

芪归方联合泼尼松治疗特发性肺纤维化的临床研究

彭艳芳¹ 岳莹莹¹ 张莹雯² 艾 望³ 赵映前¹

(1 湖北中医药大学, 武汉, 430065; 2 武汉大学中南医院, 武汉, 430071; 3 武汉大学, 武汉, 430071)

摘要 目的:探讨芪归方联合泼尼松治疗特发性肺纤维化的临床疗效及对炎症因子水平的影响。方法:选取2016年10月至2018年2月武汉大学中南医院收治的特发性肺纤维化患者50例,并随机分为观察组和对照组,每组25例。对照组采用常规治疗方法,观察组在对照组的基础上加用芪归方,2组均连续治疗12周。评价2组患者临床疗效和泼尼松不良反应的影响,观察中医证候积分、6 min步行距离、生命质量评分,应用酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)等炎症因子水平。结果:观察组总有效率为84%,显著高于对照组的76%($P < 0.05$);治疗后2组中医证候积分、生命质量积分、TNF- α 和TGF- β 1均较治疗前显著下降($P < 0.01$),且观察组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后2组6 min步行距离较治疗前显著上升($P < 0.01$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:芪归方联合泼尼松治疗特发性肺纤维化可有效降低患者体内炎症因子水平,改善患者的中医证候,提高运动耐力和生命质量。

关键词 特发性肺纤维化;芪归方;临床疗效;不良反应;中医证候积分;6 min步行距离;炎症因子;生命质量

Clinical Study on the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated with Qigui Recipe Combined with Prednisone

Peng Yanfang¹, Yue Yingying¹, Zhang Yingwen², Ai Wang³, Zhao Yingqian¹

(1 Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2 Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 3 Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Objective: To explore the curative effect of Qigui recipe combined with prednisone in the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods:** A total of 50 cases of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in our hospital were selected and randomly divided into the treatment group ($n = 25$) and the control group ($n = 25$). The control group was treated with prednisone, and treatment group was treated with Qigui recipe combined with prednisone. And the following items in the two groups were recorded before and after the treatment: the TCM syndrome score, adverse reaction, six minute walking distance and quality of life score, as well as serum levels of TNF- α and TGF- β 1 were detected by enzyme linked immunosorbent assay (Elisa). **Results:** The total effective rate of the observation group was 84%, which was significantly higher than 76% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, quality of life scores, TNF- α and TGF- β 1 of the two groups were significantly lower than before treatment. The observation group was superior to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The 6-minute walking distance of the two groups was significantly increased than that before the treatment ($P < 0.01$), and the difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** The combination of Qigui recipe and prednisone is effective in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients. It better improved the patient's TCM syndrome, improved exercise endurance and quality of life, adjusted the level of inflammatory factors, improved clinical symptoms.

Key Words Idiopathic pulmonary fibrosis; Qigui recipe; Clinical efficacy; Adverse reactions; TCM syndrome score; Six minute walking distance; Inflammatory factors; Quality of life

中图分类号: R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.022

特发性肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是一种特殊形式的发病机制亦未被完全阐明的慢性、进展性纤维化间质性肺炎, 早期以弥漫性肺泡炎为主, 晚期出现大量成纤维细胞 (Fibroblast, Fb) 增殖和细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 沉积, 从

而导致肺组织修复和纤维化^[1], 临床表现为渐进性、不可逆的呼吸困难和咳嗽, 几乎所有的 IPF 患者最终均死于呼吸衰竭。本病好发于老年人, 男性多于女性。在中国, 由于以 PM_{2.5} 为代表的大气污染等环境因素的影响, IPF 发病率逐年增高, 已发展成为

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30973705)

作者简介: 彭艳芳 (1976.06—), 女, 博士研究生在读, 主治医师, 研究方向: 经方的临床应用及作用机理研究, E-mail: 804708911@qq.com

通信作者: 赵映前 (1953.01—), 男, 博士, 主任医师、教授、博士研究生导师, 研究方向: 经方的临床应用及作用机理研究, E-mail: 119074872@qq.com

