

中医辨证论治与红霉素疗法治疗支气管扩张症 稳定期的对比研究

周继朴 李 峻 郭丽娅

(首都医科大学附属北京中医医院呼吸科, 北京, 100010)

摘要 目的:观察中医辨证论治与长期小剂量红霉素疗法在成人支气管扩张症稳定期中的疗效对比。方法:以中药辨证治疗组和西药对照组进行随机、单盲、平行对照研究,选取符合诊断标准和纳入标准的门诊患者共 102 例,观察随机单盲对照试验的疗效,采用呼吸困难评分(MMRC)、圣乔治呼吸问卷(SCRQ)、急性加重次数、肺功能、胸部 HRCT 影像学评分作为疗效评价标准进行疗效评价。结果:2 组共脱落 4 例患者,经治疗后,治疗组呼吸困难评分、急性发作频率低于对照组($P < 0.05$);治疗组圣乔治总评分明显降低($P < 0.05$)。结论:以健脾益气、化痰解毒为主的中药辨证治疗组,能改善支气管扩张稳定期患者的临床症状,提高患者生活质量,减少急性发作次数,值得进一步研究及推广。

关键词 支气管扩张症;稳定期;中医药疗法;健脾益气、化痰解毒法;急性加重次数

Comparative Study on Effects of Syndrome Differentiation and Treatment of Traditional Chinese Medicine and Erythromycin Therapy for the Treatment of Bronchiectasis of Stable Period

Zhou Jipu, Li Jun, Guo Liya

(Department of Respiration, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To evaluate the effects between Chinese medical syndrome differentiation and treatment and low-dose erythromycin for the treatment of bronchiectasis of stable period. **Methods:** A total of 102 patients with stable bronchiectasis were randomly divided into control group and TCM group. Efficacy measures were dyspnea scores (MMRC), scores of St Georges respiratory questionnaire (SCRQ), the frequency of acute exacerbations, pulmonary function test and HRCT. **Results:** After the six months of treatment, four cases in the TCM group and the control group dropped out. The score of dyspnea and the frequency of acute exacerbations of the TCM group decreased significantly than the control group ($P < 0.05$). And the scores of St Georges respiratory questionnaire of the TCM group decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** The TCM group which mainly based on Chinese drugs for benefiting-qi, activating-blood may improve conditions of patients with bronchiectasis, enhance the quality of life and reduce the frequency of acute exacerbations. Therefore, it is worthy of further study.

Key Words Bronchiectasis; Stablestage; Chinese medicine; Strengthening spleen and benefiting-qi; Reduce phlegm and detoxify; Frequency of acute exacerbations

中图分类号:R242;R562.2+2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.020

成人支气管扩张症(简称支扩)是一种常见的慢性呼吸道疾病,病程长,病变不可逆转^[1]。由于反复感染,特别是广泛支气管扩张可严重损害患者肺组织和功能,严重影响患者的生活质量,造成沉重的社会经济负担^[2]。本病患率较高,美国成人总体患病率为 52/10 万,英国的患病率约为 100/10 万^[3],我国目前缺少确切的流行病学资料,但估计患病率高于美英等国。

支扩可分为急性加重期与稳定期,西医急性期以抗感染治疗为主,由于本病反复发作,易造成气道破坏,使肺功能下降明显,严重影响患者生活质量。支扩感染的病原菌多为革兰阴性杆菌,常见病原菌

为铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌^[4-5]。由于大量反复应用抗生素,使细菌耐药现象突出,抗生素选择压力增大。西医治疗支扩的重点在于急性加重期如何有效控制感染,但对于稳定期患者的治疗缺乏有效手段,长期小剂量红霉素疗法被认为可以减少铜绿假单胞菌的定植,减少急性加重^[6],可能与大环内酯类抗生素的免疫调节、对定植菌和生物膜的作用以及减少黏液的形成有关^[7]。

中医针对支扩稳定期患者的痰、热、虚 3 个主要病理环节,以及本虚标实的病情特点,采用辨证论治的个体化治疗,达到较好治疗效果。本研究拟通过随机、单盲、平行对照的研究方法,治疗组采用中

