

# 益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎 合并肺间质病变临床观察

王慧莲<sup>1</sup>, 李松伟<sup>2\*</sup>, 王济华<sup>2</sup>, 孟庆良<sup>1</sup>

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**探讨益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变(RA-ILD)的疗效及对血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9), MMP-1, 转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )和II型肺泡表细胞表面抗原(KL-6)水平的影响。**方法:**120例患者采用区组随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 2次/d; 和口服环磷酰胺片, 100 mg/次, 1次/隔日; 和泼尼松龙片, 30 mg/次, 1次/d, 晨服, 起效后按规律减量。观察组在对照组治疗的基础上采用益气养阴通痹方内服, 1剂/d, 两组疗程均为6个月。进行治疗前后高分辨率CT(HRCT)检查及评分, 进行治疗前后症状、体征评分; 检测治疗前后肺功能, 包括肺总量(TLC), 用力肺活量(FVC), 1秒用力肺活量(FEV<sub>1</sub>), 每分钟肺泡最大通气量(MVV)和一氧化碳弥散量(DLCP)等指标; 检测治疗前后MMP-9, MMP-1, TGF- $\beta_1$ 和KL-6水平。**结果:**治疗后观察组HRCT评分和症状、体征评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组TLC, FVC, FEV<sub>1</sub>%, MVV和DLCP均高于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 治疗后观察组血清MMP-9, TGF- $\beta_1$ 和KL-6水平均低于对照组, MMP-1水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**在免疫抑制剂和激素治疗的基础上, 益气养阴通痹方能下降HRCT评分, 减小肺间质病变的面积和程度, 并能改善肺功能, 减轻临床症状, 其作用机制可能是通过调节患者的MMP-9, TGF- $\beta_1$ , KL-6和MMP-1等纤维化调节因子水平来实现的。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 肺间质病变; 益气养阴通痹方; 基质金属蛋白酶; 转化生长因子 $\beta_1$ ; II型肺泡表细胞表面抗原(KL-6)

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)07-0185-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017070185

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170109.1144.018.html>

**[网络出版时间]** 2017-01-09 11:44

## Clinical Observation of Yiqi Yangyin Tongbi Prescription on Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Interstitial Lesions

WANG Hui-lian<sup>1\*</sup>, LI Song-wei<sup>2\*</sup>, WANG Ji-hua<sup>2</sup>, MENG Qing-liang<sup>1</sup>

(1. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the efficacy of Yiqi Yangyin Tongbi prescription for rheumatoid arthritis and pulmonary interstitial lesions (RA-ILD) and investigate its effects on serum matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), MMP-1, transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and surface antigen of II type alveolar table cells (KL-6). **Method:** One hundred and twenty patients were randomly divided into control group (60 cases) and observation group (60 cases) by random number table and randomized block design. Patients in control group orally took celecoxib capsules, 0.2 g/time, 2 times/day. Cyclophosphamide tablets, 100 mg/time, 1 time/every 2 days.

**[收稿日期]** 20160922(130)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573952)

**[第一作者]** 王慧莲, 博士, 主治医师, 从事风湿免疫性疾病的临床工作, Tel:15838356172, E-mail: wanghuijian820530@163.com

**[通讯作者]** \*李松伟, 博士, 副主任医师, 从事风湿免疫性疾病的临床、科研、教学工作, Tel:13938517351, E-mail: lisw2016@126.com

Prednisolone tablets, 30 mg/time, 1 time/day on every morning, and the dose was decreased after taking effect. Based on the treatment of control group, patients in observation group added Yiqi Yangyin Tongbi prescription, 1 dose/day. The treatment course was 6 months for both groups. Before and after treatment, high resolution-CT (HRCT) was conducted and graded, and symptoms and signs were graded. Lung function, total lung capacity (TLC), forced vital capacity (FVC), forced vital capacity per minute ( $FEV_1$ ), maximal voluntary ventilation per minute (MVV) and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) were detected before and after treatment. Levels of MMP-9, MMP-1, TGF- $\beta_1$  and KL-6 were detected before and after treatment. **Result:** After treatment, scores of HRCT, symptoms and signs of patients in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of TLC, FVC,  $FEV_1\%$ , MVV and DLCO in observation group were higher than those in control group after treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The levels of MMP-9, TGF- $\beta_1$  and KL-6 were lower than those in control group, and level of MMP-1 was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Yiqi Yangyin Tongbi prescription based on the immunosuppressive agents and hormone therapy can reduce score of HRCT, reduce area and degree of interstitial lung disease, ameliorate patients lung function, and relieve clinical symptoms. The mechanism may be associated with regulating levels of MMP-9, TGF- $\beta_1$ , KL-6 and MMP-1.

