

举元煎联合激素和环磷酰胺治疗结缔组织病相关间质性肺病的疗效^{*}

李红刚¹, 孔 源², 向 洪¹

重庆市长寿区人民医院:1. 中西医结合科;2. 放射科, 重庆 401220

摘 要:**目的** 观察举元煎联合激素(GC)和环磷酰胺(CTX)治疗结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)的临床疗效。**方法** 将 62 例 CTD-ILD 患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 31 例。对照组采用泼尼松联合 CTX 治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用举元煎进行治疗,疗程均为 6 个月。观察两组治疗前后肺功能指标。治疗结束后,观察两组的临床症状、胸部 HRCT 改善情况,以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组的临床症状显效率和总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组肺总量、肺静态顺应性、第 1 秒用力呼气容积、一氧化碳弥散量占预计值百分率改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组胸部高分辨率 CT 好转率和总有效率均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 举元煎联合 GC 和 CTX 治疗 CTD-ILD 可提高疗效,明显改善患者临床症状、肺功能和影像学表现,且可减少不良反应。

关键词: 举元煎; 激素; 环磷酰胺; 结缔组织病; 间质性肺病; 第 1 秒用力呼气容积; 一氧化碳弥散量占预计值百分率

中图分类号:R282

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1878-04

Clinical effect of Juyuanjian combined with hormone and cyclophosphamide on connective tissue disease interstitial lung disease^{*}

LI Honggang¹, KONG Yuan², XIANG Hong¹

1. Department of Traditional Chinese and Western Medicine; 2. Department of Radiology, Chongqing Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China

Abstract:**Objective** To observe the clinical effect of Juyuanjian combined with hormone (GC) and cyclophosphamide (CTX) on connective tissue disease interstitial lung disease (CTD-ILD). **Methods** A total of 62 patients with CTD-ILD were divided into observation group and control group according to random number table method, 30 cases in each group. The patients in control group were treated with prednisone plus CTX, the patients in observation group were treated with Juyuanjian on the basis of the control group, the duration of treatment was 6 months. The lung function was observed before and after treatment. After treatment, the clinical symptoms, chest HRCT and occurrence of adverse reactions were observed. **Results** After treatment, the clinical symptom efficiency and total effective rate in observation group were higher those of control group ($P<0.05$). After treatment, the total lung volume, pulmonary static compliance, forced expiratory volume at 1 second, percentage of carbon monoxide dispersion in estimated value in observation group were all better than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the HRCT chest improvement rate and total effective rate in observation group were all better than those in control group after treatment ($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Juyuanjian combined with GC and CTX could improve the clinical symptoms, pulmonary function, imaging indexes, and reduce adverse reactions.

Key words: Juyuanjian; hormone; cyclophosphamide; connective tissue disease; interstitial lung disease; forced expiratory volume at 1 second; percentage of carbon monoxide dispersion in estimated value

结缔组织病(CTD)是一系列免疫反应介导的结缔组织受累和系统功能紊乱的疾病总称,包括类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化症(SSc)、原发性干燥综合征(pSS)、多发性肌炎/皮肌炎

(PM/DM)等。结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)则是由上述 CTD 继发的肺间质病变,诊断主要依据病史、临床症状、体征和辅助检查,辅助检查主要包括胸部高分辨率 CT(HRCT)、肺功能检查等。西

