

芪丹颗粒剂治疗肺间质纤维化 105 例临床研究

靳长俊¹ 辛洪涛¹ 林殿杰¹ 高桂新¹ 张华楠¹ 王 贞²

摘要 目的:观察芪丹颗粒剂对肺间质纤维化患者的临床疗效。方法:选择 105 例肺间质纤维化患者作为治疗组,给予芪丹颗粒剂,对照组 60 例,给予强的松 0.5mg/kg,两组疗程均为 3~6 个月,每 1~3 个月随诊 1 次。观察两组患者治疗后的症状、体征、肺部高分辨率 CT(HRCT)及肺功能变化。结果:治疗 6 个月后,治疗组症状、体征改善率优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组治疗 3 个月和 6 个月后,肺 HRCT 和肺功能改善率优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:芪丹颗粒剂可以不同程度地改善肺间质纤维化患者症状和体征,使患者肺功能停止恶化,且用药期间未见任何副作用,耐受性良好。

主题词 肺纤维化/中医药疗法 @ 芪丹颗粒剂

Clinical Study on Qidan Granule for Treatment of 105 Cases of Pulmonary Interstitial Fibrosis

Jin Changjun, Xin Hongtao, Lin Dianjie, et al.

(Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021)

Objective: To investigate clinical therapeutic effect of Qidan Granule on pulmonary interstitial fibrosis (PIF). **Methods:** The treatment group (105 cases) were treated by Qidan Granule, 3 times a day, and the control group (60 cases) were treated by prednisone, 0.5mg/kg, for 3~6 months. The patients were followed up once every 1~3 months. Changes of symptoms, signs and high-resolution computed tomogram (HRCT) and pulmonary function were investigated after treatment. **Results:** After treatment of 6 months, the improvement rate of symptoms and signs in the treatment group was superior to that in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$); After treatment for 3 or 6 months, the improvement rates of HRCT and the pulmonary function in the treatment group were better than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Qidan Granule can improve symptoms and signs of the patient with pulmonary interstitial fibrosis in varying degrees and stop exacerbation of pulmonary function with no adverse effect.

Key Words Pulmonary fibrosis/TCM therapy @ Qidan Granule

肺间质纤维化病因多样,最终结局是进行性胶原沉积,代替正常的肺实质结构。随着人类生存环境的复杂化,肺间质纤维化的发病率,尤其在中老年人中的发病率有增高趋势,其中,特发性肺间质纤维化(IPF)约占 60%~65%。临床研究发现,活血化痰、增强机体免疫功能的中草药制剂用于治疗肺间质纤维化有一定疗效,且无明显毒副作用。我们自 2002 年 1 月~2004 年 6 月对肺间质纤维化患者应用纯中药芪丹颗粒剂进行治疗,观察该中药制剂对肺间质纤维化患者的疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:病例来自 2002 年 1 月~2004 年 6 月山东省立医院门诊及住院患者。治疗组 105 例,男 57 例,女 48 例;年龄 32~83 岁,平均(59±12)岁;病程 1/4~10 年,平均(2.86±1.07)年;其中类风湿关节炎

继发肺间质病变 10 例,硬皮病继发肺间质病变 1 例,皮炎炎继发肺间质病变 1 例,慢性阻塞性肺病合并肺间质病变 4 例,矽肺 9 例,放射性肺炎 3 例,其余 77 例原因不明(有 2 例经皮肺活检和经支气管镜活检诊断为特发性肺间质纤维化);98 例经血气分析显示明显的低氧血症。对照组 60 例,男 37 例,女 23 例;年龄 30~85 岁,平均(57±13)岁;病程 1/4~7 年,平均(2.45±1.21)年;其中类风湿关节炎继发肺间质病变 4 例,皮炎炎继发肺间质病变 1 例,慢性阻塞性肺病合并肺间质病变 2 例,矽肺 3 例,放射性肺炎 2 例,其余 48 例原因不明;52 例经血气分析显示明显的低氧血症。两组病例性别、年龄、病程及中医症状等指标比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准:肺间质纤维化诊断参照美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)共同提出的诊断标准以及《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》^[2,3]。即:(1)肺功能表现异常,包括限制性通气障碍和(或)气体交换障碍;(2)胸部高分辨率 CT(HRCT)表现为双肺网状改变,晚期出现蜂窝肺,可伴有极少量磨玻璃影;(3)成年人;(4)病程≥3 个月;(5)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271625)

