

· 临床研究 ·

肺通口服液治疗特发性肺纤维化的临床研究

樊茂蓉¹, 张燕萍¹, 苗青¹, 张琼¹, 陶凯², 杨艳平³, 肖伟⁴, 魏葆琳⁵, 闫锡新⁶, 黄继汉⁷(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 山东中医药大学附属山东省中医院, 山东 济南 250011; 3. 济南市中心医院, 山东 济南 250013; 4. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012; 5. 天津中医学院第二附属医院, 天津 300150; 6. 河北医科大学第二附属医院, 河北 石家庄 50000; 7. 上海中医药大学药物临床研究中心, 上海 201203)

摘要: **目的** 评价肺通口服液治疗气阴两虚兼痰瘀交阻型特发性肺纤维化的有效性及安全性。**方法** 试验采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心、非劣性的临床试验方法, 共纳入 253 例受试者, 随机分为肺通大剂量组(84 例)、小剂量组(85 例)和对照组(84 例), 疗程 12 周, 观察肺通口服液治疗特发性肺纤维化的疗效及安全性。**结果** 在疾病疗效比较中, 肺通大剂量组非劣效于对照组; 肺通大剂量组患者生活质量明显优于对照组($P < 0.05$); 6 min 步行距离、血气分析(动脉血氧分压、动脉血氧饱和度、肺泡动脉氧分压差)及肺功能(肺总量、一氧化碳弥散能力)等指标比较, 肺通大剂量组有优于对照组及肺通小剂量组的趋势, 但差异无显著性意义。肺通大、小剂量组不良反应发生率明显低于对照组。**结论** 肺通口服液治疗特发性肺纤维化(气阴两虚兼痰瘀交阻型)安全有效。

关键词: 肺通口服液; 醋酸泼尼松片; 随机对照试验; 特发性肺纤维化; 气阴两虚兼痰瘀交阻型

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)03-0317-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.03.029

Clinical Trial of Feitong Oral Liquid in Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis

FAN Maorong¹, ZHANG Yanping¹, MIAO Qing¹, ZHANG Qiong¹, TAO Kai², YANG Yanping³, XIAO Wei⁴, WEI Baolin⁵, YAN Xixin⁶, HUANG Jihan⁷(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Shangdong Provincial Traditional Chinese Medical Hospital Affiliated to Shangdong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011 Shangdong, China; 3. Jinan Municipal Hospital, Jian 250013 Shangdong, China; 4. Qilu Hospital Affiliated to Shangdong University, Jinan 250012 Shangdong, China; 5. The Second Affiliated Hospital of Tianjin College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China; 6. The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 500000 Hebei, China; 7. Clinical Research Center of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Feitong oral liquid(FOL) in treating *qi-yin* deficiency idiopathic pulmonary fibrosis accompanied with phlegm and blood stasis. **Methods** A multicenter, randomized, double blind, double dummy, controlled trial was conducted. A total of 253 patients with idiopathic pulmonary fibrosis were randomly divided into three groups. Large-dose FOL group(84 patients) were treated with large-dose FOL and prednisone acetate analogue, small-dose FOL group(85 patients) were treated with low-dose FOL and prednisone acetate analogue, and the control group(84 patients) were treated with prednisone acetate and FOL analogue. The therapeutic course of all the groups was 12 weeks. After treatment, the efficacy and safety were evaluated. **Results** The large-dose FOL group obtained non-inferior effect to control group in curative effect rate. The large-dose FOL group obtained better effect than control group in the quality of life ($P < 0.05$). Compared with the small-dose FOL group and the control group, large-dose FOL group showed a trend on improving six-minute walking distance, blood gas analysis parameters (PaO_2 , SaO_2 , $P(A-a)O_2$) and pulmonary function (total lung capacity and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), but there was no significant difference among the three groups. The incidence of adverse reaction

收稿日期: 2012-12-23

作者简介: 樊茂蓉, 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合呼吸病学。Email: fanmr1974@gmail.com。通讯作者: 张燕萍, 主任医师, 研究方向: 中西医结合呼吸病学。Email: zhangyp1953@sohu.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901948); 中国中医科学院西苑医院课题(WYKY-mp-05)。

was lower in FOL groups than that in the control group. **Conclusion** *Feitong* oral liquid is effective and safe in treating *qi-yin* deficiency idiopathic pulmonary fibrosis accompanied with phlegm and blood stasis.

