

论著 DOI: 10.16369/j.ohcr.issn.1007-1326.2024.02.010

· 调查研究 ·

金水宝联合汉防己甲素治疗尘肺病的疗效分析

Therapeutic effect of Jinshuibao combined with Tetrandrine in treatment of pneumoconiosis patients

王艳艳, 张莹, 梁伟辉, 曾子芳, 李喜英

WANG Yanyan, ZHANG Ying, LIANG Weihui, ZENG Zifang, LI Xiying

广东省职业病防治院, 广东 广州 510300

摘要:目的 探讨金水宝联合汉防己甲素治疗尘肺病的临床疗效和安全性。方法 2021年1月—2022年7月,选择80例确诊的尘肺病患者,使用随机数字表法分为治疗组和对照组,对照组使用汉防己甲素治疗,治疗组在对照组的基础上予以金水宝治疗。治疗2个疗程后,比较两组患者治疗前后的临床症状、生活质量、肺功能、运动耐量、影像学指标及不良反应情况。结果 与治疗前相比,两组患者治疗后改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷评分、慢性阻塞性肺疾病患者自我评估测试评分(COPD assessment test, CAT)、第1秒用力呼气量占预计值百分比(FEV₁%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC%)、6 min步行距离等各项指标均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组CAT评分、FEV₁%、FEV₁/FVC%、6 min步行距离改善情况均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在胸部影像学改变、不良反应率方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 金水宝联合汉防己甲素治疗尘肺病能改善患者的呼吸系统症状、生活质量、肺功能、有氧运动量,且较为安全,值得推广应用。

关键词:尘肺病;金水宝;汉防己甲素;疗效

中图分类号: R135.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-1326(2024)02-0197-04

引用: 王艳艳, 张莹, 梁伟辉, 等. 金水宝联合汉防己甲素治疗尘肺病的疗效分析 [J]. 职业卫生与应急救援, 2024, 42(2): 197-200.

尘肺病是在职业活动中长期吸入生产性矿物性粉尘并在肺内滞留而引起的以肺组织弥漫性肺纤维化为主的全身性疾病,会导致患者呼吸系统功能严重受损^[1]。目前尘肺病尚无有效的根治方法,治疗原则是加强全面的健康管理,积极开展临床综合治疗以达到减轻患者痛苦、延缓病情进展的目的^[2],因此探索有效的治疗措施成为当前尘肺病防治的重要课题之一。金水宝的主要成分为发酵虫草菌粉,具有免疫调节、舒张血管、扩张支气管的作用,普遍应用于呼吸系统疾病的临床治疗^[3]。本研究使用金水宝联合汉防己甲素治疗尘肺病患者,从临床症状、生活质量、肺功能、运动耐量等方面进行疗效评估,取得了满意的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011-09);广东省中医药局科研项目(20211059)

作者简介:王艳艳(1981—),女,硕士,副主任医师

选取2021年1月—2022年7月在广东省职业病防治院住院治疗的尘肺病患者80例为研究对象,其中壹期40例,贰期40例。所有研究对象均由广东省职业病防治院职业病诊断医师依据GBZ 70—2015《职业性尘肺病的诊断》^[1]集体诊断。入选标准:(1)有明确的粉尘接触史;(2)年龄18~75岁,男女不限;(3)根据GBZ 70—2015诊断为煤工尘肺或矽肺;(4)用力呼气容积占预计值 $\geq 40\%$,且安静状态下呼吸室内空气动脉血氧分压(PaO₂) $\geq 55\text{ mmHg}$;(5)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)未脱离粉尘接触者;(2)活动性结核病或其他感染性疾病急性期患者;(3)其他类型尘肺病或间质性肺疾病;(4)有自身免疫性疾病或严重的神经系统疾病者;(5)合并肺源性心脏病失代偿期的患者;(6)有精神疾病等不能配合完成研究的患者。本研究经广东省职业病防治院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

尘肺病患者按疾病程度分成壹期和贰期两个亚组,使用随机数字表法将两个亚组又分为治疗组

和对照组。治疗组和对照组各 40 例,每组壹期、贰期各 20 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

治疗组给予金水宝联合汉防己甲素治疗,具体为口服金水宝片(0.42 g/片,4 片/次,3 次/d)和汉防己甲素片(4 片/次,3 次/d)。对照组仅给予口服汉防己甲素片治疗(4 片/次,3 次/d)。两组患者均以 3 个月为 1 个治疗疗程,共观察 2 个疗程,累计 6 个月。

