

肺痿冲剂方治疗肺间质纤维化 61 例疗效观察

李颖¹ 王雪京¹ 张纾难^{1*} 宋培²

(1. 卫生部中日友好医院, 北京市朝阳区樱花东路 2 号, 100029; 2. 北京市宣武中医医院)

* 通讯作者: shunan_zhang@yahoo.com.cn, 13601382612

[摘要] 目的 观察肺痿冲剂方治疗肺间质纤维化(IPF)的临床疗效。方法 将 120 例 IPF 患者随机分为治疗组 61 例、对照组 59 例, 两组患者均进行基础治疗, 治疗组同时给予肺痿冲剂方每次 100 ml, 每日 2 次口服; 对照组给予醋酸泼尼松片每次 30 mg, 每日 1 次口服。治疗 2 个月后评价两组患者中医证候疗效及患者满意度, 并观察两组患者治疗前后中医证候评分、呼吸困难评分、生活质量评分、6 分钟步行试验、肺功能[包括肺总量(TLC)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、一氧化碳弥散量(DLCO)]。结果 治疗组与对照组中医证候总有效率分别为 62.3%、32.2%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组与对照组患者总满意率分别为 91.4%、33.3%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后治疗组中医证候评分、呼吸困难评分、生活质量评分、6 分钟步行试验、肺功能 TLC、FEV1 均较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组中医证候部分指标评分、呼吸困难评分、生活质量部分指标评分较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但肺功能 FVC 反而较治疗前恶化($P < 0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较, 中医证候部分指标评分、生活质量部分指标评分、6 分钟步行试验、肺功能 FVC 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组疗效优于对照组。结论 肺痿冲剂方治疗 IPF 可减轻患者中医、呼吸困难症状, 改善患者生活质量、肺功能, 且患者满意度高。

[关键词] 肺间质纤维化; 益气活血; 肺痿冲剂方; 临床疗效

A Clinical Observation on Feiwei Granules for 61 Cases of Pulmonary Fibrosis

LI Ying¹, WANG Xuejing¹, ZHANG Shunan¹, SONG Pei²

(1. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029; 2. Beijing Xuanwu TCM Hospital)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Feiwei Granules (granules for lung wilting) for pulmonary fibrosis. **Methods** Totally 120 cases of pulmonary fibrosis were randomized into the treatment group and control group, with 61 and 59 in each. Both groups were given the fundamental treatment. The treatment group was given 100ml Feiwei Granules twice daily. The control group was given 30 mg prednisone once daily. The treatment lasted for 2 months. The Chinese medicine syndrome efficacy and patient satisfaction was evaluated. The Chinese medicine syndrome score, dyspnea score, quality of life score (QOLS), 6-minute walk test, total lung capacity (TLC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1/FVC and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) were observed before and after treatment. **Results** The Chinese medicine syndrome efficacy in the treatment group and control group was 62.3% and 32.2% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). The patient satisfaction rate in the treatment group and control group was 91.4% and 33.3% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). The Chinese medicine syndrome score, dyspnea score, QOLS, 6-minute walk test, TLC and FEV1 were significantly improved in the treatment group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The Chinese medicine syndrome score, dyspnea score and QOLS were significantly improved in the control group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but FVC was deteriorated after treatment ($P < 0.05$). The treatment group was more effective in Chinese medicine syndrome score, QOLS, 6-minute walk test and FVC as compared with the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Feiwei Granules is effective for pulmonary fibrosis in relieving Chinese medicine symptoms and dyspnea and improving QOL and lung function.

Keywords pulmonary fibrosis; boost qi and quicken the blood; Feiwei Granules; therapeutic effect

肺间质纤维化(IPF)是一种病因不明, 发病机制不清, 缺乏治疗手段, 以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱为特征, 最终导致肺间质纤维化的临床综合症。目前西医治疗未能提高患者的生存率, 探索中医治疗的新途径已成为 IPF 治疗急需解决的问题。我们以具有益气活血作用的肺痿冲剂方治疗 IPF 患者 61 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照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)》^[1]拟定: ①除外已知原因的间质性肺病, 如某些药物的毒性作用、职业环境接触史和风湿性疾病等。②隐匿起病或无明显原因的进行性呼吸困难, 双肺听诊

