

· 论 著 ·

# 汉防己甲素和羟基磷酸哌嗪联合用药 治疗矽肺 225例临床疗效评价研究

张翠娟 (执笔)

**摘要** 本文采用汉防己甲素和羟基磷酸哌嗪联合用药的方法对 225例矽肺进行了临床疗效的观察研究。采取随机配对分组的方法,治疗组和对照组的比例为 2:1。治疗组口服汉甲 100mg × 2日 × 6天,羟基哌嗪 0.5g × 1周,3个月一疗程,连续治疗 2年共 6个疗程。结果表明治疗组临床症状(咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难)有明显改善,有效率为 73.7%,明显优于对照组,呼吸系统感染频率明显下降(62.7%),与对照组比较差异有显著意义,X线胸片治疗组好转率为 11.8%,稳定率 81.6%,进展率 6.6%,与对照组比较差异亦有显著意义。Ⅲ期矽肺及进展快型病例好转率分别为 34.3%、23.2%。肺功能(FEV<sub>1.0</sub>)治疗后有一定改善。联合用药毒副反应较小,临床疗效肯定,是一种值得推广的治疗矽肺的新疗法。

**关键词** 矽肺治疗 汉防己甲素 羟基磷酸哌嗪

**Evaluation of Clinical Effectiveness of Tetrandrine Combined with Quinoyl Piperazine Hydroxyl Phosphate in the Treatment of 225 Cases of Silicosis** Zhang Cuijuan. Institute of Occupational Health Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050

**Abstract** An observational study on clinical effectiveness of tetrandrine (TD) combined with quinoyl piperazine hydroxyl phosphate (QPHP) on 225 cases of silicosis was conducted. Subjects were allocated randomly to treatment and control groups, with a ratio of two to one. TD was orally administered in a course of three months with 100 mg twice a day and six days a week and QPHP 0.5 g once a week, for two consecutive years (six courses in total) in the treatment group. Results showed that clinical symptoms, such as cough, expectoration, chest pain, short of breath, were obviously relieved, with an efficacy of 73.7%, significantly superior to that in controls. Frequency of respiratory infection lowered in the treatment group (62.7%), with a significant difference as compared to the control group. Proportions of improved, stable, and progressive radiographs were 11.8%, 81.6%, and 6.6%, respectively, also with a significant difference as compared to the control group. Proportions of improvement in patients with silicosis at stage III and rapid-progression type were 34.3% and 23.2%, respectively. Lung function improved to certain extent after treatment. Very few adverse reactions were seen in the treatment group. So, it suggests that combination of TD and QPHP is a new method for the treatment of silicosis, with a definite effectiveness, which merits to be popularized.

**Key words** Treatment of silicosis Tetrandrine Quinoyl piperazine hydroxyl phosphate (QPHP)

矽肺是危害我国工人健康最严重的职业病,迫切需要疗效高、毒副作用低的治疗新药和新疗法。根据国家“八五”攻关课题“矽肺

治疗措施及效果评价研究”拟定的治疗方案,本研究在过去单药治疗基础上采用汉防己甲素(简称汉甲)和羟基磷酸哌嗪(简称羟哌)联合用药,以期达到提高疗效、减少毒副作用的目的。

## 1. 对象和方法

执笔人单位: 100050北京 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所

## 1. 1 病例选择

要求患者年龄在 65 岁以下, X 线胸片可见近 3~4 年间矽肺病变有肯定进展, 无严重肺气肿、支气管哮喘、肺心病、肺结核等并发症。本研究共选择矽肺病例 225 例, 根据 X 线胸片矽肺阴影的大小、密集度、病变进展快慢(快型即矽肺病变 3 年内有明显进展, 慢型即 5 年内有进展)、矽肺种类及分期, 参考病人的性别、年龄, 采取随机配对分组的方法, 治疗组

和对照组的比例为 2: 1 其中治疗组 152 例, 对照组 73 例 研究病例组成情况见表 1

## 1. 2 治疗方案

采用汉甲和羟哌联合治疗, 用药 3 个月, 休息 1 个月为一疗程, 共计治疗 6 个疗程 治疗组汉甲 100mg, 每日二次, 每周服药 6 天; 羟哌 0. 5g, 每周口服一次; 6 疗程总剂量汉甲 93. 6g, 羟哌 39g 对照组口服 Placebo, 每次 1~2 片, 每周一次

表 1 汉甲和羟哌联合治疗矽肺病例基本情况

		例数	男	女	年龄 ( $\bar{x}$ )	工龄 ( $\bar{x}$ )	矽肺期别			进展情况	
							I	II	III	快型	慢型
劳卫所	治疗组	77	71	6	54. 5	18. 4	18	43	16	35	42
	对照组	37	32	5	55. 8	13. 6	5	26	6	13	24
沈阳市	治疗组	57	57	0	60. 1	21. 1	11	27	19	12	45
	对照组	27	26	1	59. 8	23. 9	5	15	7	3	24
北京市	治疗组	18	17	1	51. 5	13. 6	6	12	0	9	9
	对照组	9	9	0	55. 0	14. 8	2	7	0	4	5
合	治疗组	152	145	7	55. 4	17. 7	35	82	35	56	96
计	对照组	73	67	6	56. 9	17. 5	12	48	13	20	53

