健脾益肺法治疗肌萎缩侧索硬化的疗效研究

王安琦 李秀兰 任展能 侯晓妹 卢明 杜宝新

(广东省中医院神经内科, 广州, 510120)

摘要 目的:观察健脾益肺法治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)患者的疗效,对治疗前后患者的肢体力量、呼吸功能以及 ALS 功能进行评估。方法:选取于 2011 年 3 月至 2012 年 3 月在广东省中医院神经内科门诊或病房收治的肌萎缩侧索硬化患者 60 例随机分为观察组和对照组,对照组仅接受基础治疗,观察组同时连用自拟的健脾益肺方,观察治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周各组患者的 ALS 功能评分, MRC 肌力评分、肺功能改变情况及不良反应,并进行随访。结果:治疗前后 2 组患者 MRC 肌力评分、肺功能指标,以及 ALS 功能量表得分均有降低,但观察组患者给药前后的 ALS 功能量表和 MRC 肌力评分差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组比较,给药 8 周后观察组的 MRC 肌力评分及 ALS 功能量表得分差异均有统计学意义($P < 0.05$),2 组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:健脾益肺法治疗 ALS 有效,能在一定程度上使患者运动及呼吸功能保持稳定,延缓疾病进展,有改善疾病预后的趋势。

关键词 健脾益肺;肌萎缩侧索硬化;临床疗效

Clinical Efficacy of Spleen-Invigorating and Lung-Replenishing Therapy for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis

Wang Anqi, Li Xiulan, Ren Zhanneng, Hou Xiaomei, Lu Ming, Du Baoxin

(Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract Objective: To observe the effect of spleen-invigorating and lung-replenishing therapy to treat patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and to assess changes in physical strength, respiratory function and ALS function. **Methods:** Sixty ALS patients were randomly divided into two groups. Patients in the treatment group were administrated with self-made spleen-invigorating and lung-replenishing decoction for 8 weeks, while patients in the observation group were treated with conventional medication. ALS function score, MRC muscle strength score, respiratory changes and advert reactions were observed before treatment, after 4-week and 8-week treatment. A follow-up observation was also conducted then. **Results:** The ALS function score, MRC muscle strength score of patients in the treatment group did not show statistically significant difference before and after the treatment ($P > 0.05$). Compared with the observation group, the difference of MRC score and ALS score were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Spleen-invigorating and lung-replenishing therapy for the treatment of ALS is effective and may make ALS patients' motor and respiratory function work stably, to some extent, prolong disease progression and improve the prognosis of the disease.

Key Words Spleen-invigorating and lung-replenishing therapy; Amyotrophic lateral sclerosis; Clinical efficacy

中图分类号:R277.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.038

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)常见于运动神经元疾病中,该病严重影响患者肌力及呼吸功能,使患者运动、生活、工作能力明显下降,加之治疗费用昂贵,对患者及家属的经济和心理带来了极大的压力和沉重的负担^[1]。中医临床实践研究表明,ALS 病机以肺脾两虚多见^[2],本研究以健脾益肺为治法治疗 ALS,考察该方法对于 ALS 患者系统功能性评分,肢体运动及呼吸功能的改善情况,目前已有初步疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2012 年 3 月

在广东省中医院神经内科门诊或病房收治的 ALS 患者 60 例,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 30 例。所有患者中男 32 例,女 28 例,年龄 30~70 岁,平均年龄(53.07 ± 11.19)岁,平均病程 20 个月左右,以延髓段起病者 24 例,颈段起病者 21 例,腰段起病者 15 例,2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 本次研究的诊断标准参照 1998 年世界神经病学联盟修订的 ALS 诊断标准^[3],患者需通过临床,电生理等检查诊断有下运动神经元变性并通过临床检查有上运动神经元变性,其症状体征

