

# 益气养阴活血方治疗肺纤维化患者疗效 及对患者炎症因子和肺功能的影响

于国强<sup>1</sup> 庞立健<sup>2</sup> 付东升<sup>1</sup> 石绍顺<sup>1</sup> 李明飞<sup>1</sup> 李丁蕾<sup>1</sup>

(1 辽宁中医药大学附属第二医院呼吸内科, 沈阳, 110034; 2 辽宁中医药大学附属医院呼吸内科, 沈阳, 110032)

**摘要** 目的:探讨益气养阴活血方治疗肺纤维化患者的疗效及对患者炎症因子和肺功能影响。方法:选取2014年12月至2016年12月辽宁中医药大学附属第二医院收治的肺纤维化患者94例,按照随机表法分为观察组与对照组,各47例。对照组采用西医治疗,观察组在对照组基础上联合益气养阴活血方治疗。2组疗程均为3个月。结果:观察组总有效率(89.36%)高于对照组(70.21%)( $P < 0.05$ );2组治疗后呼吸困难、咳嗽、啰音评分降低( $P < 0.05$ );观察组治疗后呼吸困难、咳嗽、啰音评分低于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后白介素-6(IL-6)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )降低( $P < 0.05$ );观察组治疗后IL-6、TGF- $\beta$ 1和TNF- $\alpha$ 低于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后FVC、FEV<sub>1</sub>和DLco增加( $P < 0.05$ );观察组治疗后用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)和单次呼吸法一氧化氮弥散(Dlco)高于对照组( $P < 0.05$ );2组均未出现明显不良反应。结论:益气养阴活血方治疗肺纤维化患者疗效显著,可降低炎症因子IL-6、TGF- $\beta$ 1和TNF- $\alpha$ 水平,及改善患者肺功能。

**关键词** 益气养阴活血方;肺纤维化;疗效;白介素-6;转化生长因子- $\beta$ 1;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;用力肺活量;一秒用力呼气容积;单次呼吸法一氧化氮弥散

## Efficacy of Yiqi Yangyin Huoxue Fang on Patients with Pulmonary Fibrosis and Effects on Inflammatory Factors and Pulmonary Function

Yu Guoqiang<sup>1</sup>, Pang Lijian<sup>2</sup>, Fu Dongsheng<sup>1</sup>, Shi Shaoshun<sup>1</sup>, Li Mingfei<sup>1</sup>, Li Dinglei<sup>1</sup>

(1 Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China; 2 Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**Abstract Objective:** To study the curative effect of Yiqi Yangyin Huoxue Fang on pulmonary fibrosis and its influence on inflammatory factors and pulmonary function. **Methods:** A total of 94 patients with pulmonary fibrosis treated in our hospital from December 2014 to December 2016 were randomly divided into the observation group (47 cases) and the control group (47 cases). The control group was treated with western medicine, and the observation group was treated with Yiqi Yangyin Huoxue Fang on the basis of the control group. The two groups were treated for 3 months. **Results:** The total effective rate of the observation group (89.36%) was higher than that of the control group (70.21%) ( $P < 0.05$ ); Cough, breathing difficulties and the two groups after treatment were lower rates (observation group:  $t = 22.5430, 24.0091, 21.9675$ , the control group:  $t = 14.0037, 14.9906, 15.1712$ ,  $P < 0.05$ ); respiratory difficulties, cough, rates in the observation group after treatment were lower than control group ( $t = 20.2334, 10.8108, 12.9694$ ,  $P < 0.05$ ); IL-6, TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  decreased in two groups after treatment (observation group:  $t = 25.4017, 16.6851, 24.3335$ , the control group:  $t = 10.7510, 9.7017, 12.1940$ ,  $P < 0.05$ ); the observation group after treatment IL-6, TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$  lower than that of the control group ( $t = 14.8318, 13.2045, 13.2847$ ,  $P < 0.05$ ). The two groups after treatment FVC, FEV<sub>1</sub> and DLco increased (observation group:  $t = 12.4157, 14.2608, 11.5487$ , the control group:  $t = 7.5293, 8.5027, 5.9400$ ,  $P < 0.05$ ) and the observation group after treatment FVC, FEV<sub>1</sub> and DLco was higher than the control group ( $t = 6.1000, 5.9271, 5.2539$ ,  $P < 0.05$ ). There were no obvious adverse reactions in the two groups. **Conclusion:** Yiqi Yangyin Huoxue Fang has significant curative effect on pulmonary fibrosis, can reduce the levels of inflammatory factors IL-6, TGF- $\beta$ 1 and TNF- $\alpha$ , and improve the lung function of patients, which has important research significance.

