

肺痿冲剂治疗肺间质纤维化疗效观察及对肿瘤标记物 CA19-9 的影响

李 颖 张纾难

(中日友好医院中医肺病科,北京,100029)

摘要 目的:观察肺痿冲剂治疗肺间质纤维化的临床疗效及对肿瘤标记物 CA19-9 的影响。方法:将 120 例肺间质纤维化患者随机分为治疗组 61 例、对照组 59 例,2 组患者均进行基础治疗,治疗组同时给予肺痿冲剂方每次 100 mL,每日 2 次口服;对照组给予泼尼松每次 30 mg,每日 1 次口服。治疗 2 个月后评价 2 组患者中医证候疗效及患者满意度,并观察 2 组患者治疗前后中医证候积分、呼吸困难评分、6 分钟步行试验、肺功能[包括肺总量(TLC)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、一氧化碳弥散量(DLCO)]及肿瘤标记物 CA19-9 的变化。结果:治疗组与对照组中医证候总有效率分别为 62.3%、32.2%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后治疗组中医证候积分、呼吸困难评分、6 分钟步行试验、肺功能 TLC、FEV1 及肿瘤标记物 CA19-9 均较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组中医证候部分指标积分、呼吸困难评分较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但肺功能 FVC 反而较治疗前恶化($P < 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较,中医证候部分指标积分、生活质量部分指标评分、6 分钟步行试验、肺功能 FVC 及肿瘤标记物 CA19-9 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组疗效优于对照组。结论:肺痿冲剂方治疗肺间质纤维化可减轻患者呼吸困难症状,改善患者生活质量、肺功能。并提示了肺痿冲剂可能有抑制 IPF 上皮细胞的凋亡及异常增生的作用。

关键词 肺间质纤维化;益气活血;肺痿方;肿瘤标记物 CA19-9;临床疗效

Observation on Feiwei Medicinal Instant Granules on Pulmonary Interstitial Fibrosis and Its Effect on Tumor Markers of CA19-9

Li Ying, Zhang Shunan

(Lung Department of TCM, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of the Feiwei medicinal instant granules on pulmonary interstitial fibrosis and effect on tumor markers of CA19-9. **Methods:** One hundred and twenty patients with pulmonary interstitial fibrosis were randomly divided into treatment group ($n = 61$) and control group ($n = 59$), and all of them were given fundamental treatment. Patients in the treatment group also received oral administration of Feiwei medicinal instant granules for consumptive lung disease twice a day, 100ml a time. Patients in the control group were given oral administration of prednisone once a day, 30mg each time. After 2 months of treatment, a series of changes of the two groups before and after the treatment, including: TCM score, dyspnea scores, six-minutes walking test, TLC, FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO and tumor markers of CA19-9 were observed. **Results:** The total effective rates of TCM syndrome in treatment group and control group were respectively 61.7% and 34.8%, and there was significant difference between the two groups. In the treatment group, TCM score, dyspnea scores, six-minutes walking test, TLC, FEV1, and tumor markers of CA19-9 were improved obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the control group, the part of TCM score, dyspnea scores were relatively improved, too ($P < 0.05$). However, the treatment group was superior to control group in the improvement of TCM syndromes, dyspnea scores, six-minutes walking test, FVC and tumor markers of CA19-9. **Conclusion:** Feiwei medicinal instant granules can effectively relieve the symptoms of dyspnea in patients with pulmonary interstitial fibrosis, increase exercise tolerance, enhance the TLC, FEV1 in lung function, and bring patients more satisfaction. The medicinal instant granules may inhibit apoptosis of epithelial cells of IPF and abnormal proliferation.

Key Words Pulmonary interstitial fibrosis; Benefiting vital energy and activating blood circulation; Feiwei medicinal instant granules; Clinical curative effect; Tumor markers of CA19-9

中图分类号: R256.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.006

特发性肺间质纤维化 (Pulmonary Nterstitial Fibrosis, IPF) 是一种病因不明, 发病机制不清, 缺乏治疗手

段, 以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱为特征, 最终导致肺间质纤维化的临床综合征。IPF 患者发生肺癌的风

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

通信作者: 张纾难 (1963. 1—), 男, 博士学历, 主任医师, 科室主任, 研究方向: 呼吸系统疾病的中西医结合治疗, E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

