

# 通肺络补宗气方提高特发性肺间质纤维化患者活动耐力的临床研究

樊茂蓉 苗青 张琼 张燕萍 徐凤芹 樊长征 周伟 柯志成 张旭丽 郑靖铁

**【摘要】 目的** 观察通肺络补宗气方在提高特发性肺间质纤维化患者活动耐力方面的疗效及安全性。**方法** 将 50 例此类患者随机分为两组, 观察组 25 例, 对照组 25 例, 对照组采用大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗, 观察组在此基础上加服通肺络补宗气方, 疗程 3 个月。**结果** 在 6 分钟步行距离、圣·乔治呼吸问卷、呼吸困难及咳嗽症状方面, 观察组均优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 肺功能两组之间比较无统计学意义, 且两组患者均无严重不良事件出现。**结论** 通肺络补宗气方能明显提高患者的活动耐力、改善患者生活质量及稳定肺功能, 并且能够减轻患者呼吸困难及咳嗽症状。

**【关键词】** 特发性肺间质纤维化; 通肺络补宗气方; 活动耐力; 临床研究

**【中图分类号】** R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.03.007

**Study of the effect and mechanism of Tongfeiluo Buzongqi prescription on activity endurance of patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis** FAN Maorong, MIAO Qing, ZHANG Qiong, et al.

Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China

Corresponding author: XU Fengqin, E-mail: 18800021979@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of Tongfeiluo Buzongqi prescription on activity endurance of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and evaluate its safety. **Methods** 50 patients with IPF were randomly divided into two groups. The control group was treated with large dosage of N-Acetyl-L-cysteine, while the treatment group was treated with Tongfeiluo Buzongqi prescription plus large dosage of N-Acetyl-L-cysteine. The treatment period is three months. **Results** The treatment group was better efficacy than control group in the 6-minute walk distances, St. George's Respiratory Questionnaire, dyspnoea score and cough score ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance between the two groups of lung function, and there were no serious adverse events in the two groups. **Conclusion** Tongfeiluo Buzongqi prescription can significantly improve the activity endurance and quality of life of patients, can stabilize lung function and alleviate symptoms of dyspnea and cough.

**【Key words】** Idiopathic pulmonary fibrosis; Tongfeiluo Buzongqi prescription; Activity endurance; Clinical study

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 发病机制不明, 且起病隐匿, 患者就诊时往往呼吸困难已比较明显, 且进行性加重, 疾病

已处于中晚期, 严重影响患者的生活质量及预后。多项研究证实 IPF 患者中晚期主要病理改变为细胞外基质的增生, 且目前无论中药、西药对已形成的异常修复的纤维化组织无效。近年来, 有关该病的研究聚焦于患者生活质量的改善及存活期的延长。患者生活质量的改善体现于活动耐力的提高及咳嗽症状的减轻, 本研究探讨了通肺络补宗气方对 IPF 患者活动耐力的影响, 在研究中选用 6 分钟步行试验、圣·乔治生活质量调查问卷及肺功能作为主要疗效指标。

基金项目: 国家自然科学基金 (30901948); 北京市科学技术委员会课题 (Z131107002213053); 北京市自然科学基金 (7162168)

作者单位: 100091 中国中医科学院西苑医院呼吸科

作者简介: 樊茂蓉 (1974-), 女, 博士, 副主任医师。研究方向: 中西医结合呼吸病学。E-mail: fanmr1974@qq.com

通信作者: 徐凤芹 (1962-), 女, 博士, 主任医师。研究方向: 中西医结合老年病学、中西医结合心血管病学。E-mail: 18800021979@163.com

# 1 对象与方法

## 1.1 研究对象

研究对象来自 2012 年 9 月至 2015 年 1 月中国中医科学院西苑医院肺病科门诊,诊断为“特发性肺间质纤维化”,且辨证符合肺络痹阻、宗气亏虚证的患者 55 例,随机分为观察组和对照组。观察组:特发性肺间质纤维化患者 28 例(男 17 例,女 11 例),脱落 3 例(失访 2 例,自动退出 1 例),年龄( $62.36 \pm 10.51$ )岁,病情程度(轻度 3 例、中度 16 例、重度 9 例),病程( $\leq 1$  年者 10 例, $>1$  且  $\leq 2$  年者 7 例, $>2$  且  $\leq 3$  年者 5 例, $>3$  年且  $\leq 4$  年者 4 例, $>4$  年且  $\leq 5$  年者 1 例, $>5$  年者 1 例)。对照组:特发性肺间质纤维化患者 27 例(男 18 例,女 9 例),脱落 2 例(失访 1 例,退出 1 例),年龄( $65.68 \pm 10.29$ )岁,病情程度(轻度 4 例、中度 15 例、重度 8 例),病程( $\leq 1$  年者 8 例, $>1$  且  $\leq 2$  年者 5 例, $>2$  且  $\leq 3$  年者 9 例, $>3$  年且  $\leq 4$  年者 4 例, $>4$  年且  $\leq 5$  年者 3 例, $>5$  年者 1 例),两组患者在年龄、性别、病情程度、病程、肺功能等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 筛选病例方法