呼吸系统常见疾病及引发呼吸衰竭死亡等的主要原因。本病目前尚难以治愈,且有较高的癌变风险,长期治疗的医疗费用极高,严重影响患者的生命质量,因此日益受到重视。西医对本病尚缺乏理想有效的药物,主要采取糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒药物等治疗手段,长期使用其疗效局限且药物不良反应大,如骨质疏松、免疫功能低下、感染不愈合等^[2-3]。而中医在治疗 IPF 方面有明显疗效且未见明显不良反应的报道,因而中医在临床防治 IPF 方面的独特优势也越来越受到人们的重视。

本研究选取的芪归方已有近千年的使用史,尤以金元时期李东垣创制的“当归补血汤”最为有名,原方中黄芪用量多于当归,5:1 的芪归比沿用至今,现代通过药理、临床证实其功效甚佳^[4]。“芪归方”是补气养血、活血通络的代表方,以黄芪配伍当归治疗 IPF,既能补气养血以治肺肾之本虚,又能活血化瘀以祛血瘀之标实。诸多研究也表明芪归方对 IPF 有较好的疗效,如黄芪、当归单用对肺纤维化具有良好的治疗作用^[5-6],当归补血汤总苷对大鼠肺纤维化具有一定的治疗作用^[7]。泼尼松对结缔组织增生产生抑制作用,同时使细胞膜和毛细血管壁的通透性降低,从而降低炎性因子的渗出,抑制人体内其他有害物质的形成,起到抗休克、抗毒、抗感染等作用^[8]。本研究旨在探讨芪归方联合泼尼松对 IPF 患者临床疗效及对炎性细胞因子等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2018 年 2 月武汉大学中南医院中医科、呼吸科门诊等收治的 IPF 患者 54 例,以随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 27 例。在研究过程中,2 组患者各有 2 例因“感觉疗效甚微等”退出试验,总计完成试验 50 例。观察组中男 13 例,女 12 例;平均年龄(58.96 ± 8.73)岁,平均病程(3.32 ± 1.41)年。对照组中男 14 例,女 11 例,平均年龄(59.80 ± 9.34)岁,平均病程(3.24 ± 1.33)年。2 组患者性别、年龄、病程等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 临床为无明确原因的进行性呼吸困难或隐匿性起病;经胸片、CT 等确诊,符合 2011 年美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会共同制定的 IPF 诊断和治疗指南(简称 2011 指南)^[9-10]。同时符合《中药新药临床研究指导原则》中 IPF 的中医诊断^[11]。属肺气亏虚、瘀血内阻型;主症:喘促短气、呼多吸少、动辄尤甚、舌质暗红或有瘀斑瘀点、脉虚而涩;次症:少气懒言、

语声低微、唇面发绀。上述主要症状必备,同时兼有次要症状 1~2 项,即可诊断。

1.3 纳入标准 1)符合中西医有关诊断标准;2)近期末采用其他治疗措施,或糖皮质激素、免疫抑制剂停用 3 个月以上;3)年龄 40~80 岁;4)对本研究的目的和意义知情同意。

1.4 排除标准 1)弥漫性间质性肺疾病急性发作期患者;2)3 个月内接受过其他药物治疗;3)合并心、肝、肾等严重器质性病变;4)伴有精神系统疾病者;5)过敏体质及对多种药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)受试者依从性差,中途自愿退出者;2)发生严重反应等不宜继续接受治疗者;3)资料不全、失访的病例。

1.6 治疗方法 2 组均给予平喘、支气管扩张及化痰、吸氧等常规对症治疗。对照组采用泼尼松片(浙江仙居制药股份有限公司,国药准字 H33021207),10 mg/次,3 次/d,连续治疗 4 周后改为 5 mg/次,3 次/d;服用到第 8 周,改为 5 mg/次,1 次/d。观察组患者在此基础上给予芪归方治疗。芪归方药为:黄芪 30 g,当归 6 g。煎煮及服药方法:1 剂/d,将药物放入盛器中,加水 300 mL,浸泡 30 min 后,武火煮沸后用文火煎煮 30 min,煮取 100 mL 药液混合,分早晚 2 次等量温服。连续治疗 12 周为 1 个疗程,2 组均治疗 1 个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分

