

肺痿冲剂方治疗肺肾两虚,气虚血瘀型特发性肺纤维化临床观察

疏欣杨¹ 韩春生¹ 杨道文¹ 于洋² 张亚男² 张纾难¹

(1 中日友好医院中医呼吸科,北京,100029; 2 北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:观察肺痿冲剂方治疗特发性肺纤维化肺肾两虚,气虚血瘀证患者的临床疗效。方法:将40例患者随机分为2组,治疗组以肺痿冲剂方治疗,对照组予口服金水宝胶囊,观察2组患者临床疗效、中医单项症状积分、肺功能、HRCT评分、圣乔治生活质量问卷以及6分钟步行试验。结果:在中医单项症状疗效积分(活动后气促、疲倦乏力)、肺功能中一氧化碳弥散量、蜂窝网评分及6分钟步行试验等方面,治疗组改善情况优于对照组,6个月、3个月疗程比较上述趋势更明显。结论:肺痿冲剂方治疗特发性肺纤维化肺肾两虚,气虚血瘀证,在改善临床症状、改善肺弥散功能、延缓蜂窝肺进展、改善生活质量及活动耐力等方面有较显著疗效。

关键词 肺痿冲剂方;特发性肺纤维化;肺肾两虚;气虚血瘀

Clinical Observation on Feiwei Medicinal Instant Granules in Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Syndromes of Lung-kidney Deficiency & Qi Deficiency with Blood Stasis

Shu Xinyang¹, Han Chunsheng¹, Yang Daowen¹, Yu Yang², Zhang Yanan², Zhang Shunan¹

(1 Department of TCM Pulmonary Disease, Beijing China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effect of Feiwei medicinal instant granules on patients with idiopathic pulmonary with syndromes of lung-kidney deficiency & qi deficiency with blood stasis. **Methods:** Forty patients were randomly divided into the treatment group given the treatment of Feiwei medicinal instant granules and control group given the treatment of Jinshuibao capsule. Some outcomes were observed in 2 groups including the CRP score, the TCM individual symptom integration, the lung function, HRCT findings scores, the St. George life quality questionnaire and the 6-min walk test. **Results:** Compared with patients in the control group, patients in the treatment group had better improvement in terms of the CRP score, cumulative points of efficacy for individual Chinese medicine symptoms (Shortness of breath after activities, fatigue), DLCO in the function, honeycombing scores, St. George life quality questionnaire and the six-min walk test. Moreover, on the sixth month, most of those outcomes were better than those of the third month. **Conclusion:** Feiwei medicinal instant granules treating idiopathic pulmonary fibrosis patients with syndromes of lung-kidney deficiency & qi deficiency with blood stasis has a significant effect in improving clinical symptoms, life qualities and increasing activity tolerance.

Key Words Feiwei Medicinal granules; Idiopathic pulmonary fibrosis; Lung-kidney deficiency; Qi deficiency with blood stasis

中图分类号:R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.004

特发性肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是特发性间质性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP) 中最常见类型, 病因不明, 至今无有效治疗药物^[1]。中医根据 IPF 常见临床表现, 将之归为“肺痿”病。肺痿冲剂方是我科多年来治疗 IPF 属于中医肺肾两虚, 气虚血瘀证型的经验方。我们观察总结了肺痿冲剂方治疗肺肾两虚, 气虚血瘀型特发性肺纤维化 40 例, 现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 病例主要来源于 2010 年 1 月至 2012 年 12 月间在中日友好医院中医肺病科 (中医呼吸科) 门诊和病房就诊的 IPF 患者, 符合肺肾两虚、气虚血瘀证辨证, 并自愿参加本课题研究。共有 40 例患者签署知情同意书进入试验。治疗组和对照组各 20 例。其中治疗组男性 12 例, 女性 8 例; 平均年龄 (64.56 ± 8.55) 岁; 平均病程 (3.85 ± 2.15) 年; 对照组男性 11

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (编号: 200807046)

作者简介: 疏欣杨 (1977—), 男, 主治医师, 博士, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病的基础及临床研究, E-mail: xinyang_shu@163.com

通信作者: 张纾难 (1963—), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病的基础及临床研究, E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

