

补肾益肺化纤方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期合并肺纤维化疗效及对患者肺功能及生活质量的影响

马蕴蕾*, 宿英豪, 于向艳
(河北省中医院, 石家庄 050051)

[摘要] **目的:**探讨补肾益肺化纤方对慢性阻塞性肺疾病稳定期(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)患者肺功能及生活质量的影响。**方法:**2014年5月至2016年7月河北省中医院共收治146例COPD-PF患者,以该批患者为研究对象,随机数字表法分为治疗组与对照组,各73例。对照组患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂,治疗组在此基础上加用补肾益肺化纤方,连续治疗3个月后,比较对两组患者的临床疗效,肺功能,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平及生活质量。**结果:**治疗组患者总有效率为93.15%,对照组为82.19%,治疗组优于对照组($\chi^2 = 16.412, P < 0.05$);与本组治疗前比较,治疗后两组COPD-PF患者血清中TNF- α , IL-6水平明显降低;治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);经治疗,两组COPD-PF患者第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁),用力肺活量(forced vital capacity, FVC)水平均明显升高,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$);经治疗,治疗组患者在症状、活动能力及疾病影响、总积分均明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**补肾益肺化纤方治疗COPD-PF疗效显著,可以明显降低COPD-PF患者血清TNF- α , IL-6的水平,改善患者肺功能及生活质量。

[关键词] 补肾益肺化纤方; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; 肺纤维化; 肺功能; 生活质量

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0168-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181029

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180313.1330.011.html>

[网络出版时间] 2018-03-13 14:24

Clinical Efficacy of Bushen Yifei Huaxian Decoction on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Fibrosis and Its Effect on Lung Function, Inflammatory Mediator and Quality of Life

MA Yun-lei*, SU Ying-hao, YU Xiang-yan

(Hebei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy of Bushen Yifei Huaxian decoction on lung function, inflammatory mediator and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary fibrosis (PF). **Method:** The study selected 146 cases of patients with COPD-PF treated in Hebei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2014 to July 2016. They were divided into two groups according to the random number table, with 73 cases in each group. Patients in the control group were treated with Salmeterol assigned powder inhaler, while the clinical group was also given Bushen Yifei Huaxian decoction in addition to the therapy of control group. Then the efficacy, lung function, inflammatory mediator and quality of life were compared after 3 months of treatment. **Result:** Compared with 82.19% in control group, the total effective rate of the clinical group was 93.15%. There was a significant increase ($\chi^2 = 16.412, P < 0.05$). Compared with before treatment, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) of two groups

[收稿日期] 20171110(012)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2014032)

[通信作者] * 马蕴蕾, 硕士, 主治医师, 从事呼吸系统疾病研究, Tel:0311-69095128, E-mail:jsycbz@sina.com

decreased after treatment ($P < 0.05$). Compared with control group, the values of TNF- α and IL-6 in patients of the clinical group were lower after treatment ($P < 0.05$). Compared with before treatment, forced expiratory volume in one second (FEV_1) and forced vital capacity (FVC) of the two groups after treatment increased ($P < 0.05$). Compared with control group, the values of FEV_1 and FVC in patients of the clinical group were higher after treatment ($P < 0.05$). After treatment, scores of symptom, activity ability, disease influence and total scores in treatment group were lower than those in control group. There was a significant increase ($P < 0.05$).

Conclusion: Bushen Yifei Huaxian decoction is very effective in treating COPD-PF. It can significantly lower inflammatory mediators, and improve lung function and quality of life.

[**Key words**] Bushen Yifei Huaxian decoction; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary fibrosis; lung function; quality of life

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征并呈进行性发展的慢性呼吸系统病种^[1], 主要特点为病程长且不完全可逆, 可使各级支气管与肺泡结构受累^[2]。COPD 分为急性加重期和稳定期, 虽然急性加重期患者接受治疗后临床症状会得到明显的缓解, 但其稳定期的咳嗽、咳痰等呼吸症状仍严重影响着 COPD 患者生活质量^[3]。

