

活血化癥法治疗结核性胸膜炎对患者胸膜厚度及胸水 TNF- α 、TGF- β 1 水平的影响

王荣华 廖泽飞 张 乐 王耿杰 马良赞

(中国人民解放军第 180 医院胸外科,泉州,362000)

摘要 目的:探讨活血化癥法治疗结核性胸膜炎对患者胸膜厚度及胸水肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平的影响。方法:选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月中国人民解放军第 180 医院收治的结核性胸膜炎患者 88 例,随机分为观察组和对照组,每组 44 例。对照组给予常规抗结核治疗及胸腔穿刺抽液术,观察组在对照组的基础上给予血府逐瘀汤,2 组均连续治疗 8 周。观察 2 组患者治疗前后中医证候、临床疗效、胸膜厚度及胸水中 TNF- α 、TGF- β 1 变化。结果:治疗后 2 组胸痛、发热、气促、咳嗽、咯血、咯痰均显著低于治疗前 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且 2 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后观察组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.01$);治疗 8 周观察组胸膜厚度明显小于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗 8 周 2 组 TNF- α 、TGF- β 1 水平均显著低于治疗前,且 2 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:活血化癥法治疗结核性胸膜炎能显著改善中医证候,提高临床疗效,减小患者胸膜厚度,降低胸水 TNF- α 、TGF- β 1 水平。

关键词 结核性胸膜炎;活血化癥法;胸膜厚度;TNF- α ;TGF- β 1

Effects of Method of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis on Pleural Thickness and Levels of TNF- α and TGF- β 1 in Pleural Effusion of Patients with Tuberculous Pleurisy

Wang Ronghua, Liao Zefei, Zhang Le, Wang Gengjie, Ma Liangyun

(Department of Thoracic Surgery, the 180th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Quanzhou 362000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of the method of promoting blood circulation and removing blood stasis for pleural thickness and levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in pleural effusion of patients with tuberculous pleurisy. **Methods:** A total of 88 patients with tuberculous pleurisy in the 180th Hospital of the Chinese People's Liberation Army from October 2015 to October 2016 were randomly divided into control group and observation group with 44 cases in each group. The control group was given conventional anti-tuberculosis treatment and pleural paracentesis. The observation group was given Xuefu Zhuyu Decoction on the basis of the control group. Both groups were continuously treated for 8 weeks. The changes of traditional Chinese medicine syndrome, clinical efficacy, pleural thickness, and TNF- α and TGF- β 1 in pleural effusion were observed before and after treatment. **Results:** After the treatment, the chest pain, fever, shortness of breath, cough, hemoptysis and expectoration in 2 groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there were significant difference between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The pleural thickness of treatment of 2 or 8 weeks in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). The difference was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of TNF- α and TGF- β 1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Method of promoting blood circulation and removing blood stasis can significantly improve the symptoms of tuberculous pleurisy, improve the clinical efficacy, and reduce the pleural thickness and the levels of TNF- α and TGF- β 1 in pleural effusion.

Key Words Tuberculous pleurisy; Method of promoting blood circulation and removing blood stasis; Pleural thickness; Tumor necrosis factor- α ; Transforming growth factor- β 1

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.032

结核性胸膜炎是最常见的胸膜疾病之一,在各种不同病因的胸腔渗液中占 30%~60%^[1]。胸膜受结核菌的感染,易引起渗液,产生胸腔积液。因渗出性胸腔积液中含大量的纤维蛋白,如不及时治疗或

基金项目:泉州市科技计划项目(2012Z66)

作者简介:王荣华(1986.11—),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:胸外科学,E-mail:3036153119@qq.com

