

## 临床研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.02.007

健脾通络方治疗特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者  
58 例随机对照试验张兴, 苏子舰, 吴佳敏, 陈麒, 张艺宝, 张一乐, 刘鲁炯,  
孙萌, 史苗颜, 徐贵华, 陈旋, 张炜, 蔡淦✉

上海中医药大学附属曙光医院, 上海市浦东新区张衡路 528 号, 201203

**[摘要]** **目的** 评价健脾通络方治疗特发性肺纤维化 (IPF) 脾虚络瘀型的临床疗效及安全性。**方法** 58 例 IPF 脾虚络瘀型患者按照 1:1 随机分为治疗组各 29 例。两组均予氧疗、肺康复常规非药物治疗, 在此基础上治疗组予健脾通络方颗粒剂 (每袋 10.7 g) 口服, 每日 2 次, 每次 2 袋; 对照组予 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 颗粒剂口服, 每次 0.6 g, 每日 3 次。两组均治疗 3 个月。比较治疗前后各项指标, 主要疗效指标为中医证候积分 [包括单项主症积分 (喘息、憋气、胸闷、气短、Velcro 啰音、咳嗽) 和中医证候总积分]; 次要疗效指标包括高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 评分 [包括 L1、L2、L3、L4、L5、L6 分级评分及 HRCT 总评分]、六分钟步行测试 (6 min 步行距离)、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分 (包括症状积分、活动积分、影响积分及 SGRQ 总分), 检测血清炎症因子 [包括白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )] 水平, 并观察不良反应。**结果** 最终共有 51 例患者完成试验, 其中治疗组 26 例、对照组 25 例。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后喘息、咳嗽评分及中医证候总积分减少, HRCT 总评分、SGRQ 症状评分、TNF- $\alpha$  水平降低, 6 min 步行距离增加 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 对照组仅中医证候总积分较治疗前降低 ( $P<0.01$ )。治疗后组间比较, 治疗组中医证候总积分低于对照组 ( $P<0.01$ )。治疗过程中, 两组均未发生不良反应及严重不良事件。**结论** 健脾通络方能显著改善 IPF 脾虚络瘀型患者咳嗽、喘息症状, 提高运动耐力和生活质量, 其机制可能与下调血清 TNF- $\alpha$  有关。

**[关键词]** 特发性肺纤维化; 脾虚络瘀; 健脾通络方; 中医证候评分; 高分辨率计算机断层扫描; 随机对照试验

肺纤维化是一类肺间质疾病, 其中特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是典型代表, IPF 病理表现为普通型间质性肺炎, 发病机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。IPF 可归属于中医学“肺痿”范畴, 其病机总属本虚标实, 以肺脾肾虚损为本, 痰瘀互结为标<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3-4]</sup>认为, IPF 与脾的联系密切, 从脏腑角度看, 肺脾两脏关系密切, 二者既可协作主气又能共生痰瘀; 从病机角度看, 以脾虚

为发病基础的轴运失常是肺痿病的病机之一; 从治法角度看, 培土亦可以通络。因此, 我们提出肺痿病的病机发生总体源于脾虚和络瘀, 两者互为因果并相互影响, 且通络法治疗 IPF 疗效肯定<sup>[5]</sup>。基于健脾法和通络法治疗肺痿病的中医理论和实践基础, 我们组成临床验方健脾通络方。本研究观察健脾通络方治疗脾虚络瘀型 IPF 患者的临床疗效及安全性, 为临床治疗 IPF 提供依据。本项研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准 (伦理审批号 2019-792-147-01)。

## 1 临床资料

## 1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2018 年 IPF 诊断指南<sup>[6]</sup>: 1)

**基金项目:**上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项 (20194Y0313); 2020 年上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划; 2020 年度上海中医药大学后备卓越中医人才; 上海市临床重点专科建设项目 (shslczdzk05101); 上海市科学技术委员会科技计划项目 (20DZ2272200)

✉ 通讯作者: caiganp@126.com, (021)53827220

除外其他已知原因的间质性肺疾病（如家庭环境、职业环境暴露、结缔组织病等）；2）高分辨率计算机断层扫描（HRCT）评分表现为普通型间质性肺炎；3）HRCT 分型和肺活检组织病理学分型符合特定的组合。符合第 1）条再加第 2）或 3）条中任意一条即可诊断。