[**Key words**] rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; Yiqi Yangyin Tongbi prescription; matrix metalloproteinases; transforming growth factor- $\beta_1$ ; surface antigen of II type alveolar table cells (KL-6)

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种累及周围关节为主的多系统、炎症性自身免疫性疾病,除关节外尚可累肺、心脏、神经等系统。其中肺间质病变 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 肺部受累常见的表现形式,RA-ILD 早期可无明显的症状及体征,晚期出现肺间质纤维化后,可伴呼吸衰竭,成为 RA 直接或间接死亡原因<sup>[1-2]</sup>。现有数据报道 ILD 在 RA 患者发生率超过 30%<sup>[3]</sup>。作为 RA 常见且严重的并发症,RA-ILD 越来越受到医学界的关注,其早期诊断、早期治疗,改善预后受到临床高度重视。RA-ILD 需要多学科综合论治,其治疗手段包括糖皮质激素和免疫抑制剂 (硫唑嘌呤、霉酚酸酯、环磷酰胺等),但疗效难以令人满意,且很多药物毒副作用大,具有肺毒性,限制了临床的使用范围<sup>[4]</sup>。因此积极探索临床安全、有效的治疗 RA-ILD 的手段,成为临床医患双方的迫切需要。

中医学者将 RA-ILD 归为“肺痹”、“肺痿”等病范畴,近年来中医学者对本病的研究日益增多,其治疗的疗效与优势逐渐为临床认可。前期课题组的调查显示病位在肺,涉及脾、肾,以气虚和阴虚为主,病机虚实夹杂,以虚为主,表现为气虚及阴虚;标实以痰瘀证、痰热证、痰湿证多见。肺肾气阴两虚证是 RA-ILD 最主要证型,占 48.8%,其炎症活动程度最高<sup>[5-6]</sup>。补肺汤源于《永类钤方》具有补气益肺,止咳平喘之效,研究显示能增强机体免疫力,抑制炎症因子,维持氧化/抗氧化平衡,从而抑制肺组织纤维化的作用<sup>[7]</sup>。前期课题组对以补肺汤化裁的防纤

汤治疗 RA-ILD 进行了初步的临床探讨,发现本方能减轻该类患者的肺间质病变程度,缓解临床症状<sup>[8]</sup>。该方经临床进一步实践,演变成益气养阴通痹方,紧扣 RA-ILD 的病机特点。本研究笔者观察了在免疫抑制剂和激素治疗的基础上,加用益气养阴通痹方对 RA-ILD 患者肺纤维化程度、肺功能的影响,并探讨了其对基质金属蛋白酶-9 (MMP-9), MMP-1, 转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 和 II 型肺泡表细胞表面抗原 (KL-6), 为临床使用提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 12 月—2016 年 2 月河南省中医院风湿病科、河南中医药大学第一附属医院风湿病科收治的 120 例患者作为研究对象。采用区组随机,按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组男性 20 例,女性 40 例,年龄 48~70 岁,平均 (56.8 ± 9.4) 岁; RA 病程 6.5~18 年,平均 (9.1 ± 2.2) 年。观察组男性 18 例,女性 42 例,年龄 47~68 岁,平均 (57.1 ± 8.9) 岁; 病程 7~21 年,平均 (9.3 ± 2.5) 年。两组患者年龄、性别、病程等基线资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 类风湿关节炎 (RA) 参照中华医学会风湿病学分会 2010 年《类风湿关节炎诊断及治疗指南》<sup>[9]</sup> 制定的临床诊断标准。肺间质病变 (ILD) 参照 2000 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会 (ATS/ERS) 提出的肺间质纤维化 (IPF) 的临床诊断标准<sup>[10]</sup>,可有干咳、活动后气短、进行性呼吸困难等表现;肺底可闻及 Velcro 啰音;高分辨率 CT (HRCT)