药补虚祛实的方法,对照组为小剂量红霉素疗法,从生活质量、HRCT 评分、急性加重次数、肺功能等多种评价指标,全面评估本病的复杂性,多方面了解中医辨证治疗在支扩稳定期的疗效,为支扩稳定期患者的治疗提供循证医学的依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 西医诊断标准 参照“2012 成人支扩症诊治专家共识”,应根据既往病史、临床表现、体征及实验室检查等资料综合分析确定。胸部高分辨率 CT 是诊断支扩的主要手段,当成人出现下述表现时需进行胸部高分辨率 CT 检查,以除外支扩:持续咳嗽伴咳痰,症状常常延续多年,既往无吸烟史,除咳痰外尚有咯血或痰中发现有铜绿假单胞菌定植;无法解释的长期咯血或无痰性咳嗽;慢性阻塞性肺疾病患者对常规治疗反应不佳,下呼吸道感染不易消除,反复急性加重或无吸烟史者。随机化前连续 3 周评估皆处于稳定状态。支扩急性发作是指痰液的变化、呼吸困难、咳嗽等症状较平时明显增加,且持续时间 $>24\text{ h}$ ^[8]。

1.1.2 中医证候诊断标准 参照国家药监局 2002 年公布实施的《中药新药临床研究指导原则》制订中医临床证候标准。1) 肺脾气虚证:主症:咳嗽,咯黄白黏痰;兼症:乏力,自汗,头晕,纳呆,怕冷,耳鸣;舌脉:舌红,苔薄白,脉滑。2) 气阴两虚证:主症:咳嗽,咯少量黄黏痰或脓痰,痰中带血;兼症:气急,自汗,盗汗,乏力懒言,口干苦,怕冷,怕热,午后潮热,面部潮红,纳呆,烦躁,容易感冒,气短;舌脉:舌红,苔薄白,脉细数。3) 痰热壅肺证(含痰热类轻证):主症:咳嗽,咯黄白黏痰或脓性痰,痰中带血,血色鲜红;兼症:胸闷,气急,乏力,失眠,纳呆,头晕;舌脉:舌红,苔黄腻或薄白,脉数。4) 肝火犯肺证:主症:咳嗽,少量白黏痰,咯吐鲜血;兼症:口干,情绪诱发;舌脉:舌红,苔薄白或薄黄,脉细。

1.1.3 纳入标准 经高分辨率 CT 检查确诊为支扩的患者;年龄 18~80 岁;病情处于稳定期。

1.1.4 排除标准 处于支扩症急性发作期者;已出现呼吸衰竭且预计生存时间不超过 1 年者;伴有大量咯血者(不包括少量痰中带血);确诊有活动性肺结核者;妊娠期妇女;伴有严重心、肝、肾功能不全者;近 6 个月内参加其他药物临床试验,影响本研究的效应指标观察者;伴有肢体残疾患者包括盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍等;有酒精、药物滥用病史者;其他不适宜参加临床研究的情况包括工作环境

经常变动,容易造成失访等。

1.2 分组方法 观察病例均来源于首都医科大学附属北京中医医院呼吸科门诊,采用完全随机分组对照研究方法,将患者分为治疗组及对照组。

1.3 治疗方法

1.3.1 中药组 对支扩稳定期患者进行中药汤剂(协定方)口服,1 剂/d,每周服五剂。疗程 6 个月。协定方:生黄芪 30 g、白术 10 g、陈皮 10 g、升麻 6 g、柴胡 6 g、党参 30 g、炙甘草 6 g、当归 10 g、芦根 30 g、生薏苡仁 30 g、金荞麦 30 g、桔梗 10 g、白及 10 g、合欢皮 20 g。加减:肝火犯肺证加黛蛤散 10 g、黄芩 10 g、栀子 10 g;咳血加白茅根 20 g、三七粉(冲服)3 g、仙鹤草 30 g;气阴两虚证加党参 15 g、麦冬 10 g、五味子 10 g、熟地黄 15 g;痰热壅肺证加生大黄 6~10 g、牡丹皮 10 g、败酱草 30 g、冬瓜仁 15 g。

