

益气软坚消癥法提高气虚血瘀型特发性肺纤维化患者生活质量的临床研究

辛大永 冯京帅

(北京中医医院顺义医院呼吸科,北京,100010)

摘要 目的:探讨益气软坚消癥法(二甲消癥汤)对气虚血瘀型特发性肺纤维化(IPF)患者的治疗效果。方法:收集2014年1月至2016年1月的IPF患者49例,将其随机分为2组,治疗组25例予二甲消癥汤口服,对照组24例予乙酰半胱氨酸胶囊口服,疗程3个月,随访3个月,观察2组治疗前后及随访期圣·乔治评分(SGRQ评分)、6 min步行距离(6MWD)、中医症状积分、高分辨CT评分(HRCT)变化,及2组之间的差异。结果:治疗组在治疗3个月及随访3个月后,SGRQ评分、6MWD、中医症状积分方面与治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$);而对照组6MWD在治疗前与治疗3个月后、随访3个月后差异有统计学意义($P < 0.05$),其余差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组的HRCT积分均无改善。结论:二甲消癥汤能够改善特发性肺间质纤维化患者的生活质量,消除中医症状,均优于乙酰半胱氨酸组,且能够较好的维持。而治疗组及对照组均能增加患者的6MWD,治疗组优于对照组,但不能较好的维持。

关键词 特发性肺纤维化;益气软坚消癥法;气虚血瘀;二甲消癥汤;圣·乔治评分;6分钟步行距离;中医症状积分;高分辨CT评分

Tonifying Qi, Softening Hardness and Eliminating Abdominal Mass to Improve Life of Patients of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Qi Deficiency and Blood Stasis: A Clinical study

Xin Dayong, Feng Jingshuai

(Beijing Hospital of Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To investigate efficacy of tonifying qi, softening hardness and eliminating abdominal mass method (Erjiaxiaozheng decoction) on treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with qi deficiency and blood stasis. **Methods:** Collecting 49 cases of IPF from January 2015 to December 2016, we divided all the patients into two groups: the treatment group (treated with Erjiaxiaozheng decoction), and the control group (treated with Acetylcysteine). Thus we mainly observed and assessed such indexes as St George's respiratory questionnaire scores, 6-minute walking distance, Chinese medicine symptom scores and high resolution CT scores before treatment, 3 months after treatment and another later 3 months of following up. **Results:** Data above were evaluated: in treatment group, St George's respiratory questionnaire scores, 6-minute walking distance, Chinese symptom scores of 3 months after treatment and after another later 3 months of following up showed statistical difference ($P < 0.05$); in the control group, 6MWD before treatment, 3 months after treatment and after another later 3 months of following up showed statistical difference ($P < 0.05$), while others did not ($P > 0.05$). And there was no statistical difference in High Resolution CT between two groups. **Conclusion:** Erjiaxiaozheng decoction can improve life of idiopathic pulmonary fibrosis with qi deficiency and blood stasis patients, eliminate Chinese medical symptoms with long-time efficacy, which is better than control group. Both of the two groups increased 6MWD, treatment group better but does not last.

Key Words Idiopathic pulmonary fibrosis; Tonifying qi, softening hardness and eliminating abdominal mass method; Qi deficiency and blood stasis; Erjiaxiaozheng decoction; St George's respiratory questionnaire scores; 6-minute walking distance; Chinese symptom scores; High resolution CT scores

中图分类号:R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.050

特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)是一种原因不明的、进行性的、局限于肺部的以纤维伴蜂窝状改变为特征的疾病,其进展快,生存率低,目前尚无有效的治疗手段,极大的影响患者的生

存质量。既往研究表明益气活血等治疗方法对气虚血瘀型特发性肺纤维化有一定的治疗作用^[1-2],能有效减轻患者的临床症状。我们采用随机对照原则,运用益气软坚消癥法治疗气虚血瘀型IPF,取得了较

