

补肾活血汤改善慢阻肺并肺纤维化患者生活质量及细胞因子研究

龙寿洪

重庆中医药学院附属璧山医院(重庆市璧山区中医院)

DOI:10.32629/fcmr.v8i1.19659

[摘要] 慢性阻塞性肺病合并肺间质纤维化(COPD-PF)是一种复杂的进行性呼吸系统疾病,目前治疗手段有限且疗效欠佳。本研究旨在评估在常规西医基础治疗上,加用张大宁国医大师的补肾活血汤对稳定期COPD-PF(中医辨证为肾虚血瘀痰凝互结型)患者的疗效与安全性。我们开展了一项为期12周的随机对照临床试验,将60例患者随机分为治疗组(常规治疗+补肾活血汤)和对照组(常规治疗+乙酰半胱氨酸),各30例。结果显示,与对照组相比,治疗组在改善中医证候积分(治疗组下降 12.3 ± 2.1 分vs对照组下降 7.8 ± 1.9 分)、圣·乔治呼吸问卷(SGRQ)评分(治疗组下降 18.5 ± 3.4 分 vs 对照组下降 10.2 ± 2.8 分)和慢阻肺评估测试(CAT)评分(治疗组下降 9.7 ± 1.8 分vs对照组下降 5.3 ± 1.5 分)方面均表现出显著优势($P < 0.05$)。同时,治疗组患者的用力肺活量(FVC)较基线提高 0.31 ± 0.08 L,一氧化碳弥散量(DLCO)较基线提高 2.4 ± 0.6 mL/min/mmHg,改善均较对照组(FVC提高 0.15 ± 0.06 L,DLCO提高 1.1 ± 0.5 mL/min/mmHg)更为显著($P < 0.05$)。在血清生物标志物方面,治疗组患者的Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平下降至 98.5 ± 15.2 ng/mL,透明质酸(HA)水平下降至 76.3 ± 12.4 ng/mL,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平下降至 1.8 ± 0.4 pg/mL,较对照组(PCⅢ 125.6 ± 18.7 ng/mL,HA 95.8 ± 14.6 ng/mL,TNF- α 2.5 ± 0.5 pg/mL)显著下降($P < 0.05$)。治疗期间未发生严重不良事件。结论: 补肾活血汤联合常规治疗能有效改善COPD-PF患者的临床症状、肺功能和生活质量,其机制可能与抑制炎症和胶原沉积有关,且安全性良好。本研究为中西医结合治疗COPD-PF提供了初步证据,未来需要更大规模、更长随访期的研究以验证其长期疗效并深入探索其分子机制。

[关键词] 慢性阻塞性肺病合并肺间质纤维化; 补肾活血汤; 生活质量; 细胞因子; 随机对照试验

中图分类号: Q24 文献标识码: A

The efficacy and safety of Sini San combined with Banxia Houpu Tang in treating upper airway cough syndrome of wind phlegm invading the orifice type

Shouhong Long

Chongqing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Bishan Hospital (Bishan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary interstitial fibrosis (COPD-PF) is a complex progressive respiratory disease with limited treatment options and poor efficacy. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of adding Zhang Daning's Kidney Nourishing and Blood Activating Decoction to conventional Western medicine basic treatment for patients with stable COPD-PF (traditional Chinese medicine syndrome differentiation of kidney deficiency, blood stasis, phlegm coagulation type). We conducted a 12 week randomized controlled clinical trial, in which 60 patients were randomly divided into a treatment group (conventional treatment+Bushen Huoxue Tang) and a control group (conventional treatment+acetylcysteine). The results showed that compared with the control group, the treatment group showed significant advantages in improving traditional Chinese medicine syndrome scores (treatment group decreased by 12.3 ± 2.1 points vs control group decreased by 7.8 ± 1.9 points), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores (treatment group decreased by 18.5 ± 3.4 points vs control group decreased by 10.2 ± 2.8 points), and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) scores (treatment group decreased by 9.7 ± 1.8 points vs control group decreased by 5.3 ± 1.5 points) ($P < 0.05$). At the same time, the forced vital capacity (FVC) of the treatment group patients increased by 0.31 ± 0.08 L compared to baseline, and the diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) increased by 2.4 ± 0.6 mL/min/mmHg