Keywords: *Feitong* oral liquid; Prednisone acetate tablets; Randomized controlled trial; Idiopathic pulmonary fibrosis; *Qi-yin* deficiency syndrome accompanied with phlegm and blood stasis syndrome

肺通口服液为山东中医药大学附属医院临床科研方，为1996年山东省科委、山东省卫生厅“九五”攻关重点课题。药效学表明，肺通口服液对间质性肺疾病的早期及晚期均有一定治疗作用^[1-2]。为评价其治疗气阴两虚兼痰瘀交阻型特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的临床有效性及安全性，由中国中医科学院西苑医院为组长单位，济南市中心医院、山东大学齐鲁医院、天津中医学院第二附属医院、河北医科大学第二附属医院为参加单位，采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床试验方法，于2003年11月~2008年11月进行Ⅱ期临床试验。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 IPF 的诊断标准 参照中华医学会呼吸分会

2002年拟定的特发性肺间质纤维化的诊断标准^[3]制定。

1.1.2 IPF 气阴两虚兼痰瘀交阻证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年)^[4]和《中医内科学》(2003年)^[5]制定。

主证：呼吸困难，活动后加重，且渐进性加重。
次证：①胸痛、胸闷；②干咳；③倦怠乏力；④紫绀；⑤口干；⑥杵状指(趾)。
舌脉：舌质暗红或红绛、少苔或无苔，脉沉细或弦滑。

主证必备，次证具备2项以上，参照舌脉即可诊断。

1.1.3 单项症状、病情程度分级标准 参照 watter 等^[6]制定的临床、生理、X线(CRP)综合计分法制定，舌脉不计分，见表1。

1.1.4 病情轻重程度分级标准 重度：28分以上；较重度：19~27分；中度：10~18分，轻度：9分以下。

表1 CRP 综合计分法

Table 1 clinical, radiographic, physiologic(CRP) comprehensive scoring system

主证	分值	20分	15分	10分	5分	0分
呼吸困难	卧床，平卧不能坐起	端坐，走平路时亦困难	轻度劳力时困难	重度劳力时困难	正常，活动不受限制	
次证	分值	4分	3分	2分	1分	0分
干咳	干咳剧烈，气逆上冲	干咳较剧	干咳阵作	干咳偶作	无	
胸痛	胸痛剧烈	胸痛较剧	胸痛时轻时重	胸痛隐隐	无	
倦怠乏力		四肢无力，勉强支持日常活动	倦怠较甚，可坚持轻体力劳动	稍倦，不耐劳力	无	
紫绀			有		无	
口干			有		无	
体征	罗音	双侧肺野满布	双侧中下肺野满布	双侧少许，局限下部	单侧少许，局限下肺	正常

1.1.5 纳入标准 ①符合西医 IPF 的诊断标准且中医辨证属于气阴两虚兼痰瘀交阻证者。②年龄 18~70 岁。③自愿参加本试验，并签署知情同意书者。

1.1.6 排除标准 ①急性间质性肺炎或晚期重危 IPF 患者。②有严重心、肝、肾和血液系统等原发疾病，精神病患者。③3 个月内参加过其他临床试验者。④免疫系统疾病、糖尿病、消化性溃疡、严重骨质疏松、结核病患者。⑤过敏体质者(对两种或两种以上药物、食物、花粉等过敏的受试者)、已知对本药组成成分过敏者。⑥妊娠或准备妊娠的妇女。

