

复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊 治疗肺纤维化患者的临床效果

张 韬¹ 雷雪飞² 黄慧敏³

(1 湖北医药学院附属东风医院中医科,十堰,442008; 2 湖北医药学院附属东风医院门诊检验科,十堰,442008; 3 湖北医药学院附属东风医院药学部,十堰,442008)

摘要 目的:探讨复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗肺纤维化患者的临床效果。方法:选取 2014 年 8 月至 2016 年 2 月湖北医药学院附属东风医院收治的肺纤维化患者 96 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 48 例,对照组给予 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗,观察组给予复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗,2 组都治疗观察 3 个月。结果:有效率观察组和对照组分别为 97.9% 和 83.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗前 CT 磨玻璃影、蜂窝影、网格影等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组的上述阳性例数明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后的肺活量(VC)与肺总量(TLC)明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),同时治疗后观察组的 VC 与 TLC 值也明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗肺纤维化能提高治疗疗效,改善肺纤维化的 CT 影像学特征,促进患者肺功能的提高。

关键词 复方葛根芩连汤;N-乙酰半胱氨酸;肺纤维化;肺功能

Effects Evaluation of Compound Gegen Qinlian Decoction Combined with N-acetylcysteine Capsules in the Treatment of Pulmonary Fibrosis

Zhang Tao¹, Lei Xuefei², Huang Huimin³

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China; 2 Department of Clinic Laboratory, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China; 3 Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects of Compound Gegen Qinlian Decoction combined with N-acetylcysteine Capsules in the treatment of pulmonary fibrosis. **Methods:** A retrospective study method was used. From August 2014 to February 2016, 96 patients with pulmonary fibrosis diagnosed and treated in Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine were divided into observation group and control group according to the random number table method, with 48 patients in each group. The control group was given the N-acetylcysteine Capsules treatment, while the observation group was given Compound Gegen Qinlian Decoction combined with N-acetylcysteine capsules treatment, and two groups were observed for 3 months. **Results:** The effective rates of the observation group and the control group were 97.9% and 83.3% respectively. And the effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences of CT ground glass opacity, interlobular septal thickening image, reticular and honeycombing of positive numbers compared between the observation group and the control group before treatment ($P > 0.05$), and those of the observation group were significantly lower than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). The VC and TLC values in the observation group and control group after treatment were significantly increased than before treatment ($P < 0.05$), while those of the observation group after the treatment were also significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound Gegen Qinlian Decoction combined with N-acetylcysteine Capsules in treatment of pulmonary fibrosis can improve the curative effect, improve pulmonary fibrosis CT imaging features, promote the pulmonary function of patients, which is worthy of application.

Key Words Compound Gegen Qinlian Decoction; N-acetylcysteine; Pulmonary fibrosis; Lung function

中图分类号:R289.5;R563 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.043

肺纤维化(Pulmonary Fibrosis, PF)是最常见的肺间质疾病之一,也是一种缺乏治疗手段、病因不明的致命性弥漫性肺间质疾病,在临床上主要表现为病程呈渐进性、纤维化和肺实质损害为主要特征,能

够造成肺脏功能与结构的严重损坏,预后较差^[1-2]。PF的病理表现为炎性细胞渗出、成纤维细胞聚集,使肺顺应性降低,肺容量减少,弥散功能降低^[3-4]。传统对于PF的治疗以糖皮质激素和细胞毒类药物为主,但是疗效一直不理想^[5]。N-乙酰半胱氨酸作为抗氧化物还原型谷胱甘肽的前体,可以直接清除自由基,增加机体抗氧化应激能力;也可刺激谷胱甘肽的形成,改善氧化—抗氧化失衡^[6]。近年来,中医药治疗PF的研究已取得一定的进展^[7]。其中复方葛根苓连汤主要由葛根、黄芩、黄连等组成,针对脂类具有的自动氧化过程,可起到阻断的效果,可更好地将氧自由基清除,不再受到氧化损伤,对细胞膜起到保护作用,但是在PF治疗中的应用还少见^[8-9]。现评价复方葛根苓连汤联合N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗PF患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年8月至2016年2月选择在湖北医药学院附属东风医院诊治的PF患者96例,根据随机数字表法分为观察组与对照组,每组48例。观察组中男26例,女22例,平均年龄(54.13±2.24)岁;体质量指数(22.19±1.94) kg/m²;平均病程(6.20±1.34)个月。对照组中男24例,女24例;平均年龄(53.89±3.10)岁;体质量指数(22.09±2.14) kg/m²;平均病程(6.22±1.31)个月。2组性别、年龄、体质量指数、病程等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。患者签署知情同意书,本研究且得到医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 有活检资料的作为金标准^[1],符合PF的诊断标准^[3];肺组织病理学结果表现为普通型间质性肺炎特点。知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。

