

文章编号:1005-0957(2021)02-0152-05

· 临床研究 ·

热敏灸联合药物对肺肾气虚型特发性肺纤维化患者肺功能及血清 FGF-21、MMP-7 的影响

周剑, 吴炳辰

(浙江省湖州市长兴县中医院, 湖州 313100)

【摘要】 目的 在药物治疗基础上, 观察热敏灸对肺肾气虚型特发性肺纤维化(IPF)患者肺功能及血清成纤维细胞生长因子(FGF)-21 和基质金属蛋白酶(MMP)-7 的影响。方法 将 80 例 IPF 患者随机分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组予口服吡非尼酮, 观察组在对照组治疗基础上加用热敏灸。观察两组呼吸困难程度、动脉氧分压(PaO₂)及动脉血氧饱和度(SaO₂)、用力肺活量(FVC)及一氧化碳弥散量(DLCO), 并测定血清 FGF-21 和 MMP-7 水平。结果 观察组治疗后呼吸困难分级整体优于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后 PaO₂ 和 SaO₂ 明显增高($P < 0.05$), 且均高于对照组($P < 0.05$); 对照组治疗后 FVC 和 DLCO 明显降低($P < 0.05$), 而观察组 FVC 和 DLCO 无明显变化($P > 0.05$), 且均优于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 FGF-21 和 MMP-7 水平明显改善($P < 0.05$), 且均优于对照组($P < 0.05$)。结论 在药物治疗基础上, 热敏灸治疗肺肾气虚型 IPF 可改善呼吸困难程度、升高 PaO₂ 和 SaO₂、延缓肺功能衰退, 这可能与改善血清 FGF-21 和 MMP-7 水平有关。

【关键词】 灸法; 艾条灸; 热敏灸; 特发性肺纤维化; 肺功能检测; 成纤维细胞生长因子-21; 基质金属蛋白酶-7

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2021.02.0152

Effect of Heat-sensitive Point Moxibustion and Medicine on Pulmonary Function and Serum FGF-21 and MMP-7 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis of Lung-kidney Qi Deficiency Type ZHOU Jian, WU Bing-chen. Changxing County Hospital of traditional Chinese medicine, Huzhou, Zhejiang, Huzhou 313100, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of heat-sensitive point moxibustion on pulmonary function and serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) of lung-kidney qi deficiency type on the basis of medicine. **Method** Eighty IPF patients were randomized to a control group and an observation group, 40 cases in each group. The control group received oral administration of pirfenidone and the observation group received heat-sensitive point moxibustion in addition. Dyspnea severity, arterial oxygen partial pressure (PaO₂), arterial oxygen saturation (SaO₂), forced vital capacity (FVC) and diffusion capacity for lung carbon monoxide (DLCO) were observed and serum FGF-21 and MMP-7 levels were measured in the two groups. **Result** After treatment, dyspnea severity was overall reduced more in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); PaO₂ and SaO₂ increased significantly in the observation group ($P < 0.05$) and were higher than in the control group ($P < 0.05$); FVC and DLCO decreased significantly in the control group ($P < 0.05$), but they did not change significantly in the observation group ($P < 0.05$) and were better than in the control group ($P < 0.05$); serum FGF-21 and MMP-7 levels improved significantly in the observation group ($P < 0.05$) and were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In addition to medicine, heat-sensitive

基金项目:湖州市科学技术局公益性应用研究项目(2016GY75)

作者简介:周剑(1985—),男,主治医师,硕士,Email:287141460@qq.com

通信作者:吴炳辰(1980—),男,副主任医师,硕士,Email:wuwo3262952528@163.com

point moxibustion can reduce dyspnea severity, increase PaO₂ and SaO₂, and delay the decline of pulmonary function. This may be related to improving FGF-21 and MMP-7 levels.

[Key words] Moxibustion; Moxa stick moxibustion; Heat-sensitive point moxibustion; Idiopathic pulmonary fibrosis; Respiratory function tests; FGF-21; MMP-7

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种原因不明的慢性、进行性纤维化间质性肺炎, 好发于中老年人群^[1]。其以普通间质性肺炎为特征性病理改变, 以进行性加重呼吸困难为主要临床表现, 多伴限制性通气功能障碍及气体交换障碍, 导致低氧血症, 甚至呼吸衰竭, 严重威胁人类生命健康^[2]。在确诊为 IPF 的患者中, 中位生存期为 2~3 年^[3], 且发病率及死亡率呈逐年上升趋势^[4]。目前尚无有效治疗 IPF 的药物, 尼达尼布和吡非尼酮仅可延缓用力肺活量下降速率, 但价格昂贵且存在一定不良反应; 糖皮质激素、环磷酰胺等疗效差、不良反应大, 已不推荐^[5]。对部分患者而言, 肺移植是唯一可以提高生存率、改善生活质量的治疗手段, 但供体缺乏、机体移植排斥反应及高昂费用等诸多问题仍需被考虑^[6]。近年来, 中医药疗法在治疗 IPF 方面取得较为满意的疗效, 可有效延缓肺纤维化进程, 提高患者生活质量, 显示出良好的应用前景^[7]。本研究采用热敏灸联合药物治疗肺肾气虚型 IPF 患者, 观察其对患者肺功能及血清成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)-21 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-7 的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