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 主要以限制性通气损害, 弥散功能障碍为主, 病变累及肺间质、肺泡上皮细胞以及肺血管^[4]。研究表明, PF 为 COPD 患者病程进展中的一种可能病理结局, 常持续进展, 并进行性加重, 最终导致呼吸衰竭^[5]。相比于单一病证, COPD-PF 患者临床表现更为复杂, 诊治难度也更大^[6], 目前由于 COPD-PF 造成肺部双重损伤的发病机制尚不明确, 使得现代临床实践治疗中缺乏行之有效的方案。近年来, 中医药治疗 COPD-PF 积累了丰富的临床经验^[7]。补肾益肺化纤方由八珍汤化裁而来, 八珍汤出自明·薛己所著《正体类要》, 具有补气养血、健脾益肺之功效。研究报道了补肾益肺化纤方可以改善特发性肺纤维化患者肺功能及纤维化程度, 提高患者生活质量^[8], 但其对 COPD-PF 患者肺功能、炎症指标及生活质量的影响却鲜有报道。鉴于此, 本课题观察补肾益肺化纤方对 146 例 COPD-PF 患者临床疗效、肺功能及生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2016 年 7 月, 以 146 例 COPD-PF 患者为研究对象, 随机数字表法分为治疗组与对照组, 各 73 例。其中, 治疗组男女比例 42:31, 年龄为 (62.3 ± 4.8) 岁, 病程 (2.74 ± 1.32) 年; 对照组男女比例 41:32, 年龄为 (62.6 ± 5.3) 岁, 病程 (2.68 ± 1.29) 年。两组患者在性别、年龄及病程等各基线资料方面均无统计学差异, 有

可比性, 本研究经河北省中医院医学伦理委员会 (批号 20140413) 批准, 患者知情并自愿签署知情同意书, 本研究过程中无病例脱落。

1.2 西医诊断标准 COPD 及 COPD 稳定期诊断标准依据中华医学会 2013 年修订版的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[9] 有关标准制定, ①胸部高分辨率 CT (HRCT) 表征, 双肺呈网状变化, 晚期发生蜂窝肺, 并伴随少数磨玻璃影; ②肺功能见通气功能障碍, 一氧化碳弥散量降低; ③支气管肺泡灌洗液 (BALF) 或支气管肺活检诊断为阳性。PF 诊断标准, 符合 COPD 相关诊断标准, ①查体肺部 Velcro 啰音、杵状指 (趾); ②影像学检查出现间质纤维化征象; ③胸部 CT 表现为两肺呈网状改变、胸膜下线征、肺纹理增多增粗。

1.3 中医诊断标准 中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 标准制定。患者经辨证后, 临床表现主证为咳嗽、气短、咯痰、喘息等, 次证表现为腹胀、自汗、食少、浑身乏力、大便溏稀等, 舌脉为舌质黯淡, 苔多薄白, 脉沉细。

1.4 纳入标准 ①符合西医诊断者; ②符合中医辨证者; ③年龄介于 15 ~ 75 岁; ④经本院伦理委员会对患者病例资料审核通过, 同意接受本次研究要求者; ⑤患者或家属签署自愿签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①合并心、肾疾病严重异常者; ②合并哮喘、肺结核、其他药物因素等所致的肺纤维化患者; ③严重感染者; ④合并使用其他药物治疗者。

1.6 治疗方法 对照组患者给予沙美特罗替卡松粉吸入剂 [葛兰素史克 (天津) 有限公司, 国药准字 H20090241], 1 吸/次, 2 次/d, 治疗组在此基础上加服补肾益肺化纤方, 方剂组成: 黄芪 20 g, 北沙参 20 g, 川芎 15 g, 地黄 15 g, 当归 15 g, 麦冬 12 g, 五味子 12 g, 陈皮 12 g, 银杏叶 10 g, 法半夏 10 g, 炙甘草 5 g, 由河北省中医院药剂科相聪坤主任中药师鉴定

为正品,为保证饮片质量,所用饮片由河北省中医院门诊中药房统一提供,以上每剂药物均由煎药室煎煮 2 次,合并药液 500 mL,每日 1 剂,于早、晚餐后 30 min 分 2 次温服,连续服用 3 个月。

