

二甲消癥汤治疗气虚血瘀型特发性肺间质纤维化临床观察

辛大永 符竣杰

(北京中医医院顺义医院,北京,101300)

摘要 观察二甲消癥汤治疗气虚血瘀型特发性肺间质纤维化患者的临床疗效。方法:将符合纳入标准的患者,抽取 54 例,随机分为对照组(26 例)及治疗组(28 例),对照组 26 例在维持治疗的基础上予以金水宝胶囊,每次 3 粒,3 次/d;治疗组 28 例在维持治疗的基础上,合二甲消癥汤治疗;治疗 1 个疗程(3 个月)后,进行疗效比较。结果:治疗组治疗后的中医症状积分、肺一氧化碳弥散量、6 分钟步行距离较对照组有所改善($P < 0.05$);但在肺总量、用力肺活量指标改善上 2 组无统计学意义。结论:二甲消癥汤对气虚血瘀型特发性肺间质纤维化的临床症状有较好的改善作用,能提高患者肺弥散功能,有效改善患者活动耐力。

关键词 特发性肺间质纤维化;二甲消癥汤;中医药治疗;临床观察

Clinical Observation of Erjia Xiaozheng Decoction in Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Qi deficiency and Blood Stasis Syndrome

Xin Dayong, Fu Junjie

(Shunyi Hospital affiliated to Beijing Hospital of TCM, Beijing 101300, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Erjia Xiaozheng decoction in the treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis with qi deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** Fifty-four subjects with IPF were randomly divided into 2 groups according to treatment sequence: 26 subjects in control group were treated with Jinshuibao capsule, 4 capsules once, 3 times a day; 28 subjects in treatment group were treated with Jinshuibao capsule and Erjia Xiaozheng decoction. The therapeutic course was 6 weeks. **Results:** The symptom integral, diffusion capacity for carbon monoxide of the lung (DLCO), six-minute walking distance were improved more significantly in treatment group than in control group ($P < 0.05$). But there was no significant difference between the two groups in TLC and FVC. **Conclusion:** Erjia Xiaozheng decoction is effective for IPF with Qi deficiency and Blood stasis syndrome. The decoction may improve lung diffusing function and activity endurance.

Key Words IPF; Erjia Xiaozheng decoction; TCM treatment; Clinical trial

中图分类号:R563.9;R256.15 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.023

特发性肺间质纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是以慢性进行性纤维化为特征的渐进性疾病。临床多发于老年人,肺部病变组织病理学或/和 HRCT 显像特征为普通间质性肺炎 (Usual Interstitial Pneumonia, UIP)^[1]。IPF 临床以进行性呼吸困难伴随刺激性干咳为主要表现,发病率约为 (2 ~ 29)/10 万,并有逐年上升的趋势。确诊后的 IPF 患者平均中位生存期仅为 2.5 ~ 3.5 年^[1],其生存率甚至比许多癌症还低^[2]。临床药物治疗 IPF 成为目前该领域的研究热点。

1 对象和方法

1.1 研究对象 入选病例均为我院 2011 年 10 月至 2014 年 1 月门诊及住院的 IPF 患者。抽取 54 例,以就诊顺序简单随机分为 2 组:治疗组 28 例,男 18

例,女 10 例;年龄 55 ~ 74 岁,平均 (63.2 ± 8.5) 岁;病程 9 个月至 5 年,平均 (3.21 ± 1.43) 年。对照组 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄 54 ~ 72 岁,平均 (62.3 ± 8.6) 岁;病程 10 个月至 5 年,平均 (2.46 ± 1.41) 年。2 组资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2011 年美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS) 等制定的 IPF 诊断和治疗指南 (简称 2011 指南)^[1] 制定。

1.2.2 中医证候诊断标准 主症见呼吸困难,活动后加重,呈渐近性。次症:1) 气短乏力;2) 唇甲发绀;3) 自汗,动则加重;4) 干咳,无痰或少痰;5) 胸闷或胸痛。舌脉:舌质暗淡或有瘀斑,苔薄白,脉沉细、涩。主症 + 2 项以上次症参见舌脉即可诊断^[3]。中

作者简介:辛大永,男,42 岁,副主任医师,研究方向:肺间质纤维化、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等的中医治疗

通信作者:符竣杰,住院医师,硕士研究生

医症状积分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4] 分级。

1.3 纳入标准 1) 凡符合西医诊断及中医气虚血瘀型诊断标准者均可入选;2) 年龄 40 岁以上,75 岁以下;3) 志愿受试者。

1.4 排除标准 1) 急性加重或晚期危重患者;2) 妊娠或哺乳期妇女;3) 合并严重心、肝、肾等原发疾病;4) 智能缺陷或精神病患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 2 组患者均给予每日 6h 低流量吸氧,维持平时口服药物。若出现急性感染,可予静点抗生素及异丙托溴铵雾化等对症治疗。