纳入 2016 年 8 月至 2018 年 12 月长兴县中医院收治的 80 例 IPF 患者, 以随机数字表法将其分为对照组和观察组, 每组 40 例。治疗及观察过程中, 对照组转院 2 例, 观察组转院 1 例, 故最终纳入统计分析的为对照组 38 例和观察组 39 例。对照组中男 21 例, 女 17 例; 平均年龄 (58±5) 岁; 平均病程 (2.47±0.93) 年; 呼吸困难程度分级 0 级 2 例, 1 级 8 例, 2 级 13 例, 3 级 12 例, 4 级 3 例。观察组中男 23 例, 女 16 例; 平均年龄 (58±7) 岁; 平均病程 (2.58±1.13) 年; 呼吸困难程度分级 0 级 2 例, 1 级 9 例, 2 级 14 例, 3 级 11 例, 4 级 3 例。两组性别、年龄、病程和呼吸困难程度比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》^[8]的 IPF 诊断标准。①临床表现为干咳、进行性呼吸困难, 活动后明显; ②胸部高分辨率 CT 呈现典型的普通间质性肺炎改变: 胸膜下、基底部分布为主的网格影、蜂窝影, 磨玻璃样改变不显; ③已进行肺活检的, 根据高分辨率 CT 及活检特定的组合进行诊断。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9]制定肺肾气虚证的辨证标准。主症为咳嗽喘促, 或气短, 动则加重; 次症为腰膝酸软, 耳鸣, 面部浮肿, 神疲乏力或自汗, 小便频数, 夜尿增多或咳时遗尿, 舌淡脉沉细。

1.3 纳入标准

①符合 IPF 诊断标准; ②符合肺肾气虚证辨证标准; ③年龄 20~70 岁; ④1 个月内未进行相关治疗; ⑤自愿参加本试验, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①其他已知病因的间质性肺疾病, 如家庭、职业环境暴露、结缔组织疾病及药物等; ②急性 IPF 患者, 有明显肺部感染需抗感染治疗者; ③合并有严重的心、肝、肾等脏器功能不全; ④妊娠、哺乳期妇女。

1.5 脱落和剔除标准

①不按规定用药或接受热敏灸治疗者; ②主动退出本试验或试验期间参加其他试验者; ③试验期间出现严重不良反应或病情加重者; ④资料数据不全者。

2 治疗方法

2.1 对照组

予吡非尼酮 (北京康蒂尼药业有限公司生产, 国药准字 H20133376) 餐后口服, 200 mg/次, 每日 3 次。观察患者用药耐受情况, 逐步增加给药量, 维持在 400 mg/次, 每日 1200 mg, 服用 3 个月。

2.2 观察组

在对照组治疗基础上采用热敏灸治疗。取双侧肺俞、膏肓和肾俞, 患者取俯卧位, 充分暴露穴位皮肤。

采用 1.8 cm×20 cm 纯艾条(汉医艾绒厂生产),点燃艾条后在上述穴位周围距离皮肤 3~5 cm 处应用回旋灸、雀啄灸及温和灸,若患者感受到透热、扩热、传热、局部无热远部热、非热感觉等灸感反应时,此部位即为热敏穴^[10]。对热敏穴进行持续温和灸,以灸感消失为度。重复上述步骤,依次灸完所有穴位。隔日 1 次,治疗 3 个月。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 呼吸困难分级^[11]

0 级:仅在费力运动时出现呼吸困难。

1 级:平地快步行走或步行爬小坡时出现气短。

2 级:由于气短,平地行走时比同龄人慢或需要停下来休息。

3 级:平地行走 100 m 左右或数分钟后需要停下来喘气。

4 级:因严重呼吸困难以至不能离开家,或穿脱衣服时出现呼吸困难。

3.1.2 血气分析

治疗前后,采用全自动血气分析仪测定患者动脉

氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)及动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)。

3.1.3 肺功能指标

治疗前后,采用肺功能检测仪测定患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一氧化碳弥散量(diffusion capacity for lung carbon monoxide, DLCO)。

3.1.4 血清 FGF-21 和 MMP-7 水平

治疗前后,抽取患者清晨空腹外周静脉血,采用酶联免疫吸附法测定血清 FGF-21 和 MMP-7 水平。

3.2 统计学方法

运用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。等级资料比较采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗后呼吸困难程度比较