1.7 观察指标 ①肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)水平测定,治疗前、后采集所有患者空腹血样本,静置 1 h,以 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,用移液枪吸取上清液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,试剂盒(南京建成生物公司,批号均为 20141242),分别检测 IL-6, TNF- α 水平。②肺功能,应用意大利 COSMED Quark PFT ergo 型心肺功能测试仪测定第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),用力肺活量(FVC)水平。③生活质量,采用国际上普遍认可的通用 SGRQ 测定表^[11]中涉及 3 个功能区的 50 道问题对所有 COPD-PF 患者治疗后的生活质量进行评估,评分与患者生活质量呈正比性。第一功能区,呼吸症状,涵盖咳嗽、咯痰、呼吸困难等;第二功能区,活动能力,涵盖穿衣、家务、游泳等;第三功能区,疾病影响,涵盖患者对疾病自控力强弱、工作情况、不良反应等;每一功能区得分 = 该部分阳性选项的得分之和/该部分总预计分 × 100,总体积分 = 所有问题阳性选项的得分之和/全部问题总预计分 × 100;分值为 0 ~ 100,分值越低表明生活质量越好。

1.8 疗效评定 治疗 3 个月对两组 COPD-PF 患者进行评估^[12],其中①显效,临床症状基本消失,咳嗽 < 10 次/d,肺活量改善 10% 以上;②有效,临床症状明显减轻,咳嗽次数为 10 ~ 20 次/d,肺活量改善 < 10%;③无效,患者各项指标无明显变化,肺啰音明显,咳嗽 > 20 次/d,咳嗽加重。

1.9 统计学处理 采用统计软件 SPSS 19.0 进行数据统计分析,计数资料采用 χ^2 检验(以 % 表示),计量资料采用 *t* 检验(以 $\bar{x} \pm s$ 表示),以 $P < 0.05$ 判定为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效评估比较 治疗后,两组总有效率分别为治疗组 93.15%,对照组 82.19%,治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy in two groups before and after treatment

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗	45	23	5	68(93.15) ¹⁾
对照	21	39	13	60(82.19)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者炎症指标比较 与本组治疗前比较,两组 IL-6, TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 IL-6, TNF- α 明显下降($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 IL-6, TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 73$)

Table 2 Comparison of IL-6, TNF- α levels before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 73$)

组别	时间	IL-6	TNF- α
治疗	治疗前	78.19 ± 7.48	34.56 ± 5.19
	治疗后	28.84 ± 2.21 ^{1,2)}	16.45 ± 2.07 ^{1,2)}
对照	治疗前	78.25 ± 7.69	34.57 ± 5.25
	治疗后	49.32 ± 4.05 ¹⁾	25.98 ± 3.32 ¹⁾

注:与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后相比²⁾ $P < 0.05$ (表 3, 4 同)。

2.3 两组患者肺功能指标比较 与本组治疗前比较,两组 FEV₁, FVC 水平均明显升高($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组 FEV₁, FVC 水平明显升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s, n = 73$)

Table 3 Comparison of lung function of two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 73$)

组别	时间	FEV ₁	FVC
治疗	治疗前	48.02 ± 7.34	2.25 ± 0.52
	治疗后	72.35 ± 9.92 ^{1,2)}	2.94 ± 0.74 ^{1,2)}
对照	治疗前	47.97 ± 7.16	2.32 ± 0.58
	治疗后	64.12 ± 8.34 ¹⁾	2.56 ± 0.62 ¹⁾

2.4 两组患者生活质量比较 经治疗,治疗组患者在症状、活动能力及疾病影响、总积分均明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 安全性评价 对照组发生 3 例头痛,2 例心悸反应,不良反应的发生率为 6.85% (5/73),治疗组发生 2 例头痛,5 例腹泻反应,不良反应的发生率为 9.59% (7/73),症状均随治疗自行缓解,两组患者不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

目前,在吸烟、免疫系统失调、肺部感染等因素的影响下,COPD 已经成为位居世界第 4 的中老年健康杀手^[13]。PF 是 COPD 进程中极为常见的一种间质性肺病变,约占 21%^[14],双重的病理损伤使肺组织结构受损严重,倘若不对其进行有效控制,甚者可致心肺衰竭最终造成死亡。近年来,中药复方在治疗 COPD-PF 方面的报道日益增多,越来越多的