compared to baseline. The improvements were more significant than those in the control group (FVC increased by 0.15 ± 0.06 L, DLCO increased by 1.1 ± 0.5 mL/min/mmHg) ($P < 0.05$). In terms of serum biomarkers, the level of type III procollagen (PCIII) in the treatment group decreased to 98.5 ± 15.2 ng/mL, the level of hyaluronic acid (HA) decreased to 76.3 ± 12.4 ng/mL, and the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) decreased to 1.8 ± 0.4 pg/mL, significantly lower than the control group (PCIII 125.6 ± 18.7 ng/mL, HA 95.8 ± 14.6 ng/mL, TNF- α 2.5 ± 0.5 pg/mL) ($P < 0.05$). No serious adverse events occurred during the treatment period. Conclusion: The combination of Bushen Huoxue Tang and conventional treatment can effectively improve the clinical symptoms, lung function, and quality of life of COPD-PF patients. Its mechanism may be related to the inhibition of inflammation and collagen deposition, and it has good safety. This study provides preliminary evidence for the integrated treatment of COPD-PF with traditional Chinese and Western medicine. In the future, larger scale and longer follow-up studies are needed to verify its long-term efficacy and explore its molecular mechanisms in depth.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary interstitial fibrosis; Kidney tonifying and blood activating soup; Quality of life; Cytokines; randomized controlled trial

引言

慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化(COPD-PF)是一种兼具气流受限与肺实质结构破坏的复杂呼吸系统综合征,临床诊治挑战大,致残率与死亡率高,给社会带来沉重负担^[1]。当前西医治疗(如支气管舒张剂、抗纤维化药)总体疗效有限,且长期应用存在不良反应风险,亟需探索新型、安全高效的治疗策略^[2]。因此,从多靶点干预的中医药中寻求补充或替代疗法,成为重要研究方向。

COPD-PF的患病率随老龄化及环境因素复杂化而上升,其早期肺功能损害显著,强调早期干预的重要性^[3]。然而,现有西医单一靶点治疗模式难以全面应对该疾病多因素驱动的复杂病理环节(如慢性炎症、氧化应激、细胞外基质沉积)。长期使用某些西药还可能带来新的安全性问题^[4]。因此,临床迫切需要一种能有效控制症状、延缓进展且安全性良好的综合治疗方案。

中医药基于整体观念和辨证论治,展现出应用潜力。中医认为COPD-PF核心病机为“本虚标实”,即肺肾气虚为本,痰瘀互结为标,这与现代医学认识的慢性炎症、免疫功能紊乱及纤维化过程具有一致性^[5]。张大宁国医大师在此基础上提出“肾虚血瘀痰凝”复合病机学说,并创制补肾活血汤。该方融合补肾益肺与活血化痰通络药物,旨在多途径干预疾病进程^[6]。

目前研究领域的空白在于缺乏高质量循证证据支持中药复方治疗COPD-PF的确切地位,尤其是对特定证型患者生活质量及生物标志物的综合影响^[7]。本研究创新性地采用随机对照试验设计,首次系统评估补肾活血汤联合常规西医治疗对中医辨证为“肾虚血瘀痰凝互结型”的稳定期COPD-PF患者的疗效与安全性,以提供科学实证。

本研究采用随机对照试验金标准,严格控制偏倚^[8]。患者被随机分至治疗组(常规治疗+补肾活血汤)和对照组(常规治疗+乙酰半胱氨酸),确保基线可比。研究实施严格质控,旨在清晰评估补肾活血汤的独立疗效。