^{*} 基金项目:重庆市长寿区科技计划(CS2020026)。

作者简介:李红刚,男,副主任医师,主要从事风湿免疫疾病方面研究。

医认为 CTD-ILD 主要是由于免疫反应介导的肺间质弥漫性渗出、浸润和(或)纤维化导致。中医认为,CTD-ILD 多因机体正气不足,外邪侵袭,导致皮肤、肌肉、关节等处的气、血、脉运行失常,痹阻不通,而肺朝百脉,与气、血、脉关系密切,因此,常通过气血归肺而并发肺部病变,形成 CTD-ILD^[1]。当前,西医治疗 CTD-ILD 主要以激素(GC)和环磷酰胺(CTX)为主,具有一定效果,但不良反应较大,且停药后容易复发。中医在治疗 CTD-ILD 方面积累了丰富的经验,获得了较好的疗效。本研究就本院中西医结合科 2017 年 2 月至 2020 年 6 月收治的 62 例 CTD-ILD 患者为研究对象,探讨采用举元煎联合 GC 和 CTX 治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 2 月至 2020 年 6 月收治的 62 例 CTD-ILD 患者为研究对象。中医辨证分型参照《中医证候诊断治疗学》,所有患者辨证均为气虚下陷、痰瘀阻络。西医诊断参照《实用内科学》和《风湿病诊疗指南》,综合患者的临床症状、病史、体征、胸部 HRCT、肺功能检查确诊为 CTD-ILD。纳入标准:(1)确诊为任何一种 CTD;(2)胸部 HRCT 提示间质性肺病(ILD);(3)肺功能检查提示存在限制性通气功能障碍;(4)年龄 20~78 岁;(5)无生育需求。排除标准:(1)患者合并严重感染性疾病;(2)孕期、哺乳期女性或有生育需求;(3)伴有心、肝、肾等系统严重损伤;(4)患者有精神疾病,不能配合研究;(5)患者正在接受其他临床研究。按照随机数字表法将 62 例研究对象分为观察组和对照组,每组 31 例。观察组中男 10 例,女 21 例;年龄 40~78 岁,平均(58.2±11.6)岁;病程 1.5~15.0 年,平均(5.4±4.0)年;疾病种类包括类风湿关节炎相关间质性肺病(RA-ILD)12 例,系统性红斑狼疮相关间质性肺病(SLE-ILD)10 例,系统性硬化症相关间质性肺病(SSc-ILD)4 例,原发性干燥综合征相关间质性肺病(pSS-ILD)3 例,多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺病(PM/DM-ILD)2 例;胸部 HRCT 主要表现为不规则网状影 6 例,磨玻璃样改变 15 例,蜂窝状改变 5 例,小结节等其他改变 5 例;肺功能检查均表现为限制性通气功能障碍,其中轻度 8 例,中度 16 例,重度 7 例。对照组中男 12 例,女 19 例;年龄 38~75 岁,平均(57.6±12.6)岁;病程 2~14 年,平均(7.1±3.5)年;疾病种类包括 RA-ILD 14 例,SLE-ILD 11 例,SSc-ILD 2 例,pSS-ILD 2 例,PM/DM-ILD 2 例;胸部 HRCT 主要表现为不规则网状影 5 例,磨玻璃样改变 13 例,蜂窝状改变 4 例,小结节等其他改变 9 例;肺功能检查均表现为限制性通气功能障碍,其中轻度 10 例,中度 17 例,重度 4 例。两组患者性别、年龄、病程、肺功能检查结果、胸部 HRCT 评估等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 两组观察周期均为 6 个月,对照组予以口服泼尼松[RA-ILD 0.2 mg/(kg·d),pSS-ILD 0.4 mg/(kg·d),其余 CTD-ILD 0.8 mg/(kg·d)],清晨 1 次顿服,病情稳定 2 周后开始减量,减量速度为每周 2.5 mg,至剂量 7.5 mg/d 时为维持剂量,长期服用(病情严重或急性期予以甲泼尼龙静脉输入,每次 40~80 mg,每日 1 次);同时采用 CTX 静脉滴注,每月滴注 1 次,每次 0.6~0.8 g。观察组在对照组治疗基础上,加用举元煎,方药组成:人参 15 g,黄芪 40 g,白术 10 g,炙甘草 10 g,升麻 5 g。随证加减,辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2],阴虚加玄参、麦冬、龟板、鳖甲,阳虚加附子、肉桂,血瘀加丹参、赤芍、川芎、皂角刺,湿热加黄芩、栀子、滑石,痰湿加陈皮、半夏、白芥子,痰热加金荞麦、鱼腥草、浙贝。清水煎煮,每天 1 剂,分 3 次口服。