通信作者:马良赞(1972.08—),男,硕士研究生,主任医师,研究方向:胸腔镜微创手术在胸外科的应用,E-mail:maliangyun1972@qq.com

治疗不当,纤维蛋白易沉积于胸膜表面,造成胸膜肥厚、粘连,对患者的生命质量和劳动力产生不利影响。抗结核药物化疗联合胸腔穿刺抽液术是治疗结核性胸膜炎的常规方法,但仍不能有效避免患者胸膜增厚、粘连。现代中药药理研究^[2]表明活血化癥药有促纤维溶解、抑制组织粘连作用,使疤痕组织软化吸收,改善循环。长期的临床实践发现,联合使用中医药可弥补一些西医治疗中的不足并减轻抗结核药物对人体的不良反应。本研究采用活血化癥法治疗结核性胸膜炎,并分析患者胸水中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)的变化,疗效显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月至2016年10月中国人民解放军第180医院收治的结核性胸膜炎患者88例,随机分为对照组和观察组,每组44例。对照组中男24例,女20例;年龄18~55岁,平均年龄 (36.2 ± 4.3) 岁;病程8~64 d,平均病程 (56.50 ± 4.29) d;大量胸腔积液20例,中量胸腔积液18例,少量胸腔积液6例。观察组中男23例,女21例;年龄19~54岁,平均年龄 (35.1 ± 4.1) 岁;病程7~64 d,平均病程 (53.90 ± 5.12) d;大量胸腔积液21例,中量胸腔积液17例,少量胸腔积液6例。2组基线资料比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 诊断与纳入标准 符合《内科学》^[3]中相关诊断标准。年龄18~75岁;住院时间 ≥ 7 d者;初发患者;发病时间 ≤ 7 d者;既往无结核病相关病史。

1.3 排除标准 妊娠及哺乳期妇女,对本试验药物有过敏史者;开放性肺结核病患者;精神病患者;肝硬化或肺纤维化的患者;合并肝病、肾病、代谢性疾病及其他严重疾病者。所有纳入患者及家属均知情同意。

1.4 治疗方法 1)对照组给予常规抗结核治疗及胸腔穿刺抽液术:2HRZE/4HR,剂量:异烟肼(H)(华润三九(北京)药业有限公司,国药准字H11021651)0.3 g,利福平(R)(佑华制药(乐山)有限公司,国药准字H51020281)0.45 g,乙胺丁醇(Z)(佑华制药(乐山)有限公司,国药准字H51020857)0.75 g,吡嗪酰胺(E)(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020645)0.75 g。1次/d,晨起顿服。中等~大量积液者每周胸腔穿刺抽液2~3次,首次穿刺抽液量 ≤ 600 mL,以后每次抽液量 $\leq 1\,000$ mL,

待胸水消退或量很少时出院,出院后继续口服抗结核药物至8周。2)观察组在对照组的基础上给予血府逐瘀汤:桃仁12 g,红花、当归、生地黄、牛膝各9 g,川芎、桔梗各5 g,赤芍、枳壳、甘草各6 g,柴胡3 g。水煎服,1剂/次,1次/d。2组均连续治疗8周。

1.5 观察指标 1)参照卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》及《中医病证诊断疗效标准》^[4]比较2组患者治疗前后中医证候积分:主要症状包括胸痛、发热、气促、咳嗽、咯血、咯痰等,按轻重程度分4级:正常为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分。2)采用超声检测并记录治疗前、治疗2、8周的胸膜厚度,取3个不同部位测量后取平均值。3)收集2组患者胸腔积液标本10 mL,4℃静置30~60 min,3 000 r/min离心15 min,吸取上清,分装,进行检测。采用酶联免疫夹心法(试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供)测定TNF- α 和TGF- β 1水平,具体步骤按照说明书操作。

1.6 疗效判定标准 根据证候有效率比较2组患者临床疗效。证候有效率=(治疗前中医证候总积分-治疗后中医证候总积分)/治疗前中医证候总积分 $\times 100\%$ 。临床控制:证候有效率 $> 95\%$;显效:证候有效率 $> 70\%$ 且 $\leq 95\%$;有效:证候有效率 $> 30\%$ 且 $\leq 70\%$;无效:证候有效率 $\leq 30\%$ 。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,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组中医证候积分比较 治疗前2组中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组胸痛、发热、气促、咳嗽、咯血、咯痰均显著低于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且2组间差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表1。