1.3 排除标准 有对中药和乙酰半胱氨酸使用禁忌的患者;近期(2~4周)有活动性内脏出血;严重骨质疏松、消化性溃疡或近期(<3周)外科大手术;育龄期妇女近期有怀孕打算者;活动性肺结核者。

1.4 脱落与剔除标准 治疗依从性差;中途退出、失联患者;资料不完整者。

1.5 治疗方法 对照组给予N-乙酰半胱氨酸治疗,每次口服N-乙酰半胱氨酸胶囊(天津力生制药,批准文号:国药准字H09020323)600 mg,2次/d,治疗观察3个月。

观察组在对照组治疗的基础上给予口服复方葛根苓连汤治疗,组方:葛根10 g、苏子10 g、生甘草10 g、黄连30 g、丹参30 g、黄芪30 g、鸡血藤30 g、当归

15 g、川芎15 g、百合15 g、鸡内金15 g、砂仁6 g,每周口服1次,200 mL/次,由医院煎煮提供,也治疗观察3个月。

1.6 观察指标

1.6.1 CT影像学判定 所有患者在治疗前后进行CT检查(GE公司的四排螺旋CT LightSpeed Plus System,型号29-092X),判定影像学特征,包括磨玻璃影、网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚等^[5]。

1.6.2 肺功能状况 所有患者在治疗前后进行肺活量(VC)与肺总量(TLC)的测定。

1.7 疗效判定标准 显效:肺功能、胸片、症状体征等都有显著改善,有效:肺功能、症状体征、血气分析等都有显著改善;无效:症状体征等都出现恶化或没有改善^[8]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 19.00统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验或配对 t 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组和对照组有效率分别是97.9%和83.3%,观察组比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组有效率比较				
组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组($n=48$)	38	9	1	97.9*
对照组($n=48$)	28	12	8	83.3

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2组CT影像学比较 观察组与对照组治疗前的CT磨玻璃影、蜂窝影、网格影等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组的CT磨玻璃影、蜂窝影、网格影低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 2组CT影像学的比较(例)				
组别	磨玻璃影	网格影	蜂窝影	小叶间隔增厚
观察组($n=48$)				
治疗前	9	14	7	16
治疗后	1*	2*	1*	2*
对照组($n=48$)				
治疗前	7	13	6	17
治疗后	4	7	4	11

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 2组肺功能比较 2组治疗后VC与TLC值明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),同时治疗后观察组的VC与TLC值也比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 3 2 组肺功能比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	VC	TLC
观察组($n=48$)		
治疗前	60.78 $\pm$ 3.10	64.28 $\pm$ 4.10
治疗后	72.03 $\pm$ 4.10 ^{*△}	70.20 $\pm$ 3.89 ^{*△}
对照组($n=48$)		
治疗前	60.19 $\pm$ 4.29	64.10 $\pm$ 3.89
治疗后	66.32 $\pm$ 4.14 [*]	68.29 $\pm$ 3.11 [*]

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 讨论

随着大气污染、工业经济的发展以及人口老龄化等各种因素的急剧增加,PF 在我国越来越多见。流行病学调查显示 PF 发生率为 3~6/100 000,在间质性肺疾病中占约 65%^[10],然而其发病机制尚未明确,预后差,且缺乏有效的治疗手段。

现代研究表明 PF 的病理特征为成纤维细胞的增殖与肺泡上皮损伤,细胞外基质沉积严重,造成进展性肺功能降低^[11]。而发病过程涉及到肺组织结构破坏、炎性损伤、肺间质细胞积聚的组织修复等。PF 的传统治疗药物包括免疫抑制剂、糖皮质激素、抗纤维化药物等,但存在一定缺陷^[12]。作为一种抗氧化剂,N-乙酰半胱氨酸能加强细胞在缺血缺氧状态下的抗氧化能力,清除氧自由基,减少多种炎性细胞及氧自由基释放活性氧,对细胞起到有效的保护,使其不受损伤^[13]。

