

补阳还五汤治疗气虚血瘀证型结缔组织病相关性肺纤维化的临床疗效

蒋桓宇, 杨晗, 代倩, 吴新辉, 汤吴以诺, 王飞*, 杜全宇*
(成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 目的:明确补阳还五汤对结缔组织病相关性肺纤维化(CTD-ILD)气虚血瘀证的疗效和安全性,并对补阳还五汤可能的抗纤维化作用机制进行探索。方法:采用随机对照单盲的研究方法,将66名患者分为观察组和对照组,观察组接受补阳还五汤联合一般常规治疗,对照组接受一般常规治疗,治疗周期为4周。主要疗效指标为干预结束后用力肺活量(FVC)较基线的改变值,次要疗效指标包括用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、King间质性肺疾病简量表(K-BILD)问卷、6分钟步行距离(6MWD)、羟脯氨酸(HYP)、基质金属蛋白酶(MMP)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、转化生长因子- β (TGF- β)较基线的改变值。符合方案的患者纳入主要分析,对缺失数据进行多重插补后进行敏感性分析,安全性采用安全性分析集。结果:66例受试者(纳入敏感性分析)中34例进入观察组,32例进入对照组,最终接受全程试验干预的患者有60例(纳入主要分析)。干预结束后观察组FVC较基线增加,对照组较基线降低,组间差异有统计学意义($P<0.01$),敏感性分析和主要分析的结果一致;观察组FVC%pred、FEV₁%pred、6MWD、K-BILD总分较基线的改变值均优于对照组($P<0.01$),敏感性分析和主要分析的结果一致。观察组TIMP-1较治疗前显著下降($P<0.05$),但两组TIMP-1较基线改变值无统计学意义,观察组HYP、MMP-9、TGF- β 较基线下降多于对照组($P<0.05$)。两组用药期间常见不良反应为咳嗽、腹泻、恶心、皮疹、上消化道感染,两组不良反应事件的发生率差异无统计学意义。结论:补阳还五汤可以改善CTD-ILD患者肺功能、运动功能和生活质量,且具有较好的安全性;其机制可能和降低TGF- β 、MMP-9、TIMP-1水平,维持MMP-9/TIMP-1平衡有关。

[关键词] 补阳还五汤; 结缔组织病相关性肺纤维化(CTD-ILD); 气虚血瘀证; 疗效性; 安全性

[中图分类号] R242; R2-031; R287; R593.2; R256.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0104-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222196

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220830.1109.011.html>

[网络出版日期] 2022-08-30 14:50

Clinical Trial of Buyang Huanwutang in Treatment of Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Fibrosis with Syndrome of Qi Deficiency and Blood Stasis

JIANG Huanyu, YANG Han, DAI Qian, WU Xinhui, TANGWU Yinuo,
WANG Fei*, DU Quanyu*

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect and safety of Buyang Huanwutang in treatment of connective tissue disease-associated pulmonary fibrosis in the patients with syndrome of Qi deficiency and blood stasis and explore the possible anti-fibrosis mechanism of Buyang Huanwutang. **Method:** Sixty-six patients with

[收稿日期] 2022-05-26

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174347);国家自然科学基金青年基金项目(82104829);四川省中医药管理局科学技术研究专项(2020JC0049)

[第一作者] 蒋桓宇, 硕士, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床研究, E-mail: 563742134@qq.com

[通信作者] * 王飞, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与基础研究, E-mail: wangfei@cducm.edu.cn;

* 杜全宇, 博士后, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与基础研究, E-mail: quanyu@cducm.edu.cn

connective tissue disease-associated pulmonary fibrosis with syndrome of Qi deficiency and blood stasis were randomized to receive either Buyang Huanwutang combined with routine therapy or routine therapy for 4 weeks. The primary outcome indicator was change in forced vital capacity (FVC) from the baseline, and the secondary outcome indicators included the changes in percentage of predicted forced vital capacity (FVC% pred), percentage of forced expiratory volume in first second to predicted value (FEV₁%pred), King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) total score, 6 minute walking distance (6MWD), hydroxyproline (HYP), matrix metalloproteinase (MMP), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and transforming growth factor- β (TGF- β) from baseline. Patients in line with the inclusion criteria were included in the primary analysis, and sensitivity analysis was performed after multiple imputation of missing data. Safety set was adopted for safety analysis. **Result:** The 66 patients (included in the sensitivity analysis) meeting the inclusion criteria included 34 in the observation group and 32 in the control group, and 60 patients finally received the whole trial intervention (included for primary analysis). Compared with the baseline, the FVC increased in the observation group and decreased in the control group after intervention ($P<0.01$), which was consistent between the sensitivity analysis and the primary analysis. The changes in FVC% pred, FEV₁%pred, 6MWD, and K-BILD total score from baseline in the observation group were superior to those in the control group ($P<0.01$), with consistent results between the sensitivity analysis and the primary analysis. TIMP-1 in the observation group decreased compared with baseline ($P<0.05$), while TIMP-1 in the two groups showed no significant changes from the baseline. The observation group outperformed the control group in the changes in HYP, MMP-9, and TGF- β from baseline ($P<0.05$). The common adverse events were cough, diarrhea, nausea, rash, and upper gastrointestinal tract infection, the incidence of which showed no statistical difference between the two groups. **Conclusion:** Buyang Huanwutang can improve lung function, motor function, and quality of life in patients with connective tissue disease-associated pulmonary fibrosis and has good safety. The mechanism may be related to the reduction of TGF- β , MMP-9, and TIMP-1 levels and maintaining of MMP-9/TIMP-1 balance.

