

Survey of Experimental and Clinical Studies in Treating Pulmonary Interstitial Fibrosis with Traditional Chinese Medicine and Modern Medicine

Helei Zhang¹, Xuan Cai¹, Peipei Jin¹, Xiaohua Shen¹, Kuiguo Su^{2*}

¹Graduate School, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

²Hebei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

Email: *sukuiguo@126.com

Received: May 5th, 2019; accepted: May 22nd, 2019; published: May 29th, 2019

Abstract

Pulmonary interstitial fibrosis is the in-trouble diseases in respiratory system and the incidence is on the rise. Modern medicine has recognized that there are no satisfactory therapeutic drugs except lung transplantation. With the deepening of researching pulmonary interstitial fibrosis in recent years, some achievements have been made in treating pulmonary interstitial fibrosis in experimental and clinical research with traditional Chinese medicine and modern medicine. This article reviews the progress in treating pulmonary interstitial fibrosis with traditional Chinese medicine and modern medicine in recent years.

Keywords

Traditional Chinese Medicine and Modern Medicine, Experimental Research, Clinical Research, Pulmonary Interstitial Fibrosis, Review

中西医治疗肺间质纤维化的 实验和临床研究概况

张合雷¹, 蔡 萱¹, 靳培培¹, 申晓华¹, 苏奎国^{2*}

¹河北中医学院研究生院, 河北 石家庄

²河北省中医院, 河北 石家庄

Email: *sukuiguo@126.com

*通讯作者。

摘要

肺间质纤维化为呼吸系统中的疑难病，且发病率呈上升趋势。西医认识到除了肺移植外，目前尚无令人满意的治疗药物。随着近些年来对肺间质纤维化的研究加深，中西医在治疗肺间质纤维化的实验和临床研究中也取得了一定的成果，本文对近年来中西医在治疗肺间质纤维化取得的进展做一综述。

关键词

中西医，实验研究，临床观察，肺间质纤维化，综述

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺间质纤维化是间质性肺炎的一个阶段或者结果，属于间质性肺炎的范畴，由于间质性肺炎的持续影响，致使肺间质成纤维细胞和胶原蛋白大量沉积，破坏肺部结构，形成纤维瘢痕和蜂窝囊，最终导致肺间质纤维化，此病为呼吸系统疾病中的疑难病症，有“亚癌症之说”，其主要症状表现为呼吸困难，进行性加重，并常常伴有干咳，到后期则会出现口唇和指甲的发绀，体检时可以在双肺中下部可以听到Velcro 啰音。美国该病的患病率和年发病率分别为 14~42.7/10 万人口和 6.8~16.3/10 万人口[1]，加拿大该病的患病率和年发病率为 41.8/10 万人口和 18.7/10 万人口，且男性的患病率和发病率明显高于女性[2]。我国并没有关于肺间质纤维化的流行病学资料，只是近些年来在临床中发现该病的病例有增加的趋势[1]。肺间质纤维化患者中只有 20%能存活 5 年以上[3]，病情加重可能继发于感染、机械损伤和空气污染等诱因，有 15%的肺间质纤维化患者会出现此类情况，死亡率约为 50% [4]。目前除了肺移植外，并没有有效的治疗该病的药物，但近些年来，中西医均对治疗肺间质纤维化做了一些实验和临床研究，具体如下面所述。

2. 中医治疗肺间质纤维化的研究概况

2.1. 实验研究

雷宁宁[5]将 40 只大鼠随机分为空白组、模型组、麦门冬汤组和强的松组，观察麦门冬汤对博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比，麦门冬汤组中大鼠的炎症程度和胶原纤维表达明显下降，且 CD44 蛋白和 CD90 蛋白的表达水平升高，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，推测麦门冬汤可能通过提升 CD44 蛋白和 CD90 蛋白的表达来抑制肺纤维化。

宋启兰[6]将 108 只大鼠随机分成空白对照组、模型对照组、强的松组、十枣汤低剂量组、中剂量组和高剂量组，观察十枣汤对博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型对照组相比，十枣汤三组中大鼠肺间质纤维化的程度都有明显改善，且肺组织中的转化生长因子- $\beta 1$ 及肿瘤坏死因子- α 表达水平明显降低，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，推测十枣汤大概通过抑制肺组织中转化生长因子- $\beta 1$ 及肿

