

痰瘀并治法治疗结缔组织病相关间质性肺疾病疗效观察

白云静¹ 安广文² 姜德训¹ 申洪波³

(1 中国人民解放军陆军总医院,北京,100700; 2 中国人民解放军 261 医院,北京,100094; 3 北京大学第三医院,北京,100191)

摘要 目的:观察用痰瘀并治法中药治疗结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD)的临床疗效。方法:选取2014年1月至2017年1月陆军总医院风湿免疫科或北京大学第三医院中医科门诊及住院CTD-ILD患者52例,随机分为观察组和对照组,每组26例。对照组根据病情给予常规糖皮质激素和免疫抑制剂治疗;观察组在上述治疗基础上加用痰瘀并治中药治疗。疗程均为3个月,评价2组患者的有效率、6 min步行试验以及动脉血氧分压(PaO_2)、用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)、肺一氧化碳弥散量(DLCO)等肺功能指标的变化情况。结果:治疗3个月后,观察组和对照组有效率分别为88.46%、64.0%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗3个月后,2组患者6 min步行试验、 PaO_2 、FVC、TLC、DLCO等肺功能指标均有明显改善(P 均 < 0.05),观察组上述指标的改善均明显优于对照组(P 均 < 0.05),治疗过程中,对照组出现不良反应者明显多于观察组($P < 0.05$)。结论:中药痰瘀并治法治疗CTD-ILD有较好的临床疗效,能明显改善患者的肺功能,且能减轻糖皮质激素和免疫抑制剂的不良反应,安全性较高,临床可进一步推广应用。

关键词 痰瘀并治法;结缔组织病;间质性肺疾病

Clinical Observation on Removing both Phlegm and Blood Stasis Therapy in Treating Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease

Bai Yunjing¹, An Guangwen², Jiang Dexun¹, Shen Hongbo³

(1 Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China; 2 The 261 Hospital of PLA, Beijing 100094, China; 3 Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of removing both phlegm and blood stasis therapy in treating connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD); **Methods:** A total of 52 patients with CTD-ILD were randomly divided into treatment group and control group, with 26 cases in each group. The control group received glucocorticoid and immunosuppressive therapy, and the treatment group was added treatment with drugs of removing both phlegm and blood stasis on the basis of the above treatment for 3 months. The effective rate, the 6-minute walk distance, the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), forced vital capacity (FVC), total lung capacity (TLC), and diffusion capacity for carbon monoxide of lung (DLCO) of two groups were evaluated. **Results:** After treatment, the effective rates in treatment group and control group were 88.46% and 64.0% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); After the treatment, the 6-minute walk distance, PaO_2 , FVC, TLC and DLCO were significantly improved than that before treatment ($P < 0.05$), while the improvement of these indicators in the treatment group was significantly better than those of control group ($P < 0.05$). The number of patients with adverse reactions in the control group was significantly larger than that in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Removing both phlegm and blood stasis therapy has better clinical efficacy in treatment of CTD-ILD, which can significantly improve the pulmonary function of patients, as well as reduce the glucocorticoid and immunosuppressive drug toxicity, so it can be further applied and promoted in clinical practice.

Key Words Removing both phlegm and blood stasis therapy; Connective tissue disease; Pulmonary interstitial fibrosis

中图分类号:R256.1;R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.020

结缔组织病(Connective Tissue Disease, CTD)是引起全身多系统、多脏器损害的一类自身免疫性疾病,本病可累及肺脏,引起多种多样的肺损害,其中,较为常见的是间质性肺疾病(Interstitial Lung Dis-

ease, ILD),又称为结缔组织病相关的间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease, CTD-ILD),CTD-ILD是一组主要侵犯周边肺组织即肺泡、肺泡间隔、邻近的小气道和小血