1.7.2 6 min 步行试验

1.7.3 生命质量评分 采用临床常用的呼吸疾病问卷圣乔治评分(St Georges score,SGRQ)^[12]评估患者生命质量评分,SGRQ 问卷包括 50 道问题,涵盖 3 个功能区:1)呼吸症状,如咳嗽、咯痰、气喘等发作情况;2)活动受限,如爬坡、穿衣、游戏、家务等;3)疾病影响,如产生的焦虑、痛苦、不安全感、失望等负面情绪。由研究者进行数据采集、处理、转换及加权计算每一部分的分值,并整理出问卷的总分值,每一功能区得分 = 该部分阳性选项的得分之和/该部分总预计分 $\times 100$,总体积分 = 所有问题阳性选项的得分之和/全部问题总预计分 $\times 100$;分值范围均为 0~100,分值越低说明生命质量越好。

1.7.4 泼尼松的不良反应 一般可分为轻、中、重 3 级。1)轻度:轻微的反应,症状无进展,一般无需处理;2)中度:不良反应症状明显,重要器官和组织有一定损伤,应中止试验并予针对性处理;3)重度:重要器官损害、致残、致癌、危及生命、可引起后遗症,

或导致患者需要住院治疗,立即停止试验并紧急救治。对试验期间出现的不良反应,应将其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、处理经过等记录于病例报告表,并且在综合考虑并发症、合并用药的基础上,评价其与试验药物的相关性,并由医师详细记录。

1.7.5 炎症反应因子 包括肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 和转化生长因子- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) 水平。患者于治疗前、治疗后清晨空腹抽取静脉血 2 mL,4℃低温冷藏,2 h 内 3 000 r/min 离心 20 min,采集上清液于-80℃冰箱冻存备用。分离血清后,应用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 和 TGF- β 1 的水平,严格按照说明书进行操作,试剂盒购自武汉拜耳尔生物有限公司。

1.8 疗效判定标准 参考国家中医药管理局发布的《中药新药临床研究指导原则》^[11],结合患者治疗前后中医证候积分、6 min 步行试验、生命质量评分等的变化情况,拟定临床疗效判断标准如下:痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少>95%;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少>70%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少>30%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。治疗有效率=(痊愈例数+有效例数+显效例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用成组及配对 t 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 组患者临床疗效和泼尼松不良反应比较 结果显示,观察组总有效率为 84% (21/25),显著高于对照组的 76% (19/25),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。观察组泼尼松不良反应发生率较对照组显著降低 ($P<0.01$)。见表 2。

表 1 2 组患者临床疗效比较(例)					
组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=25$)	0	7	14	4	21(84)*
对照组($n=25$)	0	6	13	6	19(76)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 治疗前后,2 组治疗后较治疗前减少,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);组间治疗后比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 2 组治疗前后生命质量积分比较 2 组治疗后较治疗前减少,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);组间治疗后比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 2 组患者 6 min 步行试验(6-minute Walk Test, 6MWT)变化比较 2 组治疗后较治疗前增加,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);组间治疗后差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 2 组治疗前后细胞因子水平比较 治疗后 TNF- α 显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);TNF- α 改善情况,观察组优于对照组 ($P<0.05$)。2 组治疗后 TGF- β 1 水平较治疗前比较显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);治疗后组间比较,观察组明显优于对照组 ($P<0.01$)。见表 3。

表 2 2 组患者泼尼松不良反应发生率比较[例(%)]

组别	面色潮红	五心烦热	激动易怒	心动过速	失眠	痤疮
观察组($n=25$)	20(80)**	16(64)**	11(44)**	10(40)**	9(36)**	3(12)**
对照组($n=25$)	25(100)	23(92)	19(76)	19(76)	21(84)	8(32)

注:与对照组比较,** $P<0.01$

表 3 2 组治疗前后各项观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	中医证候积分	生命质量积分	6 min 步行实验(m)	TNF- α 水平(pg/L)	TGF- β 1(pg/L)
观察组($n=25$)					
治疗前	25.00±3.67	46.40±5.28	336.92±44.12	26.08±3.74	22.84±2.59
治疗后	17.04±3.76**△△	32.40±4.20**△△	435.60±52.35**△	14.92±4.01**△	14.32±2.87**△△
对照组($n=25$)					
治疗前	23.64±3.65	46.64±6.03	337.84±60.43	25.76±4.75	22.44±3.39
治疗后	19.24±3.92**	36.48±4.76**	403.20±58.98**	17.48±4.35**	16.92±3.32**

