

引用:王超群,金朝晖.补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗类风湿关节炎相关肺间质病变30例[J].湖南中医杂志,2020,36(5):49-51.

补肺化纤汤联合吡非尼酮 治疗类风湿关节炎相关肺间质病变30例

王超群¹,金朝晖²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007)

[摘要] 目的:观察补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗类风湿关节炎(RA)相关肺间质病变(ILD)气阴两虚、痰瘀阻肺证患者的临床疗效。方法:将90例RA-ILD气阴两虚、痰瘀阻肺证患者随机分为3组,每组各30例。治疗组以补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗,对照1组以补肺化纤汤治疗,对照2组以吡非尼酮治疗。3组疗程均为3个月,观察治疗前后关节疼痛、关节肿胀、咳嗽、气促、疲劳乏力、两肺Velcro啰音等临床症状体征,类风湿因子(RF)及肺部HRCT评分、肺弥散(DLco)肺功能(FEV₁/FVC)变化。结果:治疗组30例全部完成观察,对照1组脱落2例,对照2组脱落4例。在改善肺部HRCT积分、FEV₁/FVC、DLco方面,治疗组疗效优于对照1、2组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);在改善患者症状体征积分、RF水平方面,治疗组与对照1组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但2组疗效均显著优于对照2组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论:补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗RA-ILD气阴两虚、痰瘀阻肺证可有效缓解患者相关症状体征、改善指标,值得临床推广。

[关键词] 类风湿关节炎;肺间质病变;中医药疗法;补肺化纤汤

[中图分类号] R259.932.2 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.05.020

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、进行性、侵袭性关节炎为主要表现的全身性自身免疫疾病,除关节表现外,该病还可累及机体其他器官^[1]。其中,肺因含有丰富的胶原、血管等结缔组织^[2],与免疫调节、代谢、内分泌等关系密切,因而成为RA最常累及的器官,其中又以肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)为最主要的表现形式^[3]。RA-ILD起病隐匿,早期可无明显症状,易被忽略,晚期可发展为肺间质纤维化甚至呼吸衰竭,预后较差。目前,该病治疗上以激素和免疫抑制剂为主,但该类药物暂无文献支持其是否可安全逆转肺纤维化,且毒副作用较多。近年的研究发现,中药与西药联合治疗该病往往可从多靶点发挥作用,且毒副作用相对较少,显示出较大的优势和特色。笔者(第一作者)导师金朝晖教授基于本病病因病机总结出经验用方“补肺化纤汤”,临床疗效显著。本研究观察了补肺化纤汤联合吡非尼酮对RA-ILD的症状体征、RF、FEV₁/FVC、DLco及肺部HRCT评分的影响,取得佳效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年2月期间湖南中医药大学第一附属医院收治的RA-ILD患者90例,将其随机分为3组,每组各30例。治疗组30例全部完成观察,对照1组脱落2例,对照2组脱落4例。治疗组30例中,男21例,女9例;年龄18~65岁,平均(52.8±8.9)岁。对照1组28例中,男22例,女6例;年龄18~65岁,平均(52.8±8.9)岁。对照2组26例中,男20例,女6例;年龄20~60岁,平均(50.3±8.6)岁。3组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)类风湿关节炎。符合2010年ACR和欧洲抗风湿病联盟联合提出的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[4]中的分类诊断标准。2)肺间质纤维化。参考2000年美国胸科协会/欧洲呼吸协会(ATS/ERS)提出的特发性肺间质纤维化临床诊断标准^[5]。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[6],并结合RA-ILD临床特点,制定气

第一作者:王超群,男,2017级硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病

通讯作者:金朝晖,女,医学博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病, E-mail: 705775944@qq.com

阴两虚、痰瘀阻肺证的辨证标准。1)主症:喘息,气短,动则尤甚,咳嗽,咳痰;2)兼症:乏力,自汗,盗汗,五心烦热,口唇指甲发绀,胸背痛,口干口渴;3)舌脉:舌质暗红或有瘀斑瘀点,少苔或苔腻,脉弦细或数。主症必备,合并兼症中 2 项以上,且符合舌苔脉象者,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)年龄 18~70 岁;3)未参与其他临床研究,且依从性良好;4)患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)不符合纳入标准;2)对本研究治疗药物过敏;3)伴有精神系统疾病;4)合并有肺源性心脏病、肺结核、支气管扩张症、肺癌及心脑血管、肝、肾和造血系统等危重疾病。

1.5 脱落标准 1)因患其他疾病不能继续完成观察;2)未按规定服药,无法判疗效。

2 治疗方法

2.1 对照 1 组 采用补肺化纤汤治疗。处方:黄芪 30 g,白术 10 g,麦冬 15 g,法半夏 10 g,党参 10 g,川芎 10 g,丹参 15 g,红景天 15 g,桑叶 10 g,川贝母 10 g,丝瓜络 10 g,橘络 6 g,补骨脂 10 g,甘草 3 g。由医院中药房统一煎制,每天 1 剂,分早晚 2 次温服。