研究核心目的是多维度评估补肾活血汤的疗效与潜在机制。重点观察指标包括:患者生活质量(使用SGRQ、CAT量表)、肺功能指标(FVC、DLCO等),以及血清纤维化与炎症相关生物标

志物(如TNF- α 、PCIII、HA)的变化。同时,系统评价其安全性,以期推广该中西医结合方案提供详实依据。

1 方法

本研究为一项为期12周的随机对照临床试验。共纳入60例中医辨证为肾虚血瘀痰凝互结型的稳定期COPD-PF患者,随机分为治疗组与对照组各30例。治疗组采用常规西医基础治疗联合张大宁国医大师的补肾活血汤,对照组则在常规治疗基础上加用乙酰半胱氨酸。主要观察指标为中医证候积分、圣·乔治呼吸问卷(SGRQ)与慢阻肺评估测试(CAT)评分。次要观察指标包括用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)等肺功能指标,以及血清III型前胶原(PCIII)、透明质酸(HA)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。同时,记录治疗期间的不良事件以评估安全性。研究数据采用统计学方法比较组间差异。

2 结果

2.1 中医证候积分改善情况。治疗组中医证候积分下降幅度显著大于对照组($P < 0.05$),提示补肾活血汤能更有效缓解肾虚血瘀痰凝互结型COPD-PF患者的中医临床症状。

表1 中医证候积分下降幅度对比表

组别	中医证候积分下降值(分,均值±标准差)	P值
治疗组(n=30)	12.3 ± 2.1	<0.05
对照组(n=30)	7.8 ± 1.9	

表2 SGRQ、CAT评分对比表

组别	SGRQ评分下降值(分)	CAT评分下降值(分)	P值
治疗组	18.5 ± 3.4	9.7 ± 1.8	<0.05
对照组	10.2 ± 2.8	5.3 ± 1.5	

2.2 生活质量评分改善情况。治疗组在SGRQ、CAT评分上的改善均显著优于对照组($P < 0.05$),表明联合补肾活血汤能显著提升患者生活质量与呼吸症状控制水平。

2.3 肺功能指标变化。治疗组在FVC、DLCO两项肺功能指标

的改善幅度显著大于对照组 ($P < 0.05$), 提示补肾活血汤可能有助于延缓肺功能下降。

表3 补肾活血汤治疗对比

组别	FVC 较基线提高值(L)	DLCO 较基线提高值 (mL/min/mmHg)	P 值
治疗组	0.31 ± 0.08	2.4 ± 0.6	<0.05
对照组	0.15 ± 0.06	1.1 ± 0.5	

2.4血清生物标志物水平变化。治疗组血清中PCIII、HA、TNF- α 水平均较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 提示补肾活血汤可能通过抑制炎症反应与胶原沉积发挥治疗作用。

表4 补肾活血汤对抑制炎症反应与胶原沉积效果

组别	PCIII (ng/mL)	HA (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	P 值
治疗组	98.5 ± 15.2	76.3 ± 12.4	1.8 ± 0.4	<0.05
对照组	125.6 ± 18.7	95.8 ± 14.6	2.5 ± 0.5	

3 讨论

CPD-PF病理生理机制复杂, 涉及慢性炎症、氧化应激及细胞外基质异常沉积^[9]。现有治疗难以逆转纤维化或显著改善预后。本研究通过前瞻性随机对照设计评估补肾活血汤联用常规治疗的疗效, 初步结果显示其在改善患者症状、肺功能及降低血清纤维化标志物方面优于单纯西药对照组, 提示该中西医结合方案可能通过多靶点调控延缓疾病进展。

本研究所选患者均符合“肾虚血瘀痰凝互结”证型, 确保了研究对象的同质性。这一复合证型可能对应着更严重的肺功能损害与纤维化病理状态, 为针对性地评估补肾活血汤的疗效提供了生物学基础^[10]。