**Key Words** Yiqi Yangyin Huoxue Fang; Pulmonary fibrosis; Curative effect; Interleukin-6, Transforming growth factor- $\beta$ 1; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Forced vital capacity; Forced expiratory volume in one second; Carbon monoxide dispersion by single breath method

中图分类号:R289.5;R563 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.026

基金项目:2014年辽宁省高等学校科学研究一般项目(L2104369)

作者简介:于国强(1982.04—),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:呼吸内科疾病的诊疗,E-mail:yuguoqiang@outlook.com

肺纤维化主要是多种弥漫性肺间质疾病的共同结局,按照病因分为2大类,分别为特发性和继发性<sup>[1]</sup>。随着近年来人们不良生活习惯及生存环境的改变,肺纤维化发病率呈不断上升趋势,严重影响人们身心健康和生命质量<sup>[2]</sup>。现代医学认为,各种造成肺部炎性损伤的因素均会引起肺纤维化,且呈进行性加重,肺功能丧失,肺组织结构变化,使得氧不能进入血液,从而造成缺氧、丧失劳动力、酸中毒,晚期则会致使患者出现心力衰竭、呼吸衰竭<sup>[3-5]</sup>。目前,西医治疗肺纤维化尚无特效药物,且效果并不十分理想。近年来随着中医药的不断发展,用于肺纤维化治疗取得良好疗效<sup>[6-8]</sup>。本研究探讨益气养阴活血方治疗肺纤维化患者的疗效及对患者炎症因子和肺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年12月至2016年12月期间收治的肺纤维化患者94例,依据按照随机表法分为观察组与对照组,每组47例。观察组中女18例,男29例,年龄42~75岁,平均年龄(59.83±5.47)岁,病程3~15年,平均病程(8.74±1.68)年;对照组,女19例,男28例,年龄40~74岁,平均年龄(58.97±6.15)岁,病程4~16年,平均病程(8.36±2.17)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断符合《内科学》<sup>[9]</sup>中相关诊断标准。2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则试行》中相关诊断标准:临床症状主要表现为呼吸困难、喘息、气短、干咳、咳痰不爽、舌淡暗苔白。

1.3 纳入标准 1)符合肺纤维化诊断标准者;2)临床症状可见呼吸浅数、干咳、肺部湿性啰音及进行性气急等;3)临床表现主要为食欲减退、乏力、身体消瘦、盗汗等;4)年龄40~75岁;5)签订知情同意书者。

1.4 排除标准 1)肺肿瘤、肺结核及哮喘支气管炎等;2)精神疾病者;3)合并肝、肾、心等功能严重异常者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不配合完成疗程,且未按时服药者;2)中途退出治疗者。

1.6 治疗方法 对照组:口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217),80 mg/次,1次/d;观察组:在对照组基础上联合益气养阴活血方治疗,组成包括:黄芪30 g、党参15 g、麦冬15 g、山药15 g、白术15 g、川芎15 g、丹参15 g、当归15 g、茯苓10 g、款冬花10 g、陈皮10 g、甘草6 g,水煎,分