瘤坏死因子- α 的表达,从而达到抑制肺纤维化的作用。

陆国辉等[7]将 60 只大鼠分为对照组、模型组、醋酸泼尼松组和甘草干姜汤低、中、高剂量组,观察甘草干姜汤对博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比,甘草干姜汤中、高剂量组谷胱甘肽和血清超氧化物歧化酶的含量明显增加,血清脂质过氧化物的含量明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示甘草干姜汤通过提升肺组织中谷胱甘肽及血清超氧化物歧化酶的含量,降低肺组织中血清脂质过氧化物的含量,清除体内多余的氧自由基从而抑制肺纤维化。

杨晗等[8]将 144 只大鼠随机分为即假手术组、模型组、强的松组、补阳还五汤低、中、高剂量组,观察补阳还五汤对博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比,补阳还五汤三组的肺泡炎及肺纤维化程度均有不同程度的改善,转化生长因子- β 及 Smad3 蛋白的表达也有不同程度的降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示补阳还五汤能够通过降低转化生长因子- β 及 Smad3 蛋白的表达来改善该大鼠的肺纤维化程度。

朱曼[9]随机将大鼠随机分为正常组、模型组、四君子低剂量组、中剂量组、高剂量组,观察四君子汤对博莱霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比,四君子汤三组中用力肺动态顺应性和肺活量较前均有显著增加,0.4 秒率较前显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),同时四君子汤三组的病理结果显示肺组织中纤维化面积比例下降,推测四君子汤能够通过减少肺组织中的胶原纤维沉积来改善该大鼠的肺功能。

2.2. 临床观察

于国强[10]将 84 例痰瘀痹阻证肺间质纤维化患者随机将其分为对照组和治疗组,每组各 42 例,对照组给予泼尼松口服,治疗组则给予旋覆花汤加减而组成的汤剂。结果两组的主要临床症状均较前均有所缓解,对照组和治疗组的有效率分别为 66.7% 和 88.1%,两组肺功能中用力肺活量及一氧化碳弥散量较前均有所下降,但是治疗组的下降程度较对照组较小,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

谢银光[11]将 90 例肺间质纤维化气阴两虚证患者随机分为观察组和对照组,每组各 45 例,对照组给予醋酸地塞米松片口服,观察组给予自制养阴益气合剂口服。结果观察组和对照组的总有效率分别为 88.89% 和 62.22%,两组 6 分钟步行试验距离均较前有所延长,且观察组比对照组延长的更为明显,两组第 1 秒用力呼气容积、1 秒量及 1 秒率均较前有所上升,且观察组上升的更为明显,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

付玲[12]将 100 例肺间质纤维化患者随机分为试验组和对照组,每组各 50 例,两组均给予常规治疗,对照组在常规治疗基础上给予强的松口服,试验组在常规治疗基础上给予萎贝棱术汤口服,结果两组中医症候积分均有明显下降,但试验组下降的更加明显,两组肺功能中肺总量及一氧化碳弥散量均较治疗前有所上升,但试验组上升的更为明显,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

王紫娟[13]将 36 例肺间质纤维化患者给予肺纤方加减口服,结果治疗后患者的 CT 积分较前有所下降,网格影、蜂窝影较前显著减少,肺总量治疗后较前明显升高,其差异均有统计学意义($P < 0.05$)。支开叶[14]将就 54 例肺间质纤维化患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组 31 例,对照组 23 例,对照组给予泼尼松口服,治疗组给予肺纤方胶囊剂口服,结果对照组和治疗组的总有效率分别为 43.5% 和 87.1%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

以上研究证表明,与西药相比,中药方剂的效果更好,对于改善患者的肺功能更为理想,在肺间质纤维化的治疗中显示出了独特的优势。但同时也存在一些问题:1) 各个医家对本病的病因病机认识不同,因此本病的辨证分型并没有形成统一的标准;2) 中药方剂的研究缺少横向的比较,临床中的研究样本含量较小,缺乏多中心、大样本的随机对照实验。因此,以后可以在学术会议上对该病进行充分讨论研究,

