坤丹(广誉远国药有限公司,国药准字Z20059003,水蜜丸,0.35 g/粒、7 g/瓶),7 g/次,2次/d,早晚餐前30 min温水送服。对照组患者口服定坤丹模拟剂(广誉远国药有限公司,批号20170801,水蜜丸,0.35 g/粒、7 g/瓶),服用剂量及方法与观察组相同。两组疗程均治疗12周。

1.7 结局指标 ①临床症状:比较治疗前后COPD患者自我评估测试量表(CAT)、mMRC。②疲劳程度:以FS-14进行评价,治疗前后各1次。③肺功能:使用康讯Powercube-Ergo肺功能测试系统(德国康讯公司)检测FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC,治疗前后各1次。④运动能力:记录治疗前后6MWD的步行距离。⑤心理状况:评估治疗前后焦虑自评量表

(SAS)、抑郁自评量表(SDS)。在治疗前和治疗后分别进行以上指标的采集,并进行比较。

**1.8 安全性指标** 专职康复教练和呼吸科医师全程参与、监督。日常锻炼监测受试者血压、心率、指氧饱和度,每月复查1次所有受试者的血常规、生化常规和心电图等,及时处理异常结果,中止不适合、不耐受干预的受试者。

**1.9 统计学方法** 本次研究数据通过SPSS 21.0统计软件进行分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态性及方差齐性时,组内比较采用配对样本 $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,不满足正态分布及方差齐性时,组内比较采用Wilcoxon秩和检验,组间比较采用Kruskal-Wallis H秩和检验;计数资料以频数(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者治疗前后CAT、mMRC评分比较** 两组患者治疗前CAT、mMRC评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者CAT、mMRC评分均明显降低( $P<0.05$ )。与对照组治疗后相比较,观察组患者CAT评分改善程度更明显( $P<0.05$ );mMRC评分差异无统计学意义。见表2、表3。

**2.2 两组患者治疗前后FS-14评分比较** 两组患者治疗前FS-14评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者的FS-14评分均明显降低

表2 两组患者治疗前后治疗前后CAT、mMRC评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Table 2 Comparison of CAT and mMRC scores between two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ ) 分

| 组别  | 时间  | CAT评分                      | mMRC评分                  |
|-----|-----|----------------------------|-------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 14.67±5.87                 | 1.50±0.94               |
|     | 治疗后 | 10.07±4.68 <sup>1,2)</sup> | 0.93±0.91 <sup>1)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 13.37±4.72                 | 1.27±0.91               |
|     | 治疗后 | 12.10±4.45 <sup>1)</sup>   | 1.07±0.87 <sup>1)</sup> |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表3-表i同)

( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者的FS-14评分下降更明显( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者治疗前后FS-14评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Table 3 Comparison of FS-14 scores between two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ ) 分

| 组别  | 治疗前       | 治疗后                       |
|-----|-----------|---------------------------|
| 观察组 | 9.50±3.50 | 4.57±1.61 <sup>1,2)</sup> |
| 对照组 | 9.07±3.64 | 7.40±3.35 <sup>1)</sup>   |

**2.3 两组患者治疗前后肺功能比较** 治疗前两组患者肺功能差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后观察组患者的FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC较前均明显改善,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者的各项肺功能参数改善情况并不显著,组间差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者治疗前后肺功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Table 4 Comparison of pulmonary function between two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

| 组别  | 时间  | FEV <sub>1</sub> /L     | FVC/L                   | FEV <sub>1</sub> /FVC/%   |
|-----|-----|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 1.32±0.45               | 2.59±0.77               | 55.12±45.23               |
|     | 治疗后 | 1.44±0.57 <sup>1)</sup> | 2.67±0.47 <sup>1)</sup> | 59.73±13.05 <sup>1)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 1.38±0.55               | 2.52±0.78               | 59.57±9.42                |
|     | 治疗后 | 1.39±0.27               | 2.51±0.53               | 57.86±12.46               |