1.5.2 对照组 在维持基础治疗的基础上,对照组口服虫草制剂胶囊(金水宝胶囊,批号:110203),每次 3 粒,3 次/d。

1.5.3 治疗组 在维持基础治疗的基础上,联合应用二甲消癥汤:鳖甲 20 g,穿山甲 6 g,浙贝母 9 g,夏枯草 9 g,玄参 12 g,黄芪 20 g,太子参 15 g,牡丹皮 15 g,浮海石 15 g,甘草 9 g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次服,每服 150 mL。2 组疗程均为 3 个月,治疗前后分别记录相关试验数据。

1.6 观察项目

1.6.1 观察指标 1) 安全性指标:如血尿便常规;心电图;肝肾功能(Cr、BUN、ALT)。2) 疗效性指标:中医证候积分,肺功能(TCL、FVC、DLco),6 分钟步行试验。

1.6.2 疗效评价标准 参照中华医学会呼吸病学分会 2002 发布的《特发性肺纤维化诊断和治疗指南》^[5] 及《国家标准应用—中医内科疾病诊疗常规》^[3] 制定。1) 显效:临床症状控制,体征轻度或明显减轻;肺功能明显改善,症状积分降低 $\geq 70\%$ 。2) 有效:临床症状改善、体征减轻,肺功能改善。症状积分降低 $\geq 30\%$ 。3) 无效:临床症状、体征均无改善,肺功能无改变或加重。症状积分降低 $<30\%$ 。

肺功能改善标准:1) 肺总量(TLC)或用力肺活量(FVC)增加 $\geq 10\%$ 。2) 肺一氧化碳弥散量(DLco)增加 $\geq 15\%$ 。3) 氧饱和度(SaO₂)升高 $\geq 4\%$ 或氧分压(PaO₂)升高(运动) ≥ 4 mmHg。符合前面 2 条以上标准。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验、配对样本 *t* 检验,等级资料用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组显效率及总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较[例, %]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	28	6(21.43) *	14(50.00)	8(28.57)	20(71.42) *
对照组	26	2(7.7)	9(34.62)	15(57.69)	11(42.31)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后症状积分比较 见表 2。治疗后 2 组患者中医症状明显改善, $P < 0.05$,组间比较,治疗组优于对照组, $P < 0.05$ 。

表 2 2 组中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	10.04 $\pm$ 1.24	7.21 $\pm$ 2.53 * Δ
对照组	26	10.35 $\pm$ 0.92	8.92 $\pm$ 2.66 Δ

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后肺功能比较 见表 3。治疗后治疗组的 DLco 显著改善, $P < 0.05$,但 TCL、FVC 均无明显改变, $P > 0.05$;治疗后对照组各项指标均与治疗前无明显改变, $P > 0.05$ 。

表 3 2 组 TCL、FVC、DLco 比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TCL	FVC	DLco
治疗组治疗前	28	73.22 $\pm$ 10.11	73.08 $\pm$ 8.24	60.67 $\pm$ 8.12
治疗后	28	76.34 $\pm$ 10.57	75.81 $\pm$ 6.52	68.77 $\pm$ 7.89 * Δ
对照组治疗前	26	74.24 $\pm$ 8.98	71.32 $\pm$ 6.58	60.21 $\pm$ 8.35
治疗后	26	75.33 $\pm$ 10.12	73.06 $\pm$ 7.12	61.44 $\pm$ 8.39

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后 6 分钟步行距离比较 见表 4。治疗后治疗组的 6 分钟步行距离明显提高, $P < 0.05$;对照组较前无明显变化, $P > 0.05$ 。

表 4 2 组 6 分钟步行距离比较($\bar{x} \pm s$, m)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	28	311.43 $\pm$ 7.31	334.27 $\pm$ 9.22 *
对照组	26	312.35 $\pm$ 5.92	320.52 $\pm$ 6.83

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明,IPF 目前尚无特殊公认有效治法^[6]。目前临床上西医治疗 IPF 常规手段为抗炎、抗纤维化等药物及肺移植手术、氧疗等,2011 年发布的《特发性肺纤维化诊治循证指南》将各类治疗方法划归于不同强度等级的推荐^[1]。但各治疗方法在临床实施中均存在各式各样的问题。如强烈推荐氧疗对于社区患者依从性有较高的要求,我们在本次的研究随访中发现,大多数非住院患者并未能按治疗要求