1.3 观察指标 (1)临床症状改善情况。显效:呼吸困难明显改善,干咳次数明显减少;有效:呼吸困难改善,干咳次数减少;无效:呼吸困难、干咳等临床症状无变化甚至恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)胸部 HRCT 改善情况:治疗后网状影、磨玻璃影、蜂窝状影、结节等病变累及的肺段减少或消失为好转;治疗前后累及的肺段无变化为稳定;治疗后累及肺段范围扩大为进展。(3)肺功能指标:比较治疗前后肺总量(TLC)、肺静态顺应性(Cst)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、一氧化碳弥散量占预计值百分率(DLCO%)。总有效率=(好转例数+稳定例数)/总例数×100%。(4)不良反应:监测两组治疗 6 个月内血糖水平、胃肠道反应、肝肾功能等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床症状改善情况比较 观察组显效率和总有效率优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床症状改善情况比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	31	16(51.6)*	12(38.7)	3(9.7)	28(90.3)*
对照组	31	7(22.6)	15(48.4)	9(29.0)	22(71.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组肺功能指标比较 两组治疗后 TLC、Cst、FEV₁、DLCO% 均较治疗前改善,观察组上述指标的改善程度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组胸部 HRCT 改善情况比较 两组治疗后网状影、磨玻璃影、蜂窝状影、结节等病变状况较治疗前均有改善,观察组病变状况改善程度优于对照组,

胸部 HRCT 好转率和总有效率高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组不良反应比较 观察组有 9 例(29%)发生不良反应,3 例血糖升高,2 例胃肠道不适,2 例脱发,2

例满月脸,经对症处理后均得到有效控制。对照组有 18 例(58%)发生不良反应,5 例血糖升高,3 例胃肠道不适,3 例脱发,4 例满月脸,3 例肝功能损伤。两组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	TLC(L)	Cst(L/cm H ₂ O)	FEV ₁ (L)	DLCO%(%)
观察组	31	治疗前	3.67±0.52	0.32±0.06	2.05±0.32	57.75±3.53
		治疗后	4.51±0.51 ^{*#}	0.26±0.04 ^{*#}	2.63±0.34 ^{*#}	73.64±4.42 ^{*#}
对照组	31	治疗前	3.68±0.52	0.31±0.07	2.08±0.35	58.21±3.47
		治疗后	4.05±0.45 [#]	0.29±0.05 [#]	2.41±0.30 [#]	69.54±4.35 [#]

注:与对照组治疗后比较,^{*} $P<0.05$,与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组胸部 HRCT 改善情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	好转	稳定	进展	总有效
观察组	31	15(48.4) [*]	13(41.9)	3(9.7)	28(90.3) [*]
对照组	31	5(16.1)	15(48.4)	11(35.5)	20(64.5)

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$ 。

3 讨 论

CTD-ILD 继发于 CTD,是 CTD 常见的并发症。有研究显示,CTD-ILD 在 CTD 患者中发病率为 12.4%~34.0%,是导致患者死亡的主要原因^[3]。

3.1 西医治疗 CTD-ILD 进展 西医多采用 GC 联合 CTX 治疗 CTD-ILD,GC 通过抑制中性粒细胞和淋巴细胞向肺内的迁移,降低免疫复合物水平和改变肺泡巨噬细胞功能,从而抑制肺泡炎和减少纤维化^[4],CTX 通过抑制 Th1 淋巴细胞活性和增强 Th2 淋巴细胞活性而达到免疫抑制作用,可以提高 CTD-ILD 患者生活质量、稳定肺功能^[5]。GC 联合 CTX 应用可增强疗效,改善患者的肺功能及抑制影像学的病变进展,疗效明显优于仅给予 GC 治疗的患者^[6]。但二者联合应用不良反应较多,患者耐受性差,依从性欠佳,且部分患者疗效不佳,甚至无效,从而影响了治疗前景。

3.2 中医治疗 CTD-ILD 进展 CTD-ILD 在我国古代医书中并无特异的病名,现代中医根据 CTD-ILD 临床表现,多将其归为“肺痿”或“肺痹”范畴。古代中医认为“肺痿无论寒热,皆属虚损之证”。现代中医多认为 CTD-ILD 患者为本虚标实之证,以正气虚弱为本,尤以肺脾肾气虚为主,另以痰热、血瘀、湿毒为标,互为病因,迁延难愈。故治疗应从气、血、脉的调理入手,重视补气、行气、理气,同时灵活应用活血化瘀、通经活络之法,使气血复运,脉络得畅,肺朝百脉功能得复,则诸症可缓,疾病向愈^[7]。现代中医治疗 CTD-ILD 已取得了一定成绩,有研究报道炙甘草汤联合 GC 治疗 CTD-ILD,患者的临床症状、影像学表现、肺功能均得到了明显改善,明显优于单用 GC 治疗,且不良反应减少^[8]。另有学者认为以升气举陷、培土生金之法治 CTD-ILD,能提高人体免疫力,改善微循环,修复损伤的肺组织,标本兼治^[9]。