**2.4 两组患者治疗前后6MWD比较** 治疗前两组患者6MWD差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者的6MWD均明显增加( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者的6MWD提升更加明显( $P<0.05$ )。见表5。

**2.5 两组患者治疗前后SAS、SDS评分比较** 治疗两组患者SAS、SDS评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后观察组患者的SAS、SDS评分和对照组的SAS评分均明显降低( $P<0.05$ )。与对

表5 两组患者治疗前后6MWD比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ )

Table 5 Comparison of 6MWD between two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=30$ ) m

| 组别  | 治疗前          | 治疗后                          |
|-----|--------------|------------------------------|
| 观察组 | 491.43±89.26 | 574.53±78.08 <sup>1,2)</sup> |
| 对照组 | 507.67±72.16 | 532.03±58.76                 |

照组治疗后比较,观察组患者的SAS、SDS评分改善更加明显( $P<0.05$ )。见表6。

**2.6 不良事件发生情况** 在本次研究中所有受试

表6 两组患者治疗前后SAS、SDS评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=30$ )  
Table 6 Comparison of SAS and SDS scores between two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n=30$ ) 分

| 组别  |     | SAS                        | SDS                        |
|-----|-----|----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 40.33±7.66                 | 42.07±9.41                 |
|     | 治疗后 | 31.13±7.34 <sup>1,2)</sup> | 38.53±7.75 <sup>1,2)</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 40.77±7.04                 | 44.67±7.29                 |
|     | 治疗后 | 38.77±6.82 <sup>1)</sup>   | 43.50±7.66                 |

者均未出现任何严重不良反应及事件。

3 讨论

COPD可归属于中医学“肺胀”范畴,根据其特性症状表现,又可归属于“喘证”范畴,《黄帝内经·灵枢·胀论》曰:“肺胀者,虚满而喘咳”,《黄帝内经·素问·藏气法时论》言:“肺病者,喘咳逆气……肾病者,腹大胫肿,喘咳身重”,可见COPD主要责之于肺肾两脏的病变。本病初病在肺,久病常累及脾肾。肺在体合皮毛,开窍于鼻,故外邪侵袭机体,首先犯肺,以致肺宣发肃降失常,发为咳喘之证,失治误治、禀赋不足等因素引起疾病迁延不愈,耗损肺气,日久子病及母,累及于脾,脾失健运,母病及子,肾失摄纳,终致肺、脾、肾三脏皆虚。正虚日久,肺不主气,宣降失常,脾失健运则气机升降失司,浊气壅塞于内,肾虚则气化无力,推动能力减退,共同引起气机运行不畅而气滞;肺朝百脉,助心主治节,肺气虚弱,无力推动血行,血行不利、形成血瘀,阻于肺络,导致气滞、血瘀等病理产物的产生,常相互影响,或同时并见,最终形成本虚标实、虚实错杂的病机特点。虽然COPD以正虚为本,但气滞、瘀血等阻滞脉络更加损伤正气,是本病缠绵的根源,故治疗上除扶正外,亦当重视行气活血之法。

目前关于定坤丹的药理机制及临床研究主要集中于妇科领域。动物学实验发现,定坤丹可能通过抑制卵巢组织中转化生长因子 $\beta_1$ 、结缔组织生长因子和神经元特异性雄激素受体的表达,对多囊卵巢综合征(PCOS)排卵障碍起到预防和治疗作用<sup>[16]</sup>;并通过上调子宫内膜血管内皮生长因子mRNA表达,下调基质金属蛋白酶-9 mRNA表达,提高子宫内膜容受性,增厚子宫内膜<sup>[17-18]</sup>。临床试验表明,定坤丹可抑制子宫血管收缩,增加局部血流灌注<sup>[19]</sup>,改善痛经患者的疼痛;亦能调节雌性激素水平,减少卵泡闭锁、改善卵泡直径和子宫内膜厚度等卵巢储备功能指标及收缩期峰值流速(EDV)、舒张期末流速(PSV)等卵巢血流指标,显著提高患者周期排卵率、妊娠率<sup>[12,20-21]</sup>,故定坤丹的临床应用已经不仅仅局限