提示肺间质病;限制性肺通气功能障碍,弥散功能降低低氧血症、过度通气导致低碳酸血症。

**1.3 纳入标准** ①有 RA 病史 5 年以上;②符合肺间质纤维化的临床诊断标准;③年龄 45 ~ 70 岁,男女不限;④本研究经本院医学伦理委员会批准,取得患者知情同意,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并肺结核、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿、支气管扩张、肺部肿瘤、矽肺、尘肺等肺部疾病者;②长期大量吸烟者;③妊娠、哺乳期和有怀孕计划者;④合并有消化、血液、神经、精神等系统患有严重疾病和肝、肾功能严重损害者;⑤合并其他结缔组织病患者。

**1.5 剔除、脱落和中止标准** ①研究期间误诊、误纳,无任何检测记录者,依从性差,与患者无法联系等,作剔除、脱落处理;②因发生严重不良事件或个人意愿主动退出者,作中止处理;③观察过程中因病情变化而变更治疗方案者;④试验过程中出现严重并发症作中止处理者。

**1.6 治疗方法** 对照组参照文献[9]口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20120063),0.2 g/次,2 次/d;和口服环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H22022673),100 mg/次,1 次/隔日;和泼尼松龙片(华润紫竹药业有限公司,国药准字 H11020374),30 mg/次,1 次/d,晨服,起效后按规律减量。

观察组在对照组治疗的基础上,采用益气养阴通痹方内服,药物组成:人参 10 g,黄芪 30 g,熟地黄 30 g,五味子 6 g,紫菀 10 g,桑白皮 12 g,当归 10 g,墨旱莲 20 g,沙参 20 g,丹参 20 g,姜黄 12 g,化橘红 15 g,甘草 6 g;1 剂/d,常规水煎煮 2 次,混合后取药液 400 mL,分早晚 2 次温服。两组疗程均为 6 个月。

**1.7 观察指标** ①胸部 HRCT 检查,采用美国 GE 公司 light speed 64 排 128 层高档螺旋 CT,层距 10 ~ 15 mm,层厚 1.0 mm,间距 0 mm,电压 120 ~ 140 kV,电流 100 ~ 150 mAs,高空间分辨率骨算法重建。阅片评分方法参照文献[11]进行。选取 5 个层面的对小叶间隔增厚、磨玻璃影、细线状影、细网状影、蜂窝状影、片状浸润影、胸膜增厚、胸膜下线、牵拉性细支气管扩张等进行判断,均由 2 名中级以上放射科医生在盲态下进行判断,若不一致,则由高一级的 3 名放射科医生进行判断。0 为观察层面中无异常变化;1 为累及范围 25% 以下;2 为累及范围在 25% ~ 50%;3 为累及范围在 51% ~ 75%;4 为累及

范围 > 75%,治疗前后各检查 1 次。②肺功能检测,采用捷斯特 8 800 D 大型肺功能仪,于早上 8:30 ~ 11:30 进行检测。记录肺总量(TLC),用力肺活量(FVC),第 1 秒用力肺活量(FEV<sub>1</sub>),每分钟肺泡最大通气量(MVV)和一氧化碳弥散量(DLCP)等指标,治疗前后各评价 1 次。③检测 MMP-9, MMP-1, TGF-β<sub>1</sub> 和 II 型肺泡表细胞表面抗原(KL-6),于治疗前后空腹抽取静脉血 6 mL,以 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,取上清液保存于 -80 °C 冰箱待测;均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(日本富士瑞必欧株式会社公司,批号 20151003)和(军事医学科学院,批号 1509015 B);采用 Multiskan Ascent 全自动酶标仪检测,治疗前后各检测 1 次。④中医临床症状、体征评分,对干咳、气短、进行性呼吸困难和 Velcro 啰音等按无、轻、中、重分别记录 0, 2, 4, 6 分,于治疗前后各评价 1 次。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床试验完成情况比较** 对照组剔除 0 例,脱落 3 例,中止 2 例,完成 55 例;观察组剔除 0 例,脱落 0 例,中止 2 例,完成 58 例。