[Keywords] Buyang Huanwutang; connective tissue disease associated pulmonary fibrosis (CTD-ILD); syndrome of Qi deficiency and blood stasis; therapeutic effect; safety

肺纤维化是多种肺部疾病及肺损伤导致的间质性肺病(ILD)的终末结局,以肺间质细胞增殖、肺实质重构和细胞外基质(ECM)沉积为病理特征^[1]。引起肺纤维化的ILD多种多样,其中以结缔组织病相关性间质性肺病(CTD-ILD)和特发性肺纤维化(IPF)最常见。目前尚无指南确定CTD-ILD的治疗方法,传统的治疗方法是大量激素冲击疗法联合环孢素或环磷酰胺。有研究显示,CTD-ILD急性加重的患者死亡率高,即使使用大剂量免疫抑制剂进行冲击疗法,仍然通常需要使用呼吸机辅助通气^[2-3]。对慢性CTD-ILD的主要治疗仍是针对原发病的免疫调节治疗,且这些药物对CTD-ILD的治疗效果缺乏证据,关于CTD-ILD的初始治疗尚未形成共识。一般来说,对于症状急性加重的患者,应使用类固醇或免疫抑制剂。如果患者对药物治疗无反应且肺间质恶化,可以考虑肺移植^[4-8]。

在中医学的理论体系中,肺纤维化属于咳嗽、喘证、痰饮、肺胀等范畴,现代医家根据其病因病机

特点,多从肺痹、肺痿论。根据历代医家对肺痿、肺痹的认识,结合肺纤维化临床特征,有研究者将其主要病机概括为“肺气亏虚、外邪侵袭、气虚血瘀、肺络痹阻”^[9];通过正确的辨证论治和合理的中医药运用,能有效改善肺纤维化患者的临床症状,提高生活质量。

补阳还五汤出自清代医家王清任的《医林改错》,方中重用补气之药黄芪为君药,配合活血、理气之品,旨在益气以活血,契合肺纤维化气虚血瘀之根本。本课题组前期的基础研究表明补阳还五汤可以减少博来霉素造模的肺纤维化大鼠肺内ECM沉积和免疫炎症,减轻纤维化病理改变,从而发挥抗纤维化机制^[10-12]。前期的临床研究表明补阳还五汤可以改善IPF患者肺功能、症状积分^[13-15]。但是目前尚无补阳还五汤在ILD另一高发病率亚型CTD-ILD中有效性的相关证据。因此,本研究通过观察补阳还五汤治疗结缔组织病相关性肺纤维化气虚血瘀证的疗效性与安全性,并对补阳还五汤

可能对肺纤维化的治疗过程中发挥的抗纤维化的作用机制进行探索。

1 材料与方

1.1 一般资料 入组的受试者为2022年1月至2022年3月期间招募于成都中医药大学附属医院风湿免疫科门诊和住院部的66例CTD-ILD患者,遵从随机对照原则使用随机数法将患者分为观察组

和对照组两组。观察组34例,男性11例(32.35%),年龄(57.38±9.89)岁,病程中位数2.25年,体质指数(BMI)(22.18±3.33)kg·m⁻²,吸烟7例(20.59%);对照组32例,男性7例(21.88%),年龄(59.00±7.65)岁,病程中位数2.50年,BMI(22.86±2.56)kg·m⁻²,吸烟5例(15.63%)。基础疾病和基础用药见表1。两组一般资料差异无统计学意义。

表1 两组患者基础用药及基础疾病比较

Table 1 Comparisons of baseline drugs and diseases between groups

例(%)

组别	基础用药				基础疾病				
	甲氨蝶呤	柳氮磺吡啶	羟氯喹	糖皮质激素	干燥综合征	类风湿关节炎	系统性硬化症	多发性肌炎	混合型结缔组织病
观察组	17(50.00)	6(17.67)	14(41.18)	23(67.65)	10(29.41)	12(35.30)	5(14.71)	4(11.76)	3(8.82)
对照组	17(53.13)	8(25.00)	14(43.75)	19(59.38)	8(25.00)	9(28.13)	7(21.88)	4(12.50)	4(12.50)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《2018中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识》^[16]的诊断标准进行制订。(1)病史。①既往诊断明确的CTD患者,根据CTD诊断标准已确诊为CTD的患者同时发生ILD,并排除因治疗CTD的药物或感染而发生ILD可能后,可以诊断CTD-ILD;②既往未诊断为CTD的患者,在过去几周至几个月内迅速出现呼吸困难甚至呼吸衰竭,胸部计算机断层扫描(CT)提示磨玻璃样阴影逐渐加重,结合某些提示CTD的症状[如雷诺现象、指端硬化、手指溃疡或疤痕、毛细血管扩张、Gottron征、光过敏、晨僵(超过60 min)、肌肉酸痛、肌肉无力、口干、眼干]可考虑诊断。(2)影像学表现。胸部CT表现为普通型间质性肺炎(UIP),或非特异性间质性肺炎(NSIP),或机化性肺炎(OP)。(3)外科肺活检。大部分CTD-ILD患者的肺活检提示NSIP;表现为UIP型的患者,若同时具有较多的生发中心、较少的淋巴样增生、浆细胞,纤维母细胞灶和蜂窝状细胞等特征,应考虑CTD-ILD的可能。(4)自身免疫抗体阳性。患者满足“病史”中的任意1条、影像学表现或外科肺活检中的任意1条,以及至少1项自身免疫抗体阳性则诊断为CTD-ILD。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[17]设定结缔组织病相关性肺纤维化气虚血瘀证中医诊断标准。主证为咳嗽无力;咯痰清稀、色白或干咳无痰;胸闷、气喘、呼吸困难,活动后加重,可呈渐进性。次证为面色淡白;身倦神疲;气短乏力;恶风自汗;声低气怯;舌象为舌淡暗或有瘀斑,苔薄白或白腻;脉象为细/沉缓或细/沉