近年来,中医药治疗 PF 研究已取得一定的进展。葛根素对于脂类具有的自动氧化过程,可起到阻断的效果,可更好地将氧自由基清除,对细胞膜起到保护作用^[14]。而黄芩与黄连也能保护细胞免受自由基损害,从而对生成促纤维化因子起到抑制作用;且对机体的免疫系统功能具有一定的影响,导致应激反应强度降低^[15]。本研究显示,复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗 PF 的有效率(97.9%)显著高于单用 N-乙酰半胱氨酸胶囊组(83.3%),说明中西药结合使用能提高疗效。

PF 的确诊需要临床、实验室、肺功能及影像学等综合判断,其中,从胸部 CT 可看出,两肺外周弥漫性网状斑片状或结节状影,病变由胸膜下到肺门呈现出减轻趋势,晚期伴有蜂窝状影,病变早期可见磨玻璃影^[16]。在治疗中,N-乙酰半胱氨酸可通过抑制炎性反应递质及内毒素所致细胞核因子的活性,抑制炎性反应;虽说有一定的疗效,但都不能有效阻止疾病的发展^[17]。现代研究显示,葛根可以通过降低成纤维细胞胶原基因的转录,对合成胶原起到抑制

作用,进而发挥抗纤维化作用;黄芩可以增加 PF 模型肺组织中的羟脯氨酸含量,还具有调节组织修复与再生、抗炎等作用。黄连不仅对内皮细胞具有保护作用,并且具有抗衰老、抗肿瘤及免疫调节作用^[18]。本研究显示观察组与对照组治疗前的 CT 磨玻璃影、蜂窝影、网格影等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗后的上述阳性例数明显低于对照组($P < 0.05$),表明中西药联合使用能有效改善 PF 的 CT 影像学特征。

PF 的病程进展,是从持续炎症反应损伤开始,逐渐出现细胞外基质沉积和成纤维细胞的增殖。体外循环血清通过诱导作用,促使血管内皮细胞对于中性粒细胞产生黏附作用,通过 N-乙酰半胱氨酸可对该过程产生抑制作用,使全身炎症反应得到缓解。现代医学研究显示葛根、黄芩均有显著的扩张血管、抗纤维化作用。而黄连药性甘凉,有通利血脉的作用,可改善患者长期应用 N-乙酰半胱氨酸造成的免疫功能低下^[19-20]。本研究显示,观察组与对照组治疗后的 VC 与 TLC 值明显高于治疗前($P < 0.05$),同时治疗后观察组的 VC 与 TLC 值也明显高于对照组($P < 0.05$),也说明中西药联合使用能更有效地改善患者的通气功能。

总之,复方葛根芩连汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊能提高 PF 的治疗效果,改善 PF 的 CT 影像学特征,促进促进患者肺功能的提高。

参考文献

- [1] Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections [J]. Respir Med, 2016, 117: 190-197.
- [2] 于国强, 石绍顺, 付东升. 旋覆花汤化痰辨治痰瘀痹阻型特发性肺纤维化的临床研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(1): 18-20.
- [3] Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 40: 95-103.
- [4] Sun T, Liu J, de W Z. Efficacy of N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(19): e3629.
- [5] 何海明. 葛根芩连汤的临床运用思路 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(17): 97-99.
- [6] 张晓丹, 杨艳南, 王淑静等. 葛根素对 PI3K/AKT 通路介导 PASMCS 凋亡的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 3041-3046.
- [7] Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(6): 445-453.

(下接第 465 页)

著差异,可能与本研究观察时间较短,样本数量较少有关,但也在一定程度上反映了白芍总苷胶囊的安全性。

综上所述,白芍总苷胶囊治疗皮炎湿疹可有效缓解患者临床症状,调控外周血中 Th1/Th2 比值水平,降低炎症反应递质水平,通过抑制自身免疫反应达到治疗疾病的目的,临床疗效显著。

参考文献

- [1] 吴威翰. 莫匹罗星局部治疗激素抵抗特应性皮炎/湿疹的研究 [D]. 福州:福建医科大学,2015.
- [2] 肖碧环,吴严,孙艳,等. 复方氟米松软膏治疗皮炎湿疹的系统评价[J]. 华西医学,2014,29(4):692-701.
- [3] 王铁柱,史琦,阎玥,等. 从肺脾论治湿疹[J]. 世界中医药,2017,12(2):369-372.
- [4] 张跃斌. 炉甘石散治疗小儿湿疹皮炎的临床研究[J]. 中医药信息,2015,32(6):47-49.
- [5] 黎昌强,余媛,廖勇梅,等. 白芍总苷治疗嗜酸细胞增高性湿疹的疗效观察及安全性分析[J]. 现代预防医学,2014,41(2):376-377,380.
- [6] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2010:117-121.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:53-57.
- [8] 王远志,蒙秉新,谭茜. 氯雷他定联合白芍总苷对慢性湿疹患者免疫功能及细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(1):9-11,18.
- [9] Bin L, Edwards MG, Heiser R, et al. Identification of novel gene signatures in patients with atopic dermatitis complicated by eczema her-

peticum[J]. J Allergy Clin Immunol,2014,134(4):848-55.