中医诊断及辨证标准参照《24 个专业 92 个病种中医诊疗方案》<sup>[7]</sup> 及《中药新药临床研究指导原则（试行）》<sup>[8]</sup> 拟定肺痿脾虚络瘀型标准。主症：气短喘憋和（或）胸闷、动则加重，干咳，体倦乏力，口唇或爪甲紫暗。次症：1）少痰或咳吐浊唾涎沫；2）食少纳呆；3）食后或午后腹胀；4）肌肤甲错；5）杵状指。舌脉：舌体胖或有齿印，舌质暗或有瘀点、瘀斑；脉沉细或涩。具备主症，且具备次症 2 项以上，结合舌脉即可诊断。

## 1.2 纳入标准

1）符合上述诊断及辨证标准者；2）疾病严重程度<sup>[9]</sup> 为轻度至中度（HRCT 总评分 < 213% 为轻度，213% ~ 320% 为中度）；3）年龄 49 ~ 85 岁，性别不限；4）签署知情同意书。

## 1.3 排除标准

1）处于急性加重或晚期危重者；2）合并其他原发性肺部疾病（如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌）；3）合并心血管、肾、肝等脏器严重原发性疾病者；4）精神病患者；5）合并出血、发热等急性病症者；6）妊娠或哺乳期妇女；7）已知对试验用药物成分过敏者；8）近 3 个月参加其他临床研究。

## 1.4 脱落标准

1）纳入后未曾用药者；2）无任何复诊记录者；3）受试者于试验期间违背方案自行换药或加用非规定范围内治疗用药，特别是合用可能影响对

受试药物评价的药物，影响有效性和安全性判断者；4）因不良事件、失访、自动退出等任何原因未能完成临床试验全过程者。

## 1.5 一般资料

本研究属于前瞻性、随机分组、平行对照、非盲法设计。按照治疗组和对照组 1 : 1 的比例，以中医证候积分为主要疗效指标进行估算。前期试验<sup>[5]</sup> 结果显示，中医证候积分标准差为 6.0，治疗组较对照组中医证候积分平均降低 5.0 分以上才有临床意义。一类错误（ $\alpha$ ）定为 0.05，二类错误（ $\beta$ ）定为 0.1，参考文献<sup>[10]</sup> 中样本量计算公式计算出两组样本量  $n_1 = n_2 \approx 25$ 。考虑存在 15% 的脱落率可能，故最终需纳入 58 例，治疗组和对照组各 29 例。

纳入 2019 年 2 月 1 日至 2021 年 5 月 31 日上海中医药大学附属曙光医院门诊患者 58 例。按 1 : 1 比例采用 SPSS 25.0 统计学软件制成随机分配表，通过随机分配表制成分配卡装入密闭信封，按其进入临床试验的先后次序，给 58 例患者编号（1-58），每例患者得到 1 个随机数，拆开号码相同的信封，按信封内卡片规定的编号进行治疗。最终分为治疗组和对照组各 29 例，两组患者一般资料比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，详见表 1。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

根据《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》<sup>[11]</sup>，两组患者均予常规氧疗、肺康复等非药物治疗。

治疗组在上述治疗的基础上给予健脾通络方口服。处方：黄芪 15 g，党参 15 g，白术 9 g，茯苓 15 g，甘草 9 g，陈皮 6 g，法半夏 9 g，橘络 9 g，丝

表 1 两组特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者一般资料比较

| 基线项目                                     | 治疗组（29 例）           | 对照组（29 例）          | $Z/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------|
| 男性/例（%）                                  | 17（58.62）           | 18（62.07）          | -0.266       | 0.790 |
| 轻度/例（%）                                  | 19（65.52）           | 20（68.97）          | -0.277       | 0.782 |
| 病程/m, $M(P_{25}, P_{75})$                | 38.00（16.25, 50.00） | 36.00（17.00, 5.00） | -0.115       | 0.783 |
| 年龄/岁, $\bar{x} \pm s$                    | 69.25 ± 6.32        | 69.60 ± 8.79       | -0.373       | 0.850 |
| 身高/cm, $\bar{x} \pm s$                   | 164.88 ± 8.53       | 163.97 ± 8.01      | 0.738        | 0.486 |
| 体重/kg, $\bar{x} \pm s$                   | 64.02 ± 9.05        | 63.96 ± 9.35       | -0.472       | 0.828 |
| BMI/kg·m <sup>-2</sup> , $\bar{x} \pm s$ | 23.28 ± 3.43        | 23.69 ± 3.49       | 0.632        | 0.687 |
| 体温/℃, $\bar{x} \pm s$                    | 36.34 ± 0.50        | 36.36 ± 0.48       | 0.601        | 0.738 |
| 呼吸频率/次·分 <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ | 16.26 ± 2.02        | 16.17 ± 3.05       | 0.521        | 0.759 |