1.1.7 剔除标准 ①入选后受试者发现不符合病例入

选标准，或符合排除标准者，不作疗效分析，如有记录，纳入安全数据集。②随机化后未服用过 1 次试验药物者，不作统计分析。③无任何试验记录者，不作统计分析。④服用其他禁止使用，且影响疗效判断的药物，不作疗效分析，如有记录，可入安全数据集。

1.1.8 脱落退出 ①出现严重不良事件。②试验过程中并发其他疾病。③受试者自行退出。④失访。

1.1.9 全面终止标准 ①试验中出现严重的安全性问题，应及时终止试验。②申办者要求终止。③试验过程中研究方案有重大失误，难以评价药物的安全性和有效性。④行政管理部门要求停止。

1.2 试验设计

1.2.1 随机方法 采用分层、分段及区组(区组数为 3)随机的方法。运用 SAS6.12 统计软件,按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字分组表。

1.2.2 对照药物的选择 采用已上市的有效药物醋酸泼尼松片作为阳性对照。该药为《中华医学会呼吸病学学会 2002 年 7 月拟定标准》^[3]中推荐的有效药物。

1.2.3 样本量计算 ①本试验的试验药与对照药,按 1:1:1 的比例安排,试验组设计两个剂量组。②病例数的统计学估算:从有效性角度,根据统计学要求,按单侧检验, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ (功效=80%),及非劣性检验中预期西医常规疗法平均有效率(P)=0.8(80%),非劣性标准 $\delta=0.15$,估算出每组例数应为 88 例。③本试验例数的确定及其依据:根据 II 期临床试验组最低例数不少于 100 例的规定,考虑可脱落因素和不同剂量的设置,增加病例至 160 例。决定本试验的例数为:大剂量试验组 80 例,小剂量试验组 80 例,对照组 80 例,共 240 例。④由于本试验的病例罕见,经 SFDA 批准,可免做 III 期临床试验,为防止脱落病例过多,增加 15 个随机号(每组 5 个)。⑤本次试验例数对常见不良反应发生率的估计:如总体常见不良反应发生率 2%,本样本量对该不良反应的发现率为 96%。

1.2.4 盲法实施 ①用 SAS6.12 统计软件按分层随机方法产生随机数,两个试验组与对照组按 1:1:1 分配,根据此随机数对药品进行编码包装。盲底一式二份,密封后由组长单位和申办者保存,试验期间盲底不能拆阅。②由于对照药与试验药在外形、剂量不同,肺通组又分大、小剂量组,所以采用双盲双模拟法。经检测,模拟剂与试验用药在气味、外观、形状、颜色及性状方面无差异。③受试者、研究者、检验者及数据录入人员始终处于盲态。④统计人员是在盲态核查数据锁定后,与随机序列产生人员及主要研究者共同揭盲,盲态审核日期及揭盲日期均应记录并签字。

1.3 治疗方案 试验药:肺通口服液,济南宏济堂制药有限责任公司,批号:20031216,20050806,规格:10 mL/支。对照药:醋酸泼尼松片,山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:0310311,0542020,规格:5 mg/片。给药方案见表 2。合并用药:试验期间不能服用影响疗效判断的药物,禁止服用药物包括 N-乙酰半胱氨酸,支气管扩张药,免疫抑制剂;中药具有同类治疗原则的药物。

1.4 伦理学要求 本临床试验遵循《赫尔辛基宣言》和

表 2 给药方案

Table 2 Test drugs and dosage regimen

组别	用法与用量	疗程
肺通小剂量组	肺通口服液 2 支/次,3 次/d;肺通口服液模拟药 2 支,3 次/d;醋酸泼尼松模拟片 6 片/d,服用 4 周后,醋酸泼尼松模拟片改为 3 片/d	12 周
肺通大剂量组	肺通口服液 4 支/次,3 次/d;醋酸泼尼松模拟片的给药方法同小剂量组	12 周
对照组	醋酸泼尼松片 6 片/d;肺通口服液模拟药 4 支/次,3 次/d,服用 4 周后,醋酸泼尼松片改为 3 片/d	12 周