## 1. 3 观察指标

### 1. 3. 1 临床症状

治疗开始前要对每个病例进行详细全面的临床检查, 疗程中每周记录一次, 疗程结束要有小结。症状评定及记录方法根据 1979 年修订的慢性支气管炎临床诊断及疗效标准采用半定量法以加减号记录

1. 3. 2 X 线胸片 采用高千伏摄片技术, 疗前及第 1 2 3 4 6 疗程结束后复查胸片, III 期矽肺要拍断层片, 严格质量控制, 治疗前后胸片强调可比性

1. 3. 3 肺功能 疗前及第 2 4 6 疗程结束时复查, 测定 FVC 和 FEV<sub>1.0</sub>

1. 3. 4 生化指标 用微量法测定血清铜蓝蛋白 (CP), 用酶联免疫吸附法测定血超氧化物歧化酶 (SOD), 用单向免疫扩散法测定免疫球蛋白 (IgG), 均分别于疗前及第 1 3 6 疗程结束时检查

1. 3. 5 其他检查 心电图、血尿常规、肝功能、血 BUN 均于疗前及每疗程结束时复查。腹部 B 超于疗前及第 1 3 6 疗程结束时复查。痰结核菌在三期矽肺病人疗前检查 1 次

### 1. 4 疗效判定指标

按“八五”课题设计标准进行, 临床症状改变按临控、显效、好转、无效、加重进行判定 X 线胸片疗效判定按明显好转、好转、稳定、进展、明显进展评定。明显好转即大阴影较疗前缩小 20% 或小阴影在一个或一个以上肺区密集度降低一级 (ILO 分类); 好转指大阴影较疗前缩小不到 20% 或小阴影密集度降低不到一级; 稳定指治疗前后胸片无改变; 进展指大阴影较疗前增大不到 20% 或小阴影密集度增多不到一级; 明显进展指大阴影增大 20% 以上或小阴影密集度增加一级或以上。肺功能及生化等疗效判定详见“八五”矽肺治疗研究攻关课题手册。

2 结果

2.1 临床症状及呼吸系统感染频率的改变

从表 2 可见,治疗组咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难四大症状改善明显,有效率均分别高于对照组,统计学检验  $P < 0.01$ , 两组之间差异

有非常显著意义,将咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难四大临床症状进行综合判别分析,治疗组临床症状改善的总有效率为 73.3%,对照组总有效率为 13.9%,经统计学处理 ( $u = 8.28, P < 0.01$ ),二者之间差异有非常显著意义。

表 2 治疗后临床症状的疗效分析

	咳嗽		咳痰		胸痛		呼吸困难	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
例数	137	69	127	65	109	55	131	63
临控	35	3	45	4	64	6	47	4
显效	42	1	39	3	15	5	26	2
好转	7	8	8	4	4	1	13	8
无效	48	46	27	39	20	35	38	39
加重	5	11	8	15	4	8	7	10
有效率 (%)	61.3	17.4	72.4	16.9	77.6	21.8	65.7	22.2
$u$ 值	6.32		7.27		6.83		5.66	
$P$ 值	$< 0.01$		$< 0.01$		$< 0.01$		$< 0.01$	

感冒和呼吸道感染频率的变化按每年平均感染次数的上升、下降、稳定加以判别,治疗组感冒和呼吸道感染频率治疗后下降有 79 例 (占 62.7%),对照组仅有 15 例下降 (占 23.8%),两组之间经统计学检验差异有显著意义 ( $u = 5.13, P < 0.01$ ).

将研究对象按治疗组和对照组 2:1 配对分组,因部分研究对象疗前、疗后均无临床症状,故未进行配对,临床症状共配 67 对,感染频率配 48 对, X 线胸片变化配 73 对。从表 3

表 3 治疗组与对照组 2:1 配对临床及 X 线胸片分析比较

	对照组	治疗组			$\chi^2$	$P$ 值
		++	+-	--		
症状	+	7	2	0	68.96	$< 0.001$
	-	35	16	7		
感染率	+	34	3	0	15.01	$< 0.01$
	-	11	0	0		
X 线胸片	+	53	2	0	21.01	$< 0.01$
	-	12	4	2		

“+”表示有效病例,“-”表示无效病例

可见临床症状治疗组有效,对照组无效有 35 对;治疗组中 1 例有效,1 例无效,而对照组无效共 16 对;经统计学检验,差异有非常显著意义。感染率及 X 线胸片变化,治疗组和对照组配对比较,经统计学检验差异亦有显著意义。

2.2 X 线胸片变化

从表 4 可见治疗组 X 线胸片显示好转 (含明显好转) 有 18 例,好转率 11.8%,胸片病变保持稳定的有 124 例占 81.6%,特别值得提出的是 18 例好转病例 (含明显好转) 全部集中在 II 期、III 期,如果单纯统计 III 期矽肺和进展快型病例,治疗组 III 期矽肺 35 例,好转率 (好转和明显好转) 为 34.3%,治疗组疗前进展快型病例 56 例,好转率 (好转和明显好转) 为 23.2%,与对照组比较差异有显著意义。