1.2.1 诊断标准 参照 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的间质性肺疾病、特发性间质性肺炎和 IPF 领域的著名专家共同制定的 IPF 诊断和治疗指南(简称 2011 指南)<sup>[1-2]</sup>。病情程度分级参照 Watter's 等推荐的生理、临床、X 线综合积分法<sup>[3]</sup>。中医证候诊断标准:肺络痹阻、宗气亏虚型 IPF 的证型诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年)<sup>[4]</sup>、《中医内科学》(2003 年)<sup>[5]</sup> 及相关文献<sup>[6-8]</sup> 制定。主症:呼吸困难进行性加重,活动后明显。次症:(1)干咳;(2)胸痛胸闷;(3)疲惫乏力;(4)口唇爪甲淡暗或青紫,皮肤晦暗无泽。舌质黯,脉沉细或弦滑。具备主症,具备次症 2 项以上,参照舌脉即可诊断。

1.2.2 纳入病例标准 符合特发性肺间质纤维化的西医诊断标准;中医辨证符合肺络痹阻、宗气亏虚标准;年龄在 40 到 75 岁之间;近 3 个月未参加其他临床试验者;受试者知情并签署知情同意书。

1.2.3 病例排除标准 需要接受糖皮质激素治疗的患者;急性或暴发性患者或晚期危重患者;年龄小于 40 岁,大于 75 岁者;妊娠或哺乳期妇女;已知

对试验用药物成分过敏者;合并严重血液系统、糖尿病和心脑血管等原发疾病者;肝功能异常或肾功能异常者;无法合作者,如精神病患者;患有免疫系统疾病者;不愿接受本试验治疗方案者。

## 1.3 治疗方法

对照组:西医基础治疗<sup>[1-2]</sup>:按需氧疗加 N-乙酰半胱氨酸胶囊(国药准字:H20000519,生产厂家:广东省人人康药业有限公司,批号:20090702) 0.6 g/次,口服,每天 3 次。观察组:在西医基础治疗的基础上加用通肺络补宗气方(由威灵仙 15 g、生黄芪 30 g、络石藤 15 g、旋覆花 15 g、浙贝母 20 g、三棱 10 g、莪术 10 g、虎杖 10 g、升麻 6 g、生甘草 10 g),水煎服,每天 1 剂,分 2 次服用,疗程 3 个月。

## 1.4 临床观察指标

(1)6 分钟步行距离(治疗前后各检测 1 次);(2)生活质量调查表(参照圣·乔治医院呼吸问题调查问卷,治疗前后各评价 1 次);(3)肺功能:包括肺活量(vital capacity, VC)、肺总量(total lung capacity, TLC)、肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO)(治疗前后各检测 1 次);(4)中医证候积分、呼吸困难评分及咳嗽积分(治疗前后各评价 1 次)。

## 1.5 疗效判定标准

(1)6 分钟步行距离疗效判定标准:比较两组患者治疗前后 6 分钟步行距离的变化,并进行统计学处理。(2)生活质量疗效判定标准:根据文献<sup>[9]</sup> 应用圣·乔治评分量表对患者生活质量综合评定:有效:圣·乔治评分治疗后较治疗前降低 4% 以上;稳定:圣·乔治评分治疗前后波动小于等于 4%;恶化:圣·乔治评分治疗后较治疗前增加 4% 以上。(3)肺功能疗效判定标准:根据文献<sup>[10-11]</sup> 对肺功能疗效进行总体评价和统计学处理分析,反应良好:TLC、VC、DLCO、PaO<sub>2</sub> 较长时间保持稳定:TLC 或 VC 增加  $\geq 10\%$ ,或至少增加  $\geq 200$  mL;DLCO 增加  $\geq 15\%$  或至少增加 3 mL/(min·mm Hg)。反应差:TLC 或 VC 下降  $\geq 10\%$  或下降  $\geq 200$  mL;DLCO 下降  $\geq 15\%$  或至少下降  $\geq 3$  mL/(min·mm Hg)。无变化:介于反应良好与差之间。(4)呼吸困难及咳嗽单项症状疗效判定标准:对两组患者治疗前后呼吸困难及咳嗽积分的变化进行比较。