于说明书适应证,而是广泛适用于PCOS、子宫内膜异位症、围绝经期综合征、不孕症和宫腔粘连等诸多妇科疾病,且疗效显著<sup>[7-8,22-24]</sup>。

除妇科疾病外,学者也在不断拓展定坤丹的适应范围,如定坤丹已被用于阳痿、早泄、不育、前列腺增生等男科病证<sup>[25]</sup>,牛忻群<sup>[26]</sup>则运用定坤丹治疗贫血、脱发、黄褐斑及腓肠肌综合征等,均有满意效果。考虑定坤丹中所含鹿茸、鹿角霜、杜仲、肉桂等善补肾中阳气,熟地黄、枸杞子等善填肾中阴精,当归、三七、鸡血藤等能养血活血,柴胡、川芎、香附共奏理气解郁之效,诸药合用,发挥阴中求阳,阳中求阴,活血行气,补虚泻实的作用,与COPD肺肾气虚、气滞血瘀之病机正当契合。故本研究辨证地将定坤丹应用于COPD稳定期气滞血瘀型患者,首次探索定坤丹对COPD的影响及疗效。

COPD稳定期患者会经历多种症状组成的症状负担,包括呼吸困难、咳嗽咳痰、喘息等呼吸系统症状,以及疲劳、焦虑抑郁、失眠等全身状况的改变<sup>[27]</sup>,并伴随着快速的肺功能下降<sup>[28-29]</sup>。疲劳是COPD患者继呼吸困难以外的第二大主诉,相较于健康人群,COPD患者的疲劳患病率、发生频率、持续时间和严重程度明显升高<sup>[30-31]</sup>。心理障碍包括轻症/重症焦虑抑郁在COPD患者中也很常见,据统计,COPD门诊患者的焦虑患病率为13%~46%<sup>[32]</sup>,另一项对35 000例COPD患者的纵向研究发现,随访10年,COPD组的抑郁发生率为16.2例/1 000人/年,而非COPD组为9.4例/1 000人/年<sup>[33]</sup>。较高的症状负担会导致患者健康状况、生活质量、日常功能和体力活动受损,以及对疾病急性加重和预后产生负面影响<sup>[34-36]</sup>,给患者身体、心理和经济等方面带来难以承受的压力。

通过本次研究,定坤丹治疗COPD稳定期气滞血瘀型患者,患者CAT、mMRC、FS-14、6MWD、SAS和SDS的改善程度较单纯中医肺康复锻炼明显,组间具有可比性。另外,观察组的肺功能各项指标较治疗前都有不同程度的改善,差异具有统计学意义。定坤丹对于减轻COPD稳定期患者呼吸系统及全身症状、提高运动耐力、缓解焦虑抑郁状况等方面效果显著且可靠。虽然两组间肺功能比较不具有统计学差异,但从一定程度上也可以反应定坤丹可能存在维持甚至改善肺功能的潜在作用,这对于延缓COPD稳定期患者肺功能恶化、促进患者康复具有重大意义。与对照组相比,定坤丹在中医肺康复着重调理形体肌肉的基础上,更注重扶正祛邪,

兼顾了COPD气滞、血瘀、肺虚、肾损等病理基础。

综上所述,定坤丹治疗COPD稳定期气滞血瘀型患者具有明显疗效,效果优于单纯肺康复组,可以减轻症状负担、提升运动能力、改善心理状况,并具有改善肺功能的潜在可能。这为定坤丹的临床多领域应用提供了一定的参考价值,也为COPD的中医药治疗提供了新的思路。