注：BMI，体重指数。

瓜络 6 g, 三七 2 g。颗粒剂由江阴天江药业有限公司生产(每袋 10.7 g, 批号 2011312), 每日 2 次, 每次 2 袋, 开水冲服。

对照组在上述治疗的基础上给予 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)颗粒剂(海南赞邦制药有限公司, 每袋 0.2 g, 批号 1001311), 每次 0.6 g, 每日 3 次, 口服。

两组均治疗 3 个月。治疗前 2 周内及治疗期间不可服用其他中药制剂。

## 2.2 观察指标和方法

2.2.1 主要疗效指标 中医证候积分作为主要疗效指标, 参考《24 个专业 92 个病种中医诊疗方案》<sup>[7]</sup>进行评分。主症包括喘息、憋气、胸闷、气短、Velcro 啰音、咳嗽; 次症包括咯痰、发热、咽痒、恶风、汗出、疲倦、心慌、唇甲紫暗、杵状指等。计算各主症评分及总积分, 积分越高, 提示症状越明显。治疗前后各评价 1 次。

2.2.2 次要疗效指标 1) HRCT 评分。应用 GE 公司螺旋 CT 机进行肺脏高分辨率薄层扫描, 根据 IPF 患者 HRCT 三层面评分法<sup>[9]</sup>, 选取相应的三个层面图像分析, 针对每个层面的肺受累程度进行直观评估。HRCT 影像由患者在仰卧位吸气末时采集, 层厚/层距为 5 mm/1 mm, 重建 1 mm 层厚图像。在适合观察肺实质(窗位 -600 至 -700 HU; 窗宽 1200 至 1500 HU)的窗口设置下拍摄图像。由两位从业 15 年以上的高级职称呼吸科及放射科医师分别独立读片。HRCT 影像共分为 6 个肺区: 左上肺区、右上肺区、左中肺区、右中肺区、左下肺区、右下肺区。上肺区: 气管隆突水平的肺区; 中肺区: 左肺上叶支气管水平的肺区; 下肺区: 下肺静脉水平的肺区。读片医师对每个区域分别进行肺异常受累程度评估, 包括磨玻璃影、实变、牵拉性支气管扩张或细支气管扩张、蜂窝肺。每个区域的评分是异常区域占据肺实质的百分比, 每个区域均按 L1~L6 级分级。L1: 正常(异常区域以外的幸免区域); L2: 磨玻璃影不伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L3: 实变不伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L4: 磨玻璃影伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L5: 实变伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L6: 蜂窝肺。6 个肺区的上述评分取平均值, 计为 L1、L2、L3、L4、L5、L6 评分。HRCT 总积分 = L1 + L2 × 2 + L3 × 3 + L4 × 4 + L5 × 5 + L6 × 6。总积分分数越高, 提示影像学的纤维化程度越重。

2) 六分钟步行测试(6MWT)<sup>[12]</sup>。患者在平坦地面上 30 m 直线尽快折返行走 6 min, 试验过程中备有硝酸甘油、吸氧装置等抢救措施, 若患者出现头晕、胸闷、呼吸困难、冷汗、面色苍白等症状则立即停止。最终结果用 6 min 步行距离表示, 6 min 步行距离越小, 提示心肺功能及运动耐力越差。

3) 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分<sup>[13]</sup>。由症状、活动、影响三部分评分组成, 患者在安静的情况下自主填写。SGRQ 计算方法采用加权平均方法, 经过处理后得出最后分值, 总分 0~100 分, 其中 100 表示最差可能的健康状况, 0 表示最佳可能的健康状况。

4) 检测血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 水平。空腹抽取 3 ml 外周静脉血, 室温下以 3000 r/min 离心 10 min, 离心半径 15 cm, 分离血清, 于 24 h 内采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定, 参照说明书操作。ELISA 试剂盒 [IL-6 (批号 20200921)、TNF- $\alpha$  (批号 20201876)、IFN- $\gamma$  (批号 20200321)] 购自晶美生物工程有限公司。