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 4 2 组患者不良反应发生情况

组别	不良反应	例数	程度	与试验药物关系	措施	转归
观察组 (n = 25)	皮肤瘙痒	1	轻度	可能有关	无需处理	消失
	恶心	1	轻度	可能有关	无需处理	消失
对照组 (n = 25)	皮肤瘙痒	2	轻度	可能有关	无需处理	消失
	恶心	2	轻度	可能有关	无需处理	消失
	皮疹	1	轻度	无关	处理	消失

2.6 病例脱落和剔除情况 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]:对于脱落、剔除病例,应记录受试者最后一次治疗的时间及脱落原因,并评估相关疗效参数。在研究过程中,2 组患者各有 2 例因“感觉疗效甚微等”退出试验,退出时间均在 1 个月内。

2.7 2 组患者不良反应比较 2 组患者治疗期间均无严重不良反应发生,少数患者有恶心、皮肤瘙痒等不适,未行特殊处理逐渐改善。见表 4。

3 讨论

IPF 是弥漫性间质性肺病的常见类型,临床治疗应以减轻或抑制肺泡炎性反应、保护肺泡上皮细胞、促进损伤肺泡上皮细胞的正常修复作为首要治疗目标^[13]。糖皮质激素曾一直是治疗 IPF 的首选药物,但长期临床观察结果显示,单独用药治疗 IPF 疗效个体差异明显,长期服用泼尼松可导致体态改变、体重增加等不良反应,还会出现面色潮红、五心烦热、激动易怒、失眠、心动过速、痤疮及反应性精神病等常见不良反应,部分患者在激素减量的过程中或停药以后还会复发。因此,如何减少复发及减少激素的不良反应已成为人们关注的问题,临床多与其他治疗方法联合使用^[14]。秦建领^[15]观察了泼尼松联合中药治疗肺纤维化,发现可以提高泼尼松的临床疗效,预防呼吸道感染的发生,减轻肺纤维化程度。我们对激素敏感的 IPF 在激素减量的过程中加用中药治疗,既减少了复发又减少了激素的不良反应,效果比较满意。中西医结合疗法的应用,不仅能减轻患者当前症状、提高免疫、减少急性发作或加重、提高运动耐力,也能减少西药用剂量和不良反应,是 IPF 防治和西医治疗瓶颈期的重要协治方案。2 组患者临床疗效和泼尼松不良反应比较,芪归方联合泼尼松的临床疗效及泼尼松不良反应改善方面,观察组优于对照组。

中医学认为,IPF 属于“咳嗽”“肺痿”“肺胀”等范畴,主要以瘀血痹阻、气滞血瘀为标,肺气不足、肺脏虚损为本,总属本虚标实,肺肾俱虚、闭阻肺络、气虚血瘀为主要病机^[16]。故 IPF 治疗关键在于平补肺气,化痰祛瘀通络,使气虚得以纠正,脏腑气机运

行通畅,气行则血行,肺宣发肃降权衡,通调水道规律,则痰瘀渐化,气血津液运行恢复至正常,则临床症状逐步好转^[17]。在中医药治疗 IPF 相关研究中,已有专家^[18]对古代治疗肺痿的方药资料进行挖掘,认为肺痿的方药以补益为主,对临床治疗该病的组方配伍提供了有益的指导。数据挖掘研究结果提示肺纤维化治疗使用频数高的中药多为益气、活血中药。益气药黄芪、甘草、党参,活血化瘀药丹参、当归、川芎。芪归方中黄芪补脾气、益肺气,是气中之要药,当归善补阴血活血为血分之要药,在“从阳引阴,从阴引阳”的理论基础,配伍药量比例得当,可起到气血双补,活血化瘀的功效。临床工作中发现,以中医益气活血法结合西医内科治疗 IPF,可改善患者的低氧血症及肺的弥散功能,从而提高患者的生命质量,减少再次住院率,且长期服用所需中药对机体无明显损害。故此项临床研究以芪归方益气活血化瘀通络,配合泼尼松及西医常规治疗,设立中医症状及体征积分、圣乔治呼吸问卷评分及 6 min 步行试验,观察及随访患者的生命质量改善情况。发现此治法在改善患者的中医证候积分、生命质量积分等比单用西药治疗更有优势,可进一步延缓 IPF 的发病进程,改善生命质量,至于能否延长患者寿命则有待进一步观察研究。由于 IPF 患者肺功能减退,加之年龄增长,肺部反复感染,咳嗽、喘促症状迁延不愈,其运动能力及运动耐力呈现不断减退的趋势,6 min 步行试验可用于心肺疾病患者功能状态的评估以及预后评估^[19]。最新研究认为临床试验中 6 min 步行试验能可信、有效、敏感地评估 IPF 严重程度^[20]。本次试验研究结果显示,治疗 12 周后,2 组患者 6 min 步行距离均较治疗前增加 ($P < 0.01$),且观察组改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。

