

银杏叶提取物治疗肺间质纤维化的临床研究

何 明¹ 张晓梅¹ 苑惠青² 钟 湘¹ 刘 薇² 郝素英¹ 杨效华¹

摘要 目的 观察银杏叶提取物治疗肺间质纤维化的疗效。方法 将 45 例肺间质纤维化患者随机分为两组,治疗组(30 例)用银杏叶提取物 1g,每日 3 次口服;对照组(15 例)用强的松 30mg,每日 1 次口服;两组疗程均为 3 个月。观察两组治疗后临床症状、肺功能、动脉氧分压、CT、白介素 6、8(IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等变化。结果 两组疗效比较差异无显著性。两组临床症状、肺功能和动脉氧分压治疗后均改善($P < 0.05$),IL-6、IL-8 和 TNF- α 治疗后比治疗前显著下降($P < 0.05$),治疗组肺感染次数少于对照组($P < 0.05$)。结论 银杏叶提取物治疗肺间质纤维化有一定疗效。

关键词 银杏叶提取物;肺间质纤维化;肺功能;白细胞介素;肿瘤坏死因子 α

Clinical Study on Treatment of Pulmonary Interstitial Fibrosis with Ginkgo Extract HE Ming, ZHANG Xiao-mei, YUAN Hui-qing, et al Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078)

Objective To observe the effect of ginkgo extract on pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** Forty-five patients with pulmonary interstitial fibrosis were randomly divided into two groups, the treated group ($n = 30$) received ginkgo biloba extract 1 g, three times a day; the control group received prednisone 30 mg, once a day, the therapeutic course for both groups was 3 months. Changes of clinical symptoms, pulmonary function, arterial partial pressure of oxygen, computerized tomography (CT), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were observed before and after treatment. **Results** The efficacy of treatment in the two groups showed insignificant difference, clinical symptoms, pulmonary function, arterial partial pressure of oxygen were improved after treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α significantly decreased after treatment as compared with those before treatment in the two groups. The occurrence of pulmonary infection was less in the treated group than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo is effective in treating pulmonary interstitial fibrosis.

Key words ginkgo extract; pulmonary interstitial fibrosis; pulmonary function; interleukin; tumor necrosis factor- α

近年来肺间质纤维化发病日渐增多,由于目前该病的病因及发病机制尚未完全明确,临床疗效又不理想,使该病的病死率较高。为探讨更有效的治疗方法,自 2003 年 8 月—2004 年 3 月,我们用银杏叶提取物(简称银杏叶)与强的松随机对照观察了 45 例肺间质纤维化患者,研究发现银杏叶对肺间质纤维化有一定的疗效,现报告如下。

临 床 资 料

1 病例选择 观察病例为 2003 年 8 月—2004 年 3 月在北京中医药大学东方医院呼吸科和北京市中

医医院呼吸科门诊、住院患者共 45 例(其中住院 12 例,门诊 33 例),年龄 18~70 岁,病程 0.5~2 年;患者入组病情判定根据临床症状、Velcros 罗音体征、胸部 X 线片、高分辨 CT、肺功能[包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)、肺弥散功能(DLco)]、动脉氧分压(PaO₂)积分进行综合比较;病情程度判定(根据 PaO₂ 积分多少)重度 ≥ 36 分,中度 25~35 分,轻度 16~24 分。排除:不能用本方案坚持治疗 3 个月,中途加用免疫抑制剂或非本方案允许用药者。

2 一般资料 用 SAS 软件制定随机数字表,并且根据两院就诊先后顺序分为两组。治疗组 30 例,男 11 例,女 19 例;平均年龄(53.96 ± 14.47)岁;平均病程(0.98 ± 0.58)年;特发性肺间质纤维化(IPF)15 例,SARS 后肺间质纤维化 15 例;病情程度:轻度 5 例,中度 11 例,重度 14 例。对照组 15 例,男 7 例,女 8 例;

作者单位:1.北京中医药大学东方医院(北京 100078)2.北京市中医院

通讯作者:何 明 Tel 010-67689616 E-mail xfybbjb@126.com
万方数据

平均年龄(47.33±12.50)岁;平均病程(1.00±0.63)年;IPF 7 例,SARS 后肺间质纤维化 8 例;病情程度:轻度 3 例,中度 5 例,重度 7 例。两组患者资料比较差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组口服银杏叶胶囊(每粒含生药 0.5g,由上海信谊百路达药业有限公司提供)1g,每日 3 次口服。对照组用强的松(每片 5mg,北京曙光药业有限责任公司提供)30mg,每日 1 次口服,两组均治疗 3 个月,治疗期间每 2 周复诊 1 次,其间不用免疫抑制剂、干扰素等免疫调节药物。两组必要时可使用抗生素和液体支持疗法。