以上各指标治疗前后各评价 1 次。

2.2.3 安全性指标 检测心电图、血常规、尿常规、肝功能(丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶)、肾功能(肌酐、尿素氮), 并观察不良反应及不良事件发生情况。治疗前后各监测 1 次。

## 2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件。计数资料采用例数和百分率表示, 比较采用卡方检验。计量资料正态分布者采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 非正态分布采用中位数(四分位间距) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 描述; 对于正态分布且方差齐性者比较采用  $t$  检验; 对于非正态分布或方差不齐者, 以及正态分布数据和非正态分布数据比较, 均采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

临床观察过程中, 治疗组脱落 3 例(2 例因自觉疗效欠佳而退出, 1 例因搬迁至外地而失访); 对照组脱落 4 例(2 例因自觉疗效欠佳而退出, 2 例因电话号码有误而失访)。最终共有 51 例患者完成该临床试验, 其中治疗组 26 例、对照组 25 例。

### 3.1 两组患者中医证候积分比较

表 2 示, 治疗前两组各单项主症评分及中医证候总积分比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

与本组治疗前比较, 治疗组治疗后喘息、咳嗽评分及中医证候总积分减少 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 而憋气、胸闷、气短、Velcro 啰音评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 对照组各单项主症积分治疗前后比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但中医证候总积分较治疗前降低 ( $P<0.01$ )。治疗后两组各单项主症积分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗组治疗后中医证候总积分低于对照组 ( $P<0.01$ )。两组各单项主症积分治疗前后差值比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗组中医证候总积分治疗前后差值大于对照组 ( $P<0.05$ )。

### 3.2 两组患者治疗前后 HRCT 评分比较

表 3 示, 治疗前后两组患者 6 个肺区各分级单项评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 HRCT 总评分较治疗前减少 ( $P<0.05$ ), 对照组治疗前后 HRCT 总评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组各分级单项评分和 HRCT 总评分治疗前后差值比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.3 两组患者治疗前后 6 min 步行距离比较

表 4 示, 治疗前两组患者 6 min 步行距离比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比

较, 治疗组治疗后 6 min 步行距离增加 ( $P<0.05$ ), 对照组治疗后差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后两组 6 min 步行距离组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组 6 min 步行距离治疗前后差值比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3.4 两组患者治疗前后 SGRQ 评分比较

表 4 示, 两组治疗前后组间比较, SGRQ 症状评分、活动评分、影响评分及总分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 SGRQ 症状评分降低 ( $P<0.05$ ), 活动评分、影响评分及 SGRQ 总分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 对照组治疗后各项评分及 SGRQ 总分比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组治疗前后差值比较, SGRQ 症状评分、活动评分、影响评分差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但 SGRQ 总分差值比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

### 3.5 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平比较

治疗组 6 例及对照组 9 例细胞因子指标存在缺失, 故未计入。表 5 示, 两组患者治疗前后组间比较, 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与本组治疗前比较, 治

表 2 两组特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者治疗前后单项主症评分和中医证候总积分比较 [分,  $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别  | 时间     | 例数 | 主症评分                   |          |          |          |           |                        | 中医证候总积分                         |
|-----|--------|----|------------------------|----------|----------|----------|-----------|------------------------|---------------------------------|
|     |        |    | 喘息                     | 憋气       | 胸闷       | 气短       | Velcro 啰音 | 咳嗽                     |                                 |
| 治疗组 | 治疗前    | 26 | 2 (2, 4)               | 2 (0, 2) | 2 (0, 2) | 3 (2, 4) | 3 (2, 4)  | 2 (2, 4)               | 37.92 $\pm$ 9.92                |
|     | 治疗后    | 26 | 2 (2, 4) <sup>a)</sup> | 2 (0, 2) | 2 (0, 2) | 2 (2, 4) | 2 (2, 4)  | 2 (2, 2) <sup>b)</sup> | 28.15 $\pm$ 13.19 <sup>b)</sup> |
|     | 治疗前后差值 | 26 | 0 (0, 2)               | 0 (0, 0) | 0 (0, 0) | 0 (0, 2) | 0 (0, 0)  | 0 (0, 2)               | 9.77 $\pm$ 9.66 <sup>c)</sup>   |
| 对照组 | 治疗前    | 25 | 4 (2, 4)               | 2 (0, 4) | 2 (2, 4) | 2 (2, 4) | 2 (0, 4)  | 4 (2, 4)               | 38.00 $\pm$ 13.49               |
|     | 治疗后    | 25 | 2 (2, 4)               | 2 (0, 4) | 2 (2, 4) | 2 (2, 2) | 2 (2, 4)  | 4 (2, 4)               | 33.84 $\pm$ 17.06 <sup>b)</sup> |
|     | 治疗前后差值 | 25 | 0 (0, 0)               | 0 (0, 0) | 0 (0, 0) | 0 (0, 0) | 0 (0, 0)  | 0 (0, 2)               | 4.16 $\pm$ 8.28                 |