可闻及吸气性 Velcro 啰音。③肺功能表现异常,包括限制性通气功能障碍和气体交换障碍。④肺部高分辨 CT(HRCT)表现为双肺网格状改变,晚期出现蜂窝肺,可伴有少量毛玻璃影。

中医气虚血瘀证辨证标准参照《今日中医内科》^[2]制定。主症:气短促、动喘、咳嗽、咳唾涎沫;次症:平素易感、畏寒、腰膝酸软、动则汗出、唇甲青紫;舌脉:舌质暗红或淡暗,或有瘀斑瘀点,苔少或花剥;脉弱或沉细涩。主症必备兼次症 2 项以上,结合舌脉可诊断。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合以上西医诊断及中医辨证标准;年龄 18~70 岁;受试者知情并签署知情同意书;对药物研究意义有正确认识,有良好的依从性。

排除标准:合并其他器质性肺系疾病如呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病、肺癌、支气管扩张、肺结核等;妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;精神病患者;正在参加其他新药临床试验者。

1.3 一般资料

120 例研究病例来自 2008 年 6 月至 2012 年 10 月卫生部中日友好医院门诊及住院患者。采用 SAS 6.12 统计软件包的 PROCPLAN 过程语句,给定种子数,产生 120 例受试者所接受处理的随机分配表,按随机分配表将患者分为治疗组 61 例和对照组 59 例。治疗组男 40 例,女 21 例;平均年龄(61.9 ± 11.2)岁;平均病程(3.1 ± 1.2)年;体重指数(BMI)(21.7 ± 3.3) kg/m^2 。对照组男 38 例,女 21 例;平均年龄(60.7 ± 11.5)岁;平均病程(3.0 ± 1.3)年;BMI(21.5 ± 2.8) kg/m^2 。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:基础治疗+醋酸泼尼松片(每片 5 mg,北京曙光药业有限责任公司提供,国药准字:H11021057),口服每次 30 mg,每日 1 次,治疗 2 个月。

治疗组:基础治疗+肺痿冲剂方(西洋参 15 g、三七粉 3 g、山萸肉 15 g、五味子 15 g、紫苑 15 g、麦冬 15 g、银杏叶 10 g、炙甘草 10 g),水煎服,每次 100 ml,每日 2 次,治疗 2 个月。

基础治疗包括基础疾病治疗,急性感染期给予抗生素和液体支持治疗,合并呼吸衰竭给予无创呼吸机辅助呼吸等治疗。治疗期间不使用免疫抑制

剂、干扰素等免疫调节药物。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效性指标 两组治疗前后各检测 1 次:①中医证候评分^{[3]30}:观察记录中医主要症状及次要症状评分,主要症状包括喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽,次要症状包括咯痰、咽痒、发热、疲倦;②呼吸困难评分:采用医学研究委员会呼吸困难分级量表^[4]进行;③生活质量评分:通过圣乔治问卷评分^[5]完成;④ 6 分钟步行试验;⑤肺功能:包括肺总量(TLC)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、一氧化碳弥散量(DLCO)。并于治疗结束后评价患者满意度。

2.2.2 安全性指标 两组治疗前后各检测 1 次:①一般体检项目;②血、尿、便常规及潜血化验;③心、肝、肾功能检查。治疗过程中随时记录全身反应。

2.3 中医证候疗效判定标准

证候疗效标准参考《中药新药临床研究指导原则》^{[3]380}制定。临床治愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善, $95\% >$ 证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转, $70\% >$ 证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

所有试验数据输入 Epidata 3.0 数据库,由双人双机输入检查后锁定数据库。统计软件采用 SPSS 17.0。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组组间或组内治疗前后对比分析,先对变量分布进行正态检验,服从正态分布时,用 t 检验或自身 t 检验,方差不齐者,用 t 检验;非正态分布,用非参数检验。若考虑到中心或其他因素的影响,用方差分析;若考虑协变量的影响,用协方差分析。对定性数据,两组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。假设检验统一使用双侧检验,取 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 61 例,显效 6 例,有效 32 例,无效 23 例,总有效率 62.3%;对照组 59 例,显效 3 例,有效 16 例,无效 40 例,总有效率 32.2%。两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组明显优于对照组。