险明显增加^[1],有研究^[2-3]显示 IPF 患者血清 CEA、CA19-9、CA15-3 明显增高,且认为 CA19-9 升高提示预后不佳。那么,我们假设如果治疗 IPF 的药物能够降低 CA19-9,从而对患者预后造成一定影响,提高患者生存率。我们在肺痿冲剂治疗 IPF 中医辨证为气虚血瘀型患者取得较好疗效的基础上,观察了这些患者治疗前后肿瘤标记物 CA19-9 的变化,以讨论肺痿冲剂治疗 IPF 的机制是否和肿瘤标记物 CA19-9 有关。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》^[4]拟定:1)除外已知原因的间质性肺病,如某些药物的毒性作用、职业环境接触史和风湿性疾病等。2)隐匿起病或无明显原因的进行性呼吸困难,双肺听诊可闻及吸气性 Velcro 啰音。3)肺功能表现异常,包括限制性通气功能障碍和气体交换障碍。4)肺部高分辨 CT(HRCT)表现为双肺网格状改变,晚期出现蜂窝肺,可伴有少量毛玻璃影。

中医气虚血瘀证辨证标准参照《今日中医内科》^[5]制定,主症:气短促、动喘、咳嗽、咳唾涎沫;次症:平素易感、畏寒、腰膝酸软、动则汗出、唇甲发绀;舌脉:舌质暗红或淡暗,或有瘀斑瘀点,苔少或花剥;脉弱或沉细涩。主症必备兼次症 2 项以上,结合舌脉可诊断。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:符合以上西医诊断及中医辨证标准;年龄 18~70 岁;受试者知情并签署知情同意书;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。

排除标准:其他器质性肺系疾病患者如呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病、肺癌、支气管扩张、肺结核等;妊娠或准备妊娠或哺乳期妇女;对本药处方中药物组成有过敏史者;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾;精神病患者;正在参加其他新药临床试验者。

1.3 一般资料 120 例研究病例来源于 2008 年 6 月至 2012 年 10 月卫生部中日友好医院门诊及病房患者。采用 SAS6.12 统计软件包的 PROC PLAN 过程语句,给定种子数,产生 120 例受试者所接受处理的随机分配表,按随机分配表将患者分为治疗组 61 例和对照组 59 例。治疗组男 40 例,女 21 例;平均年龄(61.9 ± 11.2)岁;平均病程(3.1 ± 1.2)年;体重指数(BMI)(21.7 ± 3.3) kg/m^2 。对照组男 38 例,女 21 例;平均年龄(60.7 ± 11.5)岁;平均病程(3.0 ± 1.3)年;BMI(21.5 ± 2.8) kg/m^2 。2 组患者一般资料比较差异无统

计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组:基础治疗+醋酸泼尼松片(每片 5 mg,北京曙光药业有限责任公司提供,国药准字:H11021057),口服每次 30 mg,每日 1 次,疗程 2 个月。

治疗组:基础治疗+肺痿冲剂方(西洋参 15 g、三七 3 g、山茱萸 15 g、五味子 15 g、紫菀 15 g、麦冬 15 g、白果叶 10 g、炙甘草 10),水煎服,每次 100 mL,每日 2 次,疗程 2 个月。

基础治疗包括基础疾病治疗,急性感染期抗生素和液体支持治疗,合并呼吸衰竭无创呼吸机辅助呼吸等治疗。治疗期间不使用免疫抑制剂、干扰素等免疫调节药物。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效性指标 治疗前后各检测 1 次:1)中医证候积分^[6]:观察记录中医主要症状及次要症状评分,主要症状包括喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽,次要症状包括咳嗽、咽痒、发热、疲倦;2)呼吸困难评分:采用医学研究委员会呼吸困难分级量表^[7]进行;3)6 分钟步行试验;4)肺功能:包括肺总量(TLC)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、一氧化碳弥散量(DLCO);5)肿瘤标记物 CEA、CA19-9、CA15-3、CA12-5、CYFRA21-1。

2.2.2 安全性指标 治疗前后各检测 1 次:1)一般体检项目;2)血、尿、便常规及潜血化验;3)心、肝、肾功能检查。治疗过程中随时记录全身反应。

2.3 疗效判定标准 中医证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。临床治愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善, $95\% >$ 证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转, $70\% >$ 证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法 所有试验数据输入 Epidata3.0 数据库,由双人双机输入检查后锁定数据库。统计软件采用 SPSS 17.0。2 组组间或组内治疗前后对比分析,先对变量分布进行正态检验,服从正态分布时,用 t 检验或自身 t 检验,方差不齐者,用 t' 检验;非正态分布,用非参数检验方法。若考虑到中心或其他因素的影响,用方差分析;若考虑协变量的影响,用协方差分析。对定性数据,2 组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。假设检验统一使用双侧检验,取 $\alpha =$

0.05。

3 结果

3.1 2 组患者中医证候疗效比较 治疗组 61 例,显效 6 例,有效 32 例,无效 23 例,总有效率 62.3%;对照组 59 例,显效 3 例,有效 16 例,无效 40 例,总有效率 32.2%。2 组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),治疗组优于对照组。