管的弥漫性炎性反应性疾病,临床以进行性呼吸困难、胸闷、咳嗽为主要表现^[1-2]。CTD-ILD 的发生率和死亡率较高,目前的治疗多采用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗纤维化药物、抗生素等,但疗效有限且不良反应较多,也未能提高患者的生存率^[2-3]。因此寻求中医治疗的新途径已成为急待解决的临床问题。我们用痰瘀并治法中药治疗本病取得了较好的疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月陆军总医院风湿免疫科或北京大学第三医院中医科门诊及住院 CTD-ILD 患者 52 例。采用 SAS 8.0 统计软件生成的随机表将其随机分为对照组和观察组,每组 26 例,治疗过程中对照组脱落 1 例(治疗 10 d 后自行中断治疗),共有 51 例患者纳入分析。观察组 26 例,男 7 例,女 19 例;平均年龄(52.64 ± 6.89)岁;其中类风湿关节炎 9 例、干燥综合征 7 例、多发性肌炎或皮肌炎 4 例、系统性红斑狼疮 3 例、混合性结缔组织病 2 例、系统性硬化症 1 例;平均病程(4.55 ± 2.06)年;对照组 25 例,男 8 例,女 17 例;平均年龄(54.91 ± 7.83)岁;其中干燥综合征 8 例、类风湿关节炎 7 例、系统性红斑狼疮 4 例、多发性肌炎或皮肌炎 4 例、系统性硬化症 1 例、混合性结缔组织病 1 例;平均病程(3.98 ± 1.87)年。2 组患者性别、年龄、病程、病种分类比较差异均无统计意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 结缔组织病 干燥综合征诊断符合 2002 年国际分类标准;类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、混合性结缔组织病诊断均符合美国风湿病协会的分类标准;多发性肌炎/皮肌炎符合 1982 年国际分类标准^[4]。

1.2.2 间质性肺疾病 参照 2011 年美国胸科学会制定的特发性肺间质纤维化诊断和治疗指南^[5]拟定:1)临床表现:进行性气急、干咳,肺部湿罗音;2)肺功能检查:可见低氧血症、弥散功能降低及肺容积降低;3)肺部影像学检查(X 线或 CT):早期呈现一种毛玻璃状,典型改变弥漫性线条状、网状阴影、结节状等,后期可见蜂窝肺。

1.3 纳入标准 1)符合结缔组织病(包括干燥综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、混合性结缔组织病等)和间质性肺疾病诊断标准;2)年龄 18~70 周岁;3)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)不符合诊断标准及纳入标准者;

2)合并其他器质性肺系疾病如呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺结核以及肺癌等疾病者;3)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;4)妊娠或哺乳期妇女;过敏体质或对多种药物过敏者;5)精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组结合病情给予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。糖皮质激素一般给予 $0.5 \sim 1.0$ mg/kg, d, 4 周后逐渐减量;免疫抑制剂给予环磷酰胺 0.2 g, 隔日 1 次静滴或口服,或硫唑嘌呤 50 mg, 2 次/d 口服等。观察组在对照组治疗基础上给予痰瘀并治中药,处方如下:浙贝母 15 g、莪术 10 g、薏苡仁 30 g、茯苓 15 g、三七粉 3 g、天花粉 15 g、甘草 6 g, 水煎服,1 剂/d,分 2 次服。2 组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效性指标 2 组治疗前后各检测 1 次:1) 6 min 步行试验;2) 动脉血氧分压(PaO_2);3) 肺功能指标:用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)、肺一氧化碳弥散量(DLCO)等。

1.6.2 安全性指标 2 组治疗前后各检测 1 次:1) 血、尿、便常规、肝肾功能、心电图等;2) 治疗过程中随时记录全身不良反应。

1.7 疗效判定标准 参照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)》制定^[6]:有效:1)症状减轻,活动能力增强;2)X 线胸片或肺 CT 异常影像减少;3)肺功能各项指标(TLC、FVC、DLCO)以及动脉血氧分压长时间保持稳定。无效:1)症状加重,特别是呼吸困难和咳嗽等;2)X 线胸片或肺 CT 异常影像增多,特别是出现了蜂窝肺或肺动脉高压迹象;3)肺功能恶化。