1.3.2 西药组 口服罗红霉素(浦虹片,批号: H19991369)150 mg,2 次/d,疗程为 6 个月。

1.4 观察方法

1.4.1 呼吸困难评分标准(MMRC)呼吸困难分级评分采用英国医学研究委员会制定的呼吸困难量表

1) 0 级:0 分,无明显呼吸困难;2) I 级:1 分,快走或上缓坡时有气短;3) II 级:2 分,因呼吸困难比同龄人走得慢;4) III 级:3 分,在平地上步行 100 m 或数分钟后需停下休息;5) IV 级:4 分,明显呼吸困难且不能离开房间,或换衣服时气短。

1.4.2 胸部 CT 影像学评分标准 采用德国西门子 64 排 CT 进行 HRCT 扫描及评分:1) 病变肺叶评分(舌叶作为一个肺叶):0 分:无任何肺叶病变;1 分:有 1 个肺叶病变;2 分:有 2 个肺叶病变;3 分:有 3 个肺叶病变;4 分:有 4 个肺叶病变;5 分:有 5 个肺叶病变;6 分:有 6 个肺叶病变。2) 扩张支气管管壁厚度评分:0 分:支气管管壁无增厚,即管壁厚度与支气管外径比 $<20\%$;1 分:扩张支气管管壁增厚达 $20\% \sim 50\%$,即管壁厚度与支气管外径比 $20\% \sim 50\%$;2 分:扩张支气管管壁增厚 $>50\%$,但管腔未闭塞;3 分:扩张支气管管腔闭塞。3) 扩张支气管及周围病变占所在肺叶面积评分:0 分:肺叶无支扩病变;1 分:每个肺叶中支扩及其周围病变面积占整个肺叶面积 $<25\%$;2 分:每个肺叶中支扩及其周围病变面积占整个肺叶面积 $25\% \sim 50\%$;3 分:每个肺叶中支扩及其周围病变面积占整个肺叶面积 $>50\%$ 。4) 胸部 CT 影像学总分:总分 = 病变肺叶分 + 扩张支气管及周围病变面积占整个肺叶面积分 + 扩张支气管管壁厚度分,采用 Image-Pro Plus6.0 软件进行

测定。

1.4.3 肺功能评分 采用德国耶格公司高级组合式肺功能仪,根据 FEV1% 判定阻塞严重程度,参考慢阻肺分级制定。

1.4.4 生活质量评分标准 患者在治疗前后分别填写圣乔治问卷(St George's Respiratory Questionire,SGRQ),采用中国协和医科大学开发的生活质量评估软件对患者治疗前后生活质量进行评估。圣乔治问卷总分变化率=(治疗后总分-治疗前总分)/治疗前总分×100%。

1.4.5 急性发作次数 治疗前和治疗后分别记录最近半年内的急性发作次数。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验或配对 t 检验;不符合正态分布的以四分位数(Q1:下四分位数,M:中位数,Q3:上四分位数)表示,用秩和检验;计数资料用 χ^2 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 共有 102 例患者入选,每组 51 例,治疗组及对照组共脱落 4 例,最终完成随访 98 例。其中治疗组 50 例,对照组 48 例。2 组性别、年龄、病程、HRCT 评分、证型等基线资料无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 2 组基线资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄	病程	HRCT 评分
治疗组	50	24/26	57.23 ± 11.26	24.13 ± 12.33	5.32 ± 2.37
对照组	48	25/23	59.12 ± 10.17 *	23.25 ± 14.21 *	5.61 ± 1.66 *

注:与治疗组比较,* $P > 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后 SGRQ 评分变化情况比较