3.3 增效减毒 GC 和 CTX 具有免疫抑制功能,已

证实对 CTD-ILD 具有确切疗效,但免疫抑制过度会引起机体免疫功能明显降低,诱发感染,导致疾病复发或加重。举元煎具有益气升阳、培土生金之功效,可增强机体自然杀伤(NK)细胞活性,降低免疫复合物水平,调节机体的免疫功能^[10]。三者联合应用,疗效和安全性如何,目前鲜见相关研究报道。本研究采用举元煎联合 GC 和 CTX 治疗 CTD-ILD,结果显示,观察组临床症状、肺功能、胸部 HRCT 改善情况明显优于对照组,且不良反应发生率低于对照组。这表明举元煎联合 GC 和 CTX 治疗 CTD-ILD 疗效肯定,优于单用 GC 和 CTX 治疗,并且可以减少不良反应。

举元煎出自明代张介宾的《景岳全书》,主治气虚下陷,气促、喘累之证。方中人参、黄芪益气健脾,为主药;炙甘草为辅药,助人参和黄芪益气健脾之力,且兼为使药,调和诸药;佐以升麻提升下陷的元气。全方合用有益气升提之效。

现代药理学研究表明,人参所含主要成分为人参皂苷,具有增加机体免疫活性分子和改善免疫功能的作用^[11],能够减轻 CTX 造成的免疫损伤,有效改善机体免疫力低下,增强免疫应答能力,从而保护正常的免疫功能^[12]。黄芪中的黄芪多糖可提高 CTX 免疫抑制机体的淋巴细胞转化率,增强免疫功能,纠正免疫功能紊乱^[13]。另外,黄芪多糖还具有抗氧化作用,对 CTX 引起的肝细胞脂质过氧化有一定的抑制作用,拮抗 CTX 导致的肝损伤^[14],同时其可刺激骨髓造血,拮抗 CTX 的骨髓抑制作用,改善 CTX 导致的白细胞减少^[15]。白术中的白术多糖能增强 T 淋巴细胞功能,调节 T 淋巴细胞亚群比例的变化,改善 CTX 抑制过度引发的免疫功能低下^[16]。另外,白术多糖还可修复胸腺、脾脏及骨髓组织细胞的损伤,提升 CTX 免疫抑制机体的白细胞数量,拮抗 CTX 对骨髓的抑制作用^[17]。炙甘草中甘草多糖对免疫力有正向调节作用,免疫力低下与中医的气虚有相似之处;甘草多糖能调节 T 淋巴细胞亚群,拮抗 CTX 对免疫系统和血液系统的过度抑制作用,提高机体的正常免疫功能^[18-19]。升麻中的升麻素苷具有一定的抗炎作用,并很可能对肺间质有一定的保护作用^[20]。

举元煎方中黄芪、白术、炙甘草、升麻均含有多糖

成分,多糖是由多个单糖聚合而成的一类天然的高相对分子质量物质,对羟基自由基有明显的清除作用,具有良好的抗氧化活性^[21],而羟基自由基诱发的细胞损伤是 ILD 的病理生理基础之一^[22]。因此,多糖具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒及免疫调节等多种功能;天然活性多糖在调节机体免疫功能的同时无明显不良反应,是理想的免疫调节剂。

综上所述,笔者认为,举元煎联合 GC 和 CTX 治疗 CTD-ILD 能控制或逆转 CTD-ILD 病情,起到增效减毒作用,安全性较高,值得在临床推广。

参考文献

[1] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2010:110.

[2] 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,2002:111-115.

[3] DINESH K, SHIKHA M, ROHIT A, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD): report from OMERACT CTD-ILD Working Group [J]. J Rheumatol, 2015, 42(11): 2168-2171.

[4] HOZUMI H, FUJISAWA T, NAKASHIMA R, et al. Efficacy of glucocorticoids and calcineurin inhibitors for anti-aminoacyl-trna synthetase antibody-positive polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a propensity score-matched analysis[J]. J Rheumatol, 2019, 46(5): 509-517.