1.8 统计学方法 采用 SAS 8.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后疗效比较 治疗 3 个月后,对照组有效率 64.0%,观察组有效率 88.46%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后疗效比较[例(%)]

组别	有效	无效	χ^2	P
对照组($n=25$)	16(64.0%)	9(36.0%)		
观察组($n=26$)	23(88.46%)	3(11.54%)	4.2384	0.0395

2.2 2 组治疗前后 6 min 步行试验比较 治疗 3 个月后,2 组患者 6 min 步行试验与本组治疗前比较均

有明显改善 ($P < 0.05$), 观察组改善幅度较对照组更加显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 6 min 步行试验比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)					
组别	治疗前	治疗后	t	P	
对照组 ($n = 25$)	311.60 $\pm$ 86.83	364.88 $\pm$ 82.16 *	2.12	0.0391	
观察组 ($n = 26$)	306.15 $\pm$ 88.19	406.69 $\pm$ 62.47 *			

注:与本组治疗前比较 * $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后动脉血氧分压 (PaO_2) 比较 治疗 3 个月后,2 组患者 PaO_2 与本组治疗前比较均有明显升高 ($P < 0.05$), 观察组升高幅度较对照组更加显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 PaO_2 比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)					
组别	治疗前	治疗后	t	P	
对照组 ($n = 25$)	72.88 $\pm$ 9.44	80.76 $\pm$ 5.55 *	2.26	0.0283	
观察组 ($n = 26$)	71.77 $\pm$ 10.99	86.42 $\pm$ 6.51 *			

注:与本组治疗前比较 * $P < 0.05$

2.4 2 组治疗前后肺功能比较 治疗 3 个月后,2 组患者 TLC、FVC、DLCO 等肺功能指标与本组治疗前比较均有明显升高 (P 均 < 0.05), 观察组 TLC、FVC、DLCO 的改善均明显优于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后肺功能 (TLC、FVC、DLCO) 比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)			
组别	TLC	FVC	DLCO
对照组 ($n = 25$)			
治疗前	59.72 $\pm$ 4.49	62.44 $\pm$ 3.27	36.52 $\pm$ 3.64
治疗后	65.56 $\pm$ 4.39 *	75.16 $\pm$ 5.31 *	42.80 $\pm$ 3.11 *
观察组 ($n = 26$)			
治疗前	60.88 $\pm$ 4.80	61.92 $\pm$ 3.17	35.46 $\pm$ 3.14
治疗后	70.35 $\pm$ 3.35 * Δ	79.58 $\pm$ 6.46 * Δ	46.96 $\pm$ 4.47 * Δ

注:与本组治疗前比较 * $P < 0.05$;与对照组差值比较 $\Delta P < 0.05$

2.4 不良反应 在观察过程中,观察组出现胃肠道反应 1 例,对照组出现白细胞下降 1 例,肝功能损害 3 例,胃肠道反应 2 例,2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗过程中不良反应比较 (例)				
组别	正常	不良反应	χ^2	P
对照组 ($n = 25$)	19	6	4.3717	0.0365
观察组 ($n = 26$)	25	1		

3 讨论

结缔组织病是以疏松结缔组织黏液样水肿及纤维蛋白样变性为病理基础的一组自身免疫性疾病,以多系统、多脏器损害为主要临床特点,包括系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎、干燥综合征、系统性

硬化症、混合性结缔组织病、系统性血管炎、脂膜炎、类风湿关节炎等多种疾病。CTD 可累及全身多个器官,肺脏内因结缔组织较多,是最常受累的脏器之一。其发病机制可能是 CTD 患者的结缔组织分泌多种炎性因子,从而引发肺部上皮及内皮的细胞损伤而导致肺泡炎性反应;肺泡炎在不断损伤和修复过程中,成纤维细胞被过度活化和增殖,从而导致了弥漫性肺纤维化^[7]。引起 ILD 的最常见的 CTD 包括:系统性硬化症、类风湿关节炎、混合性结缔组织病、系统性红斑狼疮、多发性肌炎或皮肌炎、干燥综合征等^[8],本组病例的病种分布与上述报道是相符合的。