《药物临床试验质量管理规范》^[7]。试验方案获得临床试验组长单位中国中医科学院西苑医院临床试验基地伦理委员会批准并签署知情同意书。如果不良事件发生的频率和严重程度提示试验用药对于人体健康有潜在危险,本临床研究将全面终止。

1.5 观测指标

1.5.1 疗效观察指标

(1)主要疗效指标 ①疾病疗效(综合症状、活动能力、肺功能表现);②圣·乔治呼吸问卷。

(2)次要疗效指标 ①动脉血气分析[动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、肺泡动脉氧分压差(P(A-a)O₂)];②肺功能[肺总量(TLC)、一氧化碳弥散能力(DLCO)];③6 min 步行试验(6MWT)。

1.5.2 安全性观察 ①实验室指标:肝功能[门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清总胆红素(T-Bil)、血清直接胆红素(D-Bil)],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)],空腹血糖、心电图,尿常规、便常规、血常规。②试验期间可能出现的不良反应及相关检测指标的异常变化。

1.5.3 观察时间 ①患者症状和体征:初诊,用药后第 4 周、第 8 周、第 12 周各记录 1 次。②6 min 步行试验、圣·乔治呼吸问卷,治疗前及用药后各做 1 次。③高分辨 CT 片、肺功能、动脉血气分析:治疗前及用药后各做 1 次。④安全性指标观测:治疗前后各检查 1 次(时间窗可掌握在用药前 1 周及停药后 1 周内检查),如出现安全性指标的异常,应及时复查,并作出相应的判断和解释。

1.6 疗效评价标准

1.6.1 疾病疗效价估及标准 参考《中华医学会呼吸病学学会 2002 年 7 月拟定标准》^[8]制定。

1.6.2 生活质量疗效判定标准^[9] 有效:圣·乔治评分治疗后较治疗前减少 4%以上;稳定:圣·乔治评分治疗前后波动≤4%;恶化:圣·乔治评分治疗后较

治疗前增加 4 %以上。

1.6.3 血气分析及肺功能疗效判定方法 分别比较两组患者治疗前后血气分析及肺功能各项指标的变化。

1.7 不良反应评价标准 轻度：有症状出现，但能很好耐受，不需对症处理及停药；中度：症状影响正常生活，病人难以忍受，需要停药或对症处理；重度：症状严重，危及病人生命，致死或致残，需立即停药或紧急处理。不良事件与药物因果关系判断分 5 级：肯定、很可能、可能、可疑和不可能有关。

1.8 统计学处理方法 采用 SAS6.12 统计软件，所有的统计检验均采用双侧检验，计量资料采用均数 ± 标准差描述，并用单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析。计数资料采用频数（构成比）描述，并用 CMH 方法进行检验。数据集分为全分析集(FAS 集)、符合方案集(PPS 集)。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 253 例特发性肺间质纤维化患者，剔除 13 例，脱落 36 例，肺通大剂量组剔除 1 例(不符合纳入标准)，脱落 10 例(失访 6 例，自动退出 1 例，合并其他疾病 1 例，不良事件 2 例)；肺通小剂量组剔除 5 例(不符合入选标准 1 例，X 线及 CT 未查 2 例，合并用富露施 1 例，未用药 1 例)，脱落 14 例(失访 9 例，自动退出 2 例，疗效不明显 1 例，不良事件 2 例)；对照组剔除 7 例（不符合入选标准 1 例，X 线及 CT 未查 4 例，未用药 2 例)，脱落 12 例(失访 6 例，疗效不明显 2 例，不良事件 2 例，自动退出 2 例)。两组患者在年龄、性别、病情程度及治疗前单项症状、体征积分等比较具有可比性($P > 0.05$)，见表 3。