以确定统一的辨证分型，建立公认的疗效判定标准，同时，在临床中进行多中心、大样本的实验研究，从而使中医治疗肺间质纤维化获得更大的进展。

3. 西医治疗肺间质纤维化的研究概况

3.1. 实验研究

邹华[15]将 55 只雄性小鼠随机分为液对照组、肺纤维化模型组、地塞米松干预组、红霉素低剂量和高剂量组，观察红霉素对博来霉素所致肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与肺纤维化模型组相比，红霉素两组的肺系数、肺泡炎和肺纤维化程度评分均有显著降低，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，红霉素两组中羟脯氨酸及白细胞介素-17A 的含量显著降低，推测红霉素能够通过减少羟脯氨酸及白细胞介素-17A 的含量来降低肺泡炎和肺纤维化程度。

徐忠波等[16]将 48 只大鼠随机分成对照组、模型组、溶媒组和骨化三醇组，观察骨化三醇对矽肺纤维化大鼠模型的干预作用，结果与模型组相比，骨化三醇组大鼠的肺泡炎和肺纤维化的程度显著减轻，骨化三醇组转化生长因子- $\beta 1$ 和 SMAD3 蛋白表达量显著低于模型组($P < 0.05$)，SMAD7 蛋白表达量显著高于模型组($P < 0.05$)，提示骨化三醇能够通过调控转化生长因子- $\beta 1$ /SMAD 通路中蛋白的表达来减轻大鼠的矽肺纤维化。

王文生等[17]将 54 只小鼠随机分为正常对照组、模型组、双环醇干预组，观察双环醇对博来霉素诱导的肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比，双环醇干预组转化生长因子- $\beta 1$ 的表达显著降低，且肺泡纤维化评分显著降低，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，因此推测双环醇可使肺组织中转化生长因子- $\beta 1$ 的表达降低，从而减轻肺纤维化的程度。

郭敬文等[18]将 64 只大鼠随机分为对照组、模型组、吡非尼酮低剂量组和高剂量组，观察吡非尼酮对矽肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与对照组相比，吡非尼酮两组肺组织中转化生长因子- $\beta 1$ 、波形蛋白和 I 型胶原含量均降低，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，同时两组均使大鼠肺泡炎症、肺泡结构损伤和矽肺纤维化程度减轻，推测吡非尼酮可能通过降低肺组织转化生长因子- $\beta 1$ 、波形蛋白和 I 型胶原含量，从而减轻染矽尘大鼠的肺泡炎症和矽肺纤维化。

李俸敏等[19]将 90 只随机分成对照组、模型组、甘草酸灌胃组、甘草酸低浓度、高浓度组及布地奈德雾化组，每组各 15 只，观察雾化吸入甘草酸对博来霉素诱导的肺纤维化大鼠模型的干预作用。结果与模型组相比，甘草酸两组中白细胞介素-17、转化生长因子- $\beta 1$ 及 Smad2 水平降低的更为明显，其中白细胞介素-17、转化生长因子- $\beta 1$ 的差异具有统计学意义($P < 0.05$)，推测雾化吸入甘草酸能通过调控白细胞介素-17/转化生长因子- β /Smad 通路的表达来抑制肺纤维化。

3.2. 临床观察

江训盛等[20]搜集尼达尼布治疗肺纤维化的随机对照试验，共包括 1539 例患者，其中尼达尼布治疗组 1019 例，安慰剂对照组 520 例，与对照组相比，尼达尼布明显提高患者的用力肺活量，延缓患者的血氧饱和度下降及用力肺活量年下降率，改善患者的一氧化碳弥散量，其差异有统计学意义($P < 0.05$)。

焦明芝[21]将 58 例肺间质纤维化患者随机分为对照组和观察组，对照组 28 例和观察组 30 组，对照组给予泼尼松口服，观察组在对照组基础上加上缬沙坦口服。结果观察组和对照组的总有效率为 93.5% 和 78.6%，且与对照组相比，观察组中一秒用力呼气容积、最大呼气中期流量、一氧化碳弥散量及用力肺活量改善的更为明显，其差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，说明缬沙坦联合应用泼尼松在改善肺功能方面有一定的优势。

尹庆和[22]将 85 例肺间质纤维化患者随机分为对照组和治疗组，其中对照组 42 例，治疗组 43 例，

对照组给予泼尼松口服, 治疗组在此基础上给予依达拉奉注射液, 结果治疗组和对照组的总有效率分别为 90.70% 和 71.43%, 两组的一氧化碳弥散量及血氧分压均较前有所提高, 但治疗组升高的更为明显, 其差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 但两组均有不良反应, 主要表现为低血钾、高血压及消化道反应(恶心、反酸等)。

