

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.011

肺痿方联合激素对结缔组织病所致间质性肺疾病临床、影像、生理综合评分的影响

韩桂玲, 张纾难*

(中日友好医院, 北京市朝阳区樱花路 2 号, 100029)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目 (200807046)

摘要 目的 观察肺痿方联合激素治疗结缔组织病引起的间质性肺病 (CTD-ILD) 的临床疗效。方法 将 79 例患者随机分为治疗组 (40 例) 和对照组 (39 例), 治疗组给予醋酸泼尼松片 + 肺痿方治疗, 对照组仅给予醋酸泼尼松片口服治疗, 两组均治疗 3 个月。观察两组患者治疗前后临床 (C)、影像 (R)、生理 (P) 综合评分及安全性指标。结果 两组患者 C、R、P 评分治疗后较治疗前均明显下降 ($P < 0.01$), 并且治疗组下降更为明显 ($P < 0.01$)。两组均未出现明显的肝、肾功能及心电图异常。治疗过程中, 对照组出现血糖升高 15 例、类柯兴综合征 8 例、骨质疏松 2 例、肺部感染 1 例, 不良反应发生率为 67%; 而治疗组分别为 8 例、5 例、1 例、0 例, 不良反应发生率为 35%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 肺痿方联合激素可以改善 CTD-ILD 患者临床症状、体征、肺功能和影像学指标, 可降低醋酸泼尼松片副反应的发生率。

关键词 结缔组织病; 间质性肺疾病; 肺痿方; 临床评分; 影像评分; 生理评分

结缔组织病引起的间质性肺疾病 (CTD-ILD) 是指由于如系统性硬化症 (SSc)、类风湿关节炎 (RA)、多发性肌炎/皮肌炎 (PM/DM)、系统性红斑狼疮 (SLE)、原发性干燥综合征 (pSS) 等引起的一组以肺间质弥漫性渗出、浸润和 (或) 纤维化为主要病变的疾病^[1]。目前西医治疗主要是糖皮质激素及免疫抑制剂, 副作用较大, 且容易复发。我们采用中西医结合治疗 CTD-ILD, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《实用内科学》^[2] 中间质性肺疾病 (ILD) 的诊断标准及 SSc、RA、PM/DM、SLE、pSS 的诊断标准。

中医诊断及辨证标准参照《中医内科学》^[3] 及《中医临床诊疗术语·证候部分》^[4] 制定。气虚血瘀证: 主症: ①喘息, ②憋气, ③胸闷, ④气短, ⑤咳嗽或咳唾涎沫; 次症: ①痰中带血, ②恶风, ③汗出, ④疲倦, ⑤腰膝酸软, ⑥唇甲紫暗; 舌脉: 舌质暗红或淡暗, 或有瘀点瘀斑, 苔少或花剥; 脉弱或沉细涩。主症必备, 兼次症 2 项以上,

结合舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者; 性别不限; 年龄 28 ~ 80 岁; 签署知情同意书者。

1.3 排除标准

晚期病情危重、有生命危险者; 合并有消化道溃疡、严重骨质疏松、糖尿病、结核等不适宜长期服用激素者; 合并心脑血管疾病、造血系统疾病等严重原发疾病者或精神病患者; 不能配合长期服药者; 过敏体质或对本药已知成分过敏者。

1.4 一般资料

病例来自 2010 年 12 月至 2013 年 5 月在中日友好医院中医肺病科、西医呼吸科、风湿免疫科门诊及住院的 CTD-ILD 患者 79 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 40 例, 男 17 例, 女 23 例; 年龄 28 ~ 80 岁, 平均 (64.08 ± 11.89) 岁; 病程 0.5 ~ 7 年, 平均 (3.16 ± 1.57) 年; 原发病分布情况: SSc 12 例, PM/DM 10 例, RA 9 例, pSS 8 例, SLE 1 例。对照组 39 例, 男 14 例, 女 25 例; 年龄 35 ~ 79 岁, 平均 (59.72 ± 12.25) 岁; 病程 0.4 ~ 6.5 年, 平均 (3.22 ± 1.77) 年; 原发病分布情况: SSc 11 例, PM/DM 9 例, RA 10