表 1 两组患者治疗前后中医主要症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	喘息	憋气	胸闷	气短	咳嗽
治疗组	治疗前	61	2.75±1.16	2.82±1.34	2.56±1.22	2.85±1.12	2.82±1.52
	治疗后	61	2.13±0.97*	1.90±1.07**△	1.63±1.07**△	2.23±0.98*	1.27±1.47**△△
对照组	治疗前	59	2.81±1.13	2.79±1.33	2.52±1.24	2.79±1.20	2.90±1.55
	治疗后	59	2.21±0.85*	2.34±1.13*	1.98±1.12*	2.58±0.97	2.21±1.39*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后中医次要症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	咯痰	咽痒	发热	疲倦
治疗组	治疗前	61	1.90±1.48	1.05±1.77	0.13±0.72	3.67±1.10
	治疗后	61	1.13±1.35**△	0.47±1.30**△△	0.13±0.65	2.47±1.96**
对照组	治疗前	59	1.97±1.37	0.99±1.71	0.20±0.69	3.51±1.18
	治疗后	59	1.88±1.52	1.01±1.69	0.09±0.38*	2.51±1.85**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

3.2 两组患者治疗前后中医症状评分比较

表 1 示,两组治疗前中医主要症状喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽等评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组喘息、憋气、胸闷、气短、咳嗽评分较治疗前明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组喘息、憋气、胸闷、咳嗽评分较治疗前亦有降低($P<0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较,憋气、胸闷、咳嗽评分差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组优于对照组。

表 2 示,两组治疗前中医次要症状咯痰、咽痒、发热、疲倦评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组咯痰、咽痒、疲倦评分较治疗前明显降低($P<0.01$);对照组发热、疲倦评分较治疗前亦有降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组与对照组比较,咯痰、咽痒评分差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组优于对照组。

3.3 两组患者治疗前后呼吸困难评分比较

治疗组治疗前后呼吸困难评分分别为(2.37±0.77)分、(1.77±0.81)分,对照组治疗前后呼吸困难评分分别为(2.32±0.82)分、(1.63±0.81)分。两组治疗前呼吸困难评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组呼吸困难均较治疗前有改善($P<0.05$);治疗后治疗组与对照组比较差异无统

计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后生活质量评分比较

表 3 示,两组治疗前圣乔治问卷中呼吸症状、活动受限、疾病影响、总积分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组以上各项指标均较治疗前明显降低($P<0.01$);对照组呼吸症状、疾病影响、总积分较治疗前亦有降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组与对照组比较,活动受限、疾病影响、总积分差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组优于对照组。

3.5 两组患者治疗前后 6 分钟步行试验比较

治疗组治疗前、治疗后 6 分钟步行试验分别为(241.33±134.51)m、(272.65±138.27)m,对照组治疗前、治疗后分别为(243.61±148.93)m、(250.77±131.52)m。两组治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组较治疗前明显增加($P<0.01$),对照组较治疗前无明显改善($P>0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

3.6 两组患者治疗前后肺功能比较

表 4 示,两组治疗前肺功能各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组 TLC、FEV1 较治疗前明显改善($P<0.05$);对照组 TLC、

表 3 两组患者治疗前后生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	呼吸症状	活动受限	疾病影响	总积分
治疗组	治疗前	61	62.24±22.13	70.10±20.36	58.47±25.59	62.58±21.80
	治疗后	61	44.31±21.53**	59.74±20.67**△	38.09±24.90**△	45.56±20.89**△△
对照组	治疗前	59	60.38±24.21	73.25±18.36	57.34±23.69	65.85±22.31
	治疗后	59	47.73±21.53**	67.51±23.58	48.09±24.90**	56.78±23.96*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 4 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TLC(L)	FVC(L)	FEV1 占预计值 百分比(%)	FEV1/FVC	DLCO [mmol/(min·kPa)]
治疗组	治疗前	61	6.53±13.41	4.22±3.70	61.12±25.13	78.32±18.74	5.18±5.72
	治疗后	61	7.35±15.68*	4.50±3.61 [△]	64.80±25.83*	78.50±16.20	5.25±5.97
对照组	治疗前	59	6.65±11.20	4.33±3.69	60.83±24.99	78.99±17.33	5.34±6.45
	治疗后	59	6.51±16.83	3.89±3.11*	61.52±26.13	77.82±18.31	5.22±4.99

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

FEV1、FEV1/FVC、DLCO 较治疗前无明显改善($P>0.05$),FVC 反而较治疗前恶化($P<0.05$)。治疗后治疗组与对照组比较,FVC 差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

