

补肺通络丸联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 早期肺间质病变 32 例临床观察

谢 宇 杰

重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆市渝中区袁家岗友谊路 1 号, 400016)

* 通讯方式: sherry009jie@yahoo.com.cn, 13308330658

[摘 要] 目的 观察补肺通络丸联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎肺间质病变(RA-ILD)的临床疗效及安全性。方法 选择符合纳入标准的患者 64 例, 随机分为治疗组和对照组各 32 例, 治疗组在甲氨蝶呤基础上口服补肺通络丸, 对照组继续单用甲氨蝶呤, 治疗 6 个月后比较两组患者肺功能指标及高分辨率 CT(HRCT)治疗前后的变化。结果 治疗后治疗组的肺总量(TLC)、一氧化碳弥散量(D_LCO)较治疗前明显改善($P < 0.01$), 其 HRCT 评分较治疗前减小($P < 0.05$), 两组治疗后的 TLC、 D_LCO 、HRCT 结果比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论 补肺通络丸联合甲氨蝶呤治疗早期 RA-ILD 能明显改善肺功能, 缩小肺间质病变面积, 疗效确切, 安全性好。

[关键词] 类风湿关节炎; 肺间质病变; 补肺通络丸; 甲氨蝶呤; 肺功能; 高分辨率 CT

Clinical Observation on Bufei Tongluo Wan Combined with Methotrexate for Rheumatoid Arthritis Associated Early Interstitial Lung Disease: A 32 Cases Report

XIE Yujie

(The First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of Bufei Tongluo Wan (Bolus for tonifying the lung and removing obstruction of meridians) combined with methotrexate on rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease (RA-ILD) in an early stage. **Methods** Sixty-four patients were randomized into two groups with 32 in each. The observation group was treated with Bufei Tongluo Wan and methotrexate for oral taking, while the control group treated with methotrexate only in continuation. After treatment for six months, the indices of lung function and changes in high resolution computer tomography (HRCT) of both groups were compared to observe the effect. **Results** After treatment, the total lung capacity (TLC) and diffusing capacity carbon monoxide (D_LCO) of the observation group were significantly improved ($P < 0.01$); and its HRCT score was reduced ($P < 0.05$). The result of TLC, D_LCO , and HRCT of the two groups in comparison after treatment showed statistical difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Bufei Tongluo Wan combined with methotrexate in the treatment of RA-ILD in an early stage is effective in improving the lung function and decreasing the area of interstitial lung lesions with a good safety.

Key Words rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease (RA-ILD); Bufei Tongluo Wan (Bolus for tonifying the lung and removing obstruction of meridians); methotrexate; lung function; high-resolution CT

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵犯周围关节为主的多系统炎症性自身免疫性疾病。肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)是 RA 最主要且危害最大的肺部表现^[1-2]。RA-ILD 早期因无明显临床症状、体征而常被忽略, 晚期出现肺纤维化可导致呼吸衰竭^[3]。

目前, 西医针对 RA-ILD 的主要治疗手段是糖皮质激素及环磷酰胺^[4]。但在 RA-ILD 早期, 由于临床症状轻微或缺如, 在权衡临床受益和风险后, 糖皮质激素及环磷酰胺由于其明显副作用在应用上受到很大限制^[5]。而临床应用广泛的甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)作为治疗 RA 的核心药物^[6],

其本身可能通过控制类风湿病情减轻肺损害, 也可能因其肺部毒性使肺损害加重。我们尝试在不停用甲氨蝶呤的情况下加用我科自拟补肺通络丸治疗 RA-ILD 早期病例 32 例, 并与单以甲氨蝶呤治疗 RA-ILD 早期病例 32 例对照观察。现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照 2000 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会(ATS/ERS)提出的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断标准^[7]及 2002 年中华医学会呼吸病分会制定的 IPF 诊断标准^[8]。2007 年 8 月至 2009 年 12 月按照 1987 年美国风湿

病学学会(ACR)的 RA 分类标准^[9],2010 年 1 月至 2010 年 3 月按照 2009 年美国风湿病学会(ACR)及欧洲风湿病协会(EULAR)共同制定的 RA 分类标准^[10-11]。

1.2 纳入和排除标准

根据 RA-ILD 早期的临床特点^[12-14],综合参照 IPF 的诊断标准,制定病例纳入标准如下:①明确诊断为 RA。②高分辨率 CT(HRCT)提示肺间质病变^[15]。③伴或不伴呼吸道症状如:干咳、胸闷、呼吸困难。④伴或不伴肺底 Velcro 啰音。⑤已经使用甲氨蝶呤大于 2 周,查血常规提示未出现骨髓抑制副作用。⑥患者知情同意。