注: a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ ; b) 与本组治疗前比较,  $P<0.01$ ; c) 与对照组治疗前后差值比较,  $P<0.05$ 。

表 3 两组特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者治疗前后 HRCT 评分比较 (% ,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间     | 例数 | 分级评分              |                  |                 |                 |                  |                   | HRCT 总评分                         |
|-----|--------|----|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------------|
|     |        |    | L1                | L2               | L3              | L4              | L5               | L6                |                                  |
| 治疗组 | 治疗前    | 26 | 71.67 $\pm$ 12.35 | 5.56 $\pm$ 3.61  | 3.06 $\pm$ 2.76 | 6.85 $\pm$ 2.70 | 2.68 $\pm$ 2.56  | 10.19 $\pm$ 10.73 | 193.89 $\pm$ 51.13               |
|     | 治疗后    | 26 | 72.04 $\pm$ 11.65 | 5.83 $\pm$ 4.04  | 2.78 $\pm$ 1.82 | 6.76 $\pm$ 2.75 | 2.41 $\pm$ 1.93  | 10.19 $\pm$ 11.19 | 192.22 $\pm$ 52.43 <sup>a)</sup> |
|     | 治疗前后差值 | 26 | -0.37 $\pm$ 5.00  | -0.28 $\pm$ 1.50 | 0.28 $\pm$ 1.61 | 0.09 $\pm$ 1.28 | 0.28 $\pm$ 2.17  | 0.00 $\pm$ 1.10   | 1.67 $\pm$ 14.28                 |
| 对照组 | 治疗前    | 25 | 73.42 $\pm$ 16.97 | 5.83 $\pm$ 2.72  | 1.50 $\pm$ 0.95 | 5.92 $\pm$ 1.64 | 2.25 $\pm$ 1.58  | 11.08 $\pm$ 16.54 | 191.00 $\pm$ 82.42               |
|     | 治疗后    | 25 | 72.67 $\pm$ 20.89 | 6.25 $\pm$ 2.40  | 1.50 $\pm$ 1.51 | 5.25 $\pm$ 1.71 | 2.33 $\pm$ 2.51  | 12.00 $\pm$ 17.51 | 194.33 $\pm$ 94.11               |
|     | 治疗前后差值 | 25 | 0.75 $\pm$ 8.63   | -0.42 $\pm$ 3.43 | 0.00 $\pm$ 1.11 | 0.67 $\pm$ 1.70 | -0.08 $\pm$ 2.27 | -0.92 $\pm$ 4.01  | -3.33 $\pm$ 29.76                |

注: HRCT, 高分辨率计算机断层扫描; L1, 正常 (异常区域以外的幸免区域); L2, 磨玻璃影不伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L3, 实变不伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L4, 磨玻璃影伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L5, 实变伴牵拉性支气管扩张或细支气管扩张; L6, 蜂窝肺。

a) 与本组治疗前比较,  $P<0.05$ 。

表 4 两组特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者治疗前后 6MWT 和 SGRQ 评分比较

| 组别  | 时间     | 例数 | 6 min 步行距离<br>/m, $\bar{x}\pm s$ | SGRQ 评分/分                         |                      |                           |                         |
|-----|--------|----|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|
|     |        |    |                                  | 症状评分/ $M(P_{25}, P_{75})$         | 活动评分/ $\bar{x}\pm s$ | 影响评分/ $M(P_{25}, P_{75})$ | SGRQ 总分/ $\bar{x}\pm s$ |
| 治疗组 | 治疗前    | 26 | 418.27±66.27                     | 40.77(24.29, 51.54)               | 35.39±15.73          | 38.71(29.47, 53.67)       | 39.25±15.17             |
|     | 治疗后    | 26 | 423.27±67.75 <sup>a)</sup>       | 38.45(22.56, 49.47) <sup>a)</sup> | 34.36±14.47          | 38.76(29.38, 54.35)       | 36.23±12.17             |
|     | 治疗前后差值 | 26 | 4.62±22.62                       | 2.45(0.24, 5.35)                  | 1.36±0.35            | -0.24(0.10, 0.49)         | 3.35±0.54 <sup>b)</sup> |
| 对照组 | 治疗前    | 25 | 417.60±84.00                     | 40.57(16.24, 64.20)               | 37.75±16.02          | 41.67(14.08, 57.72)       | 37.30±20.99             |
|     | 治疗后    | 25 | 418.40±87.10                     | 40.35(16.46, 63.46)               | 38.62±15.57          | 41.65(13.04, 56.99)       | 37.46±15.99             |
|     | 治疗前后差值 | 25 | 0.80±17.30                       | 0.29(0.08, 2.89)                  | -0.47±0.03           | 0.03(0.08, 0.35)          | -0.25±0.09              |