**2.2 两组患者治疗前后 HRCT 评分和临床症状、体征评分比较** 治疗前两组患者 HRCT 评分和临床症状、体征评分比较差异均无统计学意义;与治疗前比较,治疗后两组患者 HRCT 评分和临床症状、体征评分均明显下降,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗后观察组 HRCT 评分和临床症状、体征评分均低于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果见表 1;观察组治疗前后 HRCT 检查对比,效果见图 1。

表 1 两组患者治疗前后 HRCT 评分和临床症状、体征评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of scores of HRCT, symptoms and signs in two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	例数	时间	HRCT	症状、体征
治疗	55	治疗前	14.24 ± 2.17	15.78 ± 3.15
		治疗后	10.93 ± 1.86 <sup>1)</sup>	7.73 ± 1.90 <sup>1)</sup>
观察	58	治疗前	14.53 ± 2.28	15.61 ± 2.89
		治疗后	8.75 ± 1.81 <sup>1,2)</sup>	5.18 ± 1.35 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 3 同)。

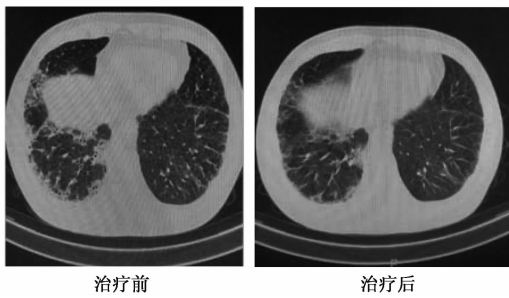


图 1 观察组治疗前后 HRCT 检查对比

Fig. 1 Comparison of HRCT in observation group before and after treatment

表 2 两组患者治疗前后肺功能情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of lung function in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TLC/L	FVC/L	FEV <sub>1</sub> %/%	MVV/L·min <sup>-1</sup>	DLCP/mL·(min·mmHg) <sup>-1</sup>
治疗	55	治疗前	5.29 ± 0.48	2.81 ± 0.26	78.66 ± 8.04	75.82 ± 8.51	19.07 ± 2.06
		治疗后	5.57 ± 0.59 <sup>1)</sup>	3.05 ± 0.30 <sup>1)</sup>	89.42 ± 10.25 <sup>2)</sup>	85.73 ± 9.62 <sup>2)</sup>	21.85 ± 2.13 <sup>1)</sup>
观察	58	治疗前	5.18 ± 0.53	2.77 ± 0.29	77.92 ± 8.25	76.24 ± 8.18	18.86 ± 1.94
		治疗后	6.25 ± 0.63 <sup>2,3)</sup>	3.27 ± 0.32 <sup>2,3)</sup>	98.83 ± 11.07 <sup>2,4)</sup>	93.62 ± 10.36 <sup>2,4)</sup>	25.73 ± 2.69 <sup>2,4)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.4 两组患者治疗前后血清 KL-6, MMP-9, MMP-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较** 治疗前两组患者血清 KL-6, MMP-9, MMP-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平的组间比较,差异均无统计学意义;与治疗前比较,治疗后两组患者血清 MMP-9, TGF-β<sub>1</sub> 和 KL-6 水平均明显下降, MMP-1

**2.3 两组患者治疗前后肺功能情况比较** 治疗前两组患者肺功能指标 TLC, FVC, FEV<sub>1</sub>%, MVV 和 DLCP 的组间比较,差异均无统计学意义;与治疗前比较,治疗后两组患者肺功能指标 TLC, FVC, FEV<sub>1</sub>%, MVV 和 DLCP 水平均较治疗前明显上升,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );观察组与对照组比较,观察组治疗后肺功能指标 TLC, FVC, FEV<sub>1</sub>%, MVV 和 DLCP 水平均高于对照组,组间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),结果见表 2。