2.2 对照 2 组 采用吡非尼酮治疗。吡非尼酮胶囊(北京康蒂尼药业有限公司,批准文号:国药准字 H2013376,规格:100 mg/粒)口服,每次 2 粒,每天 3 次,服用 1 周;第 2 周开始,服用 4 周;第 6 周开始,并长期维持。

2.3 治疗组 采用补肺化纤汤联合吡非尼酮治疗。用药方法分别同对照 1 组、对照 2 组。

3 组均进行健康教育,嘱其戒烟、戒酒、低流量吸氧等,治疗 3 个月后观察 3 组的症状、体征及相关指标的变化。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)症状与体征。参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定症状体征积分分级量化表,并观察治疗前后的分值。①关节疼痛程度:参照 11 点疼痛程度数字等级量表(NRS-11)^[7]进行评分;②关节肿胀程度:关节无肿胀,0 分;关节肿胀、皮色红,1 分;关节显著肿胀、皮色发红,2 分;关节高度肿胀、皮色暗红,3 分;③咳嗽:根据视觉模拟评分量表(VAS)自行评估咳嗽程度^[8];④气促:采用改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表进行评分^[9];⑤疲劳乏力:采用 BFI 评分标准^[10]进行评估,由轻到重分别为 0~10 分。⑥两肺 Velcro 啰

音:按轻、中、重 3 级,分别计为 1、2、3 分。2)实验室指标。①类风湿因子(RF);②肺功能(FEV₁/FVC)、肺弥散(DLco);③肺部 HRCT 评分^[11]:采用国际通用的积分法判定,以 CT 所示病变面积占肺容积的比例表示,并将各组肺部影像学表现积分相加。

3.2 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。ANOVA 检验或 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 3 组治疗前后症状体征积分比较 3 组患者症状体征积分治疗前后组内比较,差异有统计学意义;各组组间的差值比较采用 ANOVA 检验,与对照 1 组相比,治疗组在改善症状体征方面差异无统计学意义;与对照 2 组相比,治疗组、对照 1 组治疗前后症状体征积分显著降低,差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 3 组治疗前后症状体征积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	27.27±1.73	6.67±3.90 ^a	20.60±4.68 ^{bc}
对照 1 组	28	27.11±1.82	8.57±6.78 ^a	18.54±6.86 ^c
对照 2 组	26	27.38±2.20	23.12±10.76 ^a	4.27±10.88

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照 1 组比较,^b*P* > 0.05,与对照 2 组比较,^c*P* < 0.01。

3.3.2 3 组治疗前后肺部 HRCT 评分、RF、FEV₁/FVC 及 DLco 比较 3 组患者肺部 HRCT 评分、RF、FEV₁/FVC 及 DLco 治疗前后组内比较,差异均有统计学意义。在改善肺部 HRCT 积分、FEV₁/FVC、DLco 方面,治疗组疗效优于对照 1 组、对照 2 组,差异均有统计学意义;在改善 RF 水平方面,治疗组与对照 1 组比较,差异无统计学意义,且 2 组疗效均显著优于对照 2 组,差异具有统计学意义。(见表 2)

表 2 3 组治疗前后肺部 HRCT 评分、RF、FEV₁/FVC 及 DLco 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	肺部 HRCT 积分	RF 水平	FEV ₁ /FVC	DLco
治疗组	30	治疗前	14.50±2.18	445.55±142.44	44.60±4.96	45.44±10.30
		治疗后	7.73±4.23 ^{abc}	138.16±48.70 ^{ac}	61.54±6.07 ^{abc}	45.44±10.30 ^{abc}
对照 1 组	28	治疗前	14.36±2.41	440.07±138.00	44.37±6.33	45.44±5.06
		治疗后	10.82±3.19 ^a	149.68±60.16 ^{ac}	56.72±4.09 ^a	59.65±5.10 ^a
对照 2 组	26	治疗前	14.42±3.02	437.39±90.36	44.12±5.16	45.62±6.93
		治疗后	8.96±3.53 ^a	304.88±58.54 ^a	51.49±7.49 ^a	54.95±6.99 ^a

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照 1 组治疗后比较,^b*P* < 0.05;与对照 2 组治疗后比较,^c*P* < 0.05。

4 讨论

肺间质病变是类风湿关节炎肺部受累的常见

临床表现之一,对于本病的治疗,现代医学在近几十年取得了较大的进展。本病的发病机制与免疫因素、胶原调节失衡等相关,其病程早期的主要临床表现为渗出性病变性的肺泡炎,可无明显症状,多在类风湿关节炎诊治过程中行肺部CT等相关检查时发现。随着病情进展,由于胶原广泛沉积,可导致不可逆的肺间质纤维化,从而影响肺换气功能及预后,多表现为活动后气短、咳嗽和胸闷气促等,若肺部受累进一步恶化,则可能进展为呼吸衰竭甚至威胁患者生命。西医治疗存在诸多毒副作用,且停药后病情极易反复,因此,如何采取有效防治类风湿关节炎相关肺间质病变的措施成为临床迫切需要解决的问题。