本研究开展期间,因为部分患者属于外地患者或居住/工作地点距离医院较远、或因个人原因无法按时参与中医肺康复锻炼,以及因流感避免聚集也使得中医肺康复的实施变得艰难,故本研究的样本量偏小。在此研究的基础上,并且在客观条件和环境充分支持的情况下,可以开展较大样本量规模的RCT研究,进一步夯实定坤丹治疗气滞血瘀型COPD稳定期患者的证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD REPORTS [EB/OL]. [2024-03-12]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report/>.
- [2] Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [3] 李瑞祥,陈斯宁,冯洁,等. 薯蓣金膏对慢阻肺稳定期脾肺气虚证患者的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(4): 79-83.
- [4] 罗礼,刘秀. 龙葵六君煎对慢阻肺稳定期患者肺功能及生活质量的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(3): 158-159.
- [5] 陈远彬,范斐婷,吴蕾,等. 培土生金中药联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的Meta分析与GRADE评价[J]. *中医杂志*, 2021, 62(22): 1970-1978.
- [6] 康延国,李刚,冯夏红,等. 定坤丹的显微鉴定研究[J]. *中成药*, 1992, 14(10): 13-15.
- [7] 张西芝,潘涛. 定坤丹为主治疗子宫内膜异位症37例[J]. *中医杂志*, 2005, 46(4): 286.
- [8] 赵振钊,梁莹,高星,等. 针刺联合定坤丹治疗肝郁气滞型多囊卵巢综合征疗效[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 194-198.
- [9] 王燕. 定坤丹治疗原发性痛经300例[J]. *陕西中医*, 2010, 31(3): 278-280.
- [10] 杨光林,朱名宸. 朱名宸运用定坤丹配合中药汤剂治疗血瘀型痛经的经验[J]. *湖北中医杂志*, 2014, 36(12): 20-21.
- [11] 王艳. 补肾活血汤联合定坤丹治疗多囊卵巢综合征(肾虚血瘀型)的临床疗效[J]. *中医临床研究*, 2020,

- 12(11): 107-109.
- [12] 齐金铃. 定坤丹联合归肾丸加味治疗肾虚血瘀型不孕症临床研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(2): 203-207.
- [13] 许光兰,李娇,韦艾凌,等. 慢性阻塞性肺疾病中医证型相关文献统计分析[J]. *山东中医杂志*, 2012, 31(1): 11-12.
- [14] 苏惠萍,吴华阳,关秋红,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期血瘀证候特点[J]. *中医杂志*, 2008, 49(10): 922-923, 930.
- [15] 赵晓辉,任晓玲,樊长征,等. 张琼从“虚-郁-瘀”论治慢性阻塞性肺疾病合并胃食管反流病经验[J]. *中医药导报*, 2021, 27(4): 183-187.
- [16] 陈兰,谈勇,陈淑萍. 定坤丹对PCOS模型大鼠TGF- $\beta_1$ 、CTGF和AR表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(2): 218-222.
- [17] 郑娟,谈勇. 定坤丹联合西药对损伤性大鼠子宫内皮膜 $\beta$ -catenin, VEGF, MMP-9 mRNA表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(15): 3713-3718.
- [18] 郑娟,谈勇. 定坤丹联合戊酸雌二醇对肾虚薄型子宫内膜大鼠Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响[J]. *四川大学学报:医学版*, 2021, 52(2): 235-240.
- [19] 马堃,陈燕霞,王艳英. 定坤丹对寒凝血瘀型痛经患者血清GPF2 $\alpha$ , ET, PAF及子宫动脉血流动力学的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(23): 4474-4480.
- [20] 赵娜,窦伟娜,杜立建. 定坤丹联合克罗米芬对排卵障碍型不孕症患者性激素水平及临床效果的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(7): 1338-1341.
- [21] 陈燕霞,袁苑,马堃,等. 定坤丹对雷公藤多苷诱导卵巢储备功能低下小鼠性激素和卵泡计数的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(14): 78-84.
- [22] 唐培培,谈勇. 基于真实世界定坤丹治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18): 95-101.
- [23] 刘超萍,李姣. 定坤丹对宫腔粘连大鼠血管生成及PI3K/Akt/mTOR通路的影响研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(18): 2569-2574.
- [24] 徐思敏,胡瑞学,戴泽琦,等. 定坤丹治疗女性不孕的疗效评价:一项基于随机对照试验的系统综述[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(8): 239-247.
- [25] 庞保珍,庞慧卿,柳惠武,等. 定坤丹研究与展望[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(17): 151-155.
- [26] 牛忻群. 定坤丹新用途[J]. *家庭中医药*, 2009, 16(4): 50.
- [27] BENTSEN S B, GUNDERSEN D, ASSMUS J, et al. Multiple symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Norway [J]. *Nurs Health Sci*, 2013, 15(3): 292-299.
- [28] KIM S H, LEE H, JOO H, et al. Risk of rapid lung function decline in young adults with chronic obstructive pulmonary disease: A community-based prospective cohort study [J]. *J Korean Med Sci*, 2023, 38(1): e3.