2.2 疗效分析

2.2.1 疾病疗效分析 见表 4。

(1)PPS 分析 总疗效：3 组之间比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=4.7518, P=0.0929$)，但肺通大剂量组有优于肺通小剂量组及对照组的趋势。总有效率（反应良好或改善 + 稳定）比较，对照组 78.5 %，肺通大剂量组 91.8 %，肺通小剂量组 81.8 %；3 组之间比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=5.0467, P=0.0802$)，但肺通大剂量组有优于肺通小剂量组及对照组的趋势。

(2)FAS 分析 总疗效：3 组之间比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=5.4499, P=0.0655$)，但肺通大剂量组有优于肺通小剂量组及对照组的趋势。总有效率(反应良好或改善 + 稳定)比较，对照组 67.5%，肺通大剂

表 3 3 组患者基线资料比较(FAS)

Table 3 Comparison of patients baseline data of three groups (FAS)

项 目	肺通大剂量组	肺通小剂量组	对照组
n	83	80	77
性别 (男 / 女) / 例	52/31	47/33	40/37
年龄 / 岁	59.01±9.01	57.38±10.06	58.27±9.52
体质量 /kg	69.97±12.89	67.46±11.22	67.60±11.74
身高 /cm	165.30±8.36	164.54±7.36	164.21±8.31
病程 / 月	31.63±46.59	26.90±22.93	23.64±24.63
合并疾病及用药(有 / 无) / 例	6/77	11/69	7/70
病情程度(轻 / 中 / 较重 / 重) / 例	1/36/33/13	3/35/29/13	3/31/37/6
呼吸困难(0/5/10/15/20) / 例	0/26/44/13/0	0/32/34/14/0	0/23/44/10/0
干咳(0/1/2/3/4) / 例	1/22/42/17/1	2/23/39/14/2	2/26/33/14/2
胸痛(0/1/2/3/4) / 例	45/28/9/1/0	39/28/12/1/0	44/21/11/1/0
呼吸频率(0/1/2/3/4) / 例	10/59/8/4/2	16/50/11/1/2	10/55/8/3/1
肺部罗音(0/1/2/3/4) / 例	2/6/50/23/2	2/3/50/24/1	6/2/44/25/0
倦怠乏力(0/1/2/3) / 例	6/35/37/5	8/24/38/10	4/35/31/7
紫绀(0/2) / 例	49/34	44/36	50/27
口干(0/2) / 例	37/46	40/40	40/37

注：表中的括号内数据为症状、体征的各级分值。

表 4 疾病疗效比较[n(p/%)]

Table 4 Comparison of curative effect

数据集	组别	n	反应良好 或改善	稳定	反应差 或失败	总有效率
FAS	肺通大剂量组	83	27(32.5)	40(48.2)	16(19.3)	67(80.7)
	肺通小剂量组	80	19(23.8)	34(42.5)	27(33.8)	53(66.3)
	对照组	77	17(22.1)	35(45.5)	25(32.5)	52(67.5)
PPS	肺通大剂量组	73	27(37.0)	40(54.8)	6(8.2)	67(91.8)
	肺通小剂量组	66	20(30.3)	34(51.5)	12(18.2)	54(81.8)
	对照组	65	17(26.2)	34(52.3)	14(21.5)	51(78.5)

量组 80.7 %，肺通小剂量组 66.3 %；3 组之间比较差异无统计学意义($\chi^2_{CMH}=5.1350, P=0.0767$)，但肺通大剂量组有优于肺通小剂量组及对照组的趋势。

(3)疾病疗效非劣效性检验 肺通大剂量组非劣效于对照组，未能判断出肺通小剂量组非劣效于对照组，见表 5。

表 5 疾病疗效非劣效性检验(FAS)

Table 5 Non-inferiority test of the curative effect(FAS)