涩。诊断标准为满足主证标准中的3项内容及次证标准中的1项内容或满足主证标准中的2项内容及次证标准中的2项内容并具有舌苔、脉象中的任1种即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合西医CTD-ILD诊断标准及中医辨证(气虚血瘀证)标准;②年龄18~85岁,过去5年内确诊的CTD(发病日期定义为病史中首次记录的根据原发病诊断标准确诊CTD的日期);③筛选时CT扫描确定为间质性肺纤维化,证据为整个肺内10%≤肺实质纤维化<50%(网格影)和<25%蜂窝影;④基线用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)≥45%,用力肺活量(FVC)检查必须在没有肺部感染、感冒或其他已知会影响检查结果的事件(如肋骨断裂、胸痛等)情况下获得检查结果;⑤可接受CTD的基础治疗为(等效于)≤10 mg·d⁻¹的泼尼松和(或)≤15 mg/周的甲氨蝶呤和(或)0.4 g·d⁻¹的羟氯喹和(或)0.5 g·d⁻¹的柳氮磺吡啶;⑥如果既往接受过尼达尼布和(或)吡非尼酮和(或)乙酰半胱氨酸治疗,必须在基线期中止此类治疗≥4周;⑦患者了解并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①随机化开始前4周内接受治疗肺纤维化的其他药物如尼达尼布、吡非尼酮、干扰素γ-1b、其他中药等;②随机化前8周内服用硫唑嘌呤,或在随机化前6个月内服用环磷酰胺或环孢素;③具有显著阻塞性肺疾病的证据[第1秒用力呼气容积(FEV₁)/FVC<0.70或CT显示肺气肿程度大于纤维化程度];④未制订免疫抑制治疗方案的患者;⑤基线期之前4周以内和(或)筛选期间出现下呼吸道感染并需要抗生素或吸入性糖皮质激素治疗;⑥有CTD-ILD以外的ILD;⑦存在其他类型呼吸

系统疾病的病史,包括呼吸道、肺实质、胸膜腔、纵隔、横膈膜或胸壁疾病或紊乱;⑧目前患有任何恶性肿瘤、任何可能导致死亡或需要在未来1年内进行重大的内科或手术干预的恶性肿瘤病史;⑨近期进行过可能继发出血事件的手术;⑩已知具有出血风险的患者或筛选前12个月内有中枢神经系统出血性事件或血栓事件史;⑪肝肾功能异常;⑫高敏体质或对处方中药物有过敏史者;⑬研究者判定受试者将无法完全参与并完成研究,其原因包括无法遵守研究程序和治疗、成瘾或任何其他相关的医疗或精神疾病。

1.5 中止标准 受试者有权在任何时间、出于任何理由主动退出本研究。在考虑受试者安全和权益的前提下,研究者同样有权要求受试者退出研究。出现以下情况可中止试验:①受试者自行退出,无论任何原因,受试者不愿意或不能继续进行临床试验,向研究者提出退出试验要求而中止试验者;受试者虽未明确提出中止试验,但不再接受用药及检查。②研究者决定退出,出现过敏反应或严重不良反应,研究者判断应中止试验;试验过程中,受试者发生其他并发症和特殊生理变化。③受试者依从性差。④受试者怀孕。

1.6 剔除标准 已入组病例但符合以下之一者,应予剔除:①随机后未曾用药者(患者将药物全部退还给研究者,或研究者电话联系失访病例确认未曾用药者)。②随机后无任何随访记录者。③试验过程中,受试者出现基础疾病的恶化需要使用纳入标准中以外的免疫抑制剂治疗或超过纳入标准中的免疫抑制剂剂量,不宜继续接受试验者。

1.7 脱落标准 已入组病例但符合以下之一者,应记为脱落:①患者因各种原因出现失访。②患者主动撤回知情同意书。剔除的病例应说明原因,不参与结果的统计,病例资料应保存在病例报告表(CRF)中,保留完整性以备查。

1.8 方法

采用随机、对照、单盲的研究方法,本研究已经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审查,同意开展本临床研究,伦理批件号2022KL-008。

1.8.1 样本量的计算 根据本研究主要疗效指标FVC较基线改变值(mL)计样本量。样本量使用PASS 15.0进行计算,试验参数设定为①根据文献[18],安慰剂组治疗后第4周FVC自基线的改变为-20 mL,由于文中仅给出第52周的标准差为13.5,在此设定标准差为30;预估补阳还五汤治疗后

FVC基线的改变为5 mL。②设 $\alpha=0.05$ (双侧), $Power=90\%$ 。观察组与对照组按1:1设计,则各组需要26例,考虑临床试验过程中脱落因素(约20%),最终确定本试验入组CTD-ILD患者66例,其中需要观察组33例,对照组33例。