## 1.6 统计学处理

采用 SAS 8.2 统计软件进行统计分析,两组治疗前后 6 分钟步行距离、两组肺功能 DLCO、TLC

及 VC、呼吸困难、咳嗽评分采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,若服从正态分布且方差齐,用  $t$  检验,若非正态分布或服从正态分布但方差不齐,用非参数检验 Wilcoxon 法。两组生活质量综合评定及肺功能疗效总体评价采用卡方检验。 $P<0.05$  为差异统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后 6 分钟步行距离比较

两组患者治疗前后 6 分钟步行距离差值之间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组患者治疗后 6 分钟步行距离较对照组明显延长。详见表 1。

表 1 两组 IPF 患者 6 分钟步行距离(m,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	差值 (疗后-疗前)
观察组	25	424 $\pm$ 153.18	492.72 $\pm$ 176.10	68.72 $\pm$ 58.78 <sup>a</sup>
对照组	25	447.32 $\pm$ 116.79	383.50 $\pm$ 173.14	-63.81 $\pm$ 116.25

注:与对照组治疗前后差值比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 治疗前后生活质量比较

两组患者治疗前后生活质量比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.2814, P<0.05$ ),观察组患者治疗后生活质量较对照组明显提高。详见表 2。

表 2 两组 IPF 患者生活质量综合评定

组别	例数	有效	稳定	恶化	有效率(%)
观察组	25	13	9	3	52%
对照组	25	5	13	7	20%

### 2.3 肺功能疗效评价

两组患者治疗前后肺功能总体疗效比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.7778, P>0.05$ )。详见表 3。两组患者肺功能 DLCO、TLC、VC 治疗前后差值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 4。

### 2.4 呼吸困难症状疗效比较

观察组治疗后呼吸困难评分较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),两组治疗前后呼吸困难评分差值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组优于对照组,详见表 5。

### 2.5 咳嗽症状疗效比较

观察组治疗后咳嗽评分较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),两组治疗前后咳嗽评分差值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组优于对照组,详见表 6。

表 3 两组 IPF 患者肺功能疗效总体评价

组别	例数	反应良好	反应差	无变化
观察组	25	2	1	22
对照组	25	1	5	19

表 4 两组 IPF 肺功能 DLCO、TLC 及 VC 治疗前后比较(% ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	DLCO	TLC	VC
观察组	25			
治疗前		49.76 $\pm$ 18.86	69.66 $\pm$ 10.81	80.48 $\pm$ 14.63
治疗后		51.18 $\pm$ 20.24	70.43 $\pm$ 11.06	80.40 $\pm$ 16.28
对照组	25			
治疗前		50.64 $\pm$ 19.19	64.64 $\pm$ 12.12	74.42 $\pm$ 17.16
治疗后		47.38 $\pm$ 15.25	62.83 $\pm$ 10.98	72.58 $\pm$ 16.17

表 5 两组 IPF 患者呼吸困难评分治疗前后比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	差值 (疗后-疗前)
观察组	25	9.09 $\pm$ 2.51	6.13 $\pm$ 2.14 <sup>a</sup>	-2.95 $\pm$ 2.51 <sup>b</sup>
对照组	25	7.045 $\pm$ 3.33	9.31 $\pm$ 4.95	2.27 $\pm$ 3.69

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

表 6 两组 IPF 患者咳嗽评分治疗前后比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	差值 (疗后-疗前)
观察组	25	2.81 $\pm$ 1.82	1.36 $\pm$ 1.13 <sup>a</sup>	-1.45 $\pm$ 1.41 <sup>b</sup>
对照组	25	2.90 $\pm$ 1.48	3.00 $\pm$ 1.60	0.09 $\pm$ 1.9

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

### 2.6 安全性评价

对照组有 2 名患者服药后出现轻微的胃肠道不适,嘱患者饭后服药,不适症状消失,观察组有 1 名患者空腹服药后出现胃脘部轻微疼痛胀满,嘱进食后服药胃脘部不适消失。

## 3 讨论

近年来,IPF 的发病率逐年上升,目前其患病率为(13~20)/100 000,随着年龄增长,其患病率明显上升,且男性明显多于女性<sup>[1,12]</sup>。近年来有关其发病机制的假说已由过去的慢性炎症学说过渡到肺泡上皮细胞损伤及其损伤后的异常修复,随着其分子发病机制的深入研究,一些新的分子逐渐进入临床。目前研究发现,吡非尼酮及尼达尼布能够改善患者的呼吸困难,延缓肺功能减退,减少急性加重的次数,但尚需大规模的临床研究进一步证实其疗