组别	非劣性 区间	97.5%单侧 可信区间	结论
肺通小剂量组(B 药)：	-0.150 ~ ∞	-0.159 ~ ∞	无法推断 B 药
对照组(A 药)			非劣效于 A 药
肺通大剂量组(C 药)：	-0.150 ~ ∞	-0.003 ~ ∞	C 药非劣效于
对照组(A 药)			A 药

2.2.2 生活质量(圣·乔治呼吸问卷)疗效比较 总有效率(进步 + 稳定)比较，对照组 76.9 %，肺通大剂量

组 94.5 %，肺通小剂量组 78.8 %；3 组之间比较差异有统计学意义 ($\chi^2_{CMH}=9.6296$, $P=0.0081$)，肺通大剂量组明显优于对照组及肺通小剂量组($\chi^2_{CMH}=8.968$, $P=0.003$; $\chi^2_{CMH}=7.611$, $P=0.006$)，对照组与肺通小剂量组相近($\chi^2_{CMH}=0.067$, $P=0.879$)，见表 6。

表 6 生活质量疗效比较(PPS) [n(p/%)]

Table 6 Comparison of the effect on life quality(PPS)

组别	n	进步	稳定	恶化	进步 + 稳定
肺通大剂量组	73	30(41.1)	39(54.3)	4(5.5)	69(94.5)
肺通小剂量组	66	19(28.8)	33(50.0)	14(21.2)	52(78.8)
对照组	65	17(26.2)	33(50.8)	15(23.1)	50(76.9)

2.2.3 动脉血气分析比较 各组 PaO₂、SaO₂、P(A-a)O₂ 治疗前后差值比较，差异均无统计学意义 ($F=1.146$, $P=0.320$; $F=2.447$, $P=0.089$; $F=0.977$, $P=0.378$)，见表 7。

表 7 各组 PaO₂、SaO₂、P(A-a)O₂ 治疗前后差值比较(PPS) ($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of the differences of PaO₂, SaO₂, P(A-a)O₂ before and after treatment(PPS)

组别	n	PaO ₂ /mmHg	SaO ₂ %	P(A-a)O ₂ /mmHg
肺通大剂量组	73	1.84 ± 16.34	1.16 ± 5.80	-3.08 ± 22.13
肺通小剂量组	66	-1.69 ± 13.43	-1.12 ± 6.90	1.31 ± 12.80
对照组	65	-1.02 ± 12.83	0.01 ± 5.00	-1.46 ± 18.01

2.2.4 肺功能比较 各组 TLC 及 DLCO 比较，差异无统计学意义 ($F=1.247$, $P=0.290$; $F=0.010$, $P=0.990$)，但肺通大剂量组有优于对照组及肺通小剂量组的趋势，见表 8。

表 8 TLC 及 DLCO 治疗前后差值比较(PPS)($\bar{x}\pm s$, %)

Table 8 Comparison of the differences of TLC and DLCO before and after treatment(PPS)

组别	n	TLC	DLCO
肺通大剂量组	73	2.34 ± 13.22	0.95 ± 14.05
肺通小剂量组	66	1.75 ± 11.90	0.63 ± 14.41
对照组	65	-1.36 ± 17.40	0.61 ± 17.35

2.2.5 6 min 步行试验比较 各组 6 min 步行距离治疗前后差值比较，差异无统计学意义 ($F=2.259$, $P=0.110$)，但肺通大剂量组有优于肺通小剂量组及对照组的趋势，见表 9。

2.3 安全性评价 安全数据集共收集患者 240 例，肺通大剂量组有 83 例，发生 1 例与药物无关的严重不良事件(患者死亡)、1 例(1.2 %)不良反应(腹泻，程度为轻度，停药 1 周后消失)；肺通小剂量组有 83 例，发生 1 例与药物无关的不良事件(出组时肌酐升高，1 周后复查正常，患者既往有糖尿病肾病病史，

表 9 6 min 步行试验治疗前后差值比较($\bar{x}\pm s$, m)