基金项目:广东省科技计划项目(编号:2010B030700027)——肺脾论治肌萎缩侧索硬化的疗效观察研究

作者简介:王安琦(1986.04—),女,硕士,住院医师,教学秘书,研究方向:神经肌肉疾病,E-mail:623182245@qq.com

通信作者:杜宝新(1965.12—),男,双学位学士,主任医师,科主任,研究方向:神经肌肉疾病,E-mail:dbx_dr@163.com

具备有逐步发展的病史。

1.3 纳入标准 入组患者需符合本次研究的诊断标准,具有典型 ALS 的临床表现,年龄 >18 岁, <70 岁,所有入组患者均签署知情同意书自愿参与本研究。

1.4 排除标准 排除终末期患者、孕妇及哺乳期妇女、合并严重的心、脑、肾等并发症及生命体征不稳定者,以及不符合纳入标准的患者。

1.5 脱落标准 未能完成本研究疗程的治疗,私自联用其他药物,临床上出现严重的并发症导致无法继续治疗的患者视为脱落。

1.6 治疗方法 对照组患者给予利鲁唑,50 mg/次,2 次/d,观察组患者在此基础上,同时给予健脾益肺方颗粒剂,本方药物含有黄芪 30 g、党参 15 g、白术 15 g、五味子 10 g、杜仲 10 g、菟丝子 10 g、麦冬 10 g、陈皮 10 g、法半夏 10 g、白僵蚕 10 g、杏仁 10 g、桔梗 5 g、柴胡 5 g、制马钱子 0.2 g、炙甘草 10 g,1 剂/d,冲服,特殊患者可酌情分 2 次给药,8 周为 1 个疗程。患者完成试验疗程后每 3 个月电话随访 1 次,主要了解病情进展及患者治疗情况,直到终点事件发生(患者死亡或气管切开)。

1.7 观察指标 1) ALS 功能量表(ALS Functional Rating Scale, ALSFRS)^[2]评分:ALS 功能量表为 ALS 的通用指标,综合评价了患者的语言功能,消化系统功能以及生活自理能力等各项指标。0 分为该项功能严重受损,4 分为正常,总分 48 分。2) MRC 肌力评分:患者入组后徒手测定 34 组肌肉肌力,按 0~12 分分别评分,取其平均值,于治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周各记录 1 次。3) 肺功能指标:患者入组后接受本院肺功能室的专业人员使用德国 Jaeger MS-DIF-FUSION 型专业肺功能仪器进行肺功能检查,以用力肺活量/预测值%(FVC/Pred%)、最大吸气压/预测值%(MIP/Pred%)、最大呼气压/预测值%(MEP/Pred%)为主要观察指标,治疗前、治疗 8 周各采集 1 次。4) 不良反应:治疗前、治疗后 4 周和 8 周时分别检查记录患者的身体情况以及并发症等等。

1.8 疗效判定标准 本次研究的有效性通过 ALS 功能评分, MRC 肌力评分和肺功能指标来综合评定,比较治疗前后各项评分的差异性,以 P 值衡量该项差异是否有统计学意义。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件,对 ALS 患者的一般情况进行分析。计量资料用单因素方差分析或配对样本 t 检验统计,计数资料采用卡方检验运算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALS 功能量表评分的比较 将 2 组患者治疗前后的 ALS 功能量表汇总分析后发现,经过 8 周的治疗,2 组的 ALS 功能评分均有所下降,与治疗前比较,对照组评分差异有统计学意义($P < 0.05$),而观察组评分与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 8 周后 2 组的 ALS 功能评分比较,差异有统计学意义($t = 2.296, P = 0.026$),提示观察组能够更好的延缓疾病进展,疗效更佳。

表 1 2 组患者治疗前后 ALS 功能评分($n, \bar{x} \pm s$)

组别	评分时间	例数	ALS 功能评分	t	P
观察组	治疗前	30	37.5 ± 5.9	1.066	0.291
	治疗 4 周	29	36.2 ± 3.5		
	治疗 8 周	28	35.9 ± 5.5		
对照组	治疗前	30	37.2 ± 6.8	2.837	0.006
	治疗 4 周	28	35.8 ± 6.3		
	治疗 8 周	26	32.4 ± 5.7		

2.2 MRC 肌力评分的比较 将 2 组患者 MRC 肌力评分中徒手肌力的总分求均值后进行比较。治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周的 MRC 肌力评分均有降低,观察组患者给药前后差异无统计学意义,对照组患者给药前后差异有统计学意义,2 组患者治疗后 MRC 肌力评分比较差异有统计学意义($t = 0.801, P = 0.427$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 MRC 肌力评分比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	评分时间	例数	肌力评分	t	P
观察组	治疗前	30	9.35 ± 1.86	1.752	0.085
	治疗 4 周	29	9.16 ± 2.01		
	治疗 8 周	28	8.46 ± 2.01		
对照组	治疗前	30	9.29 ± 1.99	2.329	0.024
	治疗 4 周	28	8.99 ± 2.10		
	治疗 8 周	26	8.01 ± 2.12		

2.3 肺功能的比较 将 FVC/Pred%、MIP/Pred%、MEP/Pred% 进行治疗前后比较,统计结果提示对照组和观察组在治疗前以及治疗 8 周后 FVC/Pred%、MIP/Pred%、MEP/Pred% 间差异无统计学意义($P > 0.05$),较好的延缓了 ALS 患者的疾病进展。见表 3。