- [10] 武宗琴,彭勇,王英杰,等. 中医内、外治法治疗湿疹的研究进展[J]. 世界临床药物,2017,38(3):149-153.
- [11] 张伟. 浅谈风药在皮肤病中的应用[J]. 中医药学报,2011,39(2):68-69.
- [12] 李静平,起荣林. “肤敏膏”对湿疹皮炎模型的影响[J]. 西部中医药,2015,28(1):13-15.
- [13] 李晓宏,闫承韵,谢林芳. 皮炎汤联合燥湿止痒方冷湿敷治疗急性湿疹临床观察[J]. 四川中医,2017,35(9):196-198.
- [14] 陈宏,程晓蕾,梁军亮,等. 湿疹患者外周血白介素 17 和白介素 23 水平及白芍总苷治疗前后的变化[J]. 临床皮肤科杂志,2014,43(4):219-223.
- [15] 刘密. 盐酸左西替利嗪片联合白芍总苷胶囊治疗皮炎湿疹的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(15):97-98.
- [16] Wang C, Yuan J, Wu HX, et al. Total glucosides of paeony inhibit the inflammatory responses of mice with allergic contact dermatitis by restoring the balanced secretion of pro-/anti-inflammatory cytokines[J]. Int Immunopharmacol,2015,24(2):325-334.
- [17] 袁景桃,李俊杰,袁润兴,等. 白芍总苷胶囊联合依巴斯汀片治疗慢性湿疹 42 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2015,29(2):219-220.
- [18] Nisar A, Akhtar N, Hassan A, et al. Effect of Ajuga bracteosa on systemic T-cell immunity in Balb/C mice; dual Th1/Th2 immunostimulatory effects[J]. Am J Chin Med,2014,42(2):375-92.
- [19] 唐杨婷,邓伟. 他克莫司软膏对急性皮炎湿疹患者细胞免疫功能的影响[J]. 医学综述,2016,22(18):3739-3742.
- [20] 赵宏伟. 清热除湿汤治疗湿热浸淫型湿疹疗效观察及对血清 T 细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(1):43-45.

(2018-11-06 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 461 页)

- [8] 张晓丹,王力维,王淑静,等. 葛根素通过调控活性氧对缺氧诱导的 PSMCs 增殖的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(15):3027-3033.
- [9] 姚金福,樊湘泽,杨子尧,等. 葛根苓连汤对内毒素诱导的急性肺损伤小鼠的保护机制[J]. 中国老年学杂志,2015,35(7):1899-1900.
- [10] Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2016,11:799-807.
- [11] 安方玉,刘永琦,骆亚莉,等. 泻肺汤对肺纤维化大鼠肺组织及血清自由基代谢的影响[J]. 中成药,2016,38(3):665-668.
- [12] Muramatsu Y, Sugino K, Ishida F, et al. Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Investig,2016,54(3):170-178.
- [13] 耿艳艳,于冰,周植星,等. 甘草次酸衍生物 TY501 抗肺纤维化作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(2):210-215.
- [14] Okuda R, Matsushima H, Oba T, et al. Efficacy and safety of inhaled

N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective, single-arm study[J]. Respir Investig,2016,54(3):156-161.

- [15] Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis[J]. BMC Med,2016,14:18.
- [16] 肖清萍,孙坚. 葛根素对大鼠肺纤维化的干预研究[J]. 江西医药,2015,50(9):883-886.
- [17] 王正冠,李芮冰,徐舒敏,等. 葛根素联合依达拉奉对烟雾所致吸入性肺损伤大鼠的治疗作用[J]. 解放军医学杂志,2015,40(1):66-70.
- [18] Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, et al. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis[J]. Chest,2016,149(3):756-766.
- [19] 颜晓霞,袁帆,郑访江. 补阳还五汤联合 N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗特发性肺纤维化患者的效果评价[J]. 内科,2015,10(4):468-470.
- [20] Kropski JA, Lawson WE, Blackwell TS. Personalizing Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Glimpse of the Future? [J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,192(12):1409-1411.

(2017-03-13 收稿 责任编辑:杨觉雄)