例,女性 9 例;平均年龄(66.34 ± 5.63)岁;平均病程(4.17 ± 3.08)年。2 组基线资料无统计学意义($P > 0.05$)。治疗观察期间,实际脱落 6 例,治疗组 2 例,对照组 4 例,最终入组 34 例,其中治疗组 18 例,对照组 16 例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用 IPF 非创伤性诊断标准^[2],中医诊断标准参考今日中医内科学肺痿制定^[3]。

1.3 纳入标准 1)符合西医特发性肺间质纤维化诊断标准及中医“肺痿”病肺肾不足,气虚血瘀证辨证标准;2)病情严重程度属轻中度;3)年龄 18 ~ 75 岁;4)1 个月内未参加其他药物临床研究;5)受试者知情并签署知情同意书;6)对药物研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价有良好的依从性。

1.4 排除标准 1)符合 IPF 诊断,但属急性加重型者。2)有严重肺系疾病,如慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺结核等。3)入组前 1 个月使用调补肺肾类中药或其他增强机体免疫类药物。4)妊娠和准备妊娠的妇女,哺乳期妇女。5)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。6)有其他并发症可影响疗效观察或对试验药物有禁忌的疾病。

1.5 随机单盲设计 采用随机单盲对照的设计,由北京中医药大学信息中心按中心分层的方法运用 SPSS 程序设计随机数字及信封,由分中心依患者就诊顺序打开随机信封,由信封规定分入随机或对照组。

1.6 药物及治疗方法 本研究所用药物由中日友好医院中药房统一提供。治疗组口服中药肺痿冲剂方汤剂,主要组成为西洋参 5 g、三七 3 g、山茱萸 10 g、五味子 6 g、紫菀 10 g,对照组口服虫草制剂胶囊(金水宝胶囊,批号:090203),基础治疗如吸氧等 2 组相同。疗程 6 个月。每 3 个月观察随访 1 次,记录相关试验数据。治疗 6 个月结束后进入追踪随访期。

1.7 观察项目

1.7.1 观察指标 1)安全性指标:一般体格检查;血、尿及大便常规;心电图;肝功能(ALT),肾功能(Cr, BUN)。实验室等安全性检查在治疗前后各 1 次。一旦出现生化检测指标异常,则需复查,直至恢复正常。用肯定有关、很可能有关、可能无关、可疑、不可能有关 5 个等级来评定试验药物与不良事件的关系,从而确定药物不良反应,并统计药物不良反应发生率。2)疗效性指标:中医证候积分,血气分析,肺功能,6 分钟步行试验(6MW)和生存质量评分量表圣乔治呼吸问卷(SRGQ)。3)HRCT 检查:采用 Philips 64 排螺旋 CT 机,扫描方法:患者仰卧位,双手高举过头,尽量暴露胸

部使肩胛骨外展,由肺尖至肋膈隐窝连续吸气后屏气扫描。扫描条件:电压 120 kV,电流 250 mA,所有图像均以层厚 1 mm,间隔 0 mm 高空间频率算法重建,肺窗:窗宽 1 500 Hu,窗位 - 500 Hu。HRCT 图像各征象分类描述根据 Fleischner^[4]学会推荐的肺部 HRCT 术语定义,对征象累及范围采用国际上惯用的量化方法进行评分^[5-6],选择有代表意义的磨玻璃影、网格影(包括小叶间隔增厚、小叶间质增厚、胸膜下线、小结节影)和蜂窝影,分别根据各征象累及面积占所在层面肺野百分比作半定量评分(0 分无此征象,1 分: < 5%, 2 分: ≥ 5% 且 < 25%, 3 分: ≥ 25% 且 < 50%, 4 分: ≥ 50% 且 < 75%, 5 分: ≥ 75%)。按照上中下肺野分别选取两个层面(即肺尖层面、主动脉弓层面、隆突层面、肺门层面即右肺动脉层面、下肺静脉层面和右膈顶层面),然后按 1:1.6:1.3 的比例推算出整个肺受累的评价结果。由两名胸部放射诊断医师协商评分达成一致。入组时、3 个月及 6 个月时点观察随访 1 次,记录相关试验数据。