2.4 随访情况 所有 ALS 患者完成 2 个月的研究至 2012 年 3 月,通过电话随访或患者来院复诊等方式了解到,行气管切开并有创辅助通气患者 2 例,行胃造瘘术患者 1 例,因车祸昏迷患者 1 例。

2.5 安全性分析 本研究过程中 2 组均有观测到少数不良反应事件,表现为局部瘙痒,红肿,腹胀,腹泻以及轻微的转氨酶升高等现象,属于极个别情况,

表3 2组患者治疗前后 FVC/Pred%、MIP/Pred%、MEP/Pred% 比较

组别	指标	治疗前			治疗8周			<i>t</i>	<i>P</i>
		例数	均数%	标准差%	例数	均数%	标准差%		
观察组	FVC/Pred%	30	81.52	17.58	28	77.35	19.38	0.859	0.394
	MIP/Pred%	30	59.27	20.49	28	55.14	21.09	0.756	0.453
	MEP/Pred%	30	71.59	18.16	28	64.69	18.24	1.443	0.155
对照组	FVC/Pred%	30	82.01	16.98	26	75.21	18.36	1.439	0.156
	MIP/Pred%	30	57.99	19.01	26	53.22	19.58	0.924	0.340
	MEP/Pred%	30	70.86	17.57	26	62.14	18.54	1.805	0.077

且于停药后消失,比较2组不良反应发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组患者不良反应发生情况比较(*n*)

组别	例数	局部过敏反应	胃肠道紊乱	上呼吸道感染	肝功能异常
观察组	30	3	1	0	2
对照组	30	4	1	0	1
χ^2		0.162	—	—	0.351
<i>P</i>		0.688	—	—	0.554

3 讨论

ALS的病程不断进展直至死亡,初始发病时较为隐蔽,随着时间推移逐渐加重,到了中晚期患者因肌力明显下降而出现严重运动障碍,导致生活不能自理,需要他人辅助,并最终因呼吸衰竭或并发肺部感染而死亡^[3-5]。针对患者的实际病况,采取支持治疗的手段,以尽可能的改善患者的生命质量仍然为目前治疗这一病症的主要目标。此前已有研究证明中医药治疗在改善ALS患者运动功能及生命质量方面具有一定优势。

该研究使用ALS功能量表和MRC肌力评分为主要评价指标,同时也监测了患者的肺功能情况,ALS功能量表为国际通用的临床指标,能够系统的考察ALS患者的系统性病变和疾病进展情况^[6-8],MRC肌力评分能够体现患者神经功能受损的严重程度,肺功能检查中的FVC值是反映限制性肺通气功能障碍的重要指标,呼吸肌力检查中的MIP、MEP可以反映患者用力吸气、呼气时胸腔压变化。

本研究以临床确诊为ALS的患者为研究对象,以健脾益肺方治疗8周,对患者的ALS功能评分,MRC肌力评分、肺功能及呼吸肌力(FVC/Pred%、MIP/Pred%、MEP/Pred%)以及安全性指标进行考察。经过8周的治疗后,2组的ALS功能评分均有所下降,与治疗前比较,对照组评分差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗8周后2组的ALS功能评分比较,差异有统计学意义($t = 2.296, P = 0.026$),提示观察组的治疗方法比对照组更能有效延缓ALS患

者的病情进展,保证患者的生命质量。2组患者的MRC肌力评分在治疗前、治疗4周、治疗8周均有降低,观察组患者给药前后差异无统计学意义,对照组患者给药前后差异有统计学意义,提示观察组的给药方法对于ALS的治疗有着相对积极的影响作用,2组治疗后MRC肌力评分比较差异有统计学意义($t = 0.801, P = 0.427$)也进一步验证了观察组患者在给药期间运动功能保持稳定,神经功能缺损未见明显加重。在肺功能评价指标中对照组和观察组在治疗前以及治疗8周后FVC/Pred%、MIP/Pred%、MEP/Pred%间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示观察组患者呼吸功能保持稳定,较好的延缓了ALS患者的疾病进展。

ALS患者由发病初期的肌无力、肌萎缩、神疲乏力、形体消瘦等症状逐步进展至气短、呼吸费力等症状,许多患者最终呼吸衰竭而亡^[9-13]。中医学认为这种疾病的主要病机为肺脾两虚,而本研究中所用的健脾益肺方吸收了大量文献资料的精髓,并结合实际临床情况,以健脾益肺为治法,精选药物,合成健脾益肺方,该理论为国内首创,具有一定创新性,为中医药治疗ALS开拓了新的方向^[14-15]。