穆丹[23]将 50 例肺间质纤维化患者随机分为对照组和观察组, 两组均给予常规治疗, 对照组在常规治疗基础上给予强的松片口服, 观察组在对照组基础上乙酰半胱氨酸口服及布地奈德雾化吸入。结果观察组和对照组的总有效率分别为 88% 和 64%, 且与对照组相比, 干扰素- γ 显著低于对照组, 白细胞介素-4 显著高于对照组, 其差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

柴玉生[24]将 180 例肺纤维化患者随机分为对照组和观察组, 每组各 90 例, 两组均给予常规对症治疗, 对照组在此基础上给予 N-乙酰半胱氨酸泡腾片, 观察组在对照组基础上给予孟鲁司特钠片口服。结果两组用力肺活量、最大分钟通气量及弥散量检测结果均较治疗前升高, 但观察组升高的更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

虽然以上药物治疗肺间质纤维化取得了一定的疗效, 但单纯使用西药时可能会出现低血钾、高血压、恶心及反酸等不良反应, 且很多仍处于动物试验阶段, 其效果仍需要进一步来验证。同时, 可以从分子、基因水平上进一步研究肺间质纤维化的作用机制, 以寻找新的治疗靶点。

4. 中西医结合治疗肺间质纤维化的研究概况

吕凌云[25]将 50 例肺纤维化患者随机分为联合组与对照组, 每组 25 例, 两组均给予常规治疗, 对照组在此基础上给予乙酰半胱氨酸片口服, 联合组在对照组基础上给予扶正化纤汤口服。结果对照组和联合组总有效率分别为 56.0% 和 84.0%, 联合组肺功能中 1 秒率、肺总量及一氧化碳弥散量显著高于对照组, 动脉血气中血氧分压显著高于对照组, 二氧化碳分压显著低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

安世英等[26]将 60 例肺纤维化患者随机分为治疗组与对照组, 每组 30 例, 对照组给予乙酰半胱氨酸胶囊口服, 治疗组在对照组治疗基础上给予加用加味下瘀血汤口服, 结果治疗组中中医证候积分、生活质量积分及 6 分钟步行距离、肺功能中一氧化碳弥散量值显著高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

韩正贵等[27]将 94 例肺纤维化患者随机分为研究组与对照组, 每组 47 例, 对照组给予泼尼松片口服, 研究组在对照组基础上给予屏风生脉散口服, 结果治疗组和对照组良好率分别为 76.60% 和 40.43%, 且研究组一氧化碳弥散量、最大肺活量、肺总量及血氧分压均显著高于对照组, 呼吸困难评分显著低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

彭艳芳等[28]将 50 例肺纤维化患者随机分为观察组和对照组, 每组 25 例, 两组均给常规对症治疗, 对照组给予泼尼松片口服, 观察组在对照组基础上给予芪归方口服。结果观察组和对照组的总有效率分别为 84% 和 76%, 两组生命质量积分及中医证候积分较前均有显著下降, 6 分钟步行距离较前显著上升, 且观察组优于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

5. 小结

肺间质纤维化的发病率日益升高, 但生存率低, 故寻找一种有效的治疗药物显得尤为重要。本研究显示中西医均能改善大鼠模型的肺泡炎症及肺纤维化程度, 改善肺间质纤维化患者的肺功能, 但同样存在以下问题, 如样本量少, 缺乏多中心、大样本、随机对照研究, 致使研究结果说服力不足, 难以获得国际学术界的认同。结果同样表明中西药联合应用时疗效更好, 而单用西药可能会出现低血钾、高血压、恶心及反酸等不良反应, 故今后在临床治疗中, 可以采取辨病与辨证相结合的方式, 用中医药来减轻西