现代医学关于肺纤维化研究显示,许多细胞因子如 TNF- α 、IL-17、IL-6、PDGF、TGF- β ,通过自分泌或旁分泌形式启动细胞内级联信号转导,调控相应基因表达,从而导致肺纤维化的发生。在多种引起肺纤维化的细胞因子中,TGF- β 1 被公认为是纤维化形成与发展的启动枢纽,能促进成纤维细胞趋化,促

使胶原合成和改变细胞外基质成分,是最重要的调控因子^[21]。有研究^[22]表明,TGF- β 1 基因广泛表达于肺损伤至肺纤维化各个阶段,在趋化巨噬细胞和成纤维细胞,诱导相关炎症反应因子释放,促进成纤维细胞增生,增加胞外 ECM 沉积等方面均有重要的作用。一方面 TGF- β 1 可促进肺成纤维细胞异常增殖,刺激成纤维细胞合成细胞外基质,使细胞外基质在肺间质和肺泡间过度积聚。另一方面,TGF- β 1 可诱导蛋白酶抑制剂的表达,最终导致基质的异常积聚和纤维形成^[23]。因此,通过影响 TGF- β 1 的合成或阻断其信号转导通路来抑制纤维化的进程,成为肺纤维化治疗的研究热点。此外,现代研究表明^[24]活血逐瘀药具有改善微循环、拮抗 TGF- β 1 等致纤维化因子过度表达、抗脂质过氧化和抑制胶原沉积等作用,从而缓解支气管痉挛,促进炎症反应吸收,减少噬蛋白释放纤维联结蛋白,延缓或阻断肺纤维化进程。TNF- α 是一种炎症反应细胞因子,在肺损伤时高度表达,与多种炎症反应递质、炎症反应细胞相互作用,能激发促纤维化细胞因子如 TGF- β 1 等的活性。Sullivan 的研究发现,在博来霉素致纤维化的大鼠模型中,TNF- α 通过启动 TNFRI、TNFR2 信号传导,诱导 TGF- β 的表达,促进胶原合成和成纤维细胞增殖,从而确定 TNF- α 的促纤维化作用^[25]。TGF- β 1、TNF- α 均是导致纤维化的发病过程的主要细胞因子^[26-28],故被选为本实验研究的效应指标,通过应用芪归方治疗本病,观察 2 组指标的变化并解释其作用机制。本研究发现,与治疗前比较,观察组和对照组治疗后 TNF- α 和 TGF- β 1 均有显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后 2 组比较,TNF- α 改善情况,观察组优于对照组($P < 0.05$),TGF- β 1 下降情况观察组显著优于对照组($P < 0.01$)。

此外,本次研究结果还发现,观察组不良反应发生率比对照组更低,这提示观察组治疗措施的安全性较高。原因可能与观察组加用中药汤剂,而此类中药汤剂往往具有较低的不良反应,因此不会增加患者的不良反应。

综上所述,本研究结果表明,联合用药与常规治疗都可以改善患者炎症反应,但是联合用药效果更显著。研究结果显示芪归方联合泼尼松治疗 IPF,可以明显改善 IPF 患者咳嗽、胸闷、气短、呼吸困难等症状,抑制 TNF- α 、TGF- β 1 等炎症反应因子表达,这可能是由于芪归方能够调节患者体内血液高黏滞与高凝状态,调节患者微循环状态,进而减少肺间质