2.2 2组临床疗效比较 观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组治疗前后胸膜厚度及炎性因子水平比较 治疗8周观察组胸膜厚度明显小于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗8周2组TNF- α 、TGF- β 1水平均显著低于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且2组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表 1 2 组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	胸痛	发热	气促	咳嗽	咯血	咯痰
观察组($n=44$)						
治疗前	2.01 $\pm$ 0.73	2.12 $\pm$ 0.68	1.92 $\pm$ 0.64	2.26 $\pm$ 0.64	1.10 $\pm$ 0.41	2.05 $\pm$ 0.65
治疗后	0.73 $\pm$ 0.49 ** $\Delta\Delta$	0.69 $\pm$ 0.52 ** $\Delta\Delta$	0.72 $\pm$ 0.31 ** $\Delta\Delta$	0.85 $\pm$ 0.52 ** $\Delta\Delta$	0.54 $\pm$ 0.36 ** $\Delta\Delta$	1.04 $\pm$ 0.45 ** Δ
对照组($n=44$)						
治疗前	2.03 $\pm$ 0.76	2.14 $\pm$ 0.65	1.93 $\pm$ 0.63	2.24 $\pm$ 0.62	1.06 $\pm$ 0.45	2.08 $\pm$ 0.62
治疗后	1.63 $\pm$ 0.74 *	1.35 $\pm$ 0.62 **	1.62 $\pm$ 0.62 *	1.35 $\pm$ 0.61 **	0.82 $\pm$ 0.41 *	1.28 $\pm$ 0.56 **

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=44$)	14(31.8)	15(34.1)	12(27.3)	3(6.8)	41(93.2) **
对照组($n=44$)	7(15.9)	11(25.0)	13(29.5)	13(29.5)	31(70.5)

注:与对照组比较,** $P<0.01$

表 3 2 组治疗前后胸膜厚度及炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胸膜厚度(mm)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β 1(ng/mL)
观察组($n=44$)			
治疗前	3.15 $\pm$ 0.97	318.64 $\pm$ 116.89	36.28 $\pm$ 8.25
治疗 8 周	3.01 $\pm$ 0.86 $\Delta\Delta$	159.79 $\pm$ 56.42 ** $\Delta\Delta$	21.34 $\pm$ 4.25 ** $\Delta\Delta$
对照组($n=44$)			
治疗前	3.12 $\pm$ 0.91	316.58 $\pm$ 118.56	35.98 $\pm$ 9.04
治疗 8 周	4.21 $\pm$ 1.26	260.35 $\pm$ 99.69 *	31.59 $\pm$ 7.25 *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P<0.01$

3 讨论

结核性胸膜炎是结核杆菌及其自溶产物、代谢产物进入超敏感机体的胸膜腔而引起的胸膜炎性反应,2000 年卫生部批准的我国新的分类法则将其规定为结核病的第 4 类型。除包括纤维蛋白渗出外,结核性渗出性胸膜炎患者胸膜内还有从毛细血管渗出的血浆积聚于胸腔中,经适当治疗吸收快者,胸膜增厚发生风险小;积液量多且吸收较差者,由于纤维蛋白沉着于胸腔而造成广泛胸膜增厚,危害患者生命健康^[5]。

抗结核药物化疗联合胸腔穿刺抽液术是治疗结核性胸膜炎的根本方法,但仍不能有效避免胸膜粘连、增厚,降低对患者的危害。有研究报道^[6]中西医结合治疗结核性渗出性胸膜炎疗效显著,可明显缩短胸水消失时间,降低胸膜增厚发生率。本研究在使用抗结核药物和胸腔穿刺抽液术的基础上联合血府逐瘀汤治疗结核性胸膜炎,治疗后 2 组患者胸痛、发热、气促、咳嗽、咯血、咯痰均显著低于治疗前,观察组总有效率显著高于对照组,且 2 组间差异有统计学意义,与董洪珍^[7]的结果一致。可能与选用的血府逐瘀汤有关,方中桃仁、红花活血化瘀,为主药,当归、川芎增强主药功效,牛膝通血脉、祛瘀血、引瘀血下行,枳壳、桔梗、柴胡、赤芍理气舒肝以行