1.8.2 随机方法和盲法 使用SAS 9.4软件对受试者进行完全随机化,给定种子数,随机生成1个0~100的自然数,如果 $n \leq 50$,则输出为观察组,反之进入对照组。最后导出只包含随机编号和分组情况的随机化表。

1.8.3 治疗方案 对照组治疗方案为使用一般常规综合疗法,包括注射用二羟丙茶碱(石药银湖制药有限公司,国药准字H20059023)0.25 g,每日1次和(或)盐酸氨溴索口服液(北京韩美药品有限公司,国药准字H20073956)10 mL,每日3次和(或)吸氧治疗[血氧饱和度(SpO_2) $<90\%$ 时,经鼻导管吸氧,氧流量1~2 L \cdot min $^{-1}$]。观察组治疗方案为使用一般常规综合疗法的基础上联用补阳还五汤颗粒剂,疗程为4周。补阳还五汤颗粒剂主要成分为生黄芪30 g,当归尾10 g,赤芍10 g,川芎10 g,桃仁10 g,红花10 g,地龙5 g。由四川新绿色药业科技发展有限公司统一加工,制成盒装颗粒剂,每付药由3小格组成,每盒6格。用法为150 mL开水冲服,每次1格,每日3次。药物保存条件文室温,遮光,密封保存;有效期为24个月。

1.8.4 合并药物 在试验过程中允许受试者服用纳入标准中指定类别和剂量的药物。包括(等效于) ≤ 10 mg \cdot d $^{-1}$ 的泼尼松和(或) ≤ 15 mg/周的甲氨蝶呤和(或)0.4 g \cdot d $^{-1}$ 的羟氯喹和(或)0.5 g \cdot d $^{-1}$ 的柳氮磺吡啶。

1.8.5 观察指标 主要疗效指标。以患者干预后的FVC较基线的改变值为主要疗效指标。基线期、治疗4周后分别进行2次肺功能测定,使用5530型肺功能仪(Hans Rudolph公司)进行测定。

次要疗效指标。以治疗4周后患者的FVC%pred、FEV $_1$ %pred、6分钟步行距离(6MWD)、King间质性肺疾病简短量表(K-BILD)问卷^[19][包含呼吸困难与活动(4个条目)、心理(7个条目)、胸部症状(3个条目)3个维度及和第15个条目共同组成的总分]、血清学指标[羟脯氨酸(HYP)、基质金属蛋白酶(MMP)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、转化生长因子- β (TGF- β)]较基线的改变值为次要疗效指标。血清学指标采用酶联免疫吸附测定实验(ELISA)检测,于清晨采取空腹血,2 000 r \cdot min $^{-1}$

离心 30 min(离心半径 15 cm)后冻存于-80℃冰箱,标本采集齐后统一进行检测。TGF-β、MMP-9、TIMP-1 试剂盒(Elabscience 公司),批号分别为 TB9CT6BRN8、CHA9AD82GL、E26KXS6VKG, HYP 试剂盒(Abmr公司),批号 HB-P34242R。

安全性指标。在基线期和治疗后分别进行血液标本收集进行肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)]检查,结合评估自患者服用试验药物以后至试验结束过程中所有的不良反应、严重不良反应、重要不良反应,异常。肝肾功能采用全自动生化检测法。

1.8.6 统计学方法 本次试验统计分析遵从意向性分析(ITT)原则,将进入随机化的患者纳入统计分析,对疗效指标采取全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)和进行分析,安全性指标采取安全性分析集(SS)进行分析。数据统计分析在 SAS 9.4 上进行。对两组入选病例的人口学特征、一般情况及基线数据进行可比性分析,根据数据类型,计量资料先以 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,使用独立样本 *t* 检验和校正基线的协方差分析比较组间差异并计算最小二乘均值(LSM);不服从正态分布或方差齐性者使用使用 Mann-Whitney U 检验比较差异,使用霍奇斯-莱曼估计计算效应值和置信区间;分类资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。缺失值少于样本量的 10% 可以使用多重插补后的数据进行敏感性分析,比较主要分析和敏感性的结果;缺失值大于样本量的 10% 则剔除缺失值进行比较,不进行敏感性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况 本次试验共筛选患者 81 例,纳入符合标准的受试者 66 例,其中 34 例患者进入观察组,32 例进入对照组,试验过程中观察组脱落

4 例(治疗期间出现呼吸道感染症状急性加重 1 例,因原发病免疫抑制治疗方案调整 3 例);对照组脱落 2 例(因原发病免疫抑制治疗方案调整 2 例),最终接受全程试验干预的患者有 60 例,这些患者均完成了肺功能、6MWD、K-BILD;观察组 20 例和对照组 14 例患者完成了前后 2 次血液标本的采集。

2.2 两组患者 FVC 较基线改变值比较 治疗 4 周后观察组 FVC 较基线改变 87.67 mL,对照组较基线改变 -90.33 mL,经协方差分析校正基线 FVC 后组间差异为 171.71 [95% 置信区间(CI) 63.28~280.14] mL,差异有统计学意义($F=10.056, P < 0.01$)。进行敏感性分析得到组间差异为 155.84 (95%CI 44.82~266.86) mL,差异有统计学意义($F=8.319, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者 FVC 较基线改变值比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 2 Comparison of changes of FVC from baseline from baseline between two groups ($\bar{x} \pm s, n=30$) mL

组别	主要分析	敏感性分析
观察组	87.67±184.29 ¹⁾	98.25±215.89 ¹⁾
对照组	-90.33±233.42	-74.28±262.56

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)

