

肺痿冲剂方配合大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸二联 治疗特发性肺间质纤维化

刘德亮*, 代媛媛, 李国勤

(宁夏第五人民医院石炭井医院, 宁夏石嘴山 753000)

[摘要] 目的:探讨肺痿冲剂方配合大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸二联治疗特发性肺间质纤维化临床效果。方法:选取宁夏第五人民医院石炭井医院 2010 年 2 月 -2012 年 2 月收治特发性肺间质纤维化患者 130 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 65 例;其中对照组患者采用常规激素疗法;观察组患者采用肺痿冲剂方配合大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸二联疗法;比较两组患者临床治疗总有效率,胸部高分辨 CT(HRCT)改变阳性率,治疗前后中医证候积分及肺功能指标等。结果:观察组患者临床治疗总有效率明显高于对照组,组间比较差异显著($P < 0.05$);观察组患者 HRCT 检查网格影及斑片影改变阳性率均明显低于对照组,组间比较差异显著($P < 0.05$);经治疗后两组患者中医证候积分较治疗前均显著改善,且观察组患者中医证候积分改善程度较对照组更为明显,组间比较差异显著($P < 0.05$);观察组患者肺总量(TLC),用力肺活量(FVC)等肺功能指标均较对照组显著改善,组间比较差异显著($P < 0.05$)。结论:肺痿冲剂方配合大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸二联治疗特发性肺间质纤维化与激素治疗相比可有效缓解临床症状、体征,改善肺功能,具有临床应用价值。

[关键词] 肺痿冲剂方; *N*-乙酰半胱氨酸; 特发性肺间质纤维化

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-0314-03

[doi] 10.11653/syfy2013190314

Clinical Study of Feiwei Granules Combined with Large Doses of *N*-acetyl Cysteine in Treatment of Plmonary Fibrosis

LIU De-liang*, DAI Yuan-yuan, LI Guo-qin

(The Fifth People's Hospital of Well Carboniferous the Hospital of Shizuishan, Shizuishan 753000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic effect of Feiwei granules combined with large doses of *N*-acetyl cysteine on plmonary fibrosis. **Method:** One hundred and thirty patients with plmonary fibrosis were chose during the period from February 2010 to February 2012 in our hospital and randomly divided into two groups including control group (65 patients) with conventional hormone therapy and observation group (65 patients) with Feiwei granules combined with large doses of *N*-acetyl cysteine; and the clinical total effective rate, positive rate of change for chest high-resolution CT (HRCT), before and after treatment symptom scores of traditional Chinese medicine (TCM) and lung function index of both groups were compared. **Result:** The clinical total effective rate of observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The positive rate of change for chest high-resolution CT (HRCT) including grid shadow and patches shadow of observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). The symptom scores of TCM after treatment in both groups were significantly better than before treatment, and the symptom scores of TCM after treatment of observation group were significantly better than control group ($P < 0.05$). The lung function index including total lung capacity (TLC) and forced vital capacity (FVC) of observation group were significantly better than control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with conventional hormone therapy, Feiwei Granules combined with large doses of *N*-acetyl cysteine can

[收稿日期] 20130504(012)

[基金项目] 宁夏市医药科技专项(2010NX328)

[通讯作者] *刘德亮,从事消化、呼吸、心血管内科研究, Tel:13895320809, E-mail:speigh2802@126.com

efficiently improve clinical symptoms and lung function, and is worthy of clinical application value.

[Key words] Feiwei granules; N-acetyl cysteine; plmonary fibrosis

特发性肺间质纤维化作为呼吸科常见临床综合征之一,是以肺泡弥漫性炎症及结构异常为特征的一类慢性进行性肺部疾病^[1];患者主要临床表现为进行性呼吸困难、喘息、咳嗽及气短等。已有流行病学研究显示^[2],我国特发性肺间质纤维化发病率呈逐年增高趋势,且中位生存时间低于4年。临床常规采用糖皮质激素治疗,无法长期控制^[3],易导致严重毒副作用。笔者选取宁夏第五人民医院石炭井医院2010年2月-2012年2月收治特发性肺间质纤维化患者65例,采用肺痿冲剂方配合大剂量N-乙酰半胱氨酸二联治疗,并与激素疗法相比较,探讨中西医结合治疗临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取宁夏第五人民医院石炭井医院2010年2月-2012年2月收治特发性肺间质纤维化患者130例,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)》^[4]诊断标准;排除标准:①因职业接触及风湿性疾病等导致的肺间质疾病;②合并慢性阻塞性肺病(COPD)、肺结核及肺癌等器质性肺疾病;③合并精神疾患。入选患者采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各65例:对照组患者中男性40例,女性25例,平均年龄为(62.4±8.5)岁,平均病程为(3.3±1.0)年;观察组患者中男性38例,女性27例,平均年龄为(63.0±9.0)岁,平均病程为(3.4±0.8)年;两组患者在年龄,性别及病程等临床资料方面组间比较无差异。