* 通讯作者: hjsxdehan@163.com, (010) 84205227

例, pSS 7 例, SLE 2 例。两组患者在年龄、性别、病程、原发疾病的分布方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服醋酸泼尼松片 (天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020123, 每片 5 mg), 采用剂量递减模式。起始剂量 0.75 mg/(kg·d), 以后每月减 1 片; 当醋酸泼尼松片减至每日 15 mg 时, 改为每月减半片; 当减至每日 10 mg 时, 再维持治疗 3 个月; 若病情平稳, 可继续每月减半片, 直至停用。治疗组: 在对照组基础上加用肺痿方, 药物组成: 西洋参 10 g, 三七粉 3 g, 山萸肉 10 g, 五味子 10 g, 紫菀 12 g, 麦冬 10 g, 白果 10 g, 炙甘草 8 g。西洋参单煎, 加水 300 ml 煎至 100 ml, 三七粉冲服, 其余药物由中日友好医院中药煎药室采用智控煎药机 ZKJ-1A10 代煎, 煎至 400 ml, 每日分两次口服。两组均治疗 3 个月, 治疗期间两组患者均未合并其他疗法。

2.2 观察指标及方法

两组治疗前后参照文献 [4] 推荐的临床、影像、生理 (CRP) 综合评分法, 并根据实际情况稍作调整, 将病情量化。

2.2.1 临床评分 (C) 对症状及体征赋分, 观察指标包括呼吸困难程度、咳嗽、咳痰、胸痛、Velcro 啰音、紫绀、杵状指等, 各症状、体征最严重程度分值分别为 20、8、4、4、8、2、4 分。

2.2.2 影像评分 (R) 根据高分辨率 CT (HRCT) 图像观察肺实质浸润范围和程度、蜂窝肺表现及有无肺动脉高压的影像学表现。主要观察治疗前后 HRCT 预定的 5 个层面的病变变化, 5 个层面为大血管的起始部、气管隆突、肺静脉汇合处、第三和第五层面之间、右侧横膈上 1 cm。根据评分对象在选择层面上所占的面积作定量计分。5 个断面的分数相加, 共 0~20 分。0 分 = 仅有毛玻璃样混浊; 1 分 = 纤细的小叶内纤维化累及范围 25% 以下; 2 分 = 小囊状蜂窝样改变 (气腔直径小于 4 mm), 累及范围在 25%~50% 之间; 3 分 = 大

囊状蜂窝样改变 (气腔直径大于 4 mm), 累及范围在 51%~75% 之间; 4 分 = 大囊状蜂窝样改变 (气腔直径大于 4 mm), 累及范围 >75%。

2.2.3 生理评分 (P) 对肺总量、一氧化碳弥散量、动脉血氧分压评分, 最严重程度的分值分别为 12、12、8 分, 3 项合计总分最高不超过 30 分。

2.2.4 安全性指标 包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图检查及其他不良反应 (如血糖升高)。治疗前后各检测 1 次。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 C、R、P 评分比较

表 1 示, 两组患者 C、R、P 治疗后较本组治疗前均明显下降 ($P < 0.01$), 并且治疗组下降更为明显 ($P < 0.01$)。

3.2 安全性指标比较

治疗前后两组均未出现明显的肝、肾功能及心电图异常。治疗过程中, 对照组出现血糖升高 15 例、类柯兴综合征 8 例、骨质疏松 2 例、肺部感染 1 例, 不良反应发生率为 67%; 而治疗组分别为 8 例、5 例、1 例、0 例, 不良反应发生率为 35%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

ILD 是一组以肺间质、肺泡壁和肺泡腔具有不同形式和程度的炎症和纤维化为主要病理改变的异质性疾病, 以活动性呼吸困难、胸部影像提示弥漫性浸润阴影、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症为临床表现的不同种类疾病群构成的临床-病理实体的总称 [5]。临床上 ILD 继发于 CTD 较常见, 西医治疗主要以糖皮质激素及免疫抑制剂治疗为主 [6], 糖皮质激素及免疫抑制剂对机体的副作用大, 且对治疗的反应性及预后因临床病型、肺组织病理学类型、原发病的不同而不同, 有研究发现, 激素对肺间质病变病理类型为普通型间质性肺炎者无效 [7]。

表 1 两组 CTD-ILD 患者治疗前后 C、R、P 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	C	R	P
治疗组	治疗前	40	28.35 ± 6.77	13.25 ± 4.31	17.45 ± 5.24
	治疗后	40	21.03 ± 6.55*	9.43 ± 3.30*	11.10 ± 2.24*
对照组	治疗前	39	29.28 ± 7.96	13.62 ± 4.03	16.74 ± 5.56
	治疗后	39	25.82 ± 8.50*	12.03 ± 3.07*	14.85 ± 4.92*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