1.2.2 观察指标

在治疗前和每个疗程治疗结束后,对患者进行疗效评价和安全性评价。疗效评价指标包括患者的症状、体征及生活质量改善情况,以及 6 min 步行试验、高千伏 X 线胸片、肺功能检查结果变化情况;安全性评价指标包括心电图、肝肾功能检查结果变化情况。治疗期间全程详细记录不良反应。

1.2.3 检查方法

1.2.3.1 呼吸系统主要症状及生活质量测评

用改良版英国医学研究委员会(British Medical Research Council, MRC)呼吸困难问卷(简称 mMRC)对呼吸困难进行评分,该量表评价等级为 0~4 级,即 0~4 分,其中 4 分为最严重。用慢性阻塞性肺疾病患者自我评估测试(COPD assessment test, CAT)进行呼吸系统症状和生活质量评估,该量表包括咳嗽、咳痰、睡眠、情绪和精力、运动耐力以及日常运动等 8 个项目,每项指标分值 0~5 分,总分 40 分,分值越高表明患者病情越严重。问卷调查前,对参与研究的人员进行专业培训,并向患者讲解问卷调查的意义、注意事项,减少结果误差。

1.2.3.2 肺功能检查

以第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)百分比(FEV₁/FVC%)作为疗效判定指标。肺功能仪选用意大利产 MIR Spirolab II 型号,判定的人群数据库选用国际通用的 ERS93,人种来源区域选择亚洲中国人种。患者测定前 24 h 不使用支气管舒张剂,测定时取站位,夹鼻或自行捏鼻经口呼吸,并确保检测全程不漏气,按医护人员口令吸、呼气,肺通气功能须重复测试 3 次,结果误差低于 5% 为合格,取最佳结果值。

1.2.3.3 6 min 步行试验

以 6 min 步行距离(six minute walk distance, 6MWD)作为评判指标。在室内一条长 30 m 的走廊进行测定,记录患者在 6 min 内连续行走的尽可能

长的距离。

1.2.3.4 高千伏 X 线胸片

以前后胸片变化作为评判指标,分为好转、稳定和进展。胸片评价标准:每例患者挑选治疗前后大体基本可比的胸片各 1 张,由尘肺病诊断组专家集体读片并作疗效判断。好转:病变肺区小阴影的密集度减少,病区范围缩小。符合以下条件为“稳定”:①病变肺区小阴影的密集度没有进展,病区范围没有增大;②没有出现大阴影;③未发现新并发症。具有下列条件之一为“进展”:①小阴影的密集度增加;②出现大阴影或小阴影聚集;③出现新并发症。本研究中小阴影密集度指每个肺区的密集度,如其中 1 个肺区密集度原为 1/2,经治疗后变为 1/1,也判定为好转。病区范围指的是病变肺区范围,如原先分布范围达 4 个肺区,经治疗后分布范围变为 3 个肺区,判定为好转,其本质也是小阴影密集度减少。

1.2.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料经正态性检验符合正态分布者以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,两组组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布者以中位数 (*M*) 和第 25、75 百分位数 (*P₂₅*, *P₇₅*) 描述,两组组间 *M* 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以绝对数和百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 基本情况

治疗组均为男性,年龄 40~64 岁,平均(50.83 ± 5.60)岁;粉尘接触工龄 *M* (*P₂₅*, *P₇₅*) 为 14.5 (7, 38) 年;病程 13~98 个月,平均病程(48.38 ± 18.21)个月。对照组均为男性,年龄 35~67 岁,平均(51.08 ± 6.75)岁;粉尘接触工龄 *M* (*P₂₅*, *P₇₅*) 为 15.5 (6.0, 41.0) 年;病程 12~108 个月,平均病程(48.00 ± 21.78)个月。两组的患者性别相同,疾病程度分级一致,年龄、工龄、病程比较,差异均无统计学意义 ($t_{\text{年龄}} = 0.180$, $t_{\text{病程}} = 0.084$, $Z_{\text{工龄}} = 0.686$, $P > 0.05$)。

2.2 临床表现改善情况

治疗前,两组患者 mMRC、CAT 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 mMRC、CAT 评分均有不同程度的下降,与治疗前相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗组 CAT 评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者

mMRC 评分比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组患者 CAT、mMRC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

评价指标	时间	治疗组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	t 值	P 值
CAT 评分	治疗前	15.07 ± 4.49	14.78 ± 4.36	0.29	0.78
	治疗后	9.63 ± 2.83	11.63 ± 3.86	2.62	0.01
	t 值	11.35	8.82		
mMRC 评分	P 值	< 0.01	< 0.01		
	治疗前	1.60 ± 0.81	1.38 ± 0.84	1.42	0.16
	治疗后	0.97 ± 0.73	0.85 ± 0.80	0.87	0.39
	t 值	5.99	6.57		
	P 值	< 0.01	< 0.01		