1.2 治疗方法 对照组患者采用常规激素疗法,即泼尼松片40 mg/次,1次/d;观察组患者在则采用肺痿冲剂方配合大剂量N-乙酰半胱氨酸二联疗法,包括:①肺痿冲剂方方剂组分为西洋参20 g,山萸肉15 g,五味子15 g,麦冬10 g,银杏叶10 g,炙甘草10 g,白果10 g及三七粉5 g,每日水煎1剂200 mL,早晚顿服;②N-乙酰半胱氨酸600 mg/次,3次/d。两组患者疗程均为12周。

1.3 观察指标 ①中医证候积分评价根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]进行,主要评价证候包括喘息、胸闷、憋气及咳嗽等;②肺功能指标:肺总量(TLC),用力肺活量(FVC),一秒用力呼气容积(FEV₁);③胸部高分辨CT影像学改变:网格影、斑片影及毛玻璃影。

1.4 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]进行临床治疗效果评价,分为改善、稳定及恶化3级:①改善,临床症状、体征明显改善,中医证候积分减分率≥70%;②稳定,临床症状、体征有所好转,中医证候积分减分率50%~69%;③进展,未达到上述标准。治疗总有效例数为基本痊愈例数、显效例数与有效例数之和。

1.5 统计学处理 本次研究选择SPSS 11.0为统计学处理软件;其中计量资料采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验;检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗总有效率比较 对照组和观察组患者临床治疗总有效率分别为61.5%,83.1%;观察组患者临床治疗总有效率明显高于对照组,组间比较差异显著($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床治疗总有效率比较($n=65$)

| 组别 | 改善/例 | 稳定/例 | 进展/例 | 总有效率/% |
|----|------|------|------|--------------------|
| 对照 | 19 | 21 | 25 | 61.5 |
| 观察 | 31 | 23 | 11 | 83.1 ¹⁾ |

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ (表2同)。

2.2 两组患者HRCT改变阳性率比较 观察组患者HRCT检查网格影及斑片影改变阳性率均明显低于对照组,组间比较差异显著($P<0.05$);但两组患者毛玻璃影改变阳性率明显高于对照组,组间比较无显著差异,见表2。

表2 两组患者HRCT改变阳性率比较($n=65$) 例(%)

| 组别 | 网格影 | 斑片影 | 毛玻璃影 |
|----|------------------------|------------------------|----------|
| 对照 | 40(61.5) | 21(32.3) | 20(30.7) |
| 观察 | 19(29.2) ¹⁾ | 11(16.9) ¹⁾ | 16(24.6) |

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 对照组与观察组患者治疗前中医证候积分组间比较无显著差异,经治疗后两组患者中医证候积分较治疗前均显著改善,且观察组患者中医证候积分改善程度较对照组更为明显,组间比较差异显著($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后肺功能指标比较 对照组与观察组患者治疗前TLC,FVC及FEV₁/FVC等肺功能指标组间比较无显著差异;治疗后两组患者FEV₁/FVC组间比较亦无显著差异;但观察组患者TLC,FVC指标均较对照组显著改善,组间比较差异显著($P<0.05$),见表4。

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | 喘息 | | 胸闷 | | 憋气 | | 咳嗽 | |
|----|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 2.76 ± 1.22 | 2.24 ± 1.03 ¹⁾ | 2.54 ± 1.20 | 2.27 ± 1.01 ¹⁾ | 2.86 ± 1.52 | 2.56 ± 1.32 ¹⁾ | 2.84 ± 1.57 | 2.24 ± 1.00 ¹⁾ |
| 观察 | 2.80 ± 1.31 | 2.03 ± 0.99 ^{1,2)} | 2.52 ± 1.13 | 1.65 ± 0.71 ^{1,2)} | 2.83 ± 1.44 | 1.95 ± 1.17 ^{1,2)} | 2.81 ± 1.53 | 1.27 ± 0.54 ^{1,2)} |