1.7.2 疗效判定标准 参照 WATTER 等^[7]制定的临床、生理、X 线(CRP)综合记分法,综合记分差值 = 治疗前综合记分 - 治疗后综合记分。显效:综合记分差值 ≥ 20 分。进步:综合记分差值 < 20 分且 ≥ 10 分。稳定:综合记分差值 < 10 分且 ≥ - 10 分。无效:综合记分差值 < - 10 分。生活质量评定按文献^[8]执行。有效:圣乔治评分治疗后较治疗前降低 4% 以上。稳定:圣乔治评分治疗前后波动小于等于 4%。恶化:圣乔治评分治疗后较治疗前增加 4% 以上。

1.8 统计分析方法 数据管理采用 EXCEL 2003,统计分析采用 SPSS 17.0 数据库。计量资料采用 *t* 检验,配对 *t* 检验、配对资料符号秩和检验,四格表资料采用卡方检验,2 组等级资料采用 Mann - Whitney *U* 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 CRP 综合记分比较 见表 1。3 个月时治疗组与对照组比较 $Z = -1.043, P > 0.05$;6 个月时治疗组与对照组比较 $Z = -1.651, P > 0.05$ 。但治疗组显效率及总有效率明显高于对照组。

表 1 2 组 3 个月、6 个月中医疗效比较

时间	组别	显效	进步	稳定	无效	显效率(%)	总有效率(%)
3 个月	治疗组(n=18)	1	4	9	4	5.6	77.8
	对照组(n=16)	0	2	9	5	0	68.8
6 个月	治疗组(n=18)	3	7	6	2	16.7	88.9
	对照组(n=16)	1	3	9	3	6.3	81.3

2.2 2组中医单项症状积分比较 见表2。3个月时治疗组治疗后活动后气促、咳嗽、疲倦乏力改善,对照组咳嗽等症状改善;但组间比较无明显差异。但6个月后治疗组治疗后活动后气促、疲倦乏力明显改善($P < 0.05$),对照组咳嗽、疲倦乏力明显改善($P < 0.05$),活动后组间比较活动后气促、倦怠乏力等方面改善优于对照组。

2.3 肺功能指标比较 见表3、表4。3个月时治疗组治疗后 DL_{CO} 等较治疗前上升,但差异无统计学意义。2组治疗前后 DL_{CO} 比较差异明显。6个月时治疗组改善优于对照组。

表2 2组3个月、6个月中医单项积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	活动后气促	咳嗽	倦怠乏力	舌暗
0月	治疗组(n=18)	10.81 ± 4.43	5.57 ± 1.21	4.84 ± 1.17	2.61 ± 1.37
	对照组(n=16)	10.76 ± 3.94	5.49 ± 3.34	4.96 ± 1.34	2.69 ± 2.61
3个月	治疗组(n=18)	7.54 ± 1.38	4.47 ± 2.32	3.54 ± 1.38	2.44 ± 1.13
	对照组(n=16)	8.51 ± 5.63	4.86 ± 5.18	4.01 ± 3.25	2.54 ± 1.18
6个月	治疗组(n=18)	4.56 ± 3.37* [△]	2.71 ± 1.14	2.12 ± 1.75* [△]	1.98 ± 0.86
	对照组(n=16)	6.91 ± 5.56	3.24 ± 2.12*	2.57 ± 1.34	2.19 ± 1.07

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.4 HRCT 总评分比较 见表5。3个月时治疗组治疗前后比较2组磨玻璃影、网格影、蜂窝肺、HRCT 总评分均无统计学意义。6个月比较2组前后蜂窝肺评分均增加,但对照组较治疗组更明显($P < 0.05$)。

2.5 2组圣乔治问卷评分(SGRQ)比较 见表5。3个月时治疗组有效率、有效+稳定率高于对照组,但2组组间比较无统计学意义($P > 0.05$);6个月时治疗组有效率、有效+稳定率明显高于对照组,但组间比较仍无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 2组治疗前后6min步行距离比较:见表6。治疗3个月后2组治疗前后6min步行距离均有改善,但2组之间比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6个月后2组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.7 不良反应情况 36例患者中均未发现明显肝肾功能、心电图等异常,其中治疗组3例在治疗过程中出现纳差、轻度腹泻等症状,均较短时间内好转,未影响继续用药。对照组未发现不良反应。