Table 9 Comparison of the differences of six-minute walking distance before and after treatment

组别	n	步行距离治疗前后差值
肺通大剂量组	73	43.41 ± 61.06
肺通小剂量组	66	35.80 ± 56.43
对照组	65	15.88 ± 48.23

属于误纳，后剔除)、1 例(1.2 %)不良反应(恶心呕吐，食欲减退，程度为重度，立即停药，持续 8 d 后消失)；对照组有 74 例，发生 2 例与药物无关的不良事件(1 例车祸，程度为中度，停药；1 例出组时尿路感染、肝功能受损，程度为中度，完成疗程，经过抗泌尿系感染治疗 1 周后复查正常)，8 例(9.8 %)不良反应(1 例体重增加，程度为轻度，完成疗程；1 例出组时血胆红素升高，尿白细胞、红细胞异常，程度为轻度，完成疗程，经过抗泌尿系感染治疗 9 d 后复查正常；1 例食欲减退、体重增加、失眠、口干、汗出，程度为轻度，停药 1 月后上述症状消失；4 例出组时 ALT 异常，程度为轻度，完成疗程，患者无症状，未行特殊处理，出组 1 周后复查正常；1 例入组 81 d 后发生支气管炎，程度为轻度，完成疗程，经头孢他啶及左氧氟沙星抗感染治疗后 4 d 后支气管炎痊愈；1 例入组 16 d 后发生支气管炎，程度为轻度，经口服阿奇霉素后痊愈，治疗期间未坚持服药，入组 1 月后发生带状疱疹，程度为中度，经治疗 10 d 后好转，治疗的 10 d 中未服药，后坚持服药至完成疗程。

表 10 不良反应发生率比较[n(p/%)]

Table 10 Comparison of adverse reaction incidence

组别	n	不良反应发生率
肺通大剂量组	83	1(1.2)
肺通小剂量组	83	1(1.2)
对照组	74	8(9.8)

3 讨论

IPF 是一种原因不明的、进行性加重并致纤维化的间质性肺疾病^[9]。根据 IPF 的发病特点及临床症状描述，目前中医对其病名比较统一的说法是归属于“肺痹、肺痿”的范畴，其主要的临床表现为进行性加重的呼吸困难，活动后加重，干咳少痰，或咯较多稀薄痰，胸中窒闷，或有胸胁疼痛，乏力，杵状指，紫绀等。本病的基本病机为气阴两虚、痰瘀交阻、虚实夹杂。肺脾气虚，则气短不得续且动则加重；痰浊瘀血凝滞胸中，致肺气不得宣降，脾气失于健运，则上气而喘或伴咳嗽；阴虚肺津失布，则

干咳无痰或痰不易出,伴口干;痰瘀阻滞胸中气机,可见胸中窒闷、疼痛等症;瘀血甚者可见紫绀或杵状指;阴虚甚者兼见低热。因此本病的主要治则为标本兼治,益气养阴,清瘀化痰。

肺通口服液由黄芪、党参、北沙参、丹参、当归、川芎、金银花、连翘、黄芩、川贝母、半夏、甘草组成。黄芪有补肺固表、补中益气的作用,药理研究发现基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制剂-1(MMP-2/TIMP-1)比例增加会导致肺组织损伤,继而发生纤维化^[10-11],而黄芪能够在一定程度上调整MMP-2和TIMP-1比值,使其趋于平衡,从而抑制纤维化的进程^[12];党参有补中益气、补脾益肺的作用,能够延长亚硝酸钠所致小鼠缺氧存活时间,提高小鼠常压缺氧存活时间,降低小鼠的耗氧量^[13],二药补益肺脾之气为君;北沙参养肺脾之阴,丹参、当归、川芎、金银花、连翘、黄芩,清除瘀热为臣;川贝母、半夏,一润一温佐以化痰;甘草调和诸药,使诸药调和为使,共起益气养阴,清瘀化痰之用。使其气阴得复,痰浊瘀热得清,脾肺之气蒸清降浊、运化水湿,功能恢复正常,临床症状得以缓解或消除。