2.3 两组患者 FVC%pred、FEV₁%pred 改变值比较 研究结果显示,与对照组比较,观察组 FVC%pred 较基线改变值高于对照组,组间差异为 5.41 (95%CI 2.12~8.71) mL,差异具有统计学意义($F=10.834, P < 0.01$),敏感性分析的结果和主要分析结果一致,组间差异为 5.30 (95%CI 1.72~8.88) mL,差异具有统计学意义($F=13.759, P < 0.01$)。观察组 FEV₁%pred 较基线改变值高于对照组,组间差异为 5.30 (95%CI 1.72~8.88) mL,差异有统计学意义($F=5.605, P < 0.05$),敏感性分析的结果和主要分析结果一致,组间差异为 5.05 (95%CI 0.94~9.16) mL,差异具有统计学意义($F=7.194, P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者 FVC%pred 和 FEV₁%pred 较基线改变值比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 3 Comparisons of changes of FVC%pred and FEV₁%pred from baseline between two groups ($\bar{x} \pm s, n=30$) %

组别	主要分析		敏感性分析	
	FVC%pred 改变值	FEV ₁ %pred 改变值	FVC%pred 改变值	FEV ₁ %pred 改变值
观察组	2.80±5.93 ²⁾	2.50±6.80 ¹⁾	2.58±7.43 ²⁾	3.27±8.22 ²⁾
对照组	-2.87±2.95	-2.17±9.08	-2.80±7.08	-1.61±9.38

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ (表 4-表 6 同)

2.4 两组患者 K-BILD 问卷评分较基线改变值比较 与对照组比较,观察组在“呼吸困难和活动”(F=35.649, $P < 0.01$)、“胸部症状”(F=11.543, $P <$

0.01)、“心理”(F=26.376, $P < 0.01$) 3 个维度和“总分”(F=49.832, $P < 0.01$) 较基线的改变值均高于对照组,组间差异分别为 14.94 (95%CI 10.45~19.42)、4.50

(95%CI 1.73~7.28)、10.44(95%CI 6.17~14.71)、6.58(95%CI 4.66~8.51) mL, 差异有统计学意义($P<0.01$)。敏感性分析的结果和主要分析结果一致, 观察组在“呼吸困难和活动”($F=36.138, P<0.01$)、“胸部症状”($F=15.866, P<0.01$)、“心理”($F=26.267, P<$

0.01)3个维度和“总分”($F=60.112, P<0.01$)较基线的改变值均高于对照组, 组间差异分别为10.14(95%CI 6.70~13.58)、4.74(95%CI 1.97~7.51)、10.02(95%CI 5.95~14.01)、6.45(95%CI 4.56~8.34) mL, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者K-BILD问卷得分较基线改变值比较[M(Q1, Q3), n=30]

Table 4 Comparison of changes of K-BILD questionnaire from baseline between two groups [M(Q1, Q3), n=30]

分

组别	主要分析			
	呼吸困难和活动	心理	胸部症状	总分($\bar{x}\pm s$)
观察组	16.00(7.95, 25.00) ¹⁾	2.40(0.00, 4.80) ¹⁾	11.10(0.00, 12.48) ¹⁾	6.55±4.22 ¹⁾
对照组	0.00(-4.20, 4.20)	-1.15(-3.00, 2.40)	0.00(-5.60, 5.60)	0.15±3.16
组别	敏感性分析			
	呼吸困难和活动	心理	胸部症状	总分($\bar{x}\pm s$)
观察组	11.88(4.20, 13.53) ¹⁾	2.40(0.00, 4.80) ¹⁾	11.10(0.00, 11.10) ¹⁾	6.59±4.58 ¹⁾
对照组	0.00(-4.18, 4.18)	-1.11(-2.40, 2.40)	-1.15(0.00, 12.46)	0.21±3.21

2.5 两组患者6MWD较基线改变值比较 与对照组比较, 观察组较治疗后的6MWD改变值高于对照组, 组间差异为32.25(95%CI 18.84~45.66) m, 差异有统计学意义($F=4.251, P<0.05$)。敏感性分析的结果和主要分析结果一致, 组间差异为32.25(95%CI 18.91~45.60) m($F=4.266, P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者6MWD较基线改变值比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 5 Comparison of changes of 6MWD from baseline between two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$) m

组别	主要分析	敏感性分析
观察组	43.30±25.42 ¹⁾	42.83±28.07 ¹⁾
对照组	10.34±23.85	10.23±24.51

2.6 两组患者血清学指标较基线改变值比较 观察组20例和对照组14例完成了前后两次血液标本

表6 两组患者血清学指标较基线改变值比较[M(Q1, Q3)]

Table 6 Comparison of changes of serum indexes from baseline between two groups [M(Q1, Q3)]

组别	例数	HYP/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MMP-9/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TGF- β / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TIMP-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
观察组	20	-103.63(-181.50, -24.73) ¹⁾	-0.76(-2.13, 0.45) ²⁾	-2.59(-6.17, 2.89) ²⁾	-11.78(-18.98, 1.19)
对照组	14	-5.35(-114.84, 137.31)	0.87(-0.02, 2.43)	24.56(8.20, 38.70)	-1.75(-10.12, 5.77)

2.7 不良反应发生情况 将使用过至少1次研究药物的患者纳入安全性分析, 观察组和对照组出现不良反应的比例相近, 大部分为轻度或中度。观察组1例(2.9%)患者因呼吸道感染急性加重退出试验。咳嗽是最常见的不良反应, 观察组7例(20.6%), 对照组6例(18.8%)。观察组1例(2.9%)患者出现特殊关注的治疗相关不良反应, 表现为ALT升高。所有不良反应均与研究治疗无关。体