治疗后,观察组呼吸困难分级整体上优于对照组,组间差异有统计学意义(*P*<0.05),详见表 1。

表 1 两组治疗后呼吸困难程度比较

(例)

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	39	3	12	15	8	1	- 2.376	0.017
对照组	38	1	7	12	14	4		

3.3.2 两组治疗前后 PaO₂ 和 SaO₂ 比较

两组治疗前 PaO₂ 和 SaO₂ 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组 PaO₂ 和 SaO₂ 与治疗前比

较差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组 PaO₂ 和 SaO₂ 均较治疗前明显升高(*P*<0.05),且均高于对照组(*P*<0.05)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后 PaO₂ 和 SaO₂ 比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	72.59±9.98	77.67±11.01 ¹⁾²⁾	90.44±2.83	91.88±2.69 ¹⁾²⁾
对照组	38	71.31±9.62	69.59±10.21	90.01±2.57	89.19±2.73

注:与同组治疗前比较¹⁾*P*<0.05;与对照组比较²⁾*P*<0.05

3.3.3 两组治疗前后 FVC 和 DLCO 比较

治疗前,两组 FVC 和 DLCO 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组 FVC 和 DLCO 均较治疗前降低(*P*<0.05);观察组 FVC 和 DLCO 与治疗前比较差异无统计学意义(*P*>0.05),但均高于同期对照组(*P*<0.05)。详见表 3。

3.3.4 两组治疗前后血清 FGF-21 和 MMP-7 水平比较

治疗前,两组血清 FGF-21 和 MMP-7 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组血清 FGF-21 和 MMP-7 水平与治疗前比较差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组血清 FGF-21 和 MMP-7 水平较治疗前明显改善(*P*<0.05),且优于对照组(*P*<0.05)。详见表 4。

表 3 两组治疗前后 FVC 和 DLCO 比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC(L)		DLCO(mL/min/mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	2.44±0.35	2.43±0.35 ²⁾	11.41±0.86	11.73±1.06 ²⁾
对照组	38	2.47±0.36	2.22±0.32 ¹⁾	11.45±0.95	10.94±0.89 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

表 4 两组治疗前后血清 FGF-21 和 MMP-7 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FGF-21(pg/mL)		MMP-7(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	282.29±10.66	297.81±9.89 ¹⁾²⁾	11.98±1.74	10.51±1.72 ¹⁾²⁾
对照组	38	281.88±12.12	283.76±9.52	11.74±1.76	11.65±1.85

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

4 讨论

多数医家原以为慢性炎症是特发性肺纤维化最重要的发病机制,但随后的研究表明炎症反应与 IPF 病情严重程度无明显相关性,疾病预后亦与炎症程度无关,且抗炎药物不能有效减轻肺部损伤、改善肺功能、延长生存期限^[12]。随着研究的深入,越来越多证据表明肺泡损伤修复中抗纤维化与致纤维化之间的平衡紊乱是 IPF 的主要发病机制^[13]。反复肺泡损伤引起的修复异常可分泌大量转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、血小板源性生长因子等细胞因子,诱导成纤维细胞聚集、肌成纤维细胞灶的形成及细胞外基质过度沉积;并在 TGF- β 的作用下,发生上皮-间质转化,使肺泡上皮细胞转化为肌成纤维细胞,最终导致肺实质的重构^[14]。

吡非尼酮是治疗 IPF 的常用药,能够抑制 TGF- β 、结缔组织生长因子、血小板源性生长因子等肺纤维化相关细胞因子的表达,抑制慢性炎症对肺组织的损伤,减少成纤维细胞增殖,同时延缓组织修复与纤维化形成进程^[15]。但其不良反应明显,大部分使用吡非尼酮的患者出现光敏感、肝损、神经系统及胃肠道症状等。

IPF 多属中医学“肺痿”“肺痹”范畴。本病病位在肺,与脾、肾二脏相关,是为本虚标实之证,肺脾肾三脏亏损为虚,痰瘀互结为实。IPF 根据病情分为急性加重期及慢性进展期,急性加重期以标实为主,慢性进展期则以肺肾亏虚为主^[16]。肺主气司呼吸,肾藏精而纳气。肺病日久,耗伤其气,久之母病及子,致肾气亏虚,肺不主气,肾不纳气,则出现气短、动则喘甚、神疲乏力等气虚表现。因此,肺肾气虚证是本病的常见证型,