组别		症状	活动	心理	总分	总分变化率
治疗组 n=50	治疗前	62.35 ± 19.32	41.21 ± 22.15	34.86 ± 20.51	40.2 ± 19.54	-12.97 ± 19.53
	治疗后	48.39 ± 21.13 *	35.14 ± 19.35 *	27.96 ± 20.83 *	34.3 ± 19.71 *	
对照组 n=48	治疗前	59.32 ± 22.13	39.96 ± 19.70	31.35 ± 20.53	38.9 ± 18.24	-3.77 ± 20.45 △△
	治疗后	54.45 ± 21.23 **△	36.56 ± 18.42 **△	30.82 ± 19.75 **△	37.0 ± 17.22 **△	

注:治疗组治疗前后比较,* $P < 0.05$;对照组治疗前后比较,** $P > 0.05$;治疗后,治疗组与对照组比较,△ $P > 0.05$,△△ $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后肺功能、HRCT 评分、急性加重次数、呼吸困难评分的比较

组别		VC%	FEV1%	HRCT 评分	急性加重次数	呼吸困难评分
治疗组 n=50	治疗前	67.36 ± 13.31	46.26 ± 12.25	5.32 ± 2.37	2.23 ± 1.04	3.21 ± 1.54
	治疗后	68.34 ± 12.14	45.17 ± 15.32	5.09 ± 2.08	0.45 ± 0.56 *	2.02 ± 0.62 *
对照组 n=48	治疗前	66.30 ± 14.16	46.16 ± 13.70	5.61 ± 1.66	2.35 ± 1.11	3.43 ± 1.22
	治疗后	67.35 ± 15.20 **△	45.35 ± 17.40 **△	5.48 ± 1.72 **△	2.08 ± 1.25 **△△	3.21 ± 1.05 **△△

注:治疗组治疗前后比较:* $P < 0.05$;对照组治疗前后比较:** $P > 0.05$;治疗后,治疗组与对照组比较:△ $P > 0.05$,△△ $P < 0.05$ 。

表 2 2 组证型分布比较

组别	例数	证型			
		肺脾气虚	气阴两虚	痰热阻肺	肝火犯肺
治疗组	50	20(40.0)	15(30.0)	10(20.0)	5(10.0)
对照组	48	18(37.5) *	16(33.3) *	9(18.7) *	5(10.4) *

注:与治疗组比较,* $P > 0.05$ 。

2.2 SGRQ 评分变化情况 2 组间治疗前各项评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组症状、活动、心理及总分较治疗前有明显减少($P < 0.05$),对照组症状、活动、心理及总分治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$);组间治疗后比较,症状、活动、心理及总分差异均无统计学意义($P > 0.05$),但总分变化率差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。

2.3 2 组治疗前后肺功能、HRCT 评分、急性加重次数、呼吸困难评分的分析 2 组间治疗前各项数值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组急性加重次数、呼吸困难评分较治疗前均明显减少($P < 0.05$),而对照组在肺功能、HRCT 评分、急性加重次数、呼吸困难评分治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$);组间治疗后比较,肺功能、HRCT 评分均无统计学意义($P > 0.05$),但急性加重次数、呼吸困难评分有统计学意义($P < 0.05$)(表 3)。

3 讨论

支扩稳定期由于存在慢性气道炎症、细菌定植及气流受限、防御功能的缺损导致本病反复发生肺部感染,细菌定植及反复感染可引起支扩患者气道分泌物增加,痰液增多,损害气道纤毛上皮,影响气道分泌物排出,加重气道阻塞,引流不畅并进一步加重感染。另外,气道细菌定植也会造成气道壁和管

腔内炎症细胞浸润,造成气道破坏^[9]。由于患者肺组织破坏严重,肺功能下降明显,会使生活质量降低,而频繁的急性加重、大量的使用广谱抗生素,亦使患者的肺部定植菌耐药严重,抗生素选择压力增加,从而增加患者死亡率^[10]。如何降低支扩患者稳定期急性加重次数、提高生活质量、改善肺功能是本病的治疗重点,也是“2012 成人支扩指南”所强调的目标。与慢阻肺及哮喘不同的是,支扩稳定期无有效治疗方法,西医仅有小剂量红霉素长程疗法,但有效性存在争议。中医对支扩缓解期的治疗由于采用个体化方案,故有较多优势。