排除标准:①合并其他肺病者,如肺部感染、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张及肺部肿瘤等;②长期接触粉尘及长期吸烟者;③伴有其他结缔组织病。

1.3 一般资料

选择 2007 年 8 月至 2010 年 3 月在重庆医科大学附属第一医院中西医结合科住院及门诊治疗的 RA 早期肺间质病变患者 64 例,其中住院患者 18 例,门诊患者 46 例。按就诊先后顺序将 64 例患者随机分为治疗组和对照组各 32 例。治疗组 32 例中男 14 例,女 18 例;年龄 42~74 岁,平均(58.50±15.50)岁;发现 ILD 的病程 0.50~9 年,平均(5.12±4.63)年。对照组 32 例中男 15 例,女 17 例;年龄 45~75 岁,平均(60.29±15.21)岁;发现 ILD 的病程 0.33~9 年,平均(5.08±4.73)年。两组性别、年龄、病程、用药史(包括非甾体抗炎药及改变病情抗风湿药)、HRCT 表现、肺功能指标差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:口服甲氨蝶呤(上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产,批号:H31020644,规格 2.5mg/片)每次 5~10mg,每周 1 次,根据 RA 病情决定是否加用非甾体消炎药:塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司生产,批号:H20070325;BH20070325,规格:200mg/粒)每次 200mg,每日 1~2 次,口服。疗程为 6 个月。

治疗组:在对照组治疗基础上口服补肺通络丸。药物组成:黄芪、北沙参、丹参、赤芍、苦参各 20g,茯苓 30g,麦冬、百合、枸杞子、桃仁、红花、水蛭、地龙、当归(尾)、浙贝母、桂枝、(炒)白术、杏仁、厚朴、橘红、(清)半夏各 10g。加工为水蜜丸,每次 10g,每日 2

次,生药材由重庆医科大学附属第一医院中药房提供。3 个月为 1 个疗程,连服 2 个疗程(共 12 剂)。

2.2 观察指标和方法

治疗前后常规检查 HRCT 及肺功能。HRCT 仪器选用 GE Light speed VCT system,HRCT 图像的评分采用国际通用的(scoring system)量化 HRCT 表现的方法^[16-17]。图像分析主要在预定的 5 个层面上进行,分别对磨玻璃影(包括实变)、网织影(包括小叶间隔增厚、支气管血管束增粗、胸膜下线、间质结节)进行判断,各征象的定义依据 Fleischner 学会命名委员会关于肺部 HRCT 术语的定义^[18]。根据评分对象在选择层面上所占的面积作定量记分,5 个层面分数相加得出每例患者 HRCT 评分。0:示观察层面中无本征象;1:示累及范围 25%以下;2:示累及范围在 25%~50%之间;3:示累及范围在 51%~75%之间;4:示累及范围>75%。

肺功能仪器选用德国耶格公司生产的 Master Screen Diffusion 高级弥散肺功能仪,检查时间选择上午 8:00~12:00,坐位检查。肺功能选择指标:肺活量(VC);肺总量(TLC);1 秒用力肺活量(FEV1);每分肺泡最大通气量(MVV);一氧化碳弥散量(DLCO)。治疗过程中常规监测血常规、肝肾功能。

由于录入病例中有呼吸道症状及体征的病例有限,治疗组 1 例、对照组 2 例患者在治疗过程中有干咳、轻度胸闷症状(口服抗生素及抗变态反应药物治疗后好转)。全部病例未发现肺底 Velcro 啰音体征,故本研究不对症状、体征作疗效评价。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后肺功能指标比较

表 1 示,治疗后治疗组的 TLC、DLCO 较治疗前明显改善($P<0.01$),与对照组治疗后 TLC、DLCO 比较差异也有统计学意义($P<0.01$)。治疗组的用力肺活量(FVC)、MVV、1 秒率(FEV1.0/FVC%)治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组上述指标治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后肺 HRCT 比较

治疗前 HRCT 结果表明,治疗组 21 例及对照组 18 例有小叶间隔增厚,治疗组 13 例及对照组 11 例有磨玻璃影,对照组 1 例有小结节影,全部病例未

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标及 HRCT 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TLC(L)	FVC(L)	MVV(L/min)	FEV _{1.0} /FVC(%)	D _L CO(ml·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	HRCT(分)
治疗组	治疗前	32	5.42±0.54	2.78±0.06	80.47±1.65	105.43±16.46	18.97±1.42	16±1.24
	治疗后	32	6.11±0.47**	3.15±0.08	94.36±1.39	107.50±15.74	26.12±1.27**	11±1.23*
对照组	治疗前	32	5.47±0.56	2.63±0.07	80.51±1.65	106.61±16.94	18.94±1.42	16±1.18
	治疗后	32	5.51±0.61	2.89±0.08	84.59±1.46	109.42±18.27	18.98±1.16	16±1.32