中炎症递质的渗出量,增强细胞免疫因子的表达,使 IPF 患者的临床症状得到改善。

参考文献

- [1] Maher TM, Wells AU, Lauren GT. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms [J]. Eur Respir J. 2007, 30 (5):835-839.
- [2] Richeldi L, Davies H R H R, Spagnolo P, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003, 3 (3): D2880.
- [3] Bouros D, Antoniou K M. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. European Respiratory Journal, 2005, 26 (4): 693-702.
- [4] 江清林, 张天英, 李竹, 等. 黄芪甲苷对大鼠海马源神经干细胞体外增殖的影响 [J]. 中国医药, 2013, 8 (2): 179-181.
- [5] 钟亚华, 韩光, 周云峰, 等. 当归抗放射性肺纤维化的实验研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2007, 41 (2): 105-109.
- [6] 刘永琦, 李金田, 李娟, 等. 黄芪对肺纤维化大鼠血清细胞因子及肺超微结构的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24 (11): 980-983.
- [7] 刘勇, 李俊, 高建, 等. 当归补血汤总苷抗大鼠肺纤维化的实验研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44 (5): 594-597.
- [8] 田牛, 王晓静, 王伟, 等. 重组人干扰素- γ 与泼尼松联用治疗特发性肺间质纤维化的应用价值探究 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21 (1): 61-64.
- [9] Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and anagement [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 788-824.
- [10] 蔡后荣. 2011 年特发性肺间质纤维化诊断和治疗循证新指南解读 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10 (4): 313-316.
- [11] 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) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [12] 陈子秋. 补肾益肺化纤方联合泼尼松对特发性肺纤维化患者血清纤维化相关指标及生命质量的影响 [J]. 四川中医, 2017, 35 (6): 70-72.
- [13] 王志超, 武琦, 冯凡超. 等. 血管紧张素抑制药联合糖皮质激素对特发性肺纤维化作用的系统评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (21): 2182-2186.
- [14] 刘兴, 张殷. 泼尼松联合环磷酰胺治疗特发性肺纤维化临床疗效观察 [J]. 海南医学, 2015, 26 (23): 3527-3529.
- [15] 秦建领. 中西医结合治疗肺间质纤维化的临床观察 [J] 光明中医, 2014, 29 (7): 1483-1484.
- [16] 刘德亮, 代媛媛, 李国勤. 肺痿冲剂方配合大剂量 N-乙酰半胱氨酸二联治疗特发性肺间质纤维化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (19): 314-316.
- [17] 韩素恒, 刘妮波, 郝彧, 等. 中医药治疗特发性肺纤维化的文献计量学分析 [J]. 中医药导报, 2016, 22 (13): 64-67.
- [18] 马君. 基于文献整理的肺痿方药证治规律探析 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36, (6): 474-476.
- [19] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (1): 111-117.

“白芷者,可长肌肤,润泽”。枳实、半夏、陈皮、苍术可行气燥湿化痰,动物模型实验证实苍术可明显降低四氧嘧啶性糖尿病家兔的血糖水平,其主要药理成分可与腺嘌呤核苷酸产生竞争效应,由此抑制细胞内氧化磷酸化效应,有助于糖份能量的转移。茯苓、白术健运脾气以助水湿运化,赤芍、桃仁、红花有显著的活血化瘀之功,且有报道显示赤芍可直接作用于卵巢包膜,从而对卵巢的分泌功能及排卵能力产生干预效应。瓦楞子有消痰化瘀,软坚散结的作用,现代药理学证实其可明显提高性激素结合球蛋白的活性,抑制睾酮的分泌^[13-15]。田峰^[16]等通过正交设计证实白芍、甘草、瓦楞子的药味组合对降低大鼠高睾酮血症的疗效最优。整方共奏清热健脾,活血化痰之功。我们对 2 组患者的脂肪-胰岛轴指标进行检测,结果显示三黄汤加减在明显改善 PCOS 中医证候的基础上可显著改善脂肪-胰岛轴能力。

综上所述,三黄汤加减确对痰湿互结型 PCOS 有理想的疗效,但鉴于本研究入组样本量较少,随访时间较短,下阶段将扩大样本延长随访时间,以期更好指导临床实践。

参考文献

- [1] 邹晖. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的效果[J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2614-2616.
- [2] Wu Yan, Robinson Nicola, Hardiman Paul J, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征随机对照试验指南[J]. 浙江大学学报: 英文版(B 辑: 生物医学和生物技术), 2016, 17(3): 169-180.
- [3] 高金金, 侯丽辉, 李妍. 从中医体质学论多囊卵巢综合征的治疗[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1599-1601, 1606.