气。药理研究^[8]证实,红花、牛膝、桃仁能促进新生血管生成,降低血液黏稠度,从而促进胸膜炎性反应吸收。说明血府逐瘀汤不仅可提高机体免疫功能,改善中医证候,提高临床疗效,还可降低纤维蛋白原含量,对抗肉芽肿形成,减少瘢痕的形成和粘连,降低胸膜厚度。有研究报道^[9~10]胸腔积液的各种成份中,TNF- α 与胸膜增厚密切相关,TGF- β 1 是导致组织纤维化的关键性细胞因子^[11]。本研究中治疗 2、8 周观察组胸膜厚度明显小于对照组,治疗后 2 组 TNF- α 、TGF- β 1 水平均显著低于治疗前,且 2 组间差异有统计学意义。说明血府逐瘀汤不仅能通畅血行,消散瘀血,减少纤维蛋白在患者壁层胸膜上沉积,从而减轻胸膜增厚,还能降低患者胸水中 TNF- α 、TGF- β 1 的水平,与苗倩^[12]等的研究结果相符。

综上所述,在常规给予抗结核药物治疗和胸腔穿刺抽液术的基础上联合血府逐瘀汤治疗结核性胸膜炎患者能显著改善中医证候,提高临床疗效,降低胸膜厚度及胸水中 TNF- α 、TGF- β 1 水平。

参考文献

[1] 马巧. 提高我国结核性胸膜炎的诊治水平[J]. 中国防痨杂志, 2009,31(1):1.
[2] 周刚,张亿星,卢文海. 膈下逐瘀汤预防结核性渗出性胸膜炎所致胸膜肥和胸膜粘连[J]. 广州医学院学,2004,3(32):1.
[3] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011,143-147.

- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [5] 陈继祥, 夏冬臣, 赵忠锋, 等. 结核性脓胸 40 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(9): 1147-1148.
- [6] 吴棣. 复方丹参注射液佐治结核性胸膜炎的临床观察[J]. 四川医学, 2007, 8(28): 872.
- [7] 董洪珍. 活血化瘀法治疗结核性胸膜炎胸膜增厚的疗效观察及对 TNF- α 和 FIB 的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [8] 红花、桃仁、怀牛膝水提物抑制转基因斑马鱼模型新生血管生成的效应研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [9] E. Kunter. 胸液中各种成分对发生胸膜增厚的影响[J]. 结核与

肺部疾病杂志, 2002, 6(6): 516-522.

- [10] Lin F C, Chen Y C, Chen F J, et al. Cytokines and fibrinolytic-enzymes in tuberculous and parapneumonic effusions[J]. Clin Immunol, 2005, 116(2): 166-173.
- [11] Scott A S, Martin R, Jodus Gary D. Pleural fluid transfor. Ruing growth factor. beta 1 correlates with pleural fibrosis in experimental-pyema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(6): 700.
- [12] 苗倩. 活血化瘀法对结核性胸膜炎胸膜增厚的影响及对胸水中 TGF- β 1 的干预作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.

(2018-09-17 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

马建中主席为世界中联设立在法国的“中国-法国中医药中心”挂牌

“世界中联-法国中医药中心”自 2018 年 5 月启动以来, 获得了社会各界的高度关注。随着国家中医药管理局的大力支持, 相关工作的逐步开展, 该中心被纳入中医药国际合作专项项目。

2018 年 11 月 14 日上午 9:30, 国家中医药管理局原副局长、世界中医药学会联合会主席马建中、国家中医药管理局国际合作司司长王笑频、医政司副司长赵文华、政策法规与监督司副巡视员刘文武、国际合作司欧大非洲处处长金阿宁、中国驻法使馆科技处秘书颜涛、世界中医药学会联合会副秘书长陈立新等应法国塞纳市市长、塞纳医院监督委员会会长蒙晒(Francis Monchet)先生的邀请, 出席了“中国-法国中医药中心(塞纳)”挂牌仪式。