1 山东大学山东省立医院呼吸内科,山东省济南市经五路纬七路 324 号(250021)

2 山东省乐陵市人民医院

收稿日期:2004-10-13;修回日期:2005-01-17

隐匿起病或无明确原因进行性呼吸困难,伴干咳或伴作状指(趾);(6)双肺听诊可闻及 Velcro 啰音。

1.3 病例纳入、排除标准:所有病例均符合以上诊断标准,且符合以下标准:(1)血、尿常规及肝、肾功能检查正常;(2)不能耐受激素、免疫抑制剂等药物或治疗无效;(3)自愿用中药(芪丹颗粒剂)治疗和接受定期随访观察。排除:(1)血、尿常规及肝、肾功能检查异常;(2)拒绝应用中药治疗或不能接受定期随访观察者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组口服芪丹颗粒剂(由黄芪、丹参、川芎、半夏等中草药加工提纯后的粗提取物制成颗粒剂,每包 10g,1g 干粉相当于原生药 8g,山东省立医院制剂室生产,批号:0212330),每次 1 包,每日 3 次,温开水冲服。原来服用强的松者(23 例)则以每周 5mg 递减至完全停用;用药期间患有其他疾病可予以相应治疗;服药期间忌服辛辣食物。对照组给予强的松 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,口服。一般治疗 3 个月后观察疗效,如果患者耐受好,未出现并发症和副作用,可继续治疗至少 6 个月以上;已治疗 6 个月以上者,若病情恶化,应停止治疗或改用、合用其它药物;若病情稳定或改善,应维持原有治疗。

2.2 观察项目:两组治疗前后症状(咳嗽、咳痰、胸闷评分)、体征(Velcro 啰音)、HRCT 及肺功能变化。

2.3 观察方法:所有病例治疗前均需完善肺功能,HRCT,肝、肾功能、血、尿常规检查,同时记录患者症状、体征及一般情况。每 1~3 个月门诊随访 1 次患者症状、体征,结合患者的治疗反应,3 个月后复查肺功能,HRCT 以及肝、肾功能、血、尿常规。初诊时 HRCT 按常规扫描,复查时为节约患者经费,统一规定为选取 3 个区,即:(1)主动脉弓水平;(2)右中叶支气管开口水平;(3)右膈上 2cm 水平。每区扫 4 层,每层厚 2.5mm。

2.4 统计学方法:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准^[4-6]:(1)改善或反应良好:①咳、痰、喘症状明显减轻,活动能力增强,胸闷评分较治疗前减少 2 分以上;②肺 Velcro 啰音减少;③肺功能表现:肺总量(TLC)、肺活量(VC)、肺一氧化碳弥散量(DLco)较长时间保持稳定,TLC 或 VC 上升 $>10\%$,DLco 上升 $>20\%$;④肺 HRCT:HRCT 3 个区中肺纤维化影像减少大于原病损总面积的 10%而小于总面积的 50%;明显好转指治疗后 3 个区肺纤维化影像减少大于原病损总面积的 50%。(2)恶化或反应差:①症状

加重,特别是呼吸困难和咳嗽;②Velcro 啰音增多;③HRCT 上异常影像增多,特别是出现了蜂窝肺或肺动脉高压迹象;④肺功能恶化:TLC 或 VC 下降 $\geq 10\%$ 或下降 $\geq 200\text{ml}$;DLco 下降 $\geq 15\%$ 或至少下降 $\geq 3\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 。