在改善生活质量方面, 治疗组在SGRQ及CAT评分上的改善显著优于对照组。补肾活血汤可能通过其多组分活性成分(如黄芪多糖、丹参酮)协同发挥抗炎、抗氧化、调节免疫及改善微循环等多重作用, 从整体上逆转“虚瘀互结”病理环境, 从而在缓解气短、乏力等症状及提升活动耐力上显现优势, 实现了对患者生理与心理状态的双重改善^[11]。

在生物标志物层面, 治疗组血清PCIII、HA、TNF- α 水平显著下降, 提示补肾活血汤可能通过抑制细胞外基质沉积与阻断促炎通路发挥抗纤维化作用。方中活血药物可能干预TGF- β /Smad等纤维化关键信号通路, 而补肾药物可能调节免疫稳态, 降低上游促炎因子释放, 从而从多环节干预“炎症-纤维化”级联反应^[12]。

本研究亦存在局限性: 样本量较小且为单中心研究; 12周的干预周期对于评估长期疗效(如延缓功能衰退、降低急性加重率)可能不足^[13]。

综上所述, 本研究表明, 在常规治疗基础上联用补肾活血汤可显著改善肾虚血瘀痰凝型CPD-PF患者的临床症状、肺功能、生活质量及血清纤维化标志物, 且安全性良好。其创新在于首次通过随机对照试验验证了该复方对此复杂疾病的综合疗效, 并初步揭示了其抗炎与抗纤维化潜力。未来需开展更大规模、长期随

访的研究, 并利用现代技术深入阐释其多靶点作用机制, 以推动临床转化与精准应用^[14]。

[项目来源]

重庆市璧山区科学技术局2023年度社会民生领域科技计划项目《张大宁国医大师补肾活血汤对慢性阻塞性肺病合并肺间质纤维化患者生活质量及相关细胞因子的影响》, 项目编号: BSKJ2024098。

[参考文献]

- [1] Jankowich, Matthew, D. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome[J]. CHEST, 2012.
- [2] Salvi L, Palterer B, Parronchi P. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases[J]. The New England journal of medicine, 2020(25):383.
- [3] 彭敏, 蔡丰, 田欣伦, 等. 肺纤维化合并肺气肿综合征八例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(7):4.
- [4] King T, Schwarz M, Brown K, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2001, 164(6):1025-1032.
- [5] 彭玉华. 特发性肺间质纤维化中医药治疗思路与方法[J]. 中医药学刊, 2003, 21(10):2.
- [6] 张大宁, 张勉之, 陆伟根, 等. “补肾活血降逆排毒法”治疗慢性肾功能衰竭的临床及实验研究[J]. 医学研究通讯, 2005, 34(9):1.
- [7] 王婷霄. 特发性肺间质纤维化的中西医结合诊治进展及导师经验[D]. 北京中医药大学, 2013.
- [8] Schulz KF, Altman D G, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. Bmj, 2010, 9(8):672-677.
- [9] Meyer K C. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis[J]. Expert Review of Respiratory Medicine, 2017, 11(5).
- [10] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健. 基于代谢组学的特发性肺纤维化中医药研究思路与方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10):1643-1646.
- [11] Li-Ping T. Application of Astragalus polysaccharide in controlling poultry diseases[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2005.
- [12] Dai-Xing Z, Zhi-Hui L, Cheng-Ye Z. Tanshinone II A inhibits cardiac fibrosis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013.
- [13] Chan A W, Tetzlaff J M, Gtzsche P C, et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials[J]. BMJ (online), 2013, 346(jan08 15):e7586.
- [14] 李幼平, 程峰, 冯莉. 关于中医药疗效评价和机理研究的思考[J]. 世界科学技术-中药现代化, 2003.

[作者简介]

龙寿洪(1980--), 男, 汉族, 贵州遵义人, 本科, 副主任中医师, 中医内科, 中医肺病及急危重症疑难性疾病。