- [29] DONALDSON G C, SEEMUNGAL T A, PATEL I S, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD[J]. Chest, 2005, 128(4):1995-2004.
- [30] GOËRTZ Y, SPRUIT M A, VAN'T HUL A J, et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation[J]. Ther Adv Respir Dis, 2019, 13: 1753466619878128.
- [31] KENTSON M, TÖDT K, SKARGREN E, et al. Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(5): 410-424.
- [32] WILLGOSS T G, YOHANNES A M. Anxiety disorders in patients with COPD: A systematic review[J]. Respir Care, 2013, 58(5):858-866.
- [33] SCHNEIDER C, JICK S S, BOTHNER U, et al. COPD and the risk of depression[J]. Chest, 2010, 137(2):341-347.
- [34] MIRAVITLLES M, RIBERA A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD[J]. Respir Res, 2017, 18(1):67.
- [35] KOUIJZER M, BRUSSE-KEIZER M, BODE C. COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective[J]. Respir Med, 2018, 141:47-51.
- [36] WU X, XU W, YU M, et al. Clinical trials of orphan drugs in China over the decade 2012-2022: Opportunities and challenges[J]. Pharmacol Res, 2022, 182:106349.

[责任编辑 王鑫]

·书讯·

## HER2 阳性乳腺癌的检测 ——评《HER2 阳性乳腺癌》

乳腺癌属于一种高发的恶性肿瘤,不仅极大程度上影响患者心理,还对生理健康产生很严重的影响。若在早期干预有效的诊疗手段对患者的生存率和预后存在积极作用。据临床相关数据可知,此疾病在女性群体恶性肿瘤的发病率中高居此外,对女性健康造成了极大威胁性。乳腺癌患者的预后与其自身的肿瘤体积、肿瘤分级、手术方式等多种因素存在直接影响,临床上通过对患者的乳腺肿瘤分子的情况实施具体检测和分析,有利于提升患者的预后评估,以确保为诊疗提供更有利的临床资料。