然而,由于随访时间有限,最终大部分患者并未观察到终点事件发生,所有完成治疗的患者中发生终点事件3例,因呼吸衰竭行气管切开及机械通气治疗2例,因车祸死亡1例,随访期间发现大部分患者运动耐量增加,四肢倦怠、纳差、气短、自汗等肺脾两虚症状减轻,上呼吸道及肺部感染等引起呼吸衰竭的危险因素鲜有发生,很大程度的提高了患者的生命质量。而治疗期间患者的运动功能及呼吸功能保持稳定,提示在服用健脾益肺方治疗期间患者的病情能得到更好的延缓。

综上所述,本研究以健脾益肺方治疗ALS,以小样本自身前后对照为研究方法,采用国际通用疗效观察指标,结果表明以健脾益肺方治疗ALS虽不能逆转疾病总体进程,但能在一定程度上缓解疾病进展,进一步提高患者的生命质量,并且能够促进中药

在 ALS 领域的治疗发展,为更大规模的临床治疗奠定基础,同时,针对 ALS 的治疗,也应多方面的探索更为有效的联合用药途径,为更好的治疗 ALS 提供临床解决办法。

参考文献

[1] Baumer D, Talbot K, Turner MR. Advances in motor neurone disease [J]. J R Soc Med, 2014, 107(1): 14.

[2] 安晓旭. 健脾益肺法对肌萎缩侧索硬化患者运动功能及生活质量影响的初探[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.

[3] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(5): 293-299.

[4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则: 中药新药治疗脾/肺气虚证的临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361.

[5] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet, 2011, 377(9769): 942.

[6] 周明娟, 郑瑜, 杜宝新, 等. 肌萎缩侧索硬化患者肺功能及呼吸肌功能特点[J]. 广东医学, 2010, 31(24): 3209-3211.

[7] Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, et al. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design

[J]. Muscle Nerve, 2006, 33(1): 127-132.

[8] 赵晶, 杜宝新. 从肺脾辨治运动神经元病[J]. 新中医, 2012, 44(6): 6.

[9] Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? [J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(11): 603-615.

[10] Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2007, 8(4): 195-213.

[11] Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): CD001447.

[12] 李晓光, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化的现代治疗[J]. 中国现代医药杂志, 2013, 15(11): 97-101.

[13] 王荟清, 辛随成. 肌萎缩侧索硬化症的现代针灸文献整理及分析[J]. 新疆中医药, 2014, 32(3): 28-32.

[14] 高玉敬. 运动神经元病致吞咽障碍患者的康复护理[J]. 河北医药, 2014, 36(8): 1254-1255.

[15] 郑瑜, 许浩游, 钟艳花, 等. 健脾益肺方治疗吞咽障碍肌萎缩侧索硬化疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1123-1124.

(2017-03-17 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1363 页)

[4] 国家食品药品监督管理局. 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.

[5] 高恒兴, 温中梅, 袁海波, 等. 慢性阻塞性肺病发病机制研究的最新进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5668-5670.

[6] Chi S Y, Kim E Y, Ban H J, et al. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A Prognostic Marker in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Lung, 2012, 190(3): 271-276.

[7] Group C W. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis [J]. Ontario Health Technology Assessment, 2012, 12(9): 1-51.

[8] 莫健平. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(4): 348-349.

[9] 何永亮, 梅菊花. 丹参注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(19): 100-101.

[10] 夏倩, 罗光伟, 张念. 丹参川芎嗪注射液对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1728-1729.

[11] 宋修军. 川芎嗪注射液联合生脉注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并心衰 80 例[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(31): 189-190.

[12] 韩旭东, 姜丽丽, 王帅. 低分子肝素钙联合川芎嗪注射液治疗慢阻肺并脑血栓形成的临床观察[J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2013, 15(5): 689-689.

[13] 刘红怡. 丹参川芎嗪注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(5): 376-377.

[14] 张海锋, 张学鹏, 杜幼芹. 呼吸指数、氧合指数动态监测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗中的应用价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(12): 144-145.

[15] 龙仕居, 陈忠仁. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期与缓解期痰液及血清 IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平的差异及其临床意义 [J]. 重庆医学, 2012, 41(19): 1970-1972.

[16] 郑玉兰, 付文荣, 曹锋生. 丹参川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者肺功能及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7109-7111.

(2017-03-10 收稿 责任编辑: 徐颖)