3.2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 表 1 示,2 组治疗前中医主要症状喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽等积分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组喘息、憋气、胸闷、咳嗽积分较治疗前亦有降低 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较,憋气、胸闷、咳嗽积分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组疗效优于对照组。

表 2 示,2 组治疗前中医次要症状咳痰、咽痒、发热、疲倦积分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组咳痰、咽痒、疲倦积分较治疗前明显降低 ($P < 0.01$);对照组发热、疲倦积分较治疗前亦有降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组与对照组比较,咳痰、咽痒积分差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组疗效优于对照组。

3.3 2 组患者治疗前后呼吸困难评分比较 治疗组

治疗前、后呼吸困难评分分别为 (2.37 ± 0.77) 分、(1.77 ± 0.81) 分,对照组治疗前、后呼吸困难评分分别为 (2.32 ± 0.82) 分、(1.63 ± 0.81) 分。2 组治疗前呼吸困难评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 2 组呼吸困难均较治疗前有改善 ($P < 0.05$);治疗后治疗组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 2 组患者治疗前后 6 分钟步行试验比较 治疗组治疗前、后 6 分钟步行试验分别为 (241.33 ± 134.51) m、(272.65 ± 138.27) m,对照组治疗前、后分别为 (243.61 ± 148.93) m、(250.77 ± 131.52) m。2 组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后治疗组较治疗前明显增加 ($P < 0.01$),对照组较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组疗效优于对照组。

3.5 2 组患者治疗前后肺功能比较 表 3 示,2 组治疗前肺功能各项指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 TLC、FEV1 较治疗前明显改善 ($P < 0.05$);对照组 TLC、FEV1、FEV1/FVC、DLCO 较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$),且 FVC 反而较治疗前恶化 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较,FVC 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组疗效优于对照组。

表 1 2 组患者治疗前后中医主要症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	喘息	憋气	胸闷	气短	咳嗽
治疗组	治疗前	61	2.75 ± 1.16	2.82 ± 1.34	2.56 ± 1.22	2.85 ± 1.12	2.82 ± 1.52
	治疗后	61	2.13 ± 0.97*	1.90 ± 1.07**△	1.63 ± 1.07**△	2.23 ± 0.98*	1.27 ± 1.47**△△
对照组	治疗前	59	2.81 ± 1.13	2.79 ± 1.33	2.52 ± 1.24	2.79 ± 1.20	2.90 ± 1.55
	治疗后	59	2.21 ± 0.85*	2.34 ± 1.13*	1.98 ± 1.12*	2.58 ± 0.97	2.21. ± 1.39*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

表 2 2 组患者治疗前后中医次要症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	咳痰	咽痒	发热	疲倦
治疗组	治疗前	61	1.90 ± 1.48	1.05 ± 1.77	0.13 ± 0.72	3.67 ± 1.10
	治疗后	61	1.13 ± 1.35**△	0.47 ± 1.30**△△	0.13 ± 0.65	2.47 ± 1.96**
对照组	治疗前	59	1.97 ± 1.37	0.99 ± 1.71	0.20 ± 0.69	3.51 ± 1.18
	治疗后	59	1.88 ± 1.52	1.01 ± 1.69	0.09 ± 0.38*	2.51 ± 1.85**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

表 3 2 组患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TLC(L)	FVC(L)	FEV1 占预计值百分比 (%)	FEV1/FVC	DLCO[mmol/(min · kpa)]
治疗组	治疗前	61	6.53 ± 13.41	4.22 ± 3.70	61.12 ± 25.13	78.32 ± 18.74	5.18 ± 5.72
	治疗后	61	7.35 ± 15.68*	4.50 ± 3.61△	64.8 ± 25.83*	78.50 ± 16.20	5.25 ± 5.97
对照组	治疗前	59	6.65 ± 11.20	4.33 ± 3.69	60.83 ± 24.99	78.99 ± 17.33	5.34 ± 6.45
	治疗后	59	6.51 ± 16.83	3.89 ± 3.11*	61.52 ± 26.13	77.82 ± 18.31	5.22 ± 4.99

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

3.6 2 组患者治疗后肿瘤标记物 CA19 - 9 的变化

治疗组治疗前肿瘤标记物 CA19 - 9 为 (57.89 ± 14.73) U/mL, 升高共 23 例; 治疗后 CA19 - 9 为 (45.31 ± 12.75) U/mL, 升高共 12 例。对照组肿瘤标记物 CA19 - 9 为 (59.11 ± 13.95) U/mL, 升高共 21 例; 治疗后 CA19 - 9 为 (55.58 ± 11.32) U/mL, 升高共 19 例。2 组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 对照组较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组疗效优于对照组。