2次服用,150 mL/次,2次/d。2组疗程均为12周。

1.7 观察指标 1)观察2组患者治疗前后主要症状、体征评分变化,包括呼吸困难、咳嗽、啰音,评分按照病情严重程度分为0~3分;2)观察2组患者治疗前后血清细胞因子水平变化,分别于治疗前后抽取3 mL外周静脉血,以离心半径15 cm,3 000 r/min离心10 min,分离血清,于24 h内采用酶联免疫吸附试验测定白介素-6(IL-6)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量;3)观察2组患者治疗前后肺功能指标变化,包括用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、单次呼吸法一氧化碳弥散(DLco);4)观察2组不良反应情况。

1.8 疗效判定标准 1)显效:患者症状、体征消失或者基本消失,且患者胸片肺部病灶几乎消失,以及患者肺功能基本恢复正常;2)有效:患者症状、体征改善,且患者胸片肺部病灶减少,以及患者肺功能功能有所恢复;3)无效:患者症状、体征、胸片肺部病灶及肺功能均无改善。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析,计量资料以t检验,计数资料以χ<sup>2</sup>检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组总有效率高高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 2组疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率[例(%)]
观察组(n=47)	29	13	5	42(89.36)
对照组(n=47)	18	15	14	33(70.21)
χ <sup>2</sup>				5.3432
P				<0.05

2.2 2组主要症状和体征评分比较 2组治疗前呼吸困难、咳嗽、啰音评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );2组治疗后呼吸困难、咳嗽、啰音评分降低( $P<0.05$ );观察组治疗后呼吸困难、咳嗽、啰音评分低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 2组主要症状和体征评分比较( $\bar{x}±s$ ,分)

组别	呼吸困难	咳嗽	啰音
对照组(n=47)			
治疗前	1.92±0.45	1.86±0.40	1.78±0.41
治疗后	0.93±0.18*	0.84±0.24*	0.78±0.19*
观察组(n=47)			
治疗前	1.89±0.46	1.84±0.39	1.76±0.42
治疗后	0.36±0.07*△	0.43±0.10*△	0.39±0.08*△

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

2.3 2组血清细胞因子比较 2组治疗前 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );2组治疗后 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  降低 ( $P < 0.05$ );观察组治疗后 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 2组血清细胞因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6(pg/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组 ( $n=47$ )			
治疗前	72.56 $\pm$ 3.45	140.13 $\pm$ 25.78	14.04 $\pm$ 2.25
治疗后	65.38 $\pm$ 3.01*	98.37 $\pm$ 14.36*	9.24 $\pm$ 1.49*
观察组 ( $n=47$ )			
治疗前	73.42 $\pm$ 3.76	138.47 $\pm$ 28.49	14.32 $\pm$ 2.19
治疗后	57.39 $\pm$ 2.14* $\Delta$	65.82 $\pm$ 8.91* $\Delta$	5.73 $\pm$ 1.03* $\Delta$

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

2.4 2组肺功能比较 2组治疗前 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 DLco 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );2组治疗后 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 DLco 增加 ( $P < 0.05$ );观察组治疗后 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 DLco 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 2组肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6(pg/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组 ( $n=47$ )			
治疗前	2.13 $\pm$ 0.20	2.06 $\pm$ 0.19	13.26 $\pm$ 1.57
治疗后	2.49 $\pm$ 0.26*	2.43 $\pm$ 0.23*	15.68 $\pm$ 2.31*
观察组 ( $n=47$ )			
治疗前	2.14 $\pm$ 0.24	2.04 $\pm$ 0.18	13.08 $\pm$ 1.56
治疗后	2.85 $\pm$ 0.31* $\Delta$	2.75 $\pm$ 0.29* $\Delta$	18.45 $\pm$ 2.78* $\Delta$