的采集, 由于缺失值大于样本量的10%, 故本研究不进行多重插补, 仅纳入这34名患者进行主要分析。

与对照组比较, 观察组HYP较基线改变值优于对照组, 组间差异为-70.80(-182.30~40.70) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 差异具有统计学意义($F=4.949, P<0.05$); 观察组MMP-9较基线改变值优于对照组, 组间差异为-2.33(95%CI -3.40~-1.00) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 差异具有统计学意义($Z=-3.149, P<0.01$); 观察组TGF- β 较基线改变值优于对照组, 组间差异为-26.27(95%CI -34.76~-13.64) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 差异有统计学意义($Z=-4.549, P<0.01$); TIMP-1组间差异为-5.34(95%CI -12.37~1.69), 两组比较差异无统计学意义($F=1.381, P=0.249$)。见表6。

格检查及生命体征未见明显异常。在研究过程中, 患者心率、血压、呼吸频率和氧饱和度没有明显变化。见表7。

3 讨论

肺纤维化以气虚为本, 血瘀为标, 气虚血瘀是本病的核心病机。补阳还五汤方中重用黄芪四两为君药, 现代药理学研究表明, 黄芪可以通过多种途径干预纤维化进程。黄芪甲苷和黄芪总皂苷是

表7 两组不良反应发生情况比较

Table 7 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	例数	特殊关注的治疗 相关不良反应 ¹⁾	因不良反应 退出试验	常见不良反应 ²⁾					总计	
				腹泻	恶心	乏力	皮疹	咳嗽		上呼吸道感染
观察组	34	1(2.94)	1(2.94)	4(11.76)	2(5.66)	0(0.00)	1(2.94)	7(20.59)	2(5.88)	18(52.94)
对照组	32	2(6.25)	0(0.0)	2(6.25)	2(6.25)	3(9.38)	3(9.38)	6(18.80)	1(3.13)	19(59.4)

注:¹⁾包括①Hy's法则定义的潜在药物诱导肝功能损伤[ALT或AST>3×正常值上限(ULN)+总胆红素>2×ULN];②肾功能损伤,血清肌酐≥1.5×ULN;²⁾指两组患者或任意一组超过5%的患者报道的不良反应

黄芪的主要成分,研究表明二者可以抑制博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠ECM沉积从而抑制上皮细胞间质转化^[20]。当归为本方之臣药,具有活血、补血、行血的作用。作为臣药,当归辅助黄芪益气活血之功。现代药理学研究表明当归醇提物可以通过降低小鼠肺组织中HYP、TGF-β、VEGF水平以改善纤维化^[21]。川芎、赤芍、桃仁、红花、地龙共为本方之佐药。共同发挥助当归活血通络化瘀的作用。其中川芎素有“血中气药”之称,和当归组成活血行气之药对,又避免大剂量黄芪致使气机壅滞之弊。桃仁红花共奏活血化瘀之效,配合黄芪又可以防止破血耗气之虞。赤芍活血凉血,制约方中其他药物辛温,防止津液耗伤,故素有“活血不伤正”之誉。地龙为虫类药物,擅走窜,可攻固结难除之瘀邪,正可针对肺纤维化过程中深结肺络之毒邪,达植物药不可达之深处。研究表明黄芩-赤芍药对可以通过抑制Toll样受体4/髓样分化因子88/核转录因子-κB(TLR4/MyD88/NF-κB)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,降低透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)等ECM前体的水平,抑制丙二醛(MDA)以发挥抗氧化作用,降低HYP水平^[22]。当归、川芎配伍可以显著改善肺纤维化大鼠的肺功能,降低炎症因子及HYP水平,减轻肺组织病理形态学,并可降低肺组织中TGF-β、Smad2、Smad3、α-SMA水平^[23]。

本研究显示补阳还五汤能够提高患者FVC 87.67 mL,这显著高于计算样本量时预估的5 mL,这可能和纳入的患者在住院过程中在内科医师的指导下已规范进行抗风湿病的基础治疗,基础疾病都控制稳定,有关。虽然样本量估算过程中标准差设定在30 mL也和本试验结果相差较大,但是178.00 mL的差值在α=0.05的情况下,也足够提供90%以上的把握度。在一项针对尼达尼布治疗系统性硬化症相关ILD的随机、双盲、安慰剂对照的研究中(SENSCIS)^[18],安慰剂治疗的患者FVC平均下降率为-93.3 mL/年,而尼达尼布治疗的患者

为-52.4 mL/年。另一项使用吡非尼酮干预未分类的进行性ILD患者的随机、双盲、安慰剂对照试验报道24周中,安慰剂组FVC下降中位数为157.1 mL,吡非尼酮组为-87.7 mL^[24]。如果不进行积极的干预,CTD-ILD患者的肺功能会呈进行性的下降。本研究显示对照组患者FVC下降值为-90.33 mL,考虑到本试验地点局限,可能对患者的选择存在偏倚。设置多个随访时间点、延长随访周期、增加样本量、设置多中心,使用混合效应模型对数据进行分析可能会得到更可靠的结果。

