

银僵 I 号治疗坏死性淋巴结炎的有效性及安全性分析

靳汝辉 黄子慧 钮晓红 傅良杰

(南京中医药大学附属南京市中西医结合医院瘰癧科,南京,210014)

摘要 目的:评价银僵汤的初步优化方——银僵 I 号治疗坏死性淋巴结炎的临床疗效和安全性,为优化处方提供临床依据。方法:选取 2013 年 7—12 月南京市中西医结合医院瘰癧科收治的坏死性淋巴结炎患者 60 例,随机分为银僵 I 号组、银僵汤组,每组 30 例。每剂药均水煎成 2 袋包装。1 袋/次,100 mL,2 次/d 服用。观察 14 d,评估疗效。结果:银僵 I 号、银僵汤在缓解靶淋巴结肿胀、疼痛,退热,升白方面差异无统计学意义($P > 0.05$);各组均有较高的临床安全性。结论:银僵 I 号、银僵汤疗效相当,在简化药物组成后基本达到良好的临床疗效。

关键词 坏死性淋巴结炎;银僵 I 号;处方优化

Safety and Efficacy of “Yinjiang” I in the treatment of histolytic necrotizing lymphadenitis:A randomized controlled trial

Jin Ruhui, Huang Zihui, Niu Xiaohong, Fu Liangjie

(Department of Luoli Diseases, Nanjing Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210014, China)

Abstract Objective: To study the safety and efficacy of the optimized Yinjiang Decoction (“Yinjiang” I) in the treatment of histolytic necrotizing lymphadenitis(HNL). **Methods:** Sixty patients with HNL in the hospital were chosen and then divided into “Yinjiang” I group ($n = 30$) and Yinjiang Decoction group ($n = 30$) randomly. Prescriptions were prepared as water decoction for 2 packages and 2 times a day with 100ml each time for oral-taking. 14 days were set as 1 course of treatment and the efficacy was observed. **Results:** The relief of Target lymph swelling and pain and bringing down fever of the two group showed no significant differences and the results had no statistical significance ($P > 0.05$). Both the two groups have high clinical safety. **Conclusion:** The effect of simplified“Yinjiang” I is similar to Yinjiang Decoction and simplified Yinjiang Decoction generally has good clinical effect.

Key Words Histolytic necrotizing lymphadenitis; “Yinjiang” I; Prescription optimization

中图分类号:R263 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.032

坏死性淋巴结炎,又叫组织细胞性坏死性淋巴结炎(Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis, HNL),是一种非肿瘤性淋巴结增大性疾病,属淋巴结增生性病变^[1]。其特征是淋巴结肿大、发热、白细胞计数减少^[2]。银僵汤是国家中医重点专科——南京市中西医结合医院瘰癧科的常用经验方,对坏死性淋巴结炎的治疗具有明显疗效^[3-4]。但由于该方药物成分较多,长时间使用会增加药物性肝损害的发生几率,且不利于该方药物作用机制及药效学的进一步研究,因此本研究选取该方主要药物制成精简方——银僵 I 号方,进行临床随机对照研究,评价银僵汤及银僵 I 号治疗 HNL 的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 7—12 月南京市中西医结合医院瘰癧科收治的符合入选标准的 HNL 患者 60 例。按照随机数字表法随机分为银僵 I 号组(银僵 I 号组)、银僵汤组,每组 30 例。银僵 I 号组成男 9 例,女 21 例,年龄 16 ~ 48 岁,平均年龄

(27.50 ± 12.62)岁。银僵汤组中男 11 例,女 19 例,年龄 14 ~ 51 岁,平均年龄(29.64 ± 16.55)岁。2 组患者基本情况及治疗前观察主要肿大淋巴结大小、疼痛度、体温及 WBC 进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 参照《现代内科诊疗手册》^[1]、《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定诊断标准。

1.2.1 西医诊断标准 1)发热:多有上感等前驱症状,热型多呈弛张热,应用抗生素治疗无效。2)淋巴结肿大:可有颈部、腋窝等体表部位的淋巴结肿大,一些患者可出现一过性肝脏、脾脏肿大及皮疹症状^[6]。3)辅助检查:肿大的淋巴结活检是 HNL 唯一可靠的诊断依据^[6];血象常示白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数减少或正常;少数患者出现转氨酶升高。