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$; $\Delta\Delta P<0.01$

发现支气管血管增粗、胸膜下线影。

表 1 示,治疗后治疗组的 HRCT 评分较治疗前明显减少($P<0.05$),与对照组治疗后的 HRCT 评分比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 不良反应

治疗组 1 例、对照组 2 例出现胃肠道反应,表现为恶心、上腹部不适感,经对症治疗消失。治疗组 2 例、对照组 1 例出现丙氨酸氨基转移酶升高,应用保肝降酶治疗均未影响预定治疗方案。两组出现不良反应例数较少,组间不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

RA 约 5%~54% 患者伴有 ILD^[19],其发病机制尚未清楚,可能与遗传因素、免疫损伤、使用抗风湿药物等有关^[20-21]。RA-ILD 基本病理变化为肺部间质性炎症及血管炎,临床类型囊括早期亚临床影像学改变到终末期肺纤维化。RA-ILD 中晚期出现临床症状与特发性肺纤维化相似,最终导致呼吸衰竭,患者生活质量差,病变基本不能逆转^[5]。而 RA-ILD 早期治疗使病变减轻或消失^[10]。临床有时难以明确区分 ILD 是由 RA 本病引起,还是由 MTX 引起,在这种情况下,放弃或停用 MTX 不免可惜^[5]。

《黄帝内经》曰:“五脏痹者,皮肉筋骨脉痹不已,将复感于邪而内舍五脏,遂为五脏之痹”。中医认为,RA-ILD 属于“肺痹”范畴,肺痹的基本病机是正气不足,肺络痹阻。“肺络”在病位上对应于肺间质腔,其内有毛细血管及淋巴管分布,还包括肺泡上皮细胞、血管内皮细胞等肺实质。因肺朝百脉,全身络脉病变易累及于肺而导致肺络病变。《临证指南医案》中说“大凡络虚,通补最宜”,通补肺络是肺痹基本治则^[21-22]。

补肺通络丸综合了补阳还五汤、抵当汤、当归贝母苦参丸、二陈汤、桂枝加厚朴杏子汤等诸方化裁而成。其中,黄芪、桂枝、(炒)白术、茯苓补肺健脾、补

土生金;北沙参、麦冬、百合、枸杞子针对肺脏喜润恶燥的生理特点滋养肺络,补养肺阴;以上药物着眼于“补”。杏仁、厚朴宣降肺气;(清)半夏、橘红、浙贝母、苦参化痰除湿;丹参、赤芍、当归(尾)、桃仁、红花、水蛭、地龙逐瘀通络;以上药物着眼于“通”。全方通补兼施,针对肺痹早期正气不足,肺络痹阻的病机特点起效。

叶天士云:“久发频发之恙,必伤及络,络乃聚血之所,久病必瘀闭。”《灵枢》曰:“久痹不去身者,视其血络,尽出其血。”补肺通络丸方中有三分之一药物均为逐瘀通络之用,其义出于此。此类活血药物中,丹参、当归、水蛭、地龙经动物实验证明具有抗肺间质纤维化作用。《本草正义》曰:“丹参专入血分,其功在于活血行血,内达脏腑而化瘀滞,外利关节而通脉络。”现代药理认为丹参能改善微循环,降低毛细血管通透性,促进肺泡炎症吸收,有效减缓肺间质纤维化^[23]。当归味甘而重,气轻而辛,既活血又行血,更显通补之效。动物实验表明,当归能抗血小板聚集、促进血浆纤维蛋白溶解、改善微循环,抑制炎症所致毛细血管通透性增高、组织水肿等^[24],并能通过较强的抗自由基作用减少成纤维细胞增生,减少肺胶原沉积^[25]。叶天士等提出搜剔络邪,须藉虫类,研究表明水蛭能抗血小板聚集、抗凝、促纤溶,地龙有抗纤维蛋白原的作用^[23]。

黄芪、麦冬、北沙参经现代研究证明有抗肺纤维化作用。黄芪益气升阳,最能补益肺气。研究表明黄芪能稳定红细胞膜,改善血液黏滞性,增加微循环灌注,从而改善细胞代谢和促进功能恢复^[26],并能通过抑制 TNF- α 异常增高,抑制慢性炎症进展,改善组织修复不协调,抑制成纤维细胞增生及细胞外基质沉积,明显减轻组织的纤维化程度^[27]。麦冬可通过抑制血小板活化,减轻肺泡炎,减少促增殖因子释放,抑制肺纤维化^[28]。《本草从新》曰:“北沙参专补肺阴,清肺火,治久嗽肺痿”。研究表明,北沙参可以改善 BLM5 小鼠一般状态、降低肺系数,降低肺组织羟脯氨酸(HYP)的含量,改善其病理损伤^[29]。