好的疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在北京中医医院顺义医院及首都医科大学附属北京中医医院呼吸科门诊符合气虚血瘀型 IPF 患者共 49 例,随机分为 2 组,治疗组 25 例,对照组 24 例,其中男 29 例,女 20 例,男女比例 1.45:1,发病年龄 53 ~ 75 岁,平均年龄 (65.78 ± 7.43) 岁;病程 3 ~ 21 个月,平均病程 (11.24 ± 4.70) 个月,2 组患者的性别构成、年龄、病程、症状及各项评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者均参照 2011 年美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS) 等制定的 IPF 诊断和治疗指南^[3]:1)除外其他已知原因的 ILD (如职业、家庭、结缔组织病、药物损害);2)未行外科肺活检的患者,高分辨 CT 表现为普通型间质性肺炎 (UIP) 型患者;3)接受外科肺活检的患者,高分辨 CT 和活检组织病理学表现型符合 IPF 表现。中医证候诊断标准均参照 2012 年中华中医药学会肺系病专业委员会指定的《弥漫性间质性肺疾病的中医证候诊断标准》中肺气虚和血瘀证^[4]。

1.3 治疗方法 患者入组前常规进行安全性指标检测,符合入组标准者随机分为治疗组及对照组,并签署知情同意及填写调查问卷。治疗组予二甲消癥汤口服,1 剂/d,分 2 次服用,300 mL/次。二甲消癥汤由鳖甲 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、海浮石 15 g、甘草 9 g 等药物组成。对照组予乙酰半胱氨酸胶囊 0.2 g,3 次/d,口服 (广东人人康药业有限公司,生产批号:H200005191);疗程为 3 个月,3 个月后随访。观察期间,患者有急性加重,应用免疫制剂、糖皮质激素、抗生素等药物时则出组。

1.4 评价指标 1)SGRQ 评分^[5-6]:评分标准按文献执行。2)6MWD^[7]:参照美国胸科协会指南进行测试,嘱患者尽最大可能行走,在 6 min 内完成的最远距离,测试过程中如受试者出现明显症状,立刻停止测试。3)中医症状积分:参照中华人民共和国卫

生部 1998 年指定的《新药 (中药) 临床研究指导原则》,制定 3 个主症 (咳嗽、喘促、气短),4 个次症 (胸闷胸痛、神疲乏力、自汗、面色晦暗),记 0 ~ 3 分。0 分:无症状;1 分:症状不明显,有时感觉不到;2 分:症状明显,部分影响日常生活;3 分:症状较重,影响日常生活且需用药治疗。4)HRCT 评分:根据 HRCT 观察肺实质浸润范围和程度、蜂窝肺表现及有无肺动脉高压影像学表现,主要观察 HRCT 五个层面变化,为大血管起始部、气管隆突、肺静脉汇合处、第三和第五层面之间、右侧横膈上 1 cm;0 分 = 仅有毛玻璃样浑浊;1 分 = 纤维的小叶内纤维化累及范围 < 25%;2 分 = 小囊状蜂窝样改变 (气腔直径 < 4 mm),累及范围在 25% ~ 50% 之间;3 分 = 大囊状蜂窝样改变 (气腔直径 > 4 mm),累计范围在 51% ~ 75% 之间;4 分 = 大囊状蜂窝样改变 (气腔直径 > 4 mm),累计范围 > 75%。

1.5 统计学方法 全部数据录入计算机,采用 SPSS 19.0 进行分析,采用 t 检验及方差分析进行统计学分析, $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

治疗前治疗组和对照组在年龄、发病时间、SGRQ 评分、6MWD、中医症状积分、HRCT 评分均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

自身对照方面:治疗 3 个月后,治疗组在 SGRQ 评分、6MWD、中医症状积分方面与治疗前差异均有统计学意义 ($P<0.05$),随访 3 个月后 6MWD 与治疗前差异仍有统计学意义 ($P<0.05$);对照组 6MWD 在治疗前与治疗 3 个月后、随访 3 个月后差异有统计学意义 ($P<0.05$),余均无统计学意义 ($P>0.05$)。组间对照:治疗 3 个月后,治疗组在 SGRQ 评分、6MWD、中医症状积分方面与对照组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$);随访 3 个月后治疗组在 SGRQ 评分及中医症状积分与对照组相比差异仍有统计学意义 ($P<0.05$),但在 6MWD 方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。二者在 HRCT 积分方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2、表 3。