[5] ELIZABETH R V, DONALD P T, MYUNG S, et al. Cyclophosphamide for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a comparison of scleroderma lung study I and II [J]. J Rheumatol, 2019, 46(10): 1316-1325.

[6] LI J, CHEN X L, QU Y P. Effects of cyclophosphamide combined with prednisone on TNF- α expression in treatment of patients with interstitial lung disease[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4443-4449.

[7] 刘娜, 张伟. 从“肺朝百脉”论治结缔组织病相关性间质性肺病[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1600-1602.

[8] 刘勇. 炙甘草汤联合激素治疗结缔组织病所致间质性肺疾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21):

2323-2325.

[9] 郝伟欣, 董振华. 升陷汤加味治疗结缔组织病合并肺间质纤维化体会[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 707-709.

[10] 王国勤, 吴敏毓, 孙瑞元. 不同剂量黄芪组方的举元煎对小鼠免疫功能的影响[J]. 中成药, 1998, 20(12): 27-28.

[11] 黄容容, 钱颖, 向明. 人参皂苷 Rh2 免疫调节作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(23): 2936-2941.

[12] 王文婷, 施展, 林向辉, 等. 基于环磷酰免疫抑制模型研究鲜人参膏增强小鼠免疫力的作用[J]. 特产研究, 2020, 42(3): 30-34.

[13] 史晶晶, 时博, 苗明三. 黄芪多糖对环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(2): 244-246.

[14] 刘晓凤, 姜顺军, 梁峰华. 黄芪多糖对环磷酰胺致大鼠毒性的保护作用[J]. 广州医科大学学报, 2015, 43(1): 9-11.

[15] LI F, TANG R, CHEN L B, et al. Effects of astragalus combined with angelica on bone marrow hematopoiesis suppression induced by cyclophosphamide in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(5): 598-609.

[16] 徐伟, 方思佳, 关然, 等. 白术多糖对小鼠淋巴细胞的免疫调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1573-1577.

[17] 相雪莲, 许丹宁, 曹楠, 等. 白术多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠白细胞数量及功能的修复作用[J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(7): 36-43.

[18] 张燕丽, 孟凡佳, 田园, 等. 炙甘草的化学成分与药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 50(8): 60-66.

[19] 陈兰英, 罗雄, 胡瑞刚, 等. 炙甘草汤对大鼠气血两虚型心律失常及免疫系统的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(1): 49-51.

[20] 陈娜. 升麻素苷抗炎及抗小鼠肺损伤作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014: 81-85.

[21] 吴彦. 升麻多糖提取及其抗氧化作用[J]. 光谱实验室, 2013, 30(5): 2444-2446.

[22] CHEN M H, ZHANG J, CHEN Y, et al. Hydrogen protects lung from hypoxia/reoxygenation injury by reducing hydroxyl radical production and inhibiting inflammatory responses[J]. Sci Rep, 2018, 22(8): 873-880.

(收稿日期: 2021-11-29 修回日期: 2022-03-19)

(上接第 1877 页)

[11] MURPHY N J, QUINLAN J D. Trauma in pregnancy: assessment, management, and prevention [J]. Am Fam Physician, 2014, 90(10): 717-722.

[12] KARAFIN M S, GLISCH C, SOUERS R J, et al. Use of fetal hemoglobin quantitation for Rh-positive pregnant females: a national survey and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(12): 1539-1544.

[13] CHAMBERS E, DAVIES L, EVANS S, et al. Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage[J]. Transfusion Med, 2012, 22(3): 199-204.

[14] 刘莹. 联合检测母血 HbF、AFP 值在预测胎母输血综合

征中的应用价值[J]. 中国医学创新, 2017, 14(13): 44-47.

[15] PASTORET C, PRIOL J L, FEST T, et al. Evaluation of FMH quik quant for the detection and quantification of fetomaternal hemorrhage[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2013, 84(1): 37-43.

[16] WEATHERALL D J. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(4): 245-255.

[17] DZIEGIEL M H, KOLDKJAER O, BERKOWICZ A. Massive antenatal fetomaternal hemorrhage: evidence for long-term survival of fetal red blood cells[J]. Transfusion, 2010, 45(4): 539-544.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-04-08)