《HER2 阳性乳腺癌》由徐兵河主编,邵志敏,宋尔卫,胡夕春副主编,人民卫生出版社 2017 年 12 月出版。本书共五章,系统介绍 HER2 阳性乳腺癌相关知识基础理论和详细步骤的专著。首章概述了 WHER2 与乳腺癌流行病学的相关知识。患乳腺癌的因素较为复杂,与激素水平、遗传、癌基因激活或抑癌基因调节等条件存在联系,该章节也简述了 HER2 与乳腺癌的关系;第二章介绍了 HER2 的检测,涉及检测意义、检测方法、开展规范化检测等内容,反映了 HER2 检测技术手段的成熟;第三章至第四章重点对 HER2 阳性早期以及晚期的乳腺癌开展个体化治疗手段进行了详细论述,针对不同分子亚型乳腺癌,临床医学上采取了精准治疗。书中提到,HER2 基因是乳腺癌关键分子靶点,与肿瘤的发生及发展存在紧密性联系。并且 HER2 基因在乳腺癌开展治疗上具有极高的临床价值,可以辅助一线确定治疗、提高预后判断以及对高危人群进行有效分析。第五章为 HER2 阳性乳腺癌治疗的特殊问题,结合一线治疗中可能或已经存在的较为特殊的问题,展开了专业性的描述,以期提高临床上对乳腺癌分子生物学的认识。全书重点梳理了针对 HER2 阳性乳腺癌的治疗等内容,将理论知识与实践经验有机衔接,注重前沿性与实用性结合。随着医学上对 HER2 靶向药物的深入研究,HER2 阳性乳腺癌患者的预后也在一定程度上得到了改善,同时 HER2 阳性乳腺癌的检测应用也在逐步发展。乳腺癌患者在早期临床表现为乳腺部位有肿块存在,因此临床医护人员在进行筛查和诊疗过程中主要以乳腺肿块进行诊断。乳腺肿块在临床医学中的诊断依据占 80%,患者乳腺部位产生肿块时自身察觉程度不高,这是由于肿块的表现特征为边缘质硬且无规则,在肿块处皮肤相较粗糙,肿块产生的疼痛感存在个体差异性,少部分患者疼痛感程度轻微或无。其次,临床症状表现为乳头部位有液体渗出现象,通常导致患者乳头液体渗出的因素主要包括乳腺导管内患乳腺增生、乳头状瘤以及乳腺导管扩张等。若患者为非妊娠期女性,且存在乳头液体渗出,则可判定疑似早期乳腺癌患者。若患者渗出液体为单侧单孔伴流血状,那么临床医护人员会对有液体渗出的单侧乳头开展肿块物检测,若符合诊断条件则需进行下一步检测,以至临床结果确定。除此之外,乳腺癌患者临床症状表现还包括乳腺部位存有一定程度的不适感,通常早期乳腺癌患者会存在腋窝淋巴结单侧疼痛,且还伴有肿大,出现的细小硬块经手触碰时能移动。随着病情的不断发展,患者腋窝处淋巴结极易出现融合,与周围其他组织粘连,继而造成病情恶化。同时,乳腺癌细胞具备转移性,会伴随着淋巴结的转移进而蔓延至全身,且很有可能随着患者的血流逐步转移。HER2 阳性表达中 20%~30% 乳腺癌,接近乳腺癌的亚型之一。一般,导致 HER2 发生过度表达的因素有症状复发、转移等,故 HER2 逐渐成为治疗乳腺癌重点手段之一。常用于确定乳腺肿瘤的 HER2 状态的常规诊断方法为免疫组织化学分析和荧光原位杂交。广泛用于孕激素受体、雌激素受体以及 C-erbB-2 等分析,主要是对新诊断的乳腺癌患者开展 HER2 情况的初步检测。而荧光原位杂交技术具有一定的局限性,对玻片质量、荧光显微镜等有更高的要求,所需的技术成本和检测时长更高,但相较检测结果,后者更为准确。以上检测方法旨在改善患者预后性。

综上所述,干预个性化、精准性的检测手段对乳腺癌病理诊断存在重要现实意义,不仅可以为临床提供重要的诊断依据,还能进一步为患者做好疾病预后判断。《HER2 阳性乳腺癌》一书在诊疗 HER2 阳性乳腺癌患者中提供了一种系统全面的方法,从 HER2 的基因扩增与蛋白质表达情况等生物学特征角度,为治疗乳腺癌开展个性化的策略,体现了我国医学事业的创新性发展,诊断技术手段的不断成熟。《HER2 阳性乳腺癌》基于专业的理论知识,是临床医护人员了解不同分型的乳腺癌的基础之一,能够帮助临床医护人员提升对该疾病的有效认识。

(作者詹颖瑛,嘉善县第一人民医院,浙江 嘉兴 314100)