表 1 治疗前治疗组及对照组各项评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	年龄	发病月数	中医症状积分	6MWD	HRCT 评分	SGRQ 评分
治疗组	25	65.68 ± 7.50	11.32 ± 4.16	10.16 ± 3.13	290.88 ± 53.73	7.32 ± 2.59	57.84 ± 11.06
对照组	24	65.88 ± 7.51	11.16 ± 5.27	10.16 ± 3.87	290.48 ± 63.53	7.36 ± 2.50	58.08 ± 9.44
P 值		0.62	0.20	0.06	0.12	0.95	0.24

表 2 治疗前后及随访 3 个月后各自对比

项目 <i>P</i> 值	治疗组 (<i>n</i> = 25)			对照组 (<i>n</i> = 24)		
	治疗前后	治疗前与随访	治疗后与随访	治疗前后	治疗前与随访	治疗后与随访
SGRQ 评分	0.00	0.00	0.15	0.93	0.91	0.84
6WMD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06
中医症状积分	0.00	0.00	0.34	0.77	0.93	0.83
HRCT	0.96	0.82	0.87	0.96	0.78	0.82

表 3 治疗 3 个月及随访 3 个月后 2 组疗效评价

指标	治疗 3 个月			随访 3 个月		
	治疗组 (<i>n</i> = 25)	对照组 (<i>n</i> = 24)	<i>P</i> 值	治疗组 (<i>n</i> = 25)	对照组 (<i>n</i> = 24)	<i>P</i> 值
SGRQ 评分	45.68 ± 9.89	57.88 ± 7.86	0.00	49.80 ± 8.85	58.36 ± 8.34	0.00
6WMD	403.76 ± 54.89	365.60 ± 60.71	0.02	357.04 ± 57.65	331.88 ± 67.46	0.16
中医症状积分	7.04 ± 2.11	9.88 ± 3.11	0.00	7.72 ± 2.13	10.08 ± 3.05	0.00
HRCT	7.36 ± 2.60	7.40 ± 2.24	0.95	7.40 ± 2.50	7.56 ± 2.55	0.90

3 讨论

特发性肺纤维化^[8]是一种特殊类型的、原因不明的慢性进行性纤维化型间质性肺炎。起病缓慢隐袭,表现为干咳、进行性呼吸困难;可有发热、乏力、关节痛及体重下降等全身症状;晚期可见明显发绀、肺功能显著减退、呼吸衰竭、肺动脉高压和右心功能不全。IPF 患者进展快,预后差,生存期中位数 2.9 年,5 年生存率 20% ~ 40%。主要治疗手段^[9]以糖皮质激素联合免疫抑制剂、抗氧化治疗为主,但效果甚微,目前最有效的方法为肺移植,但手术难度高,花费大,难以大规模应用于临床。

中医的古文献中没有特发性肺纤维化病名,但根据其临床表现可归为“肺痹”“肺痿”“咳嗽”“喘证”等范畴,肺痹源于《素问·痹论篇》:“凡痹之客五脏者,肺痹者,烦满喘而呕”。肺痿则首见于《金匮要略·肺痿肺痛咳嗽上气病脉证治》:“寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫者何?师曰:为肺痿之病”。很多医家认为,IPF 早起起病急,多由外感风寒湿邪,或七情内伤,客于肺络,气血运行不畅,瘀血阻肺;另肺为水上之源,通调水道,肺脏受邪则津液运行不畅,痰湿内生,痹阻于肺,故 IPF 早期以不通为主,多数肺痹病范畴。而随着疾病进展,日久耗伤气阴,故表现为肺叶萎废不用,故多属于肺痿之病,故总结各家观点,IPF 主要病机有二,一为瘀、二为虚,治疗多以益气活血化痰为主^[10-12]。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^[13-14],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。因此针对肺络癥瘕的软坚、消癥等治疗方法开始应用于临床。我们在各位医家对特发性肺纤维化的总结