注：6MWT，六分钟步行测试；SGRQ，圣乔治呼吸问卷。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.05$ 。

疗组治疗后 TNF- $\alpha$  水平降低 ( $P<0.05$ )，IL-6、IFN- $\gamma$  水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )；对照组治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗组治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平差值高于对照组 ( $P<0.05$ )。

3.6 两组患者安全性结果

治疗组治疗前有 2 例心动过速、1 例心动过缓、2 例 ST-T 段改变；对照组治疗前有 3 例心动过速、1 例 ST-T 段改变。治疗期间上述患者治疗前的心电图异常均无变化。治疗过程中，两组所有患者均未出现与治疗相关的血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图异常。未发生不良反应，未出现严重不良事件。

4 讨论

IPF 的病机发展过程是虚实交替、虚实错杂的病理进程，病机根本乃虚和瘀，因此扶正健脾及通络化瘀是治疗的关键。健脾通络方以六君子汤为主方，方中党参益气生津、补益中气；黄芪补中州以资脾肺，宣养肺气以实卫固表，两者同为君药。白术健脾益气、燥湿和中，茯苓健脾补中渗湿，橘络、三七通畅气络及血络，共为臣药。半夏、陈皮理气健脾、燥湿化痰，丝瓜络祛风通络化痰，三者

为佐药。甘草补脾益气、调和诸药，为使药。全方共奏健脾补肺、化痰通络之功。NAC 对肺纤维化具有一定的抗炎功效，可以减少肺纤维化的细胞炎症反应<sup>[14]</sup>，故本研究选用 NAC 作为对照组用药。

IPF 患者的典型症状以进行性呼吸困难，尤其是活动后的呼吸困难更加常见，部分伴有咳嗽，主要为干咳或咯少量白色黏液痰。本研究发现，治疗组能减轻 IPF 患者的喘息、咳嗽症状，且能明显降低中医证候总积分且优于对照组，说明健脾通络方在减轻 IPF 患者症状方面具有一定的优势。此外，憋气和胸闷并不是临床上 IPF 患者的最主要症状，因而治疗前两组患者憋气和胸闷积分的基础数值均相对较低，这也可能成为治疗后两种症状减轻不明显的原因之一。值得注意的是，吸气时双下肺可闻及 Velcro 啰音作为 IPF 患者的典型体征，但两组在 Velcro 啰音积分方面未见明显减少，这可能与病例数较少或医生通过肺部听诊主观因素有关。2018 年国际 IPF 诊断指南中强调了 HRCT 对于诊断的重要作用<sup>[15]</sup>。本研究结果提示，健脾通络方可降低 HRCT 总评分，即减轻 IPF 患者影像学肺纤维化程度。有研究发现，肺痿病中医辨证分型与 CT 影像学特点存在一定的关联性，CT 影像呈现纤维化期（介于早期和蜂窝肺期之间）的肺纤维化患者，辨证分型中以痰瘀阻络证为最多<sup>[16]</sup>，提示健脾化痰

表 5 两组特发性肺纤维化脾虚络瘀型患者治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平比较 [pg/ml,  $M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s$ ]

| 组别  | 时间     | 例数 | IL-6             | TNF- $\alpha$                  | IFN- $\gamma$                  |
|-----|--------|----|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前    | 20 | 3.80(2.90, 5.55) | 2.68(2.40, 4.23)               | 4.35(2.55, 5.53)               |
|     | 治疗后    | 20 | 4.78(2.81, 6.73) | 1.37(1.10, 1.46) <sup>a)</sup> | 1.65(1.52, 5.01)               |
|     | 治疗前后差值 | 20 | 0.91±10.40       | 1.32(0.81, 2.34) <sup>b)</sup> | 1.25(0.21, 3.22) <sup>c)</sup> |
| 对照组 | 治疗前    | 16 | 4.35(2.13, 9.17) | 2.19(2.07, 3.10)               | 2.99(2.59, 3.69)               |
|     | 治疗后    | 16 | 2.07(2.05, 5.56) | 1.37(1.37, 2.02)               | 2.21(1.24, 9.60)               |
|     | 治疗前后差值 | 16 | 2.19±8.30        | 0.70(0.32, 0.92)               | 0.43(-4.14, 1.82)              |