水平显著升高,差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ );观察组与对照组比较,观察组治疗后血清 MMP-9, KL-6 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平均低于对照组, MMP-1 水平高于对照组,组间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 KL-6, MMP-9, MMP-1 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of levels of KL-6, MMP-9, MMP-1 and TGF-β<sub>1</sub> in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TGF-β <sub>1</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	MMP-1/μg·L <sup>-1</sup>	MMP-9/μg·L <sup>-1</sup>	KL-6/U·mL <sup>-1</sup>
对照	55	治疗前	424.73 ± 61.28	112.16 ± 20.5	76.13 ± 11.43	1 202.1 ± 317.5
		治疗后	276.44 ± 57.43 <sup>1)</sup>	141.53 ± 25.61 <sup>1)</sup>	64.32 ± 9.45 <sup>1)</sup>	901.3 ± 245.6 <sup>1)</sup>
观察	58	治疗前	441.63 ± 63.86	114.84 ± 23.07	78.26 ± 12.65	1 193.8 ± 331.7
		治疗后	219.05 ± 54.65 <sup>1,2)</sup>	169.26 ± 28.74 <sup>1,2)</sup>	52.75 ± 8.76 <sup>1,2)</sup>	692.2 ± 227.4 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

RA-ILD 是 RA 患者关节外的重要表现,约半数出现在 RA 早期,约半数患者不伴有肺部表现,因此需要引起临床的高度重视。其危险因素包括吸烟、男性患者、发病年龄大、病程长、抗 CCP 抗体阳性、病情活动度高(炎症指标如 ESR, CRP, 肿瘤坏死因子、白介素、前列腺素高活动等)、病情严重均等<sup>[1,12]</sup>,但发病机制尚不明确。糖皮质激素对于防止肺间质病变有一定的疗效,但长期使用可能出现肺部感染,而导致患者死亡;而联合免疫抑制治疗反而增加感染的风险<sup>[1]</sup>。因此安全、有效的防治 RA-ILD 的措施成为临床迫切需要。

近年来中医学者对 RA-ILD 也进行了大量的研究,认为 RA-ILD 属“难治之证”。前期课题组对 RA-ILD 证候因素、证型的研究显示,RA-ILD 早期以肺受累为主,逐渐出现脾和肾、心受累,证候特点主要为本虚标实,虚实夹杂,本虚主要指气虚,其次是阴虚,阳虚,血虚等;标实以痰、热、瘀血、湿(浊)等为实证最常见;最常见的证型组合形式为肺肾气阴两虚证,其次是肺脾气虚和脾肾阳虚证。临床多呈虚实夹杂,其中肺肾气阴两虚兼痰瘀证临床最多见,初步的研究显示采用中医药治疗本病能避免或延缓肺纤维化,并能提高患者生存质量<sup>[5-6,13]</sup>。

益气养阴通痹方以补肺汤为主体加味,方中以

人参具有大补元气,补脾益肺,生津止渴,熟地黄补肺阴滋肾阴,金水相生,二者合用为君药;黄芪益气固表扶阳,为臣药;五味子敛肺滋肾,紫菀温肺下气,止咳化痰;桑白皮泻肺,降气消痰,均佐药。补肺汤抑制早期肺泡炎的发生,抑制肺组织 TGF- $\beta_1$  的表达,降低肺组织成纤维细胞  $\alpha$ -SMA 表达,降低肺组织 MMP-9 与 TIMP-1 蛋白表达,纠正 MMP-9/TIMP-1 失衡加速细胞外基质的降解,从而抑制肺纤维化的形成<sup>[14-16]</sup>。加入墨旱莲助熟地黄补益肝肾,沙参养阴清肺、祛痰止咳,化橘红燥湿化痰,丹参、姜黄、当归活血祛瘀,通络止痛;甘草调和诸药。全方共奏益肾补肺,益气滋阴,化痰散瘀之功,正投 RA-ILD 的肺肾气阴两虚兼痰瘀的主要病机特点。墨旱莲三萜类,香豆草醚类,黄酮类等成分,具有免疫调节、抗纤维化、抗炎、抗自由基作用与抗氧化作用<sup>[17]</sup>。紫菀主要成分是萜类(紫菀酮),其是紫菀祛痰止咳的主要活性成分<sup>[18]</sup>。沙参挥发油、糖苷、香豆素类等,具有免疫调节作用、对肺纤维化有预防作用、还有抗衰老及抗肿瘤等作用<sup>[19]</sup>。丹参含丹参酮,具有抗氧化、抗菌、抗炎、抑制血栓形成等作用;丹参素能抑制 TGF- $\beta_1$ , Smad3 mRNA 和促进 Smad7 mRNA,可减轻博来霉素诱导的大鼠肺纤维化<sup>[20]</sup>。姜黄素能调节肺纤维化大鼠体内自由基水平,减轻自由基对肺组织结构的氧化损伤,从而发挥防治肺纤维化的作用<sup>[21]</sup>。当归能通过降低纤维化肺组织中 CTGF mRNA 水平,间接抑制成纤维细胞增殖、分化作用,减轻纤维化程度<sup>[22]</sup>。可见益气养阴通痹方富含含有减轻肺纤维化的物质基础,因而在临床上会发挥抗 RA-ILD 的作用。