表 4 两组患者治疗前后生活质量比较($\bar{x} \pm s, n = 73$)

Table 4 Comparison of quality of life before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s, n = 73$)

分

组别	时间	症状	活动能力	疾病影响	总积分
治疗	治疗前	65.34 ± 10.03	52.87 ± 10.41	58.67 ± 10.05	58.49 ± 10.11
	治疗后	43.16 ± 7.24 ^{1,2)}	38.02 ± 6.19 ^{1,2)}	34.41 ± 5.91 ^{1,2)}	37.65 ± 8.09 ^{1,2)}
对照	治疗前	65.41 ± 10.07	52.85 ± 10.39	58.69 ± 10.12	58.78 ± 11.12
	治疗后	52.05 ± 8.22 ¹⁾	46.54 ± 8.27 ¹⁾	44.97 ± 7.65 ¹⁾	45.41 ± 9.13 ¹⁾

学者将中药与西医并举对 COPD-PF 进行治疗取得巨大突破。COPD 主要表现为阻塞性通气功能障碍,表现为 FEV₁/FVC 明显下降,病理表征是慢性的支气管炎和肺气肿等,会累及到肺血管、支气管^[15]。PF 为肺泡壁和周围的组织、相邻的支结构出现病变的疾病群,发生病变的部位还会累及到细支气管,病理特点表现为间质的纤维化和慢性的炎症。而 COPD-PF 则是混合性通气功能障碍,是一种不能完全逆转的肺疾病,临床表现主要为急性反复发作的下呼吸道感染,逐渐加重的呼吸困难,其肺功能改变以混合性通气功能障碍为主^[16]。尽管 COPD-PF 的发病机制尚未明确,但其发病与患者长期吸烟、粉尘接触史、呼吸道感染等有关,在 COPD 发展后期,由于反复的炎症刺激及免疫复合物的沉积将导致肺纤维化的衍生^[17]。

中医将 COPD 归属于“咳嗽”、“饮证”、“痰饮”、“喘证”、“哮病”等范畴,PF 则散见于“肺胀”、“肺痹”、“肺痿”等范畴。大多医家认为 COPD 病程日久则引起肺气亏虚,使得痰浊潴留、血行瘀滞、卫外功能失调,由于日久病于络,肺络而痹阻,并累及脾肾,故治疗多以益气养阴、活血通络类药物贯穿整个疗程。补肾益肺化纤方中黄芪味甘性温,入肺脾二经,能健脾补中、升阳举陷、固表利尿、利水消肿;北沙参甘苦微寒,可养阴清肺,祛痰止咳;川芎味辛性温,可活血,行气,止痛;地黄归心、肝、肺经,能凉血清热、滋阴补肾、生津止渴,有补血养肝、生肌润燥之功;麦冬养阴生津,润肺清心;五味子敛肺,滋肾,生津;陈皮理气健脾,与法半夏联用燥湿化痰作用增强,再辅以制银杏叶滋养肺阴之效增强;炙甘草清热解毒,缓急止痛,又可调和诸药。全方配合严谨,尽收益气养阴、活血通络之效。

本研究采用补肾益肺化纤方治疗 COPD-PF,结果显示,补肾益肺化纤方治疗 COPD-PF 总有效率显著高于对照组,证实了补肾益肺化纤方可以明显改善 COPD-PF 患者临床症状,提高临床应用疗效。

IL-6 主要来自激活的 T 淋巴细胞及单核巨噬

细胞,其产生后可以激活并且引发中性粒细胞在病灶部位大面积聚集,增加血管内皮细胞的通透性,由此释放蛋白酶类及氧自由基,导致大量炎性渗出,最终造成肺间质水肿^[18]。TNF- α 是炎症因子网络的核心因子,主要由单核巨噬细胞被激活后分泌产生,趋化效应较强,研究表明,TNF- α 适度时可增强机体免疫,但当浓度异常增高时反而可诱导大量细胞凋亡或坏死,对机体造成伤害。Andersson 等^[19]报道 TNF- α 参与早期肺泡炎症反应与晚期成纤维化及维持的病理过程,因此,TNF- α , IL-6 等细胞因子的检测对 COPD-PF 患者病情的进展、治疗和预后等具有一定的参考价值。