注:与治疗前相比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组相治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | TLC | | FVC | | FEV ₁ /FVC | |
|----|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 6.56 ± 2.33 | 6.44 ± 2.27 | 4.20 ± 1.89 | 4.18 ± 1.95 | 78.6 ± 11.2 | 77.2 ± 13.7 |
| 观察 | 6.62 ± 2.35 | 7.48 ± 4.29 ^{1,2)} | 4.22 ± 1.94 | 4.60 ± 2.31 ^{1,2)} | 78.3 ± 10.4 | 78.5 ± 11.7 |

3 讨论

特发性肺间质纤维化发病机制还未完全阐明,可能与以下因素有关^[6-7]:①肺部持续炎症反应导致的微血管损伤及微血栓形成;②肺部氧化-抗氧化机制失调。特发性肺间质纤维化患者常因限制性通气功能障碍、低氧血症及慢性进行性弥漫性肺间质纤维化而出现呼吸功能衰竭,预后较差。传统激素疗法仅能对症控制病变进展,但无法有效逆转病程,改善生活质量及生存时间。

N-乙酰半胱氨酸(NAC)作为一种新型抗氧化剂,已被确认为谷胱甘肽(GSH)前体物质,而 GSH 是人体内最为重要的抗氧化物质;实验研究显示^[8-9],间质纤维化肺组织内 GSH 水平明显低于正常肺组织。NAC 可在人体内转化为 GSH 进而提高机体抗氧化能力,拮抗持续性肺上皮损伤,稳定肺细胞正常结构及功能。中医认为特发性肺间质纤维化属于“肺痿”范畴,病机为肺气亏虚,血瘀气滞^[10];治则以益气活血,养阴补肾为主。肺痿冲剂方组分包括西洋参、山萸肉、五味子、麦冬、银杏叶、炙甘草、白果及三七粉;其中西洋参益气降火,麦冬润肺生津,山萸肉、五味子补气酸敛,银杏叶养血止咳,三七活血化瘀,而炙甘草则起调和益气之功效。诸药合用共奏益肺补肾、活血养阴之功效。

本次研究结果显示,观察组患者临床治疗总有效率、HRCT 检查网格影及斑片影改变阳性率,治疗后中医证候积分改善程度均明显优于对照组,提示中西医结合治疗能够更有效改善临床症状、体征;而观察组患者 TLC, FVC 等肺功能指标经联合治疗后亦明显优于对照组,则证实中西医结合治疗在延缓肺功能损伤方面作用确切。

综上所述,肺痿冲剂方配合大剂量 *N*-乙酰半胱

氨酸二联治疗特发性肺间质纤维化与激素治疗相比可有效缓解临床症状、体征,改善肺功能,具有临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Demedts Maurits, Behr Juergen, Buhl Roland, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. NEJM, 2005, 353(21):2229.
- [2] 左孟华,王斌,于振香. 大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化的疗效分析[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1):109.
- [3] 朱静,陈斌. *N*-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(22):1721.
- [4] 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.
- [5] 张玉龙,张建. 特发性肺间质纤维化 76 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(10):1370.
- [6] 张晓梅,姜良铎,尹婷,等. 肺纤方治疗特发性肺间质纤维化临床研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(4):254.
- [7] 徐凌,蔡柏嵩. *N*-乙酰半胱氨酸在肺部疾病中的应用进展[J]. 国外医学:呼吸系统分册, 2004, 24:413.
- [8] Yildirim Z, Kotuk M, Erdogan H, et al. Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats [J]. J Pineal Res, 2006, 40:27.
- [9] 李辉,代媛媛,李国勤. 重温肺痿肺痹文献,探讨特发性肺间质纤维化治疗[J]. 北京中医药, 2010, 29(11):830.
- [10] 季坤,马建岭,史利卿. “肺痿冲剂”治疗特发性肺间质纤维化 20 例临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4):65.

[责任编辑 邹晓翠]