2.3 肺功能改善情况

治疗前, 两组患者肺功能指标 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 与治疗前比均有提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 即改善程度优于对照组。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

评价指标	时间	治疗组 (n = 40)	对照组 (n = 40)	t 值	P 值
FEV ₁ %	治疗前	77.15 ± 7.65	75.70 ± 7.99	0.90	0.37
	治疗后	84.47 ± 6.13	80.92 ± 6.03	2.57	0.01
	t 值	8.05	7.15		
$FEV_1/FVC\%$	P 值	< 0.01	< 0.01		
	治疗前	69.07 ± 6.82	68.77 ± 7.56	0.18	0.86
	治疗后	77.86 ± 5.72	74.69 ± 6.05	2.35	0.02
	t 值	8.39	7.34		
	P 值	< 0.01	< 0.01		

2.4 6 min 步行距离改善情况

治疗前, 两组患者 6 min 步行试验步行距离比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 6 min 步行距离与治疗前比较均有所增长, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组步行距离长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 即治疗组改善程度优于对照组。见表 3。

表 3 治疗前后两组患者 6 min 步行距离比较 ($\bar{x} \pm s$, m)

时间	治疗组(n = 40)	对照组(n = 40)	t 值	P 值
治疗前	380.32 ± 45.52	378.00 ± 35.68	0.25	0.81
治疗后	439.80 ± 40.29	418.25 ± 43.00	2.22	0.03
t 值	8.10	7.20		
P 值	< 0.01	< 0.01		

2.5 高千伏 X 线胸片变化情况

治疗组治疗前后高千伏 X 线胸片比较, 判定为稳定 37 例 (稳定率 92.5%); 进展 3 例, 其中 2 例在

观察期出现肺部感染, 1 例出现小阴影密集度增加, 但未达到晋期。对照组治疗前后高千伏 X 线胸片比较, 判定为稳定 38 例 (稳定率 95.0%), 进展 2 例, 1 例在观察期出现肺部感染, 1 例出现小阴影密集度增加, 但未达到晋期。经 Fisher 确切概率法检验, 两组患者在 X 线胸片稳定率方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 不良反应情况

治疗组 4 例患者出现不良反应, 不良反应发生率为 10.0%, 其中 3 例患者出现乏力、恶心, 1 例患者出现丙氨酸氨基转移酶升高, 未超过正常值 2 倍, 予对症治疗后症状及肝功能降至正常。对照组 3 例患者出现不良反应, 不良反应发生率为 7.5%, 其中 1 例患者出现面部色素沉着, 2 例患者出现乏力、恶心、上腹部不适, 予对症治疗后症状逐渐消失。经 Fisher 确切概率法检验, 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前尘肺病仍是我国危害最严重和最常见的职业病, 我国接触粉尘的劳动者人数、新发生肺病病例数和现患尘肺病人数也居世界之首^[2]。尘肺病尚无有效的根治方法, 目前的治疗措施以缓解症状, 预防及治疗并发、合并症, 延缓尘肺病进展为目的, 但治疗周期长, 费用大, 为患者家庭及社会带来沉重的负担^[4]。传统中医药具有多系统调节、辨证施治、标本兼治等优势, 可作为尘肺病补充治疗的手段, 改善尘肺病患者治疗疗效, 缩短治疗周期, 是临床研究的重点内容之一。

尘肺病发生发展过程复杂, 发病机制尚未完全明确, 多数学者认为与吸入的粉尘被肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophage, AM) 吞噬, 使后者崩解死亡, 释放出多种细胞因子, 引起局部炎症反应, 促进肺间质纤维化有关^[5]。汉防己甲素属于双苄基异喹啉类化合物, 具有多种生物学效应, 在治疗纤维化、肺动脉高压, 免疫机能调节及肿瘤防治等方面具有一定作用^[6-7]。在《尘肺病治疗中国专家共识(2018 年版)》^[2]中, 已将汉防己甲素作为尘肺病患者抗纤维化治疗的首选推荐药物, 故本研究两组患者均使用汉防己甲素进行抗肺纤维化治疗。冬虫夏草是传统名贵中药, 其含有钙、锌、锰、必需氨基酸等多种有效成分。现代药理研究证明其具有免疫细胞调节、体液免疫抑制和抗炎作用, 能够舒张血管, 扩张支气管, 在呼吸系统疾病和抗纤维化方面具有较好的应用。天然的冬虫夏草价格昂贵, 产量较低, 而金水