3.7 两组患者治疗后患者满意度比较

治疗组参与患者满意度评价 58 例,其中非常满意 11 例,满意 26 例,比较满意 16 例,没感觉 3 例,不满意 2 例,非常不满意 0 例,总满意率 91.4%;对照组参与患者满意度评价 57 例,其中非常满意 3 例,满意 5 例,比较满意 11 例,没感觉 20 例,不满意 13 例,非常不满意 5 例,总满意率 33.3%。两组总满意率比较差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组患者满意度高于对照组。

3.8 安全性观察

治疗组未见不良反应报告;对照组中有 1 例胃肠道反应,加用法莫替丁片每次 20 mg、每日 2 次口服后好转。

4 讨论

目前 IPF 的发病机制尚不明确。一般认为是触发因子引起肺部炎症反应,炎症持续刺激同时伴随有炎症、微血管损伤、微血栓的形成,导致进行性的间质纤维化,在纤维化的过程中,有多种介质参与^[6]。纤维化可影响肺的通气、弥散功能,晚期形成肺动脉高压、肺源性心脏病,造成心、肺功能衰竭。目前西医治疗缺乏逆转病程和提高生存率的有效药物,临床治疗多以糖皮质激素、氧疗及对症支持为主^[7]。

IPF 可归于中医“肺痿”范畴。本病起病急,进展快,病位在肺。肺为娇脏、主气、朝百脉,其耗气甚,故肺气亏虚,而出现气短、动辄喘甚、乏力等气虚症状;气虚不能行血,血瘀结于肺脏,故出现口唇紫绀、爪甲紫暗、舌淡暗有瘀斑等瘀血症状。故气虚血瘀为本病常见病机,当采用益气活血法治疗。

本研究中肺痿冲剂方药物组成为西洋参、三七粉、山萸肉、五味子、紫苑、麦冬、银杏叶、炙甘草。西洋参味甘、微苦性寒、属凉药,益气养阴、补肺降火,赵学敏《本草纲目拾遗》称其味厚气薄、补肺降火、生津液、除烦倦、虚而有火者相宜。近代名医张锡纯在

《医学衷中参西录》中曰:“西洋参性凉而补,凡欲用人参而不受人参之温补者皆可以此代之”。肺痿患者肺气不足的同时,常兼有津液不足,肺痿不用,故用西洋参为君药,补肺气同时滋阴降肺火。三七性温、味甘、微苦,功能活血化瘀,为活血第一药,用之为臣。山萸肉、五味子为酸敛之物,使耗损之气能收;紫苑消痰止渴,润肺下气;麦冬养阴生津,润肺止咳;银杏叶活血养心,敛肺止咳,共用为佐。使以甘草,调和诸药,同时具有甘平益气的作用。诸药配伍,益气活血,养阴清肺止咳,可用于气虚血瘀型 IPF。

本研究结果显示,在中医证候评分、呼吸困难评分、圣乔治问卷、6 分钟步行试验、肺功能、患者满意度等各方面均取得显著疗效,尤其在中医证候评分、生活质量、6 分钟步行试验、FVC、患者满意度方面明显优于使用西药的对照组,证明了中医益气活血法是治疗 IPF 的一种有效方法。但因为 IPF 病例收集困难,我们总共花费 4 年多时间,样本量仍不够大,故下一步拟增加样本量进行研究。

参考文献

- [1]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)[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):387-389.
- [2]王永炎,晁恩祥.今日中医内科[M].北京:人民卫生出版社,2000:286.
- [3]郑筱萸.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.
- [4]Bestall JC,Paul EA,Gasod R,et al. Usefulness of the Medical Research Council(MRC) dyspnea scale as a measure of disability with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax,1999,54(7):581-586.
- [5]Jones PW,Quirk FH,Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire[J]. Respir Med,1991,85(Suppl B):25-31.
- [6]丘韶校,徐平,宋卫东.特发性肺纤维化的研究进展[J].罕少疾病杂志,2009,16(2):54-57.
- [7]李铮,徐后勇.特发性肺间质纤维化的治疗现状与进展[J].武汉大学学报(医学版),2007,28(5):685-688.

(收稿日期:2012-10-23;修回日期:2012-12-17)

[编辑:崔京艳]