次要疗效指标方面,ILD(包括IPF)患者K-BILD总分的纵向变化的最小临床重要差异(MCID)约为8分^[25]。本研究显示观察组患者干预后呼吸困难和活动、胸部症状及总分均高于基线期,较基线的改变超过8分;患者呼吸困难和活动、胸部症状两维度的改善可以被患者肺功能改善所解释,总分受该两维度的影响也出现了改变,而4周的干预期尚不能对患者的心理状况带来明显的改变,证明补阳还五汤对患者整体症状、生活质量的改善。对于IPF患者而言,在24周内6MWD减少25 m是1年原因死亡率的独立预测因子,与FVC、DLCO及呼吸困难有微弱的相关性^[26-27],本研究显示对照组患者干预4周后6MWD和基线期比较无显著差异,而使用补阳还五汤的患者6MWD较基线增加43.3 m,组间差异为32.96 m,说明补阳还五汤对患者运动耐量的改善。血清学指标方面,观察组治疗后HYP水平明显下降,提示补阳还五汤对肺纤维化过程的调节作用。治疗后观察组MMP-9水平较治疗前显著下降,两组MMP-9水平较基线的改变值存在显著差异,组间差异为-2.33 μg·L⁻¹提示补阳还五汤降低了患者的MMP-9水平。同时,治疗后观察组TIMP-1水平也出现了显著下降,而对照组前后无显著差异,但MMP-9/TIMP-1出现升高。表明补阳还五汤可以抑制MMP-9和TIMP-1的异常升高,调控MMP-9/TIMP-1平衡。治疗后观察组TGF-β较显著低于对照组,而对照组较治疗前显著

升高,较基线的改变值组间差异为 $-26.27 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 提示补阳还五汤降低了患者的TGF- β 水平。对照组治疗后TGF- β 水平存在几组离群值,较治疗前显著升高,使样本呈偏态分布,可能提示这几例患者进行性纤维化的风险,这需要进一步的随访。

综上所述,本试验采用随机对照临床试验评估补阳还五汤在CTD-ILD患者中的有效性及安全性,试验结果提示补阳还五汤可以改善CTD-ILD患者的肺功能、运动功能和生活质量。其机制可能和降低TGF- β 、MMP-9、TIMP-1水平,维持MMP-9/TIMP-1平衡。本研究可以作为今后的随机双盲、安慰剂对照试验的预试验,确定了补阳还五汤用于CTD-ILD患者治疗的更大规模、多中心试验的可行性。同时,也为进一步优化肺纤维化患者的治疗方案提供思路,未来可以对补阳还五汤结合运动训练或尼达尼布/吡非尼酮等已证明有效的干预措施的优越性进行进一步的深入探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SGALLA G, IOVENE B, CALVELLO M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 32.

[2] BRADLEY B, BRANLEY H M, EGAN J J, et al. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society[J]. *Thorax*, 2008, 63(Suppl 5): v1-v58.

[3] SUDA T, KAIDA Y, NAKAMURA Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases[J]. *Respir Med*, 2009, 103(6): 846-853.

[4] BAHRI S, BEN ALI R, ABIDI A, et al. The efficacy of plant extract and bioactive compounds approaches in the treatment of pulmonary fibrosis: A systematic review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 666-673.

[5] CANESTARO W J, FORRESTER S H, RAGHU G, et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review and network Meta-analysis [J]. *Chest*, 2016, 149(3): 756-766.

[6] CHENNAKESAVULU S, MISHRA A, SUDHEER A, et al. Pulmonary delivery of liposomal dry powder inhaler formulation for effective treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, 13(1): 91-100.

[7] FUSCO R, CORDARO M, GENOVESE T, et al.

Adelmidrol: A new promising antioxidant and anti-inflammatory therapeutic tool in pulmonary fibrosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 601.

[8] NACCACHE J M, MONTIL M, CADRANEL J, et al. Study protocol: Exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; A randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III trial (EXAFIP) [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 75.

[9] 王艳梅,董浩然,孟泳,等. 基于益气活血法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化疗效Meta分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(9): 3110-3115.

[10] 李水芹,王振兴,李力,等. 补阳还五汤大鼠含药血清对肺成纤维细胞TGF- β_1 及其基因表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 572-575.

[11] 杨晗,王飞,杨昆. 补阳还五汤对博来霉素所致肺纤维化大鼠肺组织ERK表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1727-1730.

[12] 王飞,陈平,曹国平,等. 补阳还五汤对博来霉素诱导大鼠肺间质纤维化过程中TGF- β_1 含量的影响[J]. *四川中医*, 2005, 23(9): 31-32.

[13] 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.

[14] 颜晓霞,袁帆,郑访江. 补阳还五汤联合N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗特发性肺纤维化患者的效果评价[J]. *内科*, 2015, 10(4): 468-470.

[15] 高卫星. 补阳还五汤联合泼尼松对肺间质纤维化患者血浆TNF- α 、IL-1 β 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(12): 1328-1330, 1359.

[16] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组,国家风湿病数据中心. 2018中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 558-565.

[17] 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.

[18] RAHIMI S. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 136.

[19] 吴晓冰,李佳颖,梁馨尹,等. King间质性肺疾病简短量表的汉化及信效度检验[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(1): 12-16.

[20] 韩佳,徐昌君,黄霖晗,等. 黄芪甲苷和黄芪总皂苷对特发性肺纤维化小鼠治疗作用的对比研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(10): 2198-2201, 后插6.