表3 2组3个月、6个月肺功能通气功能指标比较(% , $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	FVC(%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC(%)
0月	治疗组	77.35 ± 13.24	98.53 ± 10.25	75.63 ± 9.27
	对照组	76.01 ± 11.85	96.34 ± 11.43	77.19 ± 14.33
3个月	治疗组	76.68 ± 11.54	95.44 ± 13.42	73.57 ± 11.74
	对照组	75.25 ± 10.17	95.45 ± 8.93	74.63 ± 8.58
6个月	治疗组	74.25 ± 11.47	91.27 ± 7.73	72.56 ± 8.37
	对照组	67.58 ± 9.36	90.89 ± 10.63	73.47 ± 10.44

表4 2组3个月、6个月肺功能弥散功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	TLC(%)	DL _{CO} (%)	DL _{CO} /VA (mmol/min/kpa)
0月	治疗组	65.70 ± 11.49	37.45 ± 11.12	3.79 ± 1.14
	对照组	66.34 ± 9.12	38.36 ± 10.38	3.74 ± 1.35
3个月	治疗组	64.97 ± 10.75	39.26 ± 8.93	3.62 ± 1.57
	对照组	62.95 ± 11.91	38.56 ± 12.75	3.55 ± 2.43
6个月	治疗组	61.42 ± 12.47	40.34 ± 14.67* [△]	3.29 ± 2.78
	对照组	59.45 ± 11.10	37.24 ± 11.87	3.07 ± 1.17

表5 2组3个月、6个月HRCT主要征象评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	磨玻璃影	网格影	蜂窝肺	CT总评分
0月	治疗组	3.86 ± 2.13	11.47 ± 4.73	8.96 ± 4.27	23.74 ± 4.13
	对照组	3.96 ± 1.17	11.85 ± 3.38	9.16 ± 3.76	24.07 ± 2.27
3个月	治疗组	3.42 ± 1.44	12.04 ± 4.34	8.53 ± 2.93	24.28 ± 2.81
	对照组	3.92 ± 1.08	12.47 ± 3.78	9.25 ± 3.71	25.74 ± 3.28
6个月	治疗组	3.55 ± 3.73	12.96 ± 4.31	9.42 ± 2.85* [△]	24.73 ± 7.03
	对照组	3.76 ± 2.61	12.85 ± 2.08	9.78 ± 3.55	25.17 ± 3.94

表6 2组治疗3个月、6个月后SRGQ组间比较

时间	组别	有效	稳定	无效	有效率(%)	有效+稳定率(%)
3个月	治疗组(n=18)	9	7	2	50.00	88.89
	对照组(n=16)	7	5	4	43.75	85.71
6个月	治疗组(n=18)	11	6	1	61.11	94.44
	对照组(n=16)	8	6	2	50.00	87.50

表7 2组3个月、6个月6min步行距离比较(m, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月
治疗组(n=18)	310.50 ± 4.53	325.58 ± 4.56	350.50 ± 5.67* [△]
对照组(n=16)	312.50 ± 31.5	320.34 ± 7.84	330.50 ± 3.61

3 讨论

IPF是一种原因不明、局限于肺的进行性致纤维化的常见间质性肺炎类型,临床死亡率高,平均存活期约2.5~3.5年,目前尚无特殊公认有效方法^[9]。临床上迄今西医常用的治疗特发性肺纤维化有抗炎、抗纤维化、细胞因子、抗氧化等几大类药物及肺移植手术、氧疗等方法,2011由ATS/ERS/JRS/ALAT共同制定的《特发性肺纤维化诊治循证指南》^[10]将大多数治疗措施改为不同强度的推荐意见。如(弱)不推荐糖皮质激素+N-乙酰半胱氨酸+硫唑嘌呤治疗IPF患者,强力推荐长期氧疗和肺移植,(强)不推荐单用糖皮质激素、秋水仙碱、环孢素、干扰素(IFN)- γ 1b、波生坦、依那西普等药物。中医治疗特发性肺纤维化也是目前国内临床上较常用的疗法之一,文献报道^[11-12]有一定的疗效优势,中医复方仍是临床比较常用的IPF治疗方法。