2 观察指标与检测方法 血常规、胸部 X 线片、高分辨 CT、肺功能、血气分析及血白细胞介素 6、8(IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF-α)检查。肺功能检测仪采用德国 JAEGER-PET 检测;血气分析仪用丹麦 ABL5Radiometer 测定;IL-6、IL-8 和 TNF-α 采用 ELISA 法检测,ELISA 试剂盒由北京环亚泰克生物技术有限公司提供,批号 0403178。

3 统计学方法 采用 SPSS 软件包(10.0 版)进行统计处理,其中计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,等级资料用 $Ridit$ 分析。

结 果

1 疗效判定标准 参照有关文献标准^[1,2]。症状、体征积分、影像、肺弥散功能、血氧为疗效判定的 4 个条件,满足其中 3 个条件可进行判定。痊愈:症状、体征积分减轻>95%,肺间质纤维化影像基本消失,DLco和 PaO₂ 基本正常。显效:症状、体征积分减轻 70%~95%,肺间质纤维化影像大部分消失,DLco 和 PaO₂ 增加>15%。有效:症状、体征积分减轻 30%~69%,肺间质纤维化影像减轻,DLco 和 PaO₂ 增加 6%~15%。无效:未达到有效标准。

2 两组患者疗效比较 治疗组 30 例,显效 5(16.7%),有效 19(63.3%),无效 6(20.0%),总有效率为 80.0%;对照组 15 例,显效 2(13.3%),有效 8(53.3%),无效 5(33.3%),总有效率为 66.7%,两组疗效比较差异无显著性。

3 两组患者治疗前后各症状、体征积分结果见表 1。两组喘息、憋气、咳嗽、肺部 Velcros 罗音积分治疗后比治疗前均显著下降($P<0.05$)。治疗后两组比较差异无显著性。

4 两组患者治疗前后肺功能(TLC、VC、DLco3

表 1 两组患者治疗前后症状、体征积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	喘息	憋气	咳嗽	Velcros 罗音
治疗	治疗前	3.00±2.67	4.00±1.95	1.27±1.78	1.55±2.30
(30)	治疗后	1.09±1.19*	1.54±1.22*	0.45±0.67*	0.73±0.98*
对照	治疗前	2.40±2.53	3.87±2.07	0.80±1.20	1.60±2.16
(15)	治疗后	1.27±1.71*	2.40±1.72*	0.40±0.74*	0.86±0.21*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ ()内数据为例数
项指标均采用实测值与预测值的比值来计算)和 PaO₂ 测定结果 见表 2。两组治疗后 TLC、VC、DLco、动脉血 PaO₂ 与治疗前比较,差异均有显著性($P<0.05$);两组治疗后比较差异无显著性,提示银杏叶提取物的疗效与强的松相当。

表 2 两组肺功能和动脉血 PaO₂ 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TLC	VC	DLco	PaO ₂
		(%)			(mmHg)
治疗	治疗前	69.88±20.90	74.06±16.88	51.50±16.72	69.91±10.71
(30)	治疗后	80.39±21.79*	81.98±17.24*	60.97±17.56*	82.64±9.36*
对照	治疗前	81.11±15.94	77.98±20.72	53.59±17.28	64.85±11.45
(15)	治疗后	88.00±16.38*	85.71±21.20*	69.42±20.10*	76.40±9.48*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ ()内数据为例数
5 两组患者影像学观察结果(用高分辨 CT) 治疗组有 5 例患者肺纤维化病变明显减轻,其余患者治疗前后比较无明显改善;对照组有 2 例患者肺纤维化明显减轻,其余未见明显改变,两组治疗后比较差异无显著性。

6 两组患者治疗前后 IL-6、IL-8 和 TNF-α 测定结果 见表 3。两组患者 IL-6、IL-8 和 TNF-α 治疗后较治疗前均有明显下降($P<0.05$);两组治疗前后差值比较差异无显著性。

表 3 两组患者治疗前后 IL-6、IL-8 和 TNF-α 测定结果比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6	IL-8	TNF-α
治疗	30	治疗前	37.87±19.26	104.82±28.47	59.80±37.78
		治疗后	16.09±11.28*	36.06±37.40*	21.46±96.12*
		差值	22.12±13.76	68.76±8.93	38.34±58.34
对照	15	治疗前	46.05±21.70	108.95±34.96	64.79±38.59
		治疗后	15.81±8.07*	42.38±28.45*	27.56±25.68*
		差值	29.66±15.71	66.57±6.51	37.23±12.91

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 3 项指标正常值均为 20 ng/L
7 两组患者治疗期间肺部再感染情况的比较 治疗组无感染 5 例,感染 1 次 19 例,感染 2 次 6 例;对照组感染 1 次 2 例,感染 2 次 8 例,感染 3 次 5 例,经 $Ridit$ 分析,治疗组肺部再感染次数显著少于对照组($P<0.05$)。

讨 论

现代医学认为肺间质纤维化是一种以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱、肺间质纤维增生为特征的肺部疾