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

2.5 不良反应 2组均未出现明显不良反应。

### 3 讨论

中医学认为肺纤维化发病原因主要是由于肺气亏虚,遇六淫外邪侵袭肺络,或者由于情志所伤、饮食不节等致病因素而发病<sup>[10-11]</sup>。中医理论认为痰浊、瘀血为该病主要病理产物,其病机特点主要为本虚标实,本虚主要为肺气亏虚,标实制为痰浊、瘀血<sup>[12]</sup>。该病病位在肺,病久累及脾肾。故而,临床应以益气养阴活血为主要治疗法则。本研究采用益气养阴活血方治疗,方中黄芪益气养血、利水消肿功效,党参具有补气养血、健脾益肺功效,麦冬具有养阴生津、润肺功效,山药具有健脾益胃、补肺功效,白术具有补脾益胃、燥湿和中功效,川芎具有活血止痛、行气祛风功效,丹参具有养血安神、调经止痛、散瘀功效,当归具有调经止痛、补血活血功效,茯苓具有健脾和胃、利水消肿功效,款冬花具有润肺下气、

化痰止咳功效,陈皮具有化痰、健脾和胃、行气功效,甘草调和诸药,纵观全方可奏益气养阴活血功效。本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,说明益气养阴活血方可提高治疗疗效;观察组治疗后呼吸困难、咳嗽、啰音评分低于对照组,说明益气养阴活血方可减轻患者症状、体征;观察组治疗后 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 DLco 高于对照组,说明益气养阴活血方可通过提高 FVC、FEV<sub>1</sub> 和 DLco,改善患者肺功能。

近年来研究报道显示,炎症因子与肺纤维化密切相关<sup>[13]</sup>。IL-6 是常见的一种炎症因子,参与机体众多生理和病理过程,尤其是炎症反应过程,具有促进成纤维细胞增殖、抑制细胞外基质及促进胶原蛋白聚集的作用,在平滑肌增殖和纤维结缔组织中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。近年来研究报道表明 IL-6 与肺纤维化发生、发展密切相关,认为其机制可能是在肺纤维化中促进纤维细胞的增殖合成,从而致使正常的肺部组织被纤维结缔组织代替,导致肺纤维化的发生。TGF- $\beta$  是一种调节性细胞因子,主要参与细胞增殖与分化、血管再生、伤口愈合及胚胎发育等,能够诱导细胞外基质产生和成纤维细胞生成。但报道显示组织内 TGF- $\beta$  过表达会致使胶原纤维沉积而产生纤维化和瘢痕组织。TGF- $\beta$ 1 是体内重要的一种炎症反应损伤修复因子,可反映肺损伤的风险,而肺纤维化主要是由于各种原因致使的肺组织损伤,间质细胞增多,细胞外基质增加<sup>[16]</sup>。TGF- $\beta$ 1 主要作用于胶原转录和翻译过程,还可诱导增加金属蛋白酶组织抑制剂和蛋白酶抑制剂表达,从而抑制合成胶原酶,降低胶原蛋白的合成,进一步致使胶原代谢失衡,使其在肺内沉积。TNF- $\alpha$  是强有力的一种炎症细胞因子,经激活多个基因转录刺激炎症反应,具有促进血管生成、介导单核细胞凋亡效应等多种生理学功能。近年来研究证实 TNF 相关凋亡诱导配合可结合 TNF- $\alpha$ ,诱导中性粒细胞凋亡、控制中性粒细胞数量,以保护肺组织<sup>[17-18]</sup>。肺纤维化中,活化的 NF- $\kappa$ B 表达水平上升,提高了 TNF- $\alpha$  表达,进一步恶化肺纤维化。本研究结果表明,观察组治疗后 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  低于对照组,说明益气养阴活血方可降低严重炎症因子 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  水平。

综上所述,益气养阴活血方治疗肺纤维化患者疗效显著,可降低炎症因子 IL-6、TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  水平及改善患者肺功能。