本课题组一直关注IPF的中医药治疗及评价工作^[13-14],包括中医症状评分、肺功能、HRCT、生存质量

在内的综合疗效评定方法可能是目前较好的中医治疗 IPF 评价方法^[15]。肺痿冲剂方主要由西洋参、三七粉、山茱萸、五味子、紫菀、麦冬、白果等药物组成,其中西洋参、山茱萸益气补肾,三七粉活血化瘀为主药,五味子敛肺止咳,麦冬益气滋阴,紫菀、白果止咳平喘共为臣药,功能补益肺肾,益气活血,一直是我们科治疗特发性肺纤维化的经验方。本观察研究显示,从西医疗效看,3 个月、6 个月时 2 组疗效无明显差异,但治疗组 3 个月、6 个月时显效率、总有效率均高于对照组。2 组中医单项症状积分比较看,治疗组对活动后气促、咳嗽、疲倦乏力症状改善明显,而对照组对咳嗽症状有改善,且 6 个月时治疗组活动后气促、疲倦乏力等症状改善方面优于对照组,可能与肺痿冲剂方复方更有多靶点调节优势有关;但舌暗等积分改善不明显,可能治疗组观察方中三七用量偏轻,从基础研究看,三七对肺纤维化有较好疗效,中医认为 IPF 属“肺痿”范畴,肺络痹阻,气血瘀阻贯穿于疾病始终^[16],临床实际使用时可适当加量。从肺功能指标看,2 组肺通气功能指标、肺总量等指标 3 个月、6 个月时均无明显改变,但弥散功能指标 DL_{CO} 有显著改善,与樊茂蓉等^[11] 报告有较相似,可见,中医活血化瘀通络法对 IPF 确实有一定有效,值得进一步探讨。中药复方对 IPF 高分辨 CT 评分的比较报道较少,课题中期我们曾总结 9 例患者资料发现肺痿冲剂方对改善 CT 评分有一定改善趋势^[17],从本组 34 例资料分析看,2 组磨玻璃影、网格影、CT 总评分均无统计学改善,但治疗组蜂窝肺评分进展加重趋势好于对照组。圣乔治问卷评分是较公认的 IPF 生存质量评价方法,它从患者的症状改善、疾病影像等三个方面来评价 IPF 的生存质量,本组资料显示 2 组 SGRQ 评分组间比较无差异,但 6 个月时治疗组有效率、有效 + 稳定率明显高于对照组。6 分钟步行试验时反映患者活动耐量的指标,治疗组在 6 个月时也较 3 个月有更显著改善,且组间差异有统计学意义。

综上所述,肺痿冲剂方对 IPF 患者的气促、疲乏等症状有较好改善作用,能提高患者的肺弥散功能,且对患者的蜂窝肺评分加重有延缓趋势,有效改善患者的生存质量和活动耐量。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 我国间质性肺疾病临床和基础工作的回顾与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36

(12):911.
 [2] 中华医学会呼吸病分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7):389.
 [3] 王永炎, 晁恩祥. 今日中医内科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 315.
 [4] Aust in JHM, Mu ller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms f or CT of the lun gs; recommendations of the nomenclature committee of the fleischner society[J]. Radiol ogy, 1996, 200(8):327-331.
 [5] Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cri Care Med, 1998, 158(3):431-436.
 [6] Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, et al, Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiograp ic findings [J]. Radiology, 1989, 171(6):613-618.
 [7] Watter LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, Radiographic, and Physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133:97.
 [8] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire[J]. Respir Med, 1991, 85(SupplB):25-31.
 [9] Olsen AL, Swigirs JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176:277-284.
 [10] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence - based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6):788-824.
 [11] 樊茂蓉, 苗青, 罗海丽, 等. 肺纤通方治疗气阴两虚、肺络闭阻型特发性肺纤维化疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(9):1377-1379.
 [12] 刘文锋, 史利卿. 益气养阴方治疗特发性肺纤维化气阴两虚证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(2):31-34.
 [13] 张纾难, 李兰群, 张洪春, 等. 益气润肺化痰解毒法治疗特发性肺纤维化临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(3):57-59.
 [14] 张纾难, 孙瑞华, 韩春生, 等. 特发性肺纤维化患者生存质量评价研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(4):206-208.
 [15] 刘文锋, 史利卿. 中医药治疗特发性肺纤维化疗效指标研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(6):30-32.
 [16] 崔红生, 王琦. 肺间质纤维化辨证四要素[J]. 新中医, 2004, 36(10):4.
 [17] 疏欣杨, 黄振国, 李勇, 等. 肺痿冲剂方治疗特发性肺纤维化前后高分辨率 CT 比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6):1896.

(2014-07-24 收稿 责任编辑:洪志强)