进行足够时间的氧疗。又如强烈推荐的肺移植,该治疗措施在国内开展率极低且经济成本大多数患者无法承受,并且作为较激进的治疗手段之一无法被广大患者接受,因此该措施的推广极为艰难。而目前效果较好的抗纤维化药物吡非尼酮虽然能改善轻中度 IPF 患者的肺功能,但由于价格昂贵,无法在区县、社区级别医院应用推广。中医药是目前国内临床上较常用于治疗 IPF 的方法之一,在价格、疗效、推广前景上具有优势。

中医文献中无 IPF 相应病名,但学者普遍认为,中医学中“肺痹”“肺痿”与 IPF 具有相关性。既往大多数的研究认为,气阴两虚,瘀血内结,肺络痹阻是本病主要病机^[7]。因此目前多数的中药临床研究^[8-12]亦从益气养阴、活血化瘀通络等治法入手,单药或复方也以益气活血药物为主,取得了一定成果。近年来,随着研究的深入,有学者提出了肺间质纤维化的“肺络微型癥瘕”学说^[13],认为肺络系百脉,诸邪久损成癥瘕,而 IPF 属于“肺络病”“癥瘕”范畴。中西互参,病理相关,西医病理过程中的炎症细胞浸润、纤维蛋白渗出、细胞外基质增生积聚,都相当于中医理论里的痰浊、血瘀等促进癥聚逐渐发展为癥积的病理过程,这也为“肺络微型癥瘕”学说提供了有力支持。因此针对肺络癥瘕的“消癥”“软坚”等中医治法亦上升到了重要高度。

我院呼吸科在总结国家级名老中医高才达主任医师多年来治疗肺痹的临床经验基础上,提出运用益气软坚消癥法治疗 IPF 的总则,拟出二甲消癥汤方。该方由制鳖甲、穿山甲、浙贝母、夏枯草、浮海石、太子参、玄参、牡丹皮、炙黄芪、甘草十味药组成,方中鳖甲、穿山甲软坚散结,主各种癥瘕坚积;浙贝母、夏枯草、浮海石化痰散结;牡丹皮和血、主癥瘕之疾;玄参、黄芪、太子参益气养阴,避免软坚消癥耗伤正气;甘草调和诸药,兼和中补荣卫之虚;全方共奏软坚消癥、益气养阴之功,针对肺络微型癥瘕有非常之妙。

从临床研究结果分析,二甲消癥汤对 IPF 患者症状改善方面有良好的疗效,且优于传统药物金水宝,可能与二甲消癥汤复方对肺部局限性微型癥瘕治疗优势有关。从肺功能指标看,2 组肺总量与用力肺活量治疗前后均无明显改善,但治疗组弥散功

能 DLco 有显著改善,与文献报道^[10-12]较相似,可见中医软坚消癥法对 IPF 弥散功能改善有一定疗效,但对影像学或病理学是否有改善仍值得进一步探讨。6 分钟步行试验是反映患者活动耐量的指标,治疗组治疗后 6 分钟步行距离明显改善,且有统计学意义,说明二甲消癥汤对于患者活动耐量提高具有较好的疗效,可能与纤维化的肺组织功能活化有关。综上所述,二甲消癥汤对 IPF 患者的临床症状有较好的改善作用,能提高患者肺弥散功能,有效改善患者活动耐量,值得进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official AST/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.
- [2] Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society[J]. Thorax, 2008, 63(suppl 5): v1-v58.
- [3] 朱文锋. 国家标准应用中医内科疾病诊疗常规[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1999: 286.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [5] 中华医学呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[S]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389.
- [6] 张令波, 陈宪海. 特发性肺间质纤维化的中医研究进展[J]. 中医学报, 2013, 28(180): 646-647.
- [7] 樊茂蓉, 韩克华, 王书臣. 特发性肺间质纤维化中医证候规律临床研究[J]. 北京中医药, 2012, 31(4): 252-253, 317.
- [8] 疏欣杨, 韩春生, 杨道文, 等. 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[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 983-986.
- [9] 韩桂玲, 张纾难. 肺痿方联合激素对结缔组织病所致间质性肺疾病临床、影响、生理综合评分的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 305-307.
- [10] 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, 22(9): 1377-1379.
- [11] 孙增涛, 廉富, 魏葆琳, 等. 益气活血散结法治疗特发性肺纤维化临床与实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7): 865-866.
- [12] 吴之煌, 张晓霞. 补肺活血汤治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 北京中医药, 2010, 29(2): 118-120.
- [13] 晏军. 肺间质纤维化的“肺络癥瘕”观[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1069-1070.

(2015-03-23 收稿 责任编辑:洪志强)