中医学对RA-ILD虽无详细论述,但根据该病的症状表现可将其归属于“肺痿”“肺痹”等范畴。金教授认为,非甾体类药物、激素及免疫抑制剂等常规药物治疗本病后易损伤患者机体气血,日久耗伤正气,气虚则血行不畅、血行减缓,络脉空虚,津液输布失调,导致痰饮内停,络脉瘀阻,痹阻肺络,患者可出现口唇发绀、舌下络脉青紫、脉涩等表现。患者肺络失养,痰瘀阻络,致肺气上逆,出现喘息、气促、咳嗽等肺痿表现。现代研究显示,气阴两虚、痰瘀阻肺证是RA-ILD最主要的证型,占48.8%^[12],故提出应重视“补虚通络降纤”,临床以补肺化纤汤治疗,取得了良好疗效。

补肺化纤汤为金教授经验方,由黄芪、白术、麦冬、法半夏、党参、川芎、丹参、红景天、桑叶、川贝母、丝瓜络、橘络、补骨脂、甘草组成,治法以益气补血、化痰通络为主。方中黄芪甘温入脾肺两经,补益脾肺之气,而气能生血,增强肺主气之功能,从而促进五脏六腑之气血濡养,故为君药。有学者在肺脏中发现大量血小板,说明肺与机体造血有关,而黄芪具有保护肺组织上皮及内皮细胞,有逆转肺纤维化的作用^[13]。白术健脾益气,党参健脾益肺,二者助君药加强益气之效,共为臣药。麦冬甘寒质润,既滋肺胃阴津,又清肺胃虚热;桑叶甘寒清肺润燥;川贝母清热润肺、化痰止咳;半夏降逆化痰止咳,其性虽温燥,但与麦冬、桑叶配伍,则燥性被制而降逆之功尚存,化痰而不伤阴,滋润而不碍化痰降逆,有相反相成之效;红景天补益脾肺、活血,补骨脂补肾纳气平喘,红景天具有使血液中的血红蛋白和红细胞数增加的作用^[14]。川芎为血中之气药,具有行气、活血、通络之效,丹参药性温和,能祛瘀生新,且不伤正气,橘络、丝瓜络行气通络,与半夏

相配体现治痰先治气、气顺痰消之意,共为佐药。甘草调和诸药,为使药。全方共奏益气养阴、化痰祛瘀之功。

笔者从症状体征、RF、肺功能、肺弥散和肺HRCT等层次探讨了补肺化纤汤对RA-ILD患者的疗效。本研究结果显示,在改善患者症状体征积分、RF、FEV₁/FVC、DLco方面,治疗组较其他2组效果更明显,且对照2组最差,但对照1组在改善肺HRCT方面与对照2组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。综上可知,在吡非尼酮治疗的基础上辅以补肺化纤汤,能有效调节患者内环境,抑制机体炎症反应,延缓肺纤维化进程,从而减轻患者临床相关症状体征,疗效优于单用西药或中药治疗的患者,达标率明显提高,但还需进行循证研究加以证实,且其作用机制亦有待进一步探访。

参考文献

- [1] 田英,柳玉佳. 范伏元从肺论治早期类风湿关节炎风湿痹证经验[J]. 湖南中医杂志,2016,32(5):25-26.
- [2] 高丽,云春梅,孙德俊. 结缔组织病相关间质性肺病的诊治策略[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(24):1898-1901.
- [3] 张晓. 早期诊断和优化治疗是改善结缔组织病相关肺间质病变预后的关键[J]. 中华风湿病学杂志,2014,18(11):723-725.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,4(14):265-270.
- [5] VEERARAGHAVAN S, NICHOLSON AG, WELLS AU. Lung fibrosis: new classifications and therapy[J]. Curr opin in Rheumatol, 2001, 13(6):500-504.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [7] 王贺波. 11点疼痛数字等级量表测定慢性疼痛程度的临床意义[J]. 中国疼痛医学杂志,2002,8(1):42.
- [8] 时旭,彭秋凤,孔灵菲. 影响慢性咳嗽患者生活质量的相关因素分析[J]. 中华内科杂志,2011,50(8):672-675.
- [9] 刘欣欣,王浩彦. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究[J]. 临床内科杂志,2016,33(6):404-406.
- [10] 曹喆,周剑,何玲,等. 晚期胃癌患者癌症相关性乏力的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床,2017,29(9):614-618.
- [11] 胡怀霞. 雷公藤多甙治疗结缔组织病相关肺间质病变的初步临床观察[J]. 实用医学杂志,2015,31(19):3247-3249.
- [12] 李正富,王新昌,范永升. 范永升教授治疗结缔组织病相关间质性肺病经验[J]. 中华中医药杂志,2013,28(10):2970-2972.
- [13] LEFANÇAIS E, ORTIZ - MUÑOZ G, CAUDRILLIER A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature, 2017, 544(7648):105-110.
- [14] 张新胜,程航. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞SP和NK-1R表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(9):1195-1199.

(收稿日期:2019-05-28)