COPD 患者由于其肺泡-毛细血管严重病变,致使肺组织出现通气与换气障碍,造成患者肺功能受损。有研究表明,COPD-PF 患者血清中 IL-6, TNF- α 水平与 FEV₁, FVC 呈负相关,FEV₁ 为表征气道功能的关键指标, FVC 主要评价肺容积的变化,两者及其比值是评价肺功能的重要指标。本研究中通过治疗后,两组患者 FEV₁, FVC 值均明显升高,且治疗组高于对照组,证实了补肾益肺化纤方可以明显改善 COPD-PF 患者的肺功能。

目前,SGRQ 评分评价 COPD-PF 患者生活质量需要提供量化的依据及标准,通过对患者症状、活动能力及疾病影响三大功能区进行评分,对疾病的治疗具有重要的参考价值。本研究发现,采用补肾益肺化纤方治疗后,COPD-PF 患者在症状、活动能力、疾病影响及总积分分值均比对照组显著提高,证实服用补肾益肺化纤方治疗方案可明显改善 COPD-PF 患者的生活质量。

综上,补肾益肺化纤方可以明显降低 COPD-PF 患者血清 IL-6, TNF- α 的水平,改善患者肺功能及生活质量,因此对 COPD-PF 具有一定的治疗效果。

[参考文献]

[1] 刘晓明,张伟.论慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化的病因病机[J].中国中医基础医学杂志,2016,22

- (11):1463-1464.
- [2] 安世英,赵文清,郑敏宇,等. 加味下瘀血汤联合乙酰半胱氨酸治疗间质性肺纤维化的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2017,51(9):57-59.
- [3] 李磊,倪正义,汤中文,等. 斯伐他汀对稳定期中重度慢性阻塞性肺病患者炎症因子及肺功能的影响[J]. 实用医学杂志,2017,33(21):3619-3622.
- [4] 张丽艳. 肺纤维化合并肺气肿与单纯肺气肿患者临床特点及预后比较[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(5):247-249.
- [5] 李松桃,方明亮,唐旭毛,等. 国内肺纤维化合并肺气肿综合征临床特点的系统分析[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(2):124-129.
- [6] 陈宝华. 补阳还五汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化的临床观察[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [7] 胡旻爽,苗荟. 慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化的临床研究[J]. 河北医学,2013,19(11):1610-1613.
- [8] 陈子秋. 补肾益肺化纤方联合泼尼松对特发性肺纤维化患者血清纤维化相关指标及生命质量的影响[J]. 四川中医,2017,35(6):70-72.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54.
- [11] Rhazi K, Nejjari C, Benjelloun M C, et al. Validation of the St. George's respiratory questionnaire in patients with COPD or asthma in morocco[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006,10(11):1273-1278.
- [12] 李清,王洋,抗纤益肺胶囊联合泼尼松治疗肺纤维化(气虚痰瘀互阻型)的临床疗效观察[J]. 山西中医学院学报,2012,13(6):51-52,60.
- [13] 陶琦婧,刘欣艳,丘洪,等. 六君子汤治疗稳定期慢性阻塞性肺病肺脾两虚证的疗效及其对肺功能、运动耐力和血气分析的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):171-176.
- [14] 李德铭,邱国殷,赵念. 大剂量N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2016,16(3):18-19.
- [15] 马五林,袁晓梅. 慢性阻塞性肺疾病并发肺纤维化患者动脉血气及肺功能特点分析[J]. 新乡医学院学报,2016,33(9):783-785.
- [16] 贺琛,俞小卫. 慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化37例临床分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(5):350-352.
- [17] 姚玉兰. 补阳还五汤对比沙美特罗对慢性阻塞性肺疾病稳定期合并肺间质纤维化患者临床疗效研究[J]. 四川中医,2017,35(8):77-79.
- [18] 徐丽江. 慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化患者IL-6、TNF- α 水平及其与肺功能的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(23):3378-3380.
- [19] Andersson A, Bossios A, Malmball C, et al. Effects of tobacco smoke on IL-6 in CD8⁺ cells from human airways and blood: a key role for oxygen free radical[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(1):L43-L55.

[责任编辑 张丰丰]