3.2 两组患者症状、体征变化:治疗组治疗 3 个月后,有 8 例症状好转(因经济困难)和 5 例症状恶化放弃继续治疗。对照组有 3 例症状好转和 4 例症状恶化放弃继续治疗。治疗组治疗前胸闷评分为 (10.35 ± 4.67) 分,治疗 3 个月后为 (5.90 ± 3.49) 分,治疗 6 个月后为 (4.28 ± 2.56) 分;对照组治疗前为 (10.44 ± 3.86) 分,治疗 3 个月后为 (8.45 ± 3.86) 分,治疗 6 个月后为 (7.76 ± 3.67) 分;两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。表 1 示,治疗 6 个月后治疗组临床症状、体征改善率均明显优于对照组,两组差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组患者治疗前后临床症状、体征变化比较[例(%)]

组别	时间	例数	症状		体征	
			改善	恶化	改善	恶化
治疗组	3 个月后	105	82(78.1)	23(21.9)	81(77.1)	24(22.9)
	6 个月后	92	63(68.5)*	29(31.5)	74(80.4)**	18(19.6)
对照组	3 个月后	60	38(63.3)	22(36.7)	39(65.0)	21(35.0)
	6 个月后	53	27(50.9)	26(49.1)	25(47.2)	28(52.8)

与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表 2 同

3.3 两组肺功能、HRCT 变化:表 2 示,治疗组治疗 3 个月和 6 个月后,肺 HRCT 和肺功能改善率均明显优于对照组,两组差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后肺功能、HRCT 变化比较[例(%)]

组别	时间	例数	症状		体征	
			改善	恶化	改善	恶化
治疗组	3 个月后	105	75(71.4)*	30(28.6)	84(80.0)*	21(20.0)
	6 个月后	92	68(73.9)**	24(26.1)	73(79.3)**	19(20.7)
对照组	3 个月后	60	33(55.0)	27(45.0)	38(63.3)	22(36.7)
	6 个月后	53	24(45.3)	29(54.7)	29(54.7)	24(45.3)

3.4 不良反应:经治疗前后血、尿常规及肝、肾功能复查,未见血液系统、消化系统、泌尿系统不良反应,无过敏现象及其他不良反应。

4 讨论

许多学者近年来研究表明,HRCT 不但对临床上判定 IPF 或非特异性间质性肺炎(NSIP)很有价值,在分析预后方面亦有帮助。Huninghake 和 Flaherty 等^[7,8]的研究结果证实了 IPF 和 NSIP 患者影像学、病理学和预后的关系。HRCT 表现为通常型间质性肺炎(UIP)者,其病理学所见也多为 UIP;HRCT 不能确定类型的病例,其病理学检查既有 NSIP 的特征,亦有

UIP 的特征。

现有的西医治疗手段尚不能改善 IPF 患者的生存率。糖皮质激素为治疗 IPF 的主导药物,但它仅对 20% 的 IPF 患者有效,而且常常为一过性反应^[9]。免疫抑制剂及细胞毒性药物不仅存在潜在的严重毒副作用,而且对特发性肺纤维化治疗基本无效。近年来,随着分子生物学的发展与完善,对肺间质纤维化形成中细胞因子网络及其作用机制有了初步认识,并尝试应用于干预细胞因子中一个或几个关键成分的方法治疗肺纤维化,取得了一定的成效。

中药对肺间质纤维化虽有一定的疗效,但缺乏大组病例,及应用现代公认的客观检测指标检测疗效与通过动物实验探讨疗效机理的研究。肺间质纤维化属中医学“肺萎”范畴,对其症状、病因、病机与西医论述有相似之处,亦认为肺萎是由肺内多种疾患演变发展而成。肺萎早期,肺气虚冷,气滞痰阻;病变进展,气虚血瘀,外界致病邪毒内侵,导致肺内宣降失司,壅郁不宣,气滞血瘀,肺络受阻;病损后期,正气内虚,肾不纳气。总之,其病机以“虚”、“瘀”、“痰”为关键,治则当以益气、活血、健脾为基本大法,达到治疗气虚、血瘀、痰阻之目的。