目前对 CTD-ILD 的治疗主要围绕在抗炎和抗纤维化两方面。临床较常用的药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂(环磷酰胺、硫唑嘌呤等)以及抗纤维化药物(吡非尼酮等)^[8]。大量研究表明糖皮质激素和免疫抑制剂并不能有效地逆转肺纤维化的进程;同时长期大量应用这些药物还会导致骨质疏松、高脂血症、糖尿病、骨髓抑制、肝肾功能损害等多种不良反应^[8]。新型抗纤维化药物吡非尼酮是目前唯一治疗纤维化的药物,但因其价格昂贵、且对于 CTD-ILD 的疗效和用药指征尚不明确,故还未广泛应用于临床^[8]。可见,对于 CTD-ILD 目前还没有令人满意的疗效确切、安全性高的治疗药物。

中医学根据 CTD-ILD 的临床表现将其归为“肺痿”“肺痹”“肺胀”等范畴,是以咳、喘、唾涎为主要临床表现的慢性虚损性难治病。我们认为“肺痹”更切合间质性肺疾病的基本病机,而肺痿则是间质性肺疾病的终末表现。痰瘀互结、痹阻肺络是 CTD-ILD 的主要病机,病变初期多影响肺部津液代谢,后期影响及血分,痰瘀胶结形成肺部纤维化,即从津停生痰、由痰及瘀到最后痰瘀互结^[9]。早期肺气不畅,津液代谢障碍,痰饮生成,动则气喘咳嗽吐痰,肺部 CT 有磨玻璃样阴影,此时以痰饮为主、瘀血为辅;中期痰饮进一步痹阻肺络,肺功能呈限制型通气功能障碍及弥散功能障碍,患者憋喘症状进一步加重,CT 则显示双肺弥漫性间质性浸润,形成条索、网格样病灶为血瘀生成,形成痰瘀互结之证;后期病程日久,痰瘀胶结,而津液渐耗,正气衰微,此时双肺 CT 可呈蜂窝状改变,肺功能呈严重限制型通气功能障碍,肺叶萎弱不用,形成肺痿之症^[10]。

我们认为消痰散瘀法是治疗 CTD-ILD 的主要治疗原则,该方由浙贝母 15 g、莪术 10 g、薏苡仁 30 g、茯苓 15 g、三七粉 3 g、天花粉 15 g、甘草 6 g 组成。

化痰药有消痰和祛痰之别,所谓祛痰是指祛除阻于肺窍之痰,以减轻或消除痰阻肺窍之咳喘的治疗作用;消痰则指消除阻滞于经络之痰,以缓解或消除痰浊郁结成块病证,浙贝母除具有清热散结化痰止咳的作用以外尚有消痰散结的功效,既有消除阻滞于肺窍之痰之力同时又具有消除瘀阻于肺络之痰之功,为君药,现代药理研究表明浙贝母提取物贝母乙素可以改善慢性阻塞性肺病大鼠的肺功能^[11],减轻放射性肺损伤的大鼠肺泡炎和肺水肿程度^[12]。同时痰浊易阻碍人体气机,而气滞又可使湿聚生痰,即“气滞则痰凝”,故以莪术行气破血祛瘀,既可以辅助浙贝母消痰散结又可以祛除阻滞肺络之瘀血,为臣药,莪术所含莪术油能减轻支气管周围淋巴细胞浸润及炎性渗出,同时莪术油还能扩张小动脉、小静脉,抑制血小板聚集,改善肺微循环,降低肺循环阻力,促进炎症反应的修复和吸收,减轻支气管黏膜水肿^[13]。三七活血化瘀,薏苡仁、茯苓则健脾化痰以固后天之本而绝生痰之源,《本草经解》云,苡仁甘寒,稟秋金之燥气而益肺,肺气治则下气,金清则肺实而气益也,薏苡仁具有抑制血管的形成、促进细胞凋亡和抑制细胞增殖作用^[14];茯苓味甘和脾,气平和肺,除健脾化痰以外尚有培土生金之意,天花粉清热生津、润肺化痰,共为佐使药。全方标本兼治,共奏消痰化瘀之功。