支扩大致可以归属于中医学咳嗽、咯血、肺痿、肺癰等范畴。通过对大量支扩患者的中医证候分布规律的观察,我们发现支扩的病机重点是痰、热、虚,病位在肺,与脾、肾、肝、胃有关,病情为本虚标实^[12]。支扩乃经年宿疾,痰湿深伏不去,久郁必化热。痰、热、瘀是 3 个病理环节,但不是独立存在的,而是在疾病的发展过程中相互兼杂,互为因果的,起着主次不同的病理作用^[11]。对于支扩的本虚,重点在于肺脾气虚^[13]。其原因多次大量应用抗生素,以及大量清热解毒类中药的使用,使得寒凉伤脾,日久导致脾胃受损,患者大都变现为舌淡、纳差、便秘等脾胃气虚表现。而同时,患者还存在咳吐黄痰、甚至低热等痰热蕴肺的标实证^[14]。如何处理好本虚与标实的比例关系,在扶正基础上进行清肺化痰解毒,做到补虚不留邪,祛邪不伤正是支扩缓解期中医治疗的重点^[15]。

本研究所选用的支扩稳定期治疗的中药协定方,在补中益气汤健脾益气扶正的基础上,联合千金苇茎汤、桔梗汤化痰排脓,加用合欢皮、金荞麦清热解毒,共同起到补脾胃、化痰浊、清热毒的治疗目的。较好的兼顾了支扩缓解期正虚与邪实共存的病机特点,并根据正邪虚实的实际情况,灵活调整补虚药物及祛邪药物之间的配伍比例,在有效提高患者机体免疫力的同时,也减缓了缓解期支扩患者的气道慢性炎症反应的发展趋势。本研究在同小剂量红霉素治疗的对比中,在 SGRQ、急性加重次数、呼吸困难评分方面 3 方面疗效明显,说明在支扩的稳定期,合

理运用益气健脾、化痰解毒的中药治疗可以较好达到《指南》中所强调的减少急性加重,改善生活质量的治疗目的。

参考文献

- [1] Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993 – 2006[J]. Chest, 2010(138):944 – 949.
- [2] 唐海英, 吴泰华. 支气管扩张症合并咯血的用药分析与药学监护[J]. 中国医刊, 2013, 48(10):103.
- [3] Spencer D A. From hemp seed and porcupine quill to HRCT: advances in the diagnosis and epidemiology of bronchiectasis[J]. Arch Dis Child, 2005, 90(7):712 – 714.
- [4] 李晓云, 刘双. 支气管扩张患者 271 例病因分析[J]. 中国医药, 2013, 8(11):1549 – 1550.
- [5] Ho P L, Chan K N, Ip M S, et al. The effect of Pseudomonas aeruginosa infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis[J]. Chest, 1998, 114(6):1594 – 1598.
- [6] Evans D J, Bara A I, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2):CD001392.
- [7] 顾晓花, 沈策. 长期小剂量阿奇霉素治疗支气管扩张症的疗效观察[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(1):38 – 40.
- [8] O'Donnell A E, Barker A F, Ilowite J S, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group[J]. Chest, 1998, 113(5):1329 – 1334.
- [9] 王新霞, 刘双, 杨京华, 等. 支气管扩张患者痰培养检出菌及药敏结果分析[J]. 心脑血管杂志, 2012, 31(4):448 – 451.
- [10] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:1573 – 1576.
- [11] 卫慧. 史锁芳运用健脾清肺法治疗支气管扩张经验[J]. 江西中医药, 2006, 37(11):10 – 11.
- [12] 李欣. 吴银根治疗支气管扩张症的经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(7):68 – 69.
- [13] 金德浩, 李学军, 赵美蓉. 补中益气丸治疗老年支气管扩张症缓解期的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(18):57 – 58.
- [14] 黄海茵, 秦鸿, 杨佩兰, 等. 支扩稳定方治疗稳定期支气管扩张临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(1):33 – 36.
- [15] 包继涛. 益肾健脾清肺化痰法治疗老年支气管扩张症 36 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3):331 – 332.

(2014-11-22 收稿 责任编辑:徐颖)