本制剂是由黄芪、丹参、川芎、半夏等多种中草药加工提纯后制成的细粉剂。黄芪可促进机体非特异性免疫和细胞免疫功能,具有抗衰老和抗疲劳作用;丹参可活血化瘀,明显抑制平阳霉素所致的肺纤维化,并有抗病原微生物作用,对体外培养成纤维细胞的研究表明,丹参可明显抑制成纤维细胞的生长和繁殖,同时可增强机体免疫力;半夏可化痰。全方活血化瘀,可改善微循环,温肾健脾,能调节机体免疫功能,延缓或阻断肺纤维化进展。动物实验显示该方药可明显减轻肺间质纤维化的程度^[10],疗效明显优于对照组,提示该方药具有多靶点多部位的作用,减弱或阻断了肺内持续进展的微小上皮损伤,减少了炎性细胞肺内聚集,并使

多种细胞因子尤其是致纤维化关键性细胞因子如转化生长因子 β (TGF- β) 的合成与分泌减少,而抗纤维化的细胞因子合成增加,调整了致纤维化细胞因子与抗纤维化细胞因子之间的平衡,减弱或阻断了肺损伤后的异常修复过程,最终减少了成纤维细胞增殖与细胞外基质沉积,延缓或阻断了肺纤维化的发生与发展。

参考文献

- 1 Laserna Martinez E, Lopez Campos Bodineau JL, Rodriguez Becerra E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in a 14-year-old girl. Arch Bronconeumol, 1999, 35(8): 404~406.
- 2 American Thoracic Society, European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(1): 277~304.
- 3 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387~389.
- 4 Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(1): 97~103.
- 5 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. Am Rev Respir Dis, 1991, 144(5): 1202~1218.
- 6 American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendation for a standard technique. Am Rev Respir Dis, 1987, 136(5): 1299~1307.
- 7 Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. Chest, 2003, 124(4): 1215~1223.
- 8 Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. Thorax, 2003, 58(2): 143~148.
- 9 Selman M, King TE, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med, 2001, 134(2): 136~151.
- 10 辛洪涛, 宋秀杰, 徐少华, 等. 芪丹(颗粒剂)对大鼠肺间质纤维化时 TGF- β 、TNF- α 表达的影响. 首都医科大学学报, 2004, 25(1): 49~52.

(上接第 571 页)

- 13 上腺组织的酪氨酸羟化酶基因表达研究. 中国现代医学杂志, 2000, 10(8): 21~26.
- 14 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 等. 胃癌中医证型相关基因的表达谱. 世界华人消化杂志, 2003, 11(9): 1318~1321.
- 15 吴元胜, 范瑞强, 陈红, 等. 基因芯片技术分析 SLE 证候基因表达的初步研究. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(16): 1683~1684, 1886.
- 16 王肃, 邹世洁, 陈小野, 等. 利血平脾虚证模型海马基因表达谱变化的研究. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(7): 841~844.
- 17 玉米渠, 冯初, 严石林, 等. 5 例寒证的宏观疗效及基因表达谱芯片分析研究. 浙江中医学院学报, 2003, 27(6): 60~63.

- 18 方肇勤. 辨证标准的基本要素与构成. 上海中医药杂志, 2001, 38(1): 3~6.
- 19 方肇勤. 开拓证研究新途径的思考. 上海中医药杂志, 2001, 36(4): 4~5.
- 20 方肇勤. 中医基础证的一原三维研究. 中国中西医结合杂志, 2002, 23(4): 250~251.
- 21 方肇勤, 李永健, 管冬元, 等. 原发性肝癌中医辨证标准的建议. 上海中医药杂志, 2003, 37(5): 11~13.
- 22 方肇勤. 基因芯片技术现状及其在中医基础实验研究中的应用. 上海中医药大学学报, 2001, 36(5): 17~19.