中医多将 ILD 归属“肺痿”范畴。肺痿是指肺叶痿弱不用，为肺脏慢性虚损性疾患，发病机理为肺燥津伤，或肺气虚冷，气不化津，以致津气亏损，肺失濡养，肺叶枯萎^[1]。张纾难^[2]通过分析 ILD 的病因、疾病性质及演变过程，认为肺痿无论虚寒、虚热、寒热错杂，其病必有瘀血。ILD 缺氧所致的瘀血见症极为普遍，瘀血痼结是 ILD 基本的病理变化之一。吴银根等^[3]认为，肺络痹阻是肺纤维化的基本病机，究肺络痹阻之因多因肺肾亏虚致络中气血不足，或因邪毒入络，肺络中血行迟滞，络脉失养，痰瘀互结阻于络中而成。本研究根据肺痿的病因病机，采用益气活血之肺痿方联合糖皮质激素治疗 CTD-ILD，方中西洋参味甘、微苦性寒，归心、肺、肾经，具有益气养阴、清热生津之功效，现代药理研究表明，西洋参具有提高机体免疫力、抗肿瘤、抗缺氧、抗氧化及预防呼吸道疾病等作用^[4]；麦冬、五味子与西洋参共奏益气养阴之效；山萸肉以补益肺肾，现代药理研究表明山萸肉具有双向调节机体免疫力、抗炎、抑菌、抗氧化作用^[5]；紫菀、白果与山萸肉合用可以增强敛肺降气、止咳平喘之功；三七性温、味甘、微苦、功能活血化瘀，为活血第一药，现代药理研究表明，具有良好的止血、活血化瘀双向药理作用，还具有明显的补血、抗炎、免疫调节作用^[6]；炙甘草以补脾益气、祛痰止咳、调和诸药；诸药合用，共奏调

补肺肾、益气养阴、活血化瘀之功。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果立. 实用内科学 [M]. 13 版,北京: 人民卫生出版社,2010: 1830-1831,2699-2720,2729-2736,2745-2748.
- [2] 张伯臾,董建华,周仲英. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社,1998: 49-52.
- [3] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分 [M]. 北京: 中国标准出版社,1998: 13.
- [4] Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, Radiographic and Physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients With idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(1): 97-103.
- [5] 蔡后荣,李惠萍. 实用间质性肺疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2010: 20-29.
- [6] Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches [J]. Drugs, 2004, 64(4): 405-430.
- [7] 张纾难. 试论瘀血肺痿 [J]. 上海中医药杂志,1994,40(1): 7-9.
- [8] 吴银根,张天嵩. 络病理论指导肺纤维化中医诊治探析 [J]. 中医药学刊,2005,23(1): 14-15.
- [9] 马宝兰,秦绪花,史载祥,等. 西洋参临床药理研究进展 [J]. 江西中医药学院学报,2011,23(5): 88-92.
- [10] 宋琦,周亚滨. 中药山萸萸药理作用研究进展 [J]. 中医药信息,2006,23(2): 24-25.
- [11] 杨志刚,陈阿琴,俞颂东. 三七药理研究新进展 [J]. 上海中医药杂志,2005,39(4): 59-62.

Effects of *Feiwei Formula* Combined with Glucocorticoid on Clinical, Radiographic and Physiological Scores in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease

HAN Guiling, ZHANG Shunan

(China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of *Feiwei Formula* (formula to treat lung wilting) for connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). **Methods** Totally 79 cases of CTD-ILD were randomized into the treatment group and control group, with 40 and 39 in each. The treatment group was given prednisone tablets and *Feiwei Formula*. The control group was given prednisone only. Both groups were treated for 3 months. The clinical (C), radiographic (R) and physiological (P) scores and safety indicators were observed before and after treatment in both groups. **Results** The C, R and P scores were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.01$). There was no obvious abnormality of hepatic function, renal function and ECG in both groups. There were 15 cases of hyperglycemia, 8 cases of Cushing syndrome, 2 cases of osteoporosis and 1 case of pulmonary infection in the control group, with a side effect rate of 67%. There were 8 cases of hyperglycemia, 5 cases of Cushing syndrome, 1 case of osteoporosis and 0 case of pulmonary infection in the treatment group, with a side effect rate of 35%. There was a significant difference between groups in the side effect rate ($P < 0.01$). **Conclusion** *Feiwei Formula* can relieve the symptoms and signs of CTD-ILD patients, improve the lung function and radiographic indicators and reduce side effect of prednisone.

Keywords connective tissue disease; interstitial lung disease; *Feiwei Formula*; clinical score; radiographic score; physiological score

(收稿日期: 2013-09-13; 修回日期: 2013-10-20)

编辑: 叶 晨