治疗应以补肺益气、益肾平喘为法。

热敏灸以施灸热敏腧穴为特点,要求激发透热、扩热、传热、局部无热远部热、非热感觉等经气传导,以达到气至病所、加强治疗效果的目的^[17]。肺俞是肺的背俞穴,主治肺脏疾患,有补虚益气、宣肺止咳之效;膏肓属足太阳经,是各种慢性虚损性疾病的常用穴,主治肺、心及衰弱性疾患,灸之有补肺培肾、益气温阳之效;肾俞是肾之背俞穴,益肾助阳,主下元诸虚、虚劳羸瘦。诸穴相配,共奏补肺固肾、止咳平喘之功。本研究结果表明热敏灸可改善患者呼吸困难程度,升高 PaO₂ 和 SaO₂, 延缓肺功能衰退。

本研究比较两组患者治疗前后的血清 FGF-21 和 MMP-7 水平。FGF-21 属成纤维细胞生长因子家族的一员,主要由肝脏、骨骼肌及脂肪分泌。FGF-21 可通过激活 Nrf2 抑制核因子- κ B 信号通路,发挥抗炎作用;并通过下调 IV 型胶原蛋白、TGF- β 1 水平,抑制纤维化进程^[18]。动物实验表明腹腔注射 FGF-21 可显著降低博来霉素诱导肺纤维化模型小鼠的肺组织炎症介质(白介素 6、白介素 1 β 等)水平,减少活性氧簇及丙二醛含量,增加超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活性,并减少 TGF- β 1 及羟脯氨酸含量^[19]。MMP-7 是调节细胞外基质代谢的主要限速酶,可降解多种细胞外基质成分,是纤维化的关键因素。研究表明 MMP-7 基因敲除模型小鼠免受博来霉素诱导的肺纤维化^[20];IPF 患者的血清 MMP-7 水平明显高于过敏性肺炎、结节病及慢阻肺患者^[21]。可见, MMP-7 水平升高可作为筛查及判断预后的生物学标记,而调节 FGF-21 和 MMP-7 水平可能是治疗肺纤维化的新靶点。本研究结果表明,热敏灸

可明显改善患者血清 FGF-21 和 MMP-7 水平,热敏灸治疗 IPF 的作用机制可能与此相关。

综上所述,热敏灸治疗肺肾气虚型 IPF 可改善其呼吸困难程度、升高 PaO₂和 SaO₂、延缓肺功能衰退,这可能与其改善血清 FGF-21 和 MMP-7 水平有关。在今后工作中,需在本研究基础上,进一步观察热敏灸对 IPF 患者生活质量和生存期限的影响,以供临床参考。

参考文献

[1] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082):1941-1952.

[2] Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history[J]. *Respirology*, 2016, 21(3):427-437.

[3] 李二贤,余学庆.从脾胃论特发性肺纤维化的中医治疗[J]. *中医研究*, 2017, 30(6):7-10.

[4] Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *F1000Res*, 2016, 5(2):15-27.

[5] Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2017, 129:24-30.

[6] Kumar A, Kapnadak SG, Girgis RE, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(5):375-385.

[7] 白文梅,王兵,廖春燕.麦门冬汤对特发性肺纤维化患者一氧化碳弥散量、血清 HA 水平及中医证候积分的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(8):92-95.

[8] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组.特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6):427-432.

[9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:378.

[10] 王薇,颜纯钊,刘锋,等.热敏灸联合血府逐瘀胶囊治疗气滞血瘀型慢性盆腔炎疗效及对血清 CA125、IL-8 和

TGF-β1 的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(4):389-393.

[11] 吴长东,侯铭,杨嵘,等.联合检测二维超声心动图、BNP、6MWT、MMRC 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者右心功能不全的诊断意义[J]. *中华肺部疾病杂志*, 2019, 12(4):441-444.

[12] 刘建,张心远,王玉光.特发性肺纤维化发病机制研究的变迁和现状[J]. *医学综述*, 2015, 21(2):207-210.

[13] 张鹤,高福泉.特发性肺纤维化发病机制及治疗进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(15):44-45.

[14] 李小龙,王荣丽.特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(32):116-118.

[15] 闫永吉,范亚丽,余诗雯,等.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效及安全性的单中心真实世界研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(5):327-332.

[16] 李建生.特发性肺纤维化中医辨证治疗概要[J]. *中医学报*, 2017, 32(6):929-931.

[17] 赵兰凤,马洪举,林国华,等.膻穴热敏灸治疗哮喘慢性持续期的临床观察[J]. *世界中医药*, 2019, 14(8):2137-2140.

[18] 闫小敏,王大秀,王楠,等.FGF-21 抑制 HSC-T6 细胞活化的抗肝纤维化作用及其机制的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(11):2076-2080.

[19] 周淼,李风雷,孙俊波.FGF-21 和 Nrf2 对博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(12):124-128.

[20] 郑瑞娟.汉防己甲素片对特发性肺间质纤维化患者血清中 TGF-β1、MMP-7 的影响及临床疗效的研究[D].郑州:郑州大学,2016.

[21] Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(4):e93.

收稿日期 2020-04-20