宝的主要成分为发酵虫草菌粉,其化学成分和药理作用与天然虫草相似。

本研究将金水宝联合汉防己甲素用于治疗尘肺病患者,从临床症状、生活质量、肺功能改善情况、胸部影像学变化情况等多维度进行疗效评价,并评估了其安全性。结果显示,治疗后两组患者 mMRC 评分、CAT 评分、FEV₁%、FEV₁/FVC%、6MWD 各项指标均有明显改善,且加用金水宝的治疗组患者改善效果更佳,与既往的研究结果^[8-9]一致。本次调查发现,治疗前后两组患者高千伏 X 线胸片影像学比较没有明显差异,这主要是因为尘肺矽结节形成是一个缓慢的过程,目前的治疗手段难以将纤维化的病变完全逆转,故在短时间内改变不明显,下一步将继续追踪随访患者影像学变化情况。两组患者不良反应的发生率比较差异也无统计学意义,提示金水宝联合汉防己甲素治疗不会增加不良反应风险。

目前汉防己甲素治疗尘肺病的机制尚未完全阐明,既往研究^[10-11]表明,可能的机制主要有通过调节多种信号途径来抑制肺巨噬细胞活化,起到抗氧化调节炎症因子作用,且可抑制成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,促进胶原蛋白的降解,实现抗肺纤维化的作用等。有研究^[12]表明,金水宝通过减轻机体炎症反应,提升免疫功能,有效改善了稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能和临床症状。从两者治疗机制来看,金水宝可能通过抗炎、免疫调节、抗肺纤维化等作用,与汉防己甲素产生协同作用,从而增加了治疗疗效。

综上所述,对尘肺病患者采用金水宝和汉防己甲素联合治疗可提高患者肺功能、运动耐量,改善

临床症状和生活质量,且安全性能良好,效果优于单独用药,在临幊上值得进一步推广使用。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 职业性尘肺病的诊断: GBZ 70—2015[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会职业性肺部疾病学组. 尘肺病治疗中国专家共识(2018 年版)[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(8): 677-689.
- [3] 阎佳, 张学玉, 刘锐. 金水宝胶囊临床应用和药理作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 96-98.
- [4] 白露, 刘永生, 罗东. 重庆市尘肺病康复站减少患者直接经济损失研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(2): 137-139.
- [5] 孔海霞, 陈娟娟, 刘伟, 等. 肺巨噬细胞在矽肺肺纤维化发生发展中的作用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(4): 318-320.
- [6] 郭威凤, 许晋芳, 刘锐玲, 等. 汉防己甲素衍生物的合成及其生物活性[J]. 应用化学, 2017, 34(7): 789-794.
- [7] 尚耀民, 胡旭, 朱翠杰. 汉防己甲素治疗尘肺病的疗效研究[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(9): 1402-1404.
- [8] 周琼. 汉防己甲素片联合金水宝胶囊治疗矽肺临床疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(10): 777.
- [9] 冯佩琳, 周锦英, 邓俊向, 等. 汉防己甲素联合金水宝及乙酰半胱氨酸治疗矽肺的临床效果[J]. 福建医药杂志, 2021, 43(2): 37-39.
- [10] 李曼如. 基于化学蛋白质组学技术揭示汉防己甲素及尼达尼布抗肺纤维化作用机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [11] 管弦, 邓旺. 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗对稳定期 COPD 患者炎症及 T 淋巴细胞因子的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12): 2026-2037.
- [12] 刘薇, 蒋舒凡, 涂雷, 等. 金水宝胶囊对尘肺模型大鼠的改善作用及其机制[J]. 中国医科大学学报, 2018, 49(4): 476-482.

收稿日期: 2023-10-24

(上接第 180 页)

- [48] VINSTRUP J, JAKOBSEN M D, MADELEINE P, et al. Physical exposure during patient transfer and risk of back injury & low-back pain: prospective cohort study [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2020, 21(1): 715.
- [49] LIN I, WILES L, WALLER R, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review[J]. Br J Sports Med, 2020, 54(2): 79-86.
- [50] DE MIRANDA C B, SILVA-JUNIOR J S, GARCIA K K S, et al. Vocational rehabilitation and length of stay at work after work-related musculoskeletal disorders: a longitudinal study in Brazil[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 2334.
- [51] DIEGO-MAS J A. Designing cyclic job rotations to reduce the exposure to ergonomics risk factors[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(3): 1073.
- [52] VLEESHOUWERS J, KNARDAHL S, CHRISTENSEN J O. A prospective study of work-private life conflict and number of pain sites: moderated mediation by sleep problems and support [J]. J Behav Med, 2019, 42(2): 234-245.
- [53] COSTA F, JANELA D, MOLINOS M, et al. Impacts of digital care programs for musculoskeletal conditions on depression and work productivity: longitudinal cohort study [J]. J Med Internet Res, 2022, 24(7): e38942.

收稿日期: 2024-03-13