1.2.2 中医诊断标准 本研究采用 HNL 的中医证型,依据《中药新药临床研究指导原则》第 2 辑 2002 年版,参考国家中医药管理局重点专科——南京市中西医结合医院瘰癧科优势病种《痰毒(坏死性淋

基金项目:南京市医学科技发展资助项目(YKK15173)

作者简介:靳汝辉(1984.07—),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:淋巴结疾病的中医药研究,E-mail:jinruhui@126.com

表1 2组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	靶淋巴结肿大程度(cm^3)	靶淋巴结疼痛程度	发热程度($^{\circ}\text{C}$)	WBC减少程度($10^9/\text{L}$)	年龄(岁)
银僵I号组($n=30$)	2.64 \pm 0.34	1.54 \pm 0.45	2.12 \pm 0.52	3.03 \pm 0.89	27.50 \pm 12.62
银僵汤组($n=30$)	2.60 \pm 0.32	1.55 \pm 0.43	2.11 \pm 0.54	3.20 \pm 0.85	29.64 \pm 16.55

注:组间比较, $P>0.05$ 。

巴结炎)中医诊疗方案》及前期研究的基础上,分为3证,分别为风热痰毒证、热毒壅盛证、痰瘀互结证。

1) 风热痰毒证:不规则发热,恶寒,体表淋巴结肿大,皮色皮温如常,质地中等偏软,边界尚清楚,推之活动,触痛明显。和/或伴头痛、咽痛等外感症状。舌质淡,苔薄黄,脉弦滑。2) 热毒壅盛证:不规则高热,体表多枚淋巴结融合成团,皮色正常,皮温略高,质地中等,边界欠清晰,推之活动度略差,触痛明显。和/或伴颜面潮红、鼻息气热、烦躁口渴、食欲不振、头痛、咽痛、便秘。舌红,苔黄,脉洪数或弦数。3) 痰瘀互结证:无发热,体表淋巴结肿大,质地中等偏硬,界限清,活动度可,无压痛,皮色皮温正常。舌紫暗或有斑点,苔薄腻,脉弦涩。以中医辨证标准为主,若见症状复杂,证型兼夹,则以症状偏明显者为主定型。由职称为高年资主治中医师以上医生进行中医辨证确诊。

1.3 纳入标准 1)符合西医诊断及中医辨证的患者;2)病理学确诊为HNL;3)临床主要表现:发热、淋巴结肿大疼痛、白细胞降低或正常;4)外周血液 $2.0 \times 10^9/\text{L} \leq$ 白细胞计数 $\leq 10.0 \times 10^9/\text{L}$, $1.0 \times 10^9/\text{L} \leq$ 中性粒细胞计数 $\leq 7.0 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.4 排除标准 1)不符合本病诊断者;2)确诊为川崎病、传染性单核细胞增多症、化脓性淋巴结炎、肺结核、自体免疫性疾病、淋巴结转移性癌、恶性组织细胞增生症、猫爪病、恶性淋巴瘤等其他疾病;3)严重并发症者,如多脏器功能衰竭者;4)诊断不确定,难以归类者;5)鉴于医学伦理学考虑,本次研究排除 $\text{WBC} \leq 2.0 \times 10^9/\text{L}$ 、 $T > 40^{\circ}\text{C}$ 的HNL患者。

1.5 治疗方法 观察组给予银僵I号进行治疗,银僵I号组成为:金银花、白僵蚕、黄芪、芦根。煎药机煎取药液,1剂/d,分2袋包装,100 mL/袋,1袋/次,2次/d口服。对照组给予银僵汤治疗,银僵汤药物组成为:金银花、连翘、白僵蚕、紫花地丁、荆芥、防风、柴胡、黄芩、拳参、黄芪、芦根、甘草等。煎药机煎取药液,1剂/d,分2袋包装,100 mL/袋,1袋/次,2次/d口服。银僵汤、银僵I号均由南京市中西医结合医院药剂科提供。治疗14 d为1个疗程,治疗1个疗程后对各指标结果进行观察。