3.7 安全性观察 治疗组未见不良反应报告; 对照组中有 1 例胃肠道反应, 加用法莫替丁片每次 20 mg、每日 2 次口服后好转。

4 讨论

中医认为 IPF 可归于中医“肺痿”范畴。本病起病急, 进展快, 病位在肺。肺为娇脏、主气、朝百脉, 其耗气甚, 故肺气亏虚, 而出现气短、动辄喘甚、乏力等气虚症状; 气虚不能行血, 血瘀结于肺脏, 故出现口唇发绀、爪甲紫暗、舌淡暗有瘀斑等瘀血症状。故气虚血瘀为本病常见病机, 当采用益气活血法治疗。

本研究中肺痿冲剂组方为西洋参、三七、山茱萸、五味子、紫菀、麦冬、白果叶、炙甘草。西洋参味甘、微苦性寒、属凉药, 益气养阴、补肺降火, 赵学敏《本草纲目拾遗》称其味厚气薄、补肺降火、生津液、除烦倦、虚而有火者相宜。近代名医张锡纯在《医学衷中参西录》中曰:“西洋参性凉而补、凡欲用人参而不受人参之温补者皆可以此代之”。肺痿患者肺气不足的同时, 常兼有津液不足, 肺痿不用, 故用西洋参为君药, 补肺气同时滋阴降肺火。三七性温、味甘、微苦, 功能活血化瘀, 为活血第一药, 用之为臣。山茱萸、五味子为酸敛之物, 使耗损之气能收; 紫菀消痰止渴, 润肺下气; 麦冬养阴生津, 润肺止咳; 白果叶活血养心, 敛肺止咳, 共用为佐。使以甘草, 调和诸药, 同时具有甘平益气的作用。全方君臣佐使, 诸药配伍, 益气活血, 养阴清肺止咳, 可用于气虚血瘀型 IPF。

从本研究结果可以看出, 肺痿冲剂治疗 IPF 疗效肯定, 在中医证候积分、呼吸困难评分、6 分钟步行试验、肺功能等各方面均取得显著疗效, 证明了中医益气活血法是治疗 IPF 的一种有效方法。

治疗有效的药物, 我们希望能够明白其作用机制以进一步指导临床的应用, 我们首先从炎症因子的角度, 发现肺痿冲剂并不能降低炎症因子, 说明肺痿冲剂对 IPF 的治疗作用与炎症因子无关。

目前普遍认为^[8] IPF 的主要致病因素是上皮细胞持续损害、过度修复及凋亡持续存在, CA19 - 9、CA15 - 3、CA12 - 5、CEA 恰恰反映上皮细胞增殖、分泌情况。通过研究提出了^[9] IPF 可能是一种癌前病变, IPF 同时存在多种肿瘤标志物增高, 肿瘤标志物可以反映 IPF 患者严重程度, 可以作为疾病治疗或肺移植或肺移植筛选指标之一。还有研究^[3] 提示无肿瘤并发症的患者如果肿瘤标志物尤其是 CA19 - 9 升高提示预后不佳。IPF 的治疗需要新的思路, 如抑制 IPF 上皮细胞的凋亡及异常增生等新途径。基于以上理论, 本实验观察了肺痿冲剂对反映上皮细胞凋亡及异常增生的 CA19 - 9 的影响, 以探讨肺痿冲剂的可能作用机理。从本实验结果看出, 肺痿冲剂能明显降低 CA19 - 9, 从而提示了肺痿冲剂可能有抑制 IPF 上皮细胞的凋亡及异常增生的作用, 为 IPF 的治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population - based cohort study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 5 - 8.
- [2] 徐凌, 边巍, 顾杰, 等. 肿瘤标记物在特发性肺间质纤维化中的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18 (10): 1866.
- [3] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏嵩, 等. 肿瘤标记物与特发性肺纤维化关系初步探讨 [J]. 中国呼吸与危重症杂志, 2011, 10 (1): 38 - 41.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 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): 387 - 389.
- [5] 王永炎, 晁恩祥. 今日中医内科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 286.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] Bestall JC, Paul EA, Gasod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 1999, 54 (7): 581 - 586.
- [8] Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, et al. Serum CA 15 - 3 is increased in pulmonary fibrosis [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2009, 26 (1): 54 - 63.
- [9] 干丽萍, 李时悦, 林心情, 等. 肿瘤标记物与特发性肺纤维化严重程度的相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (20): 3333 - 3335.

(2014 - 07 - 24 收稿 责任编辑: 洪志强)