药的毒副作用, 以恢复机体的气血阴阳平衡, 从而达到改善疾病的目的。相信随着医学科研水平的不断深提高和完善, 在不久的将来对肺间质纤维化的治疗一定会有突破性的进展。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第九版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 90.
- [2] HoPkins, R.B., Burke, N., Fell, C., et al. (2016) Epidemiology and Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis from National Data in Canada. *The European Respiratory Journal*, **39**, 427-432. <https://doi.org/10.1183/13993003.01504-2015>
- [3] Spagnolo, P., Tzouveleakis, A., Bonella, F., et al. (2018) The Management of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine*, **5**, 148. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00148>
- [4] Ryerson, C.J. and Collard, H.R. (2014) Acute Exacerbations Complicating Interstitial Lung Disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **20**, 436. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000073>
- [5] 雷宁宁. 麦宁冬汤对肺纤维化模型大鼠动员及分化 BMSCs 的影响[D]: [硕士学位论文]. 广西: 广西中医药大学, 2018: 1-61.
- [6] 宋启兰. 十枣汤对肺纤维化大鼠模型肺组织中和表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2014: 1-57.
- [7] 陆国辉, 李艳茹, 高健美. 甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 SIRT 和 TGF- β 1 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 25-28.
- [8] 杨晗, 王飞, 王全林, 等. 补阳还五汤对肺纤维化大鼠肺组织 TGF- β 1/Smad3 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 240-244.
- [9] 朱曼, 孙桂芳, 唐磊, 等. 四君子汤补脾对肺纤维化大鼠肺功能影响的初步研究[C]//中国中西医结合学会实验医学专业委员会. 第十四次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编. 青岛: 医药卫生科技, 2017: 10.
- [10] 于国强, 石绍顺, 付东升. 旋覆花汤化痰辨治痰瘀阻型特发性肺纤维化的临床研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(1): 18-20.
- [11] 谢银光, 童钟. 养阴益气合剂治疗特发性肺间质纤维化气阴两虚证临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(5): 38-40.
- [12] 付玲, 罗玲. 萎贝棱术汤治疗肺纤维化的临床研究及对血清 TGF- β 1 的影响[J]. 名医, 2018(4): 54-56.
- [13] 王紫娟, 张宇婷, 顾潇枫, 等. 肺纤方加减治疗 36 例特发性肺纤维化患者 CT 积分改变及生活质量影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3682-3685.
- [14] 支开叶. 肺纤方治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 山西中医, 2011, 27(12): 23-26.
- [15] 邹华, 田东波, 刘春磊, 等. 不同剂量红霉素在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化中的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(18): 16-18.
- [16] 徐忠波, 赵杰, 贾晓民, 等. 骨化三醇对大鼠矽肺纤维化的干预作用及其机制[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(3): 272-276.
- [17] 王文生, 陈百泉. 双环醇对肺间质纤维化小鼠 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国医刊, 2017, 52(12): 72-76.
- [18] 郭敬文, 邵华, 张振玲. 吡非尼酮对染矽尘大鼠肺纤维化的干预作用[J]. 现代预防医学, 2018, 45(16): 3010-3013.
- [19] 李俸敏, 王火, 曹波, 等. 雾化吸入甘草酸减轻博来霉素所致小鼠肺纤维化的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(13): 1-8.
- [20] 江训盛, 董必文, 张子龙. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化疗效的荟萃分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 238-243.
- [21] 焦明芝, 亓梅, 张宁, 等. 缬沙坦联用泼尼松对特发性肺纤维化患者肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2): 298-300.
- [22] 尹庆和. 依达拉奉治疗特发性肺纤维化的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(11): 896-899.
- [23] 穆丹. 吸入布地奈德联合口服乙酰半胱氨酸对特发性肺纤维化的疗效及对细胞因子的影响[J]. 临床研究, 2017, 15(27): 168-169.
- [24] 柴玉生. N-乙酰半胱氨酸联合孟鲁司特钠治疗特发性肺纤维化疗效观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2018, 30(5): 466-468.
- [25] 吕凌云. 扶正化纤汤联合乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 四川中医, 2017, 35(12): 91-94.
- [26] 安世英, 赵文清, 郑敏宇, 等. 加味下瘀血汤联合乙酰半胱氨酸治疗间质性肺纤维化的临床研究[J]. 上海中医药

杂志, 2017, 51(9): 57-59.

- [27] 韩正贵, 彭万军, 褚雪菲. 屏风生脉散联合泼尼松治疗气阴两虚型特发性肺纤维化疗效及对 T 细胞亚群的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(24): 2714-2716.
- [28] 彭艳芳, 岳莹莹, 张莹雯, 等. 芪归方联合泼尼松治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 1908-1912.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-6067, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org