及国家级名老中医多年来对 IPF 的治疗经验,提出运用益气软坚消癥法治疗 IPF 的总则,并拟出二甲消癥汤方。该方由穿山甲、鳖甲、浙贝母、夏枯草、海浮石、太子参、玄参、牡丹皮、炙黄芪、甘草共 10 味药组成,方中穿山甲活血通络,鳖甲软坚散结,二者共为君药,主治各种癥瘕积聚;牡丹皮活血散瘀,配伍鳖甲、鳖甲,加大软坚之功;浙贝母、海浮石、夏枯草三药联合,化痰散结逐瘀;黄芪补益正气,玄参、太子参益气养阴,以补气行血,同时避免攻邪之品耗伤正气;甘草调和诸药,兼和中补虚;全方共奏软坚消癥、益气养阴之功。而本研究结果显示:二甲消癥汤能够改善患者的生存质量,提高其活动耐量,减少临床症状,并能很好的维持,且在各方面均优于乙酰半胱氨酸胶囊组,可见中医软坚散结消癥法对 IPF 患者症状、活动耐力及生活质量均有一定的治疗效果,虽然此次研究未见到 HRCT 评分的改善,但我们在临床治疗过程中尚有 3 例治疗组患者 HRCT 影像学较前明显好转,故在以后的研究中,可以进一步延长中药治疗时间,观察其对于影像学的治疗效果。综上所述,益气软坚消癥法对于 IPF 患者有着良好的治疗效果,为 IPF 治疗提供了新的途径。

参考文献

[1] 潘芳,王洪. 益气破血方治疗气虚血瘀性特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. 北京中医药,2010,29(8):614-616.
[2] 李辉,李国勤,刘俊玲,等. 益气活血通络法对特发性肺纤维化患者生存质量的影响[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(3):214-216.
[3] 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 Respir Crit Care Med, 2011,183(6):788-824.

- [15] 焦念勇, 张涵健. 中西医结合治疗反流性食管炎肝胃不和证 46 例临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(9): 88-90.
- [16] 姚庆华, 郭勇, 杨维泓, 等. 益气养阴法干预肿瘤化疗患者气阴两虚证的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(4): 239-241.
- [17] 徐彬, 李智强, 王小龙, 等. 扶正抗癌方对化疗患者毒副作用的影响[J]. 河北中医, 2013, 35(8): 1137-1275.
- [18] 梁健, 刘红丹, 邓鑫, 等. 中医药防治胃癌的研究进展与思考[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(5): 154-156.
- [19] 邱根全, 王锐, 南克俊, 等. 扶正抑瘤饮对小鼠移植性肉瘤 180 抑瘤作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2002, 23(9): 858-859.
- [20] 王锐, 杨晓峰, 王小龙, 等. 孙喜才教授扶正抗癌方治疗各种化疗副反应[J]. 陕西中医学院学报, 2005, 28(6): 16-18.
- [21] 林志彬. 灵芝抗肿瘤活性和免疫调节作用的研究进展[J]. 北京大学学报: 医学版, 2002, 34(5): 493-498.
- [22] 枳壳的药理作用与临床应用进展[J]. 医药报道, 2013, 32(11): 1462-1464.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 1-107.
- [24] 罗金强, 刘宏斌. 半枝莲、白花蛇舌草抗肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(2): 481-484.
- [25] 杨杰. 化疗期间肠外营养对中晚期胃癌患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(1): 32-34.
- [26] 雷章恒, 雷国燕, 钟红卫, 等. 参蛤益肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺组织肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(5): 2014-2016.
- (2016-11-28 收稿 责任编辑: 洪志强)
-
- (上接第 2716 页)
- [4] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 弥漫性间质性肺疾病的中医证候诊断标准(2012 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1163-1165.
- [5] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St Georg's Respiratory Questionnaire[J]. Respir Med, 1991, 85(SupplB): 25-31.
- [6] 赵云峰, 姜艳平, 程改存, 等. 圣乔治呼吸问卷和慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷评价慢性阻塞性肺疾病稳定期患者健康相关生活质量的比较[J]. 上海医学, 2013, 36(1): 47-51.
- [7] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002, 166(1): 11-111.
- [8] 郝素英. 银杏叶提取物治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [9] 于洋. 特发性肺纤维化患者相关预后影响因素的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [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, 21(9): 1377-1379.
- [11] 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.
- [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.
- [14] 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.
- (2016-10-25 收稿 责任编辑: 洪志强)