药效学试验发现,肺通口服液能明显减少肺纤维化大鼠肺组织炎性细胞浸润及胶原沉积,抑制大鼠血清肺泡巨噬细胞、中性粒细胞渗出,降低血清弹性蛋白酶水平,从而减轻大鼠肺泡炎和肺间质纤维化程度^[1];肺通口服液大、小剂量组PaO₂明显高于模型组,且肺通口服液大、小剂量组肺组织匀浆内的羟脯氨酸、脂质过氧化物含量明显低于模型组,血清中超氧化物歧化酶含量明显高于模型组,说明肺通口服液通过减轻氧自由基损伤、降低脂质过氧化、抑制胶原形成来保护肺组织^[2]。

本试验证实,在疾病疗效比较中,肺通大剂量组非劣效于对照组,但无法判断肺通小剂量组非劣效于对照组;肺通大剂量组患者生活质量明显优于对照组及肺通小剂量组($P < 0.05$);在疾病疗效、6 min 步行距离治疗前后差值、血气分析的PaO₂、SaO₂、P(A-a)O₂及肺功能的TLC和DLCO指标比较表明,肺通大剂量组有优于对照组及肺通小剂量组的趋势。肺通大、小剂量组不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$),在本试验中,口服激素组患者有3人发生细菌感染,1人发生病毒感染,2人体重增加,在临床中也发现患者由于长期口服激素,高血糖及真菌感染的风险也较高,故口服激素治疗安全

性较差,而肺通治疗有较好的安全性。

在本项研究中,大剂量肺通口服液治疗气阴两虚兼痰瘀交阻型特发性肺纤维化患者取得了较好的疗效,能够明显提高患者生活质量,不良反应少,患者耐受性好,为特发性肺纤维化的治疗提供了新的思路。由于样本量有限,且观察时间只有3个月,某些较少的不良反应可能难以观察到,需要在今后的临床应用中进一步观察。由于特发性肺纤维化中位生存期只有2.8年^[14],故今后有条件应开展有关特发性肺纤维化生存期的观察研究。

参考文献:

- [1] 张欣,牟洁,于文成.肺通口服液治疗鼠肺间质纤维化及其对弹性蛋白酶的影响[J].山东大学学报(医学版),2012,50(1):24-28.
- [2] 张秀芹,解砚英,王芃,等.肺通口服液对大鼠肺纤维化模型的治疗作用[J].青岛大学医学院学报,2003,39(1):89-92.
- [3] 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,2002,2(7):387-389.
- [4] 国家食品药品监督管理局.中药新药指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:379,383-384,388-391.
- [5] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003:368-378.
- [6] Watter LC, King TE, Schwarz 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.
- [7] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范(局令第3号)[S].2003.
- [8] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St Georg's respiratory questionnaire[J]. Respir Med, 1991, 85 (Suppl B): 25-31.
- [9] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 788-824.
- [10] Corbel M, Belleguic C, Boichot E, et al. Involvement of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) in the development of airway inflammation and pulmonary fibrosis[J]. Cell Biol Toxicol, 2002, 18(1): 51-61.
- [11] 马万里,李元桂,辛建保.基质金属蛋白酶及金属蛋白酶组织抑制剂在肺纤维化中的变化[J].华中科技大学学报(医学版),2002,31(5):527-529,533.
- [12] 彭清,辛建保,苏良平,等.黄芪对肺纤维化大鼠MMP-2和TIMP-1表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2007,36(1):35-37,56.
- [13] 彭梅,张振东,杨娟.土党参多糖对小鼠耐缺氧能力的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(6):1183-1185.
- [14] Sime PJ, O'Reilly KMA. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment[J]. Clin Immunol, 2001, 99 (3): 308-319.

(编辑:梁进权)