注：IL-6，白细胞介素 6；TNF- $\alpha$ ，肿瘤坏死因子  $\alpha$ ；IFN- $\gamma$ ，干扰素  $\gamma$ 。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；b) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.05$ ；c) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.01$ 。

络之功效的健脾通络方临床治疗 IPF 患者切中其病机。

6MWT 是一种关于心肺功能及运动耐量的实用简单的测试<sup>[12]</sup>，本研究将 6 min 步行距离作为测量 IPF 患者心肺功能及运动耐量的重要指标。SGRQ 评分用于测量生活质量，由症状、活动、影响三部分评分组成。症状评分与呼吸系统症状的影响、频率和严重程度有关，活动评分与引起或限制呼吸的活动有关，影响评分则涵盖社会功能和呼吸道疾病引起的心理障碍，总分反映了疾病对整体健康状况的影响<sup>[13]</sup>。结果提示，健脾通络方可明显增加 6 min 步行距离，说明健脾通络方在改善 IPF 患者心肺功能及运动耐量有一定疗效，这与其他相关研究结果<sup>[17-18]</sup>基本一致。治疗组在降低 SGRQ 症状评分及提高 SGRQ 总分差值方面亦优于对照组，说明健脾通络方改善 IPF 患者呼吸系统症状疗效肯定，从而提高整体健康状况，这一结果与本研究涉及的中医单项主症积分结果一致，再次证明其减轻 IPF 症状的良好疗效。

肺纤维化的基础是炎症因子网络调控失衡致大量趋化因子释放而引起炎性细胞活化<sup>[19]</sup>。IL-6 是肺纤维化中重要的炎性细胞因子，能促进肺纤维化的细胞反应<sup>[20]</sup>。IPF 组织来源的成纤维细胞培养后的上清液含有高水平的 TNF- $\alpha$ <sup>[21]</sup>；IFN- $\gamma$  可抑制成纤维细胞的增殖，促进成纤维细胞的降解<sup>[22]</sup>。本研究结果表明，健脾通络方可降低 IPF 患者血清 TNF- $\alpha$  水平，且疗效优于 NAC，提示健脾通络方治疗 IPF 的机制可能与下调 TNF- $\alpha$  有关，而 IL-6、IFN- $\gamma$  均未见明确的改善效果。

综上所述，健脾通络方治疗 IPF 脾虚络瘀型患者有确切的临床疗效，能改善咳嗽、喘息症状，提高运动耐力和健康状况，其机制可能与下调血清 TNF- $\alpha$  有关。但本研究尚存一定的局限性：主要疗效指标存在主观性较强，未采用盲法以消除偏倚；并且本研究为单中心，样本量较少。未来应优化主要疗效指标评价，同时开展多中心、双盲研究，以进一步评价其临床疗效。

## 参考文献

[1] HOSSEINI SA, ZAHEDIPOUR F, SATHYAPALAN T, et al. Pulmonary fibrosis: therapeutic and mechanistic insights into the role of phytochemicals [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 250-269.

[2] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1):

240-247.

[3] 吕凌, 袁佳, 王彩霞. 特发性肺纤维化从脾论治思路探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(7): 937-938, 941.

[4] 黄丽娜, 张伟. 从圆运动理论探讨脾胃与特发性肺纤维化的关系[J]. *中医杂志*, 2019, 60(8): 718-720.

[5] 高艳荣, 刘琪, 张炜. 扶正通络方治疗特发性肺纤维化肺肾气虚证临床研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(7): 172-176.

[6] 周瑛, 李惠萍. 2018ATS/ERS/JRS/ALAT 特发性肺纤维化诊断指南解读[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39(6): 30-33.

[7] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 92 个病种中医诊疗方案[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 88-91.

[8] 郑筱萸. 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: 15.

[9] FUJIMOTO K, TANIGUCHI H, JOHKOH T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(1): 83-92.