HRCT 可发现肺部、胸膜的细微病变,是早期发现 RA-ILD 的客观影像学依据,也是临床评价其纤维化程度主要指标。肺间质病变主要影响是患者肺功能的改变,因此临床肺功能的变化也作为其疗效评价的主要方法之一。TGF- $\beta_1$  被公认为纤维化形成与发展的诱导和启动因子,可促成纤维细胞的增殖、分化和分泌,继而促进胶原蛋白等细胞外基质成分在肺间质和肺泡间过度积<sup>[16]</sup>。MMP-1 作为间质胶原酶,能作用于肺泡上皮细胞,裂解堆积的 I 型和 III 型纤维胶原分子,有抗纤维化的作用<sup>[23]</sup>。MMP-9 能降解弹性蛋白、纤维连接蛋白及胶原蛋白,基在肺纤维化模型大鼠中呈高表达<sup>[15]</sup>。KL-6 为一种黏蛋白样糖蛋白,在 II 型肺泡上皮细胞和支气管上皮细胞强烈表达,加重细胞的损伤或再生,对肺成纤维细胞纤维化有促成作用,其水平与疾病的严重性相关,

并随着疾病的进展或改善而改变<sup>[22]</sup>。本研究笔者从上述影像、肺功能和血清三个层次探讨了益气养阴通痹方对 RA-ILD 患者的疗效。

本研究结果显示,治疗后观察组 HRCT 评分和症状、体征评分均低于对照组,肺功能指标 TLC, FVC, FEV<sub>1</sub>%, MVV 和 DLCP 均高于对照组,血清 MMP-9, TGF- $\beta_1$  和 KL-6 水平均低于对照组, MMP-1 水平高于对照组,提示了在西医常规治疗的基础上,益气养阴通痹方能明显调节 RA-ILD 患者的 MMP-9, TGF- $\beta_1$ , KL-6 和 MMP-1 等纤维化调节因子水平,从而减小肺间质病变的面积和程度,改善患者的肺功能,减轻临床症状。

#### [参考文献]

- [1] 赵颖,李菁,吴庆军,等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3): 198-203.
- [2] Olson A L, Swigris J J, Sprunger D B, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(3): 372-8.
- [3] Froidevaux-Janin S, Dudler J, Nicod L P, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. Rev Med Suisse, 2011, 7(318): 2272-2277.
- [4] 周浩彤,王友莲. 类风湿关节炎并发肺间质病变的研究进展[J]. 江西医药, 2015, 50(11): 1302-1305.
- [5] 李松伟,李素云,郭洪涛,等. 类风湿关节炎相关肺间质病变中医证候特征回顾性分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1077-1080.
- [6] 李松伟,王济华,杨科朋,等. 类风湿关节炎肺间质病变患者的中医证候特征[J]. 中医杂志, 2015, 56(19): 1655-1658.
- [7] 鲁建锋,沈跃飞,杨珺超. 补肺汤治疗肺纤维化的分析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2495-2497.
- [8] 李松伟,杨中杰,邵明义,等. 防纤汤治疗类风湿性关节炎相关肺间质病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 227-230.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 4(14): 265-270.
- [10] Veeraraghavan S, Nicholson A G, Wells AU. Lung fibrosis: new classifications and therapy [J]. Curr Opin in Rheumatol, 2001, 13(6): 500-504.
- [11] Kiminori Fujimoto, Hiroyuki Taniguchi, Takeshi Johkoh, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality [J]. Eur Radiol, 2012, 22(1): 83-92.
- [12] 陈慕芝,付强,扶琼,等. 117 例类风湿关节炎患者肺间质病变临床特点及危险因素研究[J]. 上海交通大

学学报:医学版,2016,36(3):359-363.