补肺通络丸采用水蜜丸剂型,相对于汤剂来说,患者依从性更好,更易于长久保存。丸剂缓攻,活络不伤正,邪去不致虚。

因 RA-ILD 早期呼吸系统症状轻微或缺如,HRCT 和肺功能检查是 RA-ILD 早期疗效评价的主要方法^[30]。RA-ILD 早期患者已有发生限制性通气功能及弥散功能障碍的基础;小叶间隔增厚及磨玻璃影是其主要的 HRCT 表现,此时肺功能尚能代偿,患者无明显临床症状。研究表明,补肺通络丸针对 RA-ILD 患者早期治疗能明显改善肺功能,缩小肺间质病变面积,且无明显不良反应。

参考文献

- [1] Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. Crit Rev Comput Tomogr, 2004, 45(5-6): 429-440.
- [2] 王伟,董亮,李玉,等. 类风湿关节炎患者早期肺损害诊断的临床研究[J]. 山东医科大学学报, 2000, 38(30): 273-274.
- [3] 张华,王凌,马新美,等. 大剂量环磷酰胺冲击疗法治疗类风湿关节炎肺间质病变 35 例疗效观察[J]. 山东医药, 2008, 48(40): 78-79.
- [4] 菅向东,赵波,郭广冉,等. 类风湿关节炎肺间质病变的研究进展[J]. 新医学, 2008, 39(8): 554-556.
- [5] 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 795-1719.
- [6] 高惠英. 2009 年欧洲风湿病联盟关于类风湿关节炎治疗的指南[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(4): 316-317.
- [7] The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment international consensus statement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(12): 646-664.
- [8] 中华医学会呼吸病分会. IPF 诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389.
- [9] Aletaha D, Landewe RB, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(10): 1371-1377.
- [10] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [11] Fransen J, Van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Rheumatic Dis Clin North Am, 2005, 35(4): 745-757.
- [12] 李茹,李霞,张晓苹,等. 类风湿关节炎合并肺间质纤维化的临床特点[J]. 北京大学学报(医学版), 2009, 41(6): 674-677.
- [13] 翟桂娟,马子堂,徐娜,等. RA 肺间质病变患者治疗后 MSCT 检查结果分析[J]. 山东医药, 2009, 49(50): 76.
- [14] 王富英. 类风湿肺间质性炎症的 HRCT 表现[J]. 放射学实践, 2005, 20(5): 397-400.
- [15] 李松年. 现代全身 CT 诊断学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 445.
- [16] Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults[J]. Radiology, 1999, 213(2): 537-544.
- [17] Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(7): 1229-1236.
- [18] Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society[J]. Radiology, 1996, 200(2): 327-331.
- [19] Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(5): 1435-1439.
- [20] Suissa S, Ernst P, Hudson M, et al. Newer disease-modifying anti-rheumatic drugs and the risk of serious hepatic adverse events in patients with rheumatoid arthritis[J]. Am J Med, 2004, 117(2): 87-92.
- [21] 张天嵩. 通补肺络法治肺纤维化理论探讨[J]. 中医杂志, 2002, 43(8): 808-810.
- [22] 武维屏,任传云. 肺间质纤维化中医辨治思路[J]. 中医杂志, 2005, 4(2): 139-141.
- [23] 沈丕安. 中药药理与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 378-453.
- [24] 刘卫敏, 后勇, 林宇辉, 等. 浓当归注射液对肺纤维化发生发展过程的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2001, 22(4): 326-327.
- [25] 柴文成, 李永春. 当归对肺间质纤维化大鼠的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(9): 33-35.
- [26] 徐先祥. 黄芪皂苷类成分对心血管系统的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(增刊): 128.
- [27] 刘永琦, 李金田, 李娟, 等. 黄芪对肺纤维化大鼠血清细胞因子及肺超微结构的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(11): 980-982.
- [28] 蒋玉宇, 曹世宏, 刘仪. 养阴药(生地、麦冬)对肺间质纤维化大鼠细胞因子网络干预作用[J]. 四川中医, 2004, 22(11): 17.
- [29] 盛丽, 姚岚, 王莉, 等. 沙参水蛭黄芩人参对博来霉素小鼠肺纤维化的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(6): 1000-1002.
- [30] 杜永成, 刘学军, 杨丽莉. 类风湿关节炎引起肺功能损害的早期研究[J]. 中华风湿病学杂志, 1999, 3(3): 175-176.

(收稿日期: 2010-11-17; 修回日期: 2011-02-27)

编辑: 叶晨