[10] 刘勘. 临床试验设计与数据处理(四)[J]. *疑难病杂志*, 2003, 2(1): 55-57.

[11] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 427-432.

[12] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.

[13] JONES PW, QUIRK FH, BAVEYSTOCK CM. The St George's respiratory questionnaire [J]. *Respir Med*, 1991, 85(Supplement B): 25-31.

[14] LI N, SHI F, WANG XY, et al. Silica dust exposure induces pulmonary fibrosis through autophagy signaling [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(7): 1269-1277.

[15] RAGHU G, REMY JM, MYERS JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): e44-e68.

[16] 郭静, 徐艳玲. 肺间质纤维化影像学特点与中医证型关系初探[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(7): 139-141.

[17] 马鑫. 益气活血膏方治疗间质性肺病脾肺气虚兼血瘀证患者的疗效观察[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.

[18] 李文君. 益气固表丸治疗脾肺气虚型特发性肺间质纤维临床研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.

[19] SHE YX, YU QY, TANG XX. Role of interleukins in

- the pathogenesis of pulmonary fibrosis [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 52.
- [20] EPSTEIN SG, BROOK E, BARDENSTEIN WB, et al. TGF- $\beta$  pathway activation by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fibroblast derived soluble factors is mediated by IL-6 trans-signaling [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 56-57.
- [21] EPSTEIN SG, BROOK E, ISRAELI-SHANI L, et al. Fibroblast paracrine TNF- $\alpha$  signaling elevates integrin A5 expression in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 122-123.
- [22] CHEN HG, YANG RJ, TANG Y, et al. Effects of curcumin on artery blood gas index of rats with pulmonary fibrosis caused by paraquat poisoning and the expression of Smad 4, Smurf 2, interleukin-4 and interferon- $\gamma$  [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 3664-3670.

# ***Jianpi Tongluo Formula* (健脾通络方) in the Treatment of 58 Cases of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Spleen Deficiency and Collateral Stasis Pattern: A Randomized Controlled Trial**

ZHANG Xing, SU Zijian, WU Jiamin, CHEN Qi, ZHANG Yibao, ZHANG Yile, LIU Lujiong, SUN Meng, SHI Miaoyan, XU Guhua, CHEN Xuan, ZHANG Wei, CAI Gan

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203

**ABSTRACT Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of *Jianpi Tongluo Formula* (健脾通络方, JPTLF) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with spleen deficiency and collateral stasis pattern.

**Methods** Fifty-eight IPF patients of spleen deficiency and collateral stasis pattern were randomly divided into 29 cases in TCM group and 29 cases in control group at the ratio of 1:1. TCM group was given JPTLF (10.7 g per bag) orally, two bags each time, twice daily, while control group was given N-acetylcysteine (NAC) granules, 0.6 g each time, three times daily, and both were given routine non-drug treatment including oxygen therapy and pulmonary rehabilitation. Before and after 3 months of treatment, indicators were observed, such as the primary efficacy indicators including single TCM symptom scores (wheezing, breathlessness, chest tightness, shortness of breath, Velcro rales, cough) and total TCM syndrome score, as well as the secondary efficacy indicators including high resolution computed tomography (HRCT) scores (L1, L2, L3, L4, L5, L6 grading scores and total score), 6-minute walk test (6MWT), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores (symptom score, activity score, impact score and total score), and serum levels of inflammatory factors [interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ )]. And the adverse reactions were observed. **Results** Totally, 51 patients including 26 patients in TCM group and 25 patients in control group completed the trial. After treatment, TCM group had reduced wheezing, cough scores, total TCM syndrome score, total HRCT score, total SGRQ score, TNF- $\alpha$  level, and increased 6MWT ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while the control group had decreased total TCM syndrome score ( $P < 0.01$ ). There was significantly lower total TCM syndrome score in the TCM group than the control group ( $P < 0.01$ ). There was no adverse reaction in both groups. **Conclusion** JPTLF could improve the cough and wheezing symptoms, and increase exercise endurance and quality of life in the treatment of IPF of spleen deficiency and collateral stasis pattern. Its mechanism may be related to the down-regulation of TNF- $\alpha$ .

**Keywords** idiopathic pulmonary fibrosis; *Jianpi Tongluo Formula* (健脾通络方); TCM syndrome score; high-resolution computed tomography; randomized controlled trials

(收稿日期: 2022-06-06; 修回日期: 2022-10-20)

[编辑: 叶晨]