1.6 观察指标 从治疗日开始,连续观察第1、3、

7、10、14天的主要指标(体温、靶淋巴结最大径、疼痛程度、WBC);治疗前、治疗后各检测1次血常规、肝肾功能、红细胞沉降率。

1.7 疗效判定标准 主要根据药物的消肿(以最大淋巴结为靶淋巴结)、止痛(局部疼痛情况)、降体温及升白情况进行评价。以肿胀程度(靶淋巴结的最大径)、疼痛、体温及WBC为主要疗效观察指标,运用症状、体征积分制及疗效评估^[4]。1)疼痛度:0分-无疼痛;1分-轻微疼痛,意识不到疼痛,靶淋巴结有压痛;2分-患处触痛,有自主疼痛,患者能自我感觉患处能忍受的疼痛,日常工作休息受一定程度的影响;3分-触痛显著,难以忍受,日常工作休息受到严重影响。2)靶淋巴结肿胀程度:0分-无肿大淋巴结;1分-肿胀程度轻,靶淋巴结直径 $\geq 1.0\text{ cm}$;2分-肿胀程度中,靶淋巴结直径大于 $1.0 \sim 2.5\text{ cm}$;3分-肿胀重,靶淋巴结直径大于 2.5 cm 。3)发热程度:0分-不发热, $T \leq 37^{\circ}\text{C}$;1分-低热型, $37^{\circ}\text{C} < T \leq 38^{\circ}\text{C}$;2分-中热型, $38^{\circ}\text{C} \leq T < 39^{\circ}\text{C}$;3分-高热型、超高热型, $39^{\circ}\text{C} \leq T$ 。4)WBC减少程度:0分-无减少, $4.0 \times 10^9/\text{L} \leq \text{WBC}$;1分-轻度减少, $3.5 \times 10^9/\text{L} < \text{WBC} \leq 4.0 \times 10^9/\text{L}$;2分-中度减少, $3.0 \times 10^9/\text{L} < \text{WBC} \leq 3.5 \times 10^9/\text{L}$;3分-重度减少, $2.0 \times 10^9/\text{L} < \text{WBC} \leq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 。(注:鉴于医学伦理学考虑,本次研究排除 $\text{WBC} \leq 2.0 \times 10^9/\text{L}$ 的HNL患者。)

1.8 安全性评价 分5个评定标准(肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关)。分析患者不适情况及辅助检查结果异常对照评定标准,将前3者合并计算不良反应率。并详细记录不良反应程度。根据病情由观察者决定进一步试验安排,对于停药患者应及时、长期追踪,并记录处理经过及结果。必要时上报伦理委员会。

1.9 统计学方法 采用SPSS 15.0统计软件包进行统计学处理。数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内前后比较,用配对 t 检验,组间的计量指标采用成组设计的 t 检验或方差分析,计数指标采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.2 2组靶淋巴结肿大程度比较 与治疗前比较,银僵I号组和银僵汤组治疗7 d后可明显缩小肿大

淋巴结,差异有统计学意义($P < 0.05$);各时间节点组间比较,银僵1号组和银僵汤组疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 靶淋巴结疼痛程度比较 2组患者在治疗3d后均可缓解患处疼痛,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较显示,治疗第1、3、7、10、14天银僵1号组和银僵汤组疗效相当,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 各组发热程度比较 与同组治疗前比较,各组在治疗7d后体温均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较治疗第1、3、7、10、14天银僵1号组和银僵汤组退热效果相当,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.5 各组WBC减少程度比较 与同组治疗前比较,各组在治疗7d后均能明显升高WBC,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较治疗第1、3、7、10、14天银僵1号组和银僵汤组生白效果相当,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

2.6 安全性评价 2组患者治疗前后的血常规、肝功能、肾功能等指标均在良性发展阶段(如WBC减少、转氨酶升高者经规范治疗后,均转为正常值或向正常范围发展。未出现相反病例);患者无明显不适主诉及异常体征,表明具有较高的临床安全性。