[21] 耿青霞,赵宏照,宗晨钟,等. 黄芪和当归各提取物优化配方对特发性肺纤维化小鼠生存状况及肺细胞新

- 生相关基因表达水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3): 408-412.
- [22] 张敬博, 陈平平, 于栋华, 等. 黄芩-赤芍药对不同比例配伍抗大鼠肝纤维化模型作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 69-77.
- [23] 王丽娟, 董小鹏, 杜毅. 当归、川芎联合应用对肺纤维化模型大鼠 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1451-1456.
- [24] MAHER T M, CORTE T J, FISCHER A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(2): 147-157.
- [25] SINHA A, PATEL A S, SIEGERT R J, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: An updated minimal clinically important difference [J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000363.
- [26] DU BOIS R M, WEYCKER D, ALBERA C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(9): 1231-1237.
- [27] RAGHU G, VAN DEN BLINK B, HAMBLIN M J, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 319(22): 2299-2307.
- [责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

全身振动训练对脑卒中偏瘫患者下肢张力及步行能力的影响 ——评《脑卒中的治疗与调养》

脑卒中分为缺血性脑卒中、出血性脑卒中,与心脏病、恶性肿瘤合称人类三大致死疾病。脑卒中的主要功能障碍有肢体麻木无力,言语功能障碍,认知功能障碍等。脑卒中引起的障碍主要是运动功能障碍,患者出现一侧的肢体不能活动,肌肉出现病变引起肌张力改变,严重影响患者日常生活质量。脑卒中患者在病情稳定的条件下,应及时尽早进行科学合理的康复治疗,可以提高中枢神经系统的可塑性,促进神经突触的再生,降低神经功能的损伤程度,从而获得满意的康复效果。全身振动训练可以针对热身,增加力量,肌肉放松,骨关节康复等方面加快身体机能及关节功能恢复。

《脑卒中的治疗与调养》朱路文主编,上海科学技术文献出版社2018年7月出版。本书主要介绍脑卒中的发病原因,症状表现,生存率,后遗症,三偏综合征;脑卒中的分类与并发症,疾病防治与康复等做了说明;并讲解了脑卒中各种理疗方法,病后的康复治疗与锻炼,日常护理注意事项与预防手段;脑卒中患者的饮食调养,包括恢复期、面瘫患者的食物选择。脑卒中患者经治疗后会有不同程度的后遗症,最典型的是三偏征,面临语言、认知、运动、吞咽等,如偏瘫、偏身麻木、偏盲、失语、吞咽障碍、认知障碍、心理障碍、直肠功能紊乱等。偏瘫是脑卒中患者常见后遗症,肢体随意运动是由大脑皮质运动中枢中央前回发出的锥体束,向下穿过内囊至延髓,交叉从对侧脊髓前角发出纤维,支配骨骼肌运动。脑卒中患者受损部位在交叉面上,则病灶对侧肢体活动障碍或完全丧失活动能力,同时可伴有偏身感觉障碍与偏盲,合称为“三偏综合征”。偏身感觉障碍:同侧肢体冷热、痛觉等深浅感觉障碍,肢体麻木无力。偏盲:病灶同侧视野缺损。平衡行走能力丧失:脑卒中患者偏瘫后,患侧的姿势反射机制丧失,结果导致肌张力的平衡失常,致使上肢屈肌、下肢伸肌形成持久收缩(肌挛缩),患侧下肢力量不足造成走路不稳。脑卒中患者康复治疗有各种理疗,包括电、光、水、蜡疗、电针、超声疗法;及作业疗法,医疗体育,现代医疗体操,中医传统体疗。影响脑卒中患者康复的因素主要有年龄、社会环境影响、医疗配合程度、患者情绪、优势半球、恢复的开始与受伤时间的长短等。脑卒中的康复治疗是一个缓慢枯燥的过程,需要每天都进行主被动训练。在康复过程中,首先进行简单容易,且易见效的项目,家属及医护人员多给予患者鼓励,鼓励患者树立战胜疾病的信心,使其能更好地配合医护人员及家庭成员进行康复训练。全身振动训练(WBV),在脑卒中患者康复治疗中一般用于对患者姿势的调控、改善肌肉张力、使机体处于松弛状态。研究发现,WBV训练可使患者在一定时间内有效控制自身,维持身体姿势,恢复自身感觉,且在整个训练过程中患者一般自我感觉良好,无不良反应发生。WBV是一种利用物理机械和外抗阻负荷,刺激人体肌肉,使其发生振动,通过反射弧,产生“骨骼-肌肉-神经”的应激反应,使中枢神经系统兴奋,从而改善神经肌肉功能的训练方法。特别适合运动功能受损严重的患者。WBV具有垂直振动、水平振动、摆动振动三种振动模式。患者站立于振动训练平台,双膝微屈呈15度,双手扶向机器把手,如果站立困难,可选择将椅子放于仪器上,坐在椅子上,双膝呈90度屈曲;身体放松,结合患者自身情况选择适宜的频率和振幅。

《脑卒中的治疗与调养》针对脑卒中言语功能障碍的康复,结合全身振动训练对脑卒中偏瘫患者下肢肌张力及步行功能的影响。从基础理论到临床应用,循序渐进,内容丰富,应用面广,实用性强。读者不仅能够掌握防治知识,还能了解脑卒中的饮食、运动和保健。本书内容科学实用、深入浅出,集知识性、科学性于一体,适合脑卒中患者及家属等大众阅读。

(作者忻菲菲,张家口市第二医院,河北 张家口 075000)

[基金项目] 张家口市卫生健康委员项目(2121168D)