蒙晒先生回顾了两次访问中国时所受到的热情接待和对中国的美好回忆, 他表示塞纳市位于法国中部, 交通便利, 是省大区的中央, 辐射很广。他希望和中国建立全方位的联系, 特别是加强在中医药方面的合作。世界中医药学会联合会副秘书长陈立新介绍了在塞纳市建立“中国-法国中医药中心(塞纳)”的历程、项目价值及意义。陈立新副秘书长表示, 该项目自 2016 年开始商谈, 于今年 5 月正式启动, 得到国家中医药管理局国际合作项目的大力支持, 项目将对促进法国民众的健康以及带动塞纳市经济发展产生积极影响。卢瓦尔·谢尔省议会副会克克里斯提娜·布朗(Christina Brown)女士表示省议会对此项目非常支持, 希望中国-法国中医药中心的成立能够促进中法之间的医学学术和文化交流, 利用中医在疼痛治疗领域的新方法及优势, 为更多的患者解除痛苦, 并表示未来可以向全省推介复制。最后, 马建中主席向市长赠送了礼品, 对塞纳市政府的支持表示了感谢, 并表示国家中医药管理局将继续对项目给予支持。

代表团一行以及参会人员还共同前往塞纳市中心医院, 出席在医院接待厅举行的挂牌仪式。法国塞纳市中心医院院长玛丽·多米尼克·佩里奥(Marie Dominique Périot)女士介绍了塞纳市中心医院的基本情况以及合作的进展情况。

中国驻法国大使馆科技处秘书颜涛代表使馆向“中国-法国中医药中心(塞纳)”在塞纳市挂牌表示祝贺。他指出, 中医药是世界医学宝库中的一大瑰宝, 法国是引进中医药最

早的国家之一, 中医药在法国越来越受到人民的喜爱, 许多在识之士正在积极推动中医药在法国的立法。中国政府非常重视中医药在国际上的发展, 中国-法国中医药中心在塞纳市挂牌, 对促进中医药在法国的传播具有里程碑的意义, 将会使法国民众更进一步认识到中医药的理念和疗效, 为当地人民造福。他表示, 中国驻法国使馆将一如既往地支持中医药的推广与实施, 共同为促进人类健康做出贡献。

马建中主席在讲话中表示, 中医药是中国人民长期与疾病做斗争的经验结晶, 是中国文化的重要组成部分, 千百年来为保证人类的健康做出了贡献, 中国政府高度重视中医药的发展。目前中医药已经传播到世界上 183 个国家, 政府间中医药合作项目有 80 多个, 海外中医药中心 40 多个, 塞纳中医药中心就是其中之一。马主席指出, 中法两国都是当今世界举足轻重的大国, 都有着深厚的文化、哲学底蕴。长期以来, 中法两国政府在中医药领域保持着密切的合作, 在 2007 年两国签署了《关于在中医药领域合作的协议》。中医药在各国得以推广, 体现了各国政府对人民健康的高度重视。中医药不仅在疼痛治疗方面有独特疗效, 在许多常见病、多发病和一些重大疑难病症方面同样有其独特疗效。他指出, “中国-法国中医药中心(塞纳)”可以发挥 3 个平台的作用: 一是科研合作的平台, 推进中法中西医结合科学研究; 二是中西医互鉴交流的平台, 促进中法中西医人才的交流与合作; 三是中法人民感情交流的平台, 增进中法人民的感情和友谊。

出席本次活动的还有卢瓦尔·谢尔省工会主席克劳德·查纳尔(Claude Chanal)先生、塞纳市前市长弗朗索瓦·布拉特(François Brault)先生、KNP 法国项目投资管理公司董事长吴宛霖女士。CCTV、凤凰卫视、新华社、欧洲时报、法国侨报等新闻媒体的负责人参加了仪式。

中国-法国中医药中心(塞纳)在国家中医药管理局的直接领导和支持下, 在各方的共同努力下, 将通过灵活的外交沟通、融通的中西文化与医学交流、创新的工作机制与方法, 脚踏实地地向前推进并获得长足发展, 为海外中医药中心的发展开启新的篇章。