3 讨论

坏死性淋巴结炎最常累及亚裔人,以青年女性多发^[7],可伴系统性症状,少数患者病情进展可致多脏器功能衰竭死亡^[8]。具有复发率高、有效控制率低的特点,国内外总结该病的复发率在3.3%~17.14%^[9],现代医学指出,抗生素治疗无效,首选激素治疗,虽能暂时缓解症状,但停药后易于复发,一些患者具有激素依赖性,且长期使用激素的不良反应较重,如感染、类固醇糖尿病、精神中枢神经障碍等,相当多患者主观上不愿接受激素治疗^[10]。

HNL是南京市中西医结合医院的优势病种,经过长期临床研究发现,中医药治疗具有突出优势^[2]。银僵汤来源于多年的临证经验总结,前期研究表明,该方对于HNL引起的淋巴结肿大、疼痛、发热、WBC减少等有明显疗效^[2-3],并且安全性好。由于银僵汤药物成分较多,制作工艺提炼工艺较为复杂。组方经煎药口服,通过胃肠道吸收作用于人体,由于每味药物的成分复杂,可吸收程度也不同,从而制约药物药效成分的提取和吸收。对银僵汤及进行研究开发,将药物的成分规范化、准确化,将药物有效成分最大化优化。以长期的临床研究为基础,初步筛选银僵汤中起主要作用的4味药制成优化方——银僵1号,亦期达到减少银僵汤中复杂中的

表2 各组治疗过程中靶淋巴结肿胀程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	1 d	3 d	7 d	10 d	14 d
银僵1号组($n=30$)	2.64 ± 0.34	2.39 ± 0.52	1.42 ± 0.47*	0.32 ± 0.43*	0.14 ± 0.21*
银僵汤组($n=30$)	2.60 ± 0.32	2.32 ± 0.46	1.38 ± 0.42*	0.36 ± 0.37*	0.10 ± 0.25*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;各时间节点组间比较, $P > 0.05$ 。

表3 2组患者治疗过程中靶淋巴结疼痛程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	1 d	3 d	7 d	10 d	14 d
银僵1号组($n=30$)	1.54 ± 0.45	1.29 ± 0.45*	0.80 ± 0.44*	0.25 ± 0.25*	0.07 ± 0.18*
银僵汤组($n=30$)	1.55 ± 0.43	1.32 ± 0.50*	0.81 ± 0.45*	0.23 ± 0.21*	0.08 ± 0.20*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;各时间节点组间比较, $P > 0.05$ 。

表4 各组治疗过程中发热程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	1 d	3 d	7 d	10 d	14 d
银僵1号组($n=30$)	2.12 ± 0.52	1.95 ± 0.45	0.45 ± 0.64*	0.12 ± 0.33*	0.00 ± 0.00*
银僵汤组($n=30$)	2.11 ± 0.54	1.98 ± 0.51	0.50 ± 0.60*	0.14 ± 0.29*	0.00 ± 0.00*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;各时间节点组间比较, $P > 0.05$ 。

表5 WBC的变化情况比较($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	1 d	3 d	7 d	10 d	14 d
银僵1号组($n=30$)	3.03 ± 0.89	3.15 ± 0.77	3.80 ± 0.83*	3.91 ± 0.75*	5.01 ± 1.20*
银僵汤组($n=30$)	3.20 ± 0.85	3.23 ± 0.82	3.91 ± 0.87*	4.08 ± 1.02*	5.64 ± 1.53*

注:组内比较:与治疗前比较,* $P < 0.05$,各时间节点组间比较, $P > 0.05$ 。

干扰成分,提高组药纯度的目的。

该课题研究的初步结果表明,银僵 I 号组与银僵汤组疗效相当,临床疗效值得肯定,临床研究意义显著,且无明显的不良反应。在缓解靶淋巴结肿胀、疼痛,退热,升白方面均具有突出疗效,初步研究发现,2 者在风热痰毒证 HNL 疗效不及热毒壅盛证,痰瘀互结证 HNL 疗效更差,存在单方治一病的缺陷,不符合中医学辨证论治的思路,可考虑增加疏风解表药、活血化瘀药进行辨证加减,为下一步中医综合诊治方案的疗效评估指明研究方向。且中医药治疗 HNL 的复发率方面缺乏长期随访的资料。提示本研究团队下一步可加强优化方——银僵 I 号的随证加减的临床与基础研究,寻找其作用机制、以大样本队列研究要求建立长期随访机制,来系统评估中医药在治疗本病中的优势地位。

参考文献

- [1]汪丽蕙,许广润,张树基.现代内科诊疗手册[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1994:391.
- [2]靳汝辉,黄子慧,傅良杰.中药内服外用治疗风热痰毒证坏死性

淋巴结炎[J].中国中西医结合外科杂志,2016,22(3):288-289.