病。虽然病因及发病机制尚未明了,但多数学者认为与机体免疫系统有关,多种细胞免疫因子参与发病过程。国外有学者发现 CD40-CD40L 免疫系统可参与形成肺间质纤维化的各个病理阶段^[3]。有研究发现大鼠灌注博莱霉素后肺泡巨噬细胞(AM)分泌 IL-6、IL-8、TNF- α 增高,且肺内胶原蛋白沉积增加^[4,5],说明免疫细胞因子在早期的肺泡炎症及后期的纤维化形成中起到重要的作用。

我们认为肺间质纤维化可归于中医“肺痹”范畴,晚期可发展为“肺萎”。本病病机为瘀血痰浊痹阻肺络。银杏叶为银杏科植物银杏(*Ginkgo biloba*)的干燥叶,其功效最早记载于《神农本草经》,味甘、苦、涩,性平,具有润肺、平喘、止咳等功效。《本草便读》上敛肺金除咳逆,下行湿浊化痰涎。”由于银杏叶归肺经,具有活血通络化痰浊、润肺平喘的作用,符合肺痹的治疗原则。银杏叶提取物主要化学成分有黄酮类、萜类、酚类、氨基酸类等多种。目前国际上标准的银杏提取物 EGB761 主要可分为两大类:24% 黄酮类和 6% 萜内酯类。现代药理学研究银杏提取物的中萜内酯类主要作用为:改善微循环和解痉、拮抗血小板活化因子、降血脂、抗动脉硬化。近年来有研究发现其黄酮类有调节免疫、清除自由基、抗氧化的作用^[6,7]。目前银杏叶提取物临床上多用于心脑血管疾病、周围血管疾病和抗衰老^[8]等。近年来有学者实验研究发现银杏叶制剂使肺间质纤维化大鼠核因子 κ B、转化生长因子 TGF- β mRNA 和胶原蛋白的表达降低^[9]。

本临床研究显示银杏叶提取物有较好的调节患者免疫细胞因子,治疗肺间质纤维化的作用,且不良反应小于激素对照组,其机理可能与降低调节致肺间质纤维化的细胞因子有关;银杏叶治疗组肺部再感染次数明显低于对照组,说明银杏叶提取物可能通过免疫调节机制减少了患者肺部再感染的机会。

参 考 文 献

- 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).中华结核和呼吸杂志 2002;25(4):387—389.
Respiration disease branch of Chinese medical association. The diagnosis and treatment guideline for idiopathic pulmonary fibrosis(protocol).Chin J Tuberc Respir Dis 2002;25(4):387—389.
- 中药新药临床指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:34—47.
Guidelines for clinical research of Chinese traditional medicine and new drugs. Beijing:China Medical-pharmaceutical Science and Technology Publishing House 2002:34—47.
- Adawi A,Zhang Y,Baggs R, et al. Blockade of CD40-CD40 ligand interactions protects against radiation-induced pulmonary inflammation and fibrosis. Clin Immunol Immunopathol 1998 Dec;89(3):222—230.
- 陈佰义,姜莉,赵洪文,等.肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α 和血小板源生长因子的研究.中华结核和呼吸杂志 1996;19(4):209—211.
Chen BY, Jiang L, Zhao HW, et al. Consecutive study on alveolar macrophage release of tumor necrosis factor- α and platelet-derived growth factor in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. Chin J Tuberc Respir Dis 1996;19(4):209—211.
- 袁志明,陈光瑾,杜文彬.大鼠肺纤维化过程中白细胞介素 6 的观察.中华结核和呼吸杂志 1999;22(10):632.
Yuan ZM, Chen GJ, Du WB. Observation of IL-6 in rats during pulmonary fibrosis. Chin J Tuberc Respir Dis 1999;22(10):632.
- 潘宇政.银杏黄酮对人体免疫机能的影响.广西医科大学学报 1998;15(4):27—28.
Pan YZ. Effect of ginkgo flavone on human immunologic function. J Guangxi Med Univ 1998;15(4):27—28.
- 何美霞,刘方洲,赵一,等.银杏果袋泡茶抗自由基及改善微循环作用的实验研究.中国中医药科技 1997;4(2):91—92.
He MX, Liu FZ, Zhao Y, et al. Experimental study on the antioxidation and improving microcirculation effects of Yinxing guo tea. Chin Tradit Med Sci Technol 1997;4(2):91—92.
- 刘媛文.银杏药理作用的研究进展.时珍国药研究 1997;8(6):564—565.
Liu YW. The pharmacology research progress of ginkgo. Lishizhen J Tradit Med Res 1997;8(6):564—565.
- 陈建,何冰,刘新明,等.银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的试验研究.中国中西医结合杂志 2000;20(6):441—443.
Cheng J, He B, Liu XM, et al. Experimental study on effect of folium ginkgo biloba in treating pulmonary interstitial fibrosis in rats. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(6):441—443.

(收稿 2004-08-16 修回 2004-12-24)