### 参考文献

[1] Yount SE, Beaumont JL, Chen SY, et al. Health-Related Quality of

- Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Lung, 2016, 194(2):227-234.
- [2] Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2015, 147(1):157-164.
- [3] Loveman E, Copley VR, Colquitt J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2015, 19(20):i-xxiv, 1-336.
- [4] Murthy S, Larson-Casey JL, Ryan AJ, et al. Alternative activation of macrophages and pulmonary fibrosis are modulated by scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure[J]. FASEB J, 2015, 29(8):3527-3536.
- [5] Williamson JD, Sadofsky LR, Hart SP. The pathogenesis of bleomycin-induced lung injury in animals and its applicability to human idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Exp Lung Res, 2015, 41(2):57-73.
- [6] 丁玉文, 李瑞琴, 金艳, 等. 中医药对肺纤维化大鼠肺组织超微结构的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(1):237-240.
- [7] 杜全宇, 王飞. 益气活血法治疗肺纤维化的研究进展[J]. 环球中医药, 2016, 9(1):119-122.
- [8] 苏凤哲, 赵昕, 刘真, 等. 中药抗肺纤维化临床研究概况[J]. 中医临床研究, 2016, 8(6):107-109.
- [9] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:101.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 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, 2002:53-66.
- [11] 王宣, 李霞. 中医药防治肺纤维化实验研究进展[J]. 吉林中医药, 2016, 36(9):966-968.
- [12] 杨颖溪, 晏军, 柴立民. 中医药防治特发性肺纤维化研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(6):1073-1075.
- [13] 朱哲, 叶涛, 孙嘉, 等. 地塞米松联合川芎嗪对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和转化生长因子- $\beta$ 1含量及肺纤维化程度的影响[J]. 中华损伤与修复杂志(连续型电子期刊), 2015, 14(2):107-112.
- [14] 章琳, 杨渭临. 沙利度胺对老年特发性肺纤维化患者 BALF 中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2012, 33(5):622-625.
- [15] 张瑾, 宋宁, 高耐芬, 等. IL-17 和 IL-6 在特发性肺纤维化患者中的表达及意义[J]. 临床肺科杂志, 2016, 29(2):210-212.
- [16] 孙芸, 李娅青, 吕晓东. 丹红注射液联合依达拉奉治疗特发性肺纤维化患者的临床疗效及对血清 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(10):38-40.
- [17] 朱哲, 叶涛, 孙嘉, 等. 地塞米松联合川芎嗪对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和转化生长因子- $\beta$ 1含量及肺纤维化程度的影响[J]. 中华损伤与修复杂志(连续型电子期刊), 2015, 14(2):107-112.
- [18] 张伟, 韩佳, 朱雪, 等. 活血药对肺纤维化大鼠肺组织 TNF- $\alpha$  和 IL-8 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(4):373-375, 380.
- (2017-06-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)
- (上接第 650 页)
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [9] 陈敏, 王继宝, 邢辉, 等. 云南省德宏傣族景颇族自治州 2015 年 HIV-1 耐药传播警戒线调查[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(7):959-962.
- [10] 杨光燃, 袁申元, 傅汉菁, 等. 颈围、腰围、腰臀比对 2 型糖尿病患者超重、肥胖及代谢综合征评价作用的比较研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(7):781-785.
- [11] 仇梦霞, 龙石银, 陈志军, 等. 代谢综合征患者血糖、血脂水平与 HDL 亚类组成的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(2):319-324.
- [12] 赵丹阳, 赵丹云. 参苓健脾化湿汤治疗代谢综合征的临床研究[J]. 中医药学报, 2015, 43(3):65-68.
- [13] 袁明霞. 代谢综合征研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1):2-3.
- [14] 邱娅, 马富春, 刘俊. 中西医结合治疗代谢综合征 86 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(4):451-452.
- [15] 于坤, 王晓娜, 张丁冉. 健脾化浊汤加减治疗糖尿病胃轻瘫 60 例[J]. 中医研究, 2013, 26(3):38-40.
- [16] 杜鸣, 熊小玲, 邵迎新. 健脾利湿补肾降浊方治疗高尿酸血症的临床研究[J]. 河北中医, 2016, 38(1):60-61, 84.
- [17] 姚俊. 中西医结合治疗代谢综合征的临床疗效[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1):85-87.
- [18] 任昶, 高永辉. 化痰降浊汤配合西药治疗痰瘀互阻型代谢综合征 30 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(4):452-453.
- (2017-11-16 收稿 责任编辑:王明)