[13] 左艇,李桓,李松伟,等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的中医证素分布及组合规律研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):2942-2944.

[14] 夏永良,王媛,杨珺超,等. 补肺汤对肺纤维化大鼠肺组织成纤维细胞  $\alpha$ -SMA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(8):1916-1918.

[15] 张弘,夏永良,杨珺超,等. 补肺汤对肺纤维化大鼠肺组织 MMP-9, TIMP-1 蛋白表达影响[J]. 中华中医药学刊,2011,29(12):2673-2679.

[16] 杨珺超,宋康,鲁建锋,等. 补肺汤对肺纤维化大鼠肺组织 TGF- $\beta_1$  表达影响的研究[J]. 中国中医药科技,2010,17(4):291-292.

[17] 方悦,李熙晨,张朝凤. 墨旱莲化学成分与药理活性的研究进展[J]. 海峡药学,2015,27(6):1-3.

[18] 彭文静,辛蕊华,任丽华,等. 紫菀化学成分及药理作用研究进展[J]. 动物医学进展,2015,36(3):102-107.

[19] 刘伟,李中燕,田艳等. 北沙参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2013,40(3):291-294.

[20] 秦静,赵铭山,李君. 丹参素干预对肺纤维化大鼠 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(5):937-940.

[21] 周刚,牛建昭,王继峰,等. 姜黄素抗肺纤维化大鼠自由基损伤作用的实验研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(8):669-672.

[22] 郭广松,汪虹. 当归对大鼠肺纤维化间质成纤维细胞的干预作用[J]. 武汉大学学报:医学版,2007,28(5):560-563.

[23] 殷培,石柱秀. 结缔组织病相关肺间质病变的血清生物标志物研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2014,11(3):151-155.

[责任编辑 何希荣]

## 《中国实验方剂学杂志》2016 年度优秀论文获奖名单

题目	作者	单位	刊期
苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察	徐和,戴领,沈成英,白金霞,申宝德,袁海龙	成都中医药大学药学院	201401
炎琥宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的 Meta 分析	罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,古子娟	广州中医药大学	201401
肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用	赵荣华,谢鸣,李聪,张敬升,刘进娜,王帮众	北京中医药大学基础医学院	201402
中药联合抗风湿药治疗类风湿性关节炎活动期的临床观察	马进,陈岷,李获,陈璐,卢喆	四川省人民医院	201405
多枝雾水葛化学成分	刘旭阳,谢郁峰,张慧,刘天竹,文畅,郭丽冰	广东药学院中药学院	201406
复方血栓通胶囊抗血栓作用的实验研究	聂勇胜,文思,刘静,黄萍,吴清和,操红缨	广州中医药大学	201408
女贞子化学成分与药理作用研究进展	刘亭亭,王萌	天津中医药大学	201414
柴蝎丹参汤对气滞血瘀型不稳定型心绞痛患者炎症细胞因子的影响	黄柳向,程丑夫,王敏	湖南中医药大学第一附属医院	201501
桃红四物汤对早期闭合性骨折祛瘀生新作用的初步探讨	季兆洁,韩岚,彭代银,陈卫东,李珊珊,周贞贞,朱光宇	安徽中医药大学药学院,等	201503
黄芪药材中黄芪甲苷 UPLC-ELSD 含量测定方法的优化	刘和平,彭招华,张润容,黄静,黄文漳,曹晖	丽珠医药集团国家中药现代化工程技术研究中心	201505

注:2016 年获奖论文产生自 2014—2015 年发表的较高被引论文(年总被引频次前 100 名),经责任编辑推荐,平衡不同栏目,同行编委评选,编委会年会通过并公布。按刊出时间排序。