效,并观察其毒副作用<sup>[13-14]</sup>。IPF 早期多以邪实为主,风、湿、痰、热等邪气痹阻,后期常表现为肺脾肾虚,疾病由实转虚、虚实夹杂,在临床诊治患者时观察到肺络闭阻、正气亏虚贯穿于 IPF 的始终,在进一步的临床研究中发现,宗气在 IPF 病因病机中占有重要地位,宗气虚陷是 IPF 发病的始动因素,宗气助肺之呼吸和推动心脉运行,是心肺活动的原动力。若宗气虚陷,一方面肺的呼吸功能减退,患者可表现为气急息促,另一方面其推动血行不利,总之,宗气虚陷,导致了肺络痹阻的发生,宗气亏虚致肺气虚损,肺气亏虚则其宣降功能失职,由此肺不能朝会百脉,心不能主血脉,则瘀血内生,虚实夹杂,相互影响,最终导致 IPF 的发生和加重。因此,笔者以疏通肺络、大补宗气为主,制成以威灵仙、生黄芪为君药的通肺络补宗气方,方中以威灵仙、生黄芪为君,威灵仙味辛,性温,通十二经脉,祛风除湿,活血通痹,舒筋脉之拘挛,又治心膈痰水久积,尤适宜于肺络痹阻、宣降失常之证,同时具有软坚散结之效;生黄芪味甘,微温,归肺、脾、肝、肾经,功能升补宗气,营心脉而行呼吸,令气旺血行,瘀去络通;络石藤味苦,性微寒,归肝、肾及心经,功能通络活血、祛风除痹;旋覆花味咸,性温,入肺、肝、胃经,功能消痰、下气、软坚、行水,通过对旋覆花化学成分的研究发现,旋覆花中含有槲皮素,而槲皮素通过阻止氧化损伤、抑制成纤维细胞增殖,从而抑制胶原合成<sup>[15]</sup>;浙贝母味苦,性寒,入肺、心经,功能软坚化痰、清热解毒;三棱味辛、涩,性凉,归肝、脾经,莪术味辛、苦,性温,归肝、脾经,三棱、莪术能破血行瘀而疏通血脉;虎杖性微凉,味微苦,入肺、肝及胆经,功能清热解毒、活血化瘀、止咳化痰;以上诸品共为臣药;升麻味辛、甘,性微寒,归肺、脾、大肠、胃经,功能升阳举陷、清热解毒,甘草止咳化痰并调和诸药,共为佐使之品。全方攻补兼施,寒热相辅,共奏升补宗气、破血祛瘀、疏通肺络之功。

目前 IPF 研究的重点一方面侧重于发病机制的某个环节,以期彻底治愈,另一方面在现阶段不能治愈的情况下,从提高患者活动耐力、改善患者生活质量入手,同时关注患者的心理健康等方面全面治疗特发性肺间质纤维化。本研究结果表明,通肺络补宗气方联合大剂量 N-乙酰半胱氨酸能够明显延长患者 6 分钟步行距离,提高患者的活动耐力,明显改善患者呼吸困难及咳嗽症状,且未出现严重不良反应,具有

较好的临床应用前景,为中医药治疗 IPF 提供了新思路。在试验中未观察到通肺络补宗气方对肺功能的影响,可能与观察时间偏短有关,需要进一步延长疗程以便观察中药对 IPF 的疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Watter LC, King TE, Schw arz MI, et al. A clinical, Radiographic, and Physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133:97.
- [4] 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, 2002:14-65.
- [5] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:368-378.
- [6] 张心月, 贾新华, 王立娟, 等. 从气血变化看肺间质纤维化[J]. 中医学报, 2012, 40(3):56-57.
- [7] 樊茂蓉, 张燕萍, 苗青, 等. 肺间质纤维化的中医发病机制与治则探讨[J]. 中医杂志, 2012, 53(3):203-204.
- [8] 杨景青, 张伟. 论叶氏“络病理论”治疗肺间质纤维化[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3):118-119.
- [9] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St Georg's Respiratory Questionnaire [J]. Respir Med, 1991, 85(Suppl B):25-31.
- [10] American Thoracic Society/European Respiratory Society. American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(2):277-304.
- [11] 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.
- [12] Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174:810-816.
- [13] Paul W. Noble, Carlo Albera, Williamson Z, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials [J]. Eur Respir J, 2016, 47:243-253.
- [14] Tamera Cortel, Francesco Bonella, Bruno Crestani, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Corte et al[J]. Respiratory Research, 2015, 16:116-126.
- [15] 罗莉莎. 槲皮素抗纤维化作用机制研究进展[J]. 国外医学:中医中药分册, 2005, 27(6):330-332.

(收稿日期: 2016-05-22)

(本文编辑: 董历华)