- [4] 闫朋宣, 杜宝俊, 郑瑗璟. 中医多囊卵巢综合征病因病机探析[J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1152-1153, 1156.
- [5] 张宁. 妇科再造胶囊对多囊卵巢综合征患者体外受精联合胚胎移植治疗结局的影响[J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1764-1766.
- [6] 张喜梅, 马国芳. 克罗米芬联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者外周血 T 细胞亚群及氧化应激水平的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 88-90.
- [7] 汪文来, 刘梅洁, 赵红霞, 等. 多囊卵巢综合征的中医临床研究[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(2): 308-310.
- [8] 陈伟杰, 王芳芳. 祛瘀化痰方对多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及激素水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 532-535.
- [9] 吴丽丽. 多囊卵巢综合征的中医辨证治疗分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(22): 134-136.
- [10] 彭昌乐, 侯丽辉, 崔馨月. 多囊卵巢综合征四种亚型与中医体质相关性的研究[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(4): 4-6.
- [11] 盛海英. 多囊卵巢综合征中医诊疗研究[J]. 健康前沿, 2016(9): 143.
- [12] 胡祝红, 祝亚男, 邵国明. 光动力学联合三黄汤改良敷料对糖尿病足大鼠 HA 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(2): 179-181.
- [13] 季梅, 付英华, 蒋寒芳, 等. 复方三黄汤湿敷治疗化妆品接触性皮炎 43 例疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2017, 16(4): 338-339.
- [14] 何慧, 周江, 邓德强. 平胃三黄汤治疗糖尿病合并脂代谢紊乱临床观察[J]. 中医学报, 2016, 44(4): 122-124.
- [15] 赵治伟, 程春生, 马文龙, 等. 三黄汤外洗治疗围手术期小腿感染性骨皮缺损 359 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(1): 62-63.
- [16] 田峰, 王新瑞, 朴晋华, 等. 多囊平煎剂组方对大鼠高睾酮血症影响的正交设计[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(5): 289-292.

(2018-03-22 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1912 页)

- [20] 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): 30-33.
- [21] RITTIE L. Another dimension to the importance of the extracellular matrix in fibrosis[J]. Journal of Cell Communication Signaling, 2015, 9(1): 99-100.
- [22] Lee C M, Park J W, Cho W K, et al. Modifiers of TGF- β 1 effector function as novel therapeutic targets of pulmonary fibrosis[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(3): 281-290.
- [23] NHO R S, POLUNOVSKY V. Translational control of the fi-broblast-extracellular matrix association: An application to pulmonary fibrosis[J]. Translation, 2013, 1(1): DOI:10.4161/trla.23934.
- [24] 曲齐生, 孙伟星. 中药对特发性肺纤维化抑制作用的研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(16): 274-275.

- [25] Sullivan DE, Feris M, Pociask D, et al. Tumor necrosis factor α induces transforming growth factor- β expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2005, 32(4): 342-349.
- [26] 隋君娜, 张华, 牟晓峰, 等. TNF- α 在矽肺纤维化发病机制中的作用研究[J]. 工业卫生与职业病, 2015, 41(5): 389-393.
- [27] 常晓龙, 王明臣, 刘雪, 等. 盐酸氨溴索在放射性肺损伤中的保护作用及对血浆 TGF- β 1 和 TNF- α 水平的影响[J]. 广州医药, 2015, 46(1): 8-10.
- [28] 江柏华, 李晓燕, 张碧海, 等. 丹贝益肺方对肺纤维化大鼠血清 IL-4、INF- γ 水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(5): 498-499.

(2018-05-02 收稿 责任编辑: 张雄杰)