本研究提示消痰散瘀中药联合激素和免疫抑制剂治疗 CTD-ILD 有较好的临床疗效,能明显改善患者 6 min 步行试验、PaO₂、FVC、TLC、DLCO 等肺功能指标,总有效率显著高于仅用激素及免疫抑制剂组;且不良反应明显低于单纯西药组。说明消痰散瘀中药能明显改善患者的肺功能,且能减轻糖皮质激素

和免疫抑制剂的不良反应,安全性较高,临床可进一步推广应用。

参考文献

- [1] 周明韬. 结缔组织病相关的肺间质病变临床特点分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(2): 3-4.
- [2] 黄胜光, 黎德育, 谭宁, 等. 关于结缔组织疾病肺间质病变中西医结合治疗的思考[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(2): 40-43.
- [3] 左婷, 李向培. 结缔组织病肺间质纤维化治疗进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 821-824, 825.
- [4] 唐福林, 冷小梅. 风湿免疫科医师效率手册[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 102-135.
- [5] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(12): 1330-1332.
- [6] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389.
- [7] 强红伟, 曾克勤. 结缔组织病肺间质纤维化的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(32): 4797-4798.
- [8] 李娜, 张彦萍. 结缔组织病相关间质性肺疾病诊治进展[J]. 临床荟萃, 2016, 31(5): 506-511.
- [9] 姜宏伟, 浦声波, 赵鸿亮. 从痰瘀论治肺病的体会[J]. 中国医药导报, 2009, 6(33): 70-71.
- [10] 李燕村, 张伟. 论痰瘀关系在间质性肺疾病病机演变中的意义[J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(3): 233-234.
- [11] 汝融会, 王伟, 胡旭. 贝母素乙对 COPD 大鼠肺功能及外周单核细胞 IL-8 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2013, 20(3): 262-263.
- [12] 吉福志, 何栋成, 龚婕宁, 等. 贝母素乙对放射性肺损伤大鼠肺组织水通道蛋白的影响[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(12): 41-44.
- [13] 竺远, 金凌芳. 莪术油葡萄糖注射液治疗毛细支气管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(11): 1452-1452.
- [14] 吴岩, 原永芳. 薏苡仁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 华西药科学杂志, 2010, 25(1): 111-113.

(2017-05-02 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2349 页)

- [6] 熊晓东. 洪家铁教授按经期前、后气血变化规律辨证治疗女性不孕症的经验[J]. 中国实用医药, 2015, 6(2): 229-230.
- [7] 严玮. 促卵泡汤在肾虚型排卵障碍性不孕症治疗中的应用[J]. 中国性科学, 2015, 3(6): 53-55.
- [8] 王轲. 中药联合西药治疗排卵障碍性不孕症及对妊娠结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(4): 328-331.
- [9] Abu Hashim H, El Lakany N, Sherief L, et al. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with Polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. The journal of obstetrics and gynaecology research, 2011, 37(3): 169-177.
- [10] 叶慧君, 江延姣. 桂枝茯苓胶囊联合达英-35 和枸橼酸氯米芬治

疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(6): 691-695.

- [11] 续秋芝. 温肾育卵汤治疗排卵障碍性不孕症疗效观察[J]. 中外医学研究, 2016, 14(15): 68-69.
- [12] 方庆霞, 邹萍, 李坤寅. 补肾促排方治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕 56 例临床研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 942-945.
- [13] 高敏, 刘慧聪, 徐莲薇, 等. 孙卓君从肝肾调治排卵障碍性不孕症[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 4(1): 50-52.
- [14] 邱永生. 中西医结合治疗排卵障碍性不孕症 40 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(23): 83-83.
- [15] 邱永生. 促卵泡汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(6): 861-864.

(2016-08-22 收稿 责任编辑: 徐颖)