- [3]黄子慧,张国英,洪练青,等.银僵合剂治疗坏死性淋巴结炎[J].长春中医药大学学报,2015,31(3):570-572.
- [4]黄子慧,钮晓红.银僵合剂观察组织细胞性坏死性淋巴结炎 38 例[J].上海中医药杂志,2011,45(11):57-59.
- [5]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:31.
- [6]黄子慧,张国英,靳汝辉.银僵汤对组织细胞增生性坏死性淋巴结炎患者 TNF- α 、CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 的影响[J].山东中医药大学学报,2014,38(6):557-558.
- [7]Mrówka-Kata K, Kata D, Kyrzczak-Krzemień S, et al. Kikuchi-Fujimoto disease as a rare cause of lymphadenopathy—two cases report and review of current literature[J]. Otolaryngol Pol, 2013, 67(1):1-5.
- [8]Baumgartner BJ, Helling ER. Kikuchi's disease: a case report and review of the literature[J]. Ear Nose Throat J, 2002, 81(5):331-335.
- [9]Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years[J]. J Clin Pathol, 2000, 53:157-158.
- [10]华颖,项红霞,邹春燕.颈部亚急性坏死性淋巴结炎 18 例[J].广东医学,2005,26(9):1171.

(2016-04-25 收稿 责任编辑:王明)

“国风养心杯”有奖征文通知

为了更好的交流养心氏片临床使用经验,为临床医生提供一个交流学术平台,《世界中医药》编辑委员会与上海医药集团青岛国风药业股份有限公司决定自 2016 年 5 月 1 日起,共同举办“国风养心杯”有奖征文活动,征文具体要求如下:

征文内容:1. 养心氏片临床疗效观察:

例如:养心氏片在改善稳定性冠心病及 PCI 术后心功能不全体征及症状、心律失常、糖尿病等相关并发症,围绝经期综合征,躯体症状障碍等临床疗效观察。

2. 同类产品比较应用的研究总结。

征文要求:1. 论文具有创新性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨、结果真实可靠,5000 字以内为宜,未公开发表及未在全国性会议上交流过。

2. 论文请按“题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词(以上中英文),正文、参考文献”的顺序排列。如多名作者,请在姓名右上角标明第一作者、第二作者及第三作者的数字序号,每篇论文作者一般不超过 5 人。

3. 论文摘要为 300~400 字,包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容。

4. 论文后可附参考文献,书写格式如:

①(书)作者姓名、书名、出版社名、出版年月、页码;

②(期刊)作者姓名、文章名、期刊名、年份、卷(期)、页码。

5. 论文标题下请注明作者姓名、职称、工作单位、联系方式、邮箱及邮编。参选者请保留底稿。

稿件评审:本次活动的所有征文均由《世界中医药》杂志编辑部组织专家进行审阅并评选出优秀论文,获奖者均可获得一定的奖励。获奖文章将在 2016-2017 年《世界中医药》杂志正式发表,刊发前将专函通知获奖论文的第一作者,如有其他发表需求请电函。上海医药集团青岛国风药业股份有限公司将保留上述活动的解释权利,并拥有对来稿的处理权和各种媒体的使用权。

投稿方式:所有论文请以 Microsoft

Word 电子文件形式,发至 growfulmkt@163.com,并注明“养心氏片有奖征文”字样;或致电:0532-86058972,18660222858。

联系人:刘先生。

截至时间:2017 年 12 月 31 日(以电子邮箱收到日期为准);所有征文恕不退稿,请自留底稿。

凡参加本项活动的作者均可获得上海医药集团青岛国风药业股份有限公司赠送的精美纪念品。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动!