2.3 肺功能变化

表 5 示治疗前及治疗结束后 FVC 和 FEV<sub>1.0</sub>测定结果及疗后与疗前比较的差值,表中可见治疗后治疗组 FEV<sub>1.0</sub>平均升高 0.03L,而对照组平均则下降 0.12L,统计学检验差异有非常显著意义, FVC 的变化则没有意义。根

表 4 汉甲和羟哌联合治疗 6 疗程 X 线胸片变化情况

	例数	明显好转		好转		稳定		进展		明显进展		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
治疗组	计	152	4	2.6	14	9.2	124	81.6	7	4.6	3	2.0
	I 期	35	0	0	0	0	34	97.1	0	0	1	2.9
	II 期	82	1	1.2	5	6.1	69	84.2	5	6.1	2	2.4
	III 期	35	3	8.6	9	25.7	21	60.0	2	5.7	0	0
	快型	56	3	5.4	10	17.9	30	53.6	6	10.7	3	5.4
	慢型	96	1	1.0	4	4.2	94	97.9	1	1.0	0	0
对照组	计	73	0	0	0	0	55	75.3	9	12.3	9	12.3
	I 期	12	0	0	0	0	10	83.3	1	8.3	1	8.3
	II 期	48	0	0	0	0	36	75.0	5	10.4	7	14.6
	III 期	13	0	0	0	0	9	69.2	3	23.1	1	7.7
	快型	20	0	0	0	0	7	35.0	5	25.0	8	40.0
	慢型	53	0	0	0	0	48	90.6	4	7.5	1	1.9

表 5 联合用药治疗矽肺后肺功能测定结果

	FVC			FEV <sub>1.0</sub>		
	疗前	疗后	△ FVC	疗前	疗后	△ FEV <sub>1.0</sub>
治 例数	148	148	148	147	147	147
疗 $\bar{x}$	2.77	2.78	0.01	1.97	2.00	0.03
组 <i>s</i>	0.72	0.70	0.63	0.65	0.61	0.47
对 例数	64	64	64	61	61	61
照 $\bar{x}$	2.86	2.78	-0.08	2.06	1.94	-0.12
组 <i>s</i>	0.64	0.77	0.58	0.68	0.69	0.46
<i>t</i> 值	0.855	0	0.971	0.892	0.410	2.09

\*  $P < 0.01$ , *t* 为治疗组与对照组测定结果的比较,

△ FVC △ FEV<sub>1.0</sub> 分别为疗后值和疗前测定结果的差值。

据治疗后肺功能增加 10% 以上者计则治疗组有 52 例 (36.11%), 对照组仅 7 例 (10.93%), 统计学检验差异有非常显著意义 ( $u = 3.718$ ,  $P < 0.01$ )

### 2.4 生化指标变化

各项生化指标的原始资料来源于 7 个不同的实验室, 由于各个实验室之间的系统误差以及各疗程测定的时间、试剂等的不同, 故我们对所有原始数据首先进行标化。标化的原则是假使对照组在各实验和各疗程之间应该没有变化, 故首先以全部对照组的所有原始数据计算出平均数, 以此均数作为统一的对照组各疗程的均数, 以不同实验室不同疗程的标准差与均数的比值的均数乘以全部原始资料得到的标准差作为统一的对照组的标准差, 然后对各对照组和治疗组的原始数据分别进行标化。

表 6 显示 CR SOD IgG 指标标化后疗前及第 1 3 6 疗程后变化情况。从表中可见治疗组 1 3 6 疗程后 C 值逐步下降, 与疗前比较差异有显著意义, 且各疗程之间差异也均有显著意义。SOD 测定结果变化较大, 虽然各疗程间统计学检验有差别, 但变化无规律性。IgG 疗前和疗后相比则没有明显变化。

表 6 CR SOD IgG 指标标化后各疗程结果之间比较

	治疗组		对照组	
	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$
CP0	100	17.43 ± 6.79	39	15.38 ± 4.26
CP1	100	15.44* ± 7.39	39	15.66 ± 3.77
CP3	100	12.36* ± 4.94*	39	14.44 ± 3.86
CP6	100	11.12* ± 5.19	39	14.49 ± 4.42
SOD0	60	242.33* ± 115.08	31	216.53 ± 80.70
SOD1	60	160.49* ± 102.87	31	210.49 ± 63.15
SOD3	60	279.91* ± 138.58*	31	209.90 ± 80.67
SOD6	60	206.44 ± 144.70*	31	218.9 ± 87.7
IgG0	92	153.48 ± 41.07	38	161.47 ± 38.83
IgG1	92	161.76 ± 104.73	38	156.92 ± 36.14
IgG3	92	154.42 ± 60.93	38	157.95 ± 40.79
IgG6	92	153.93 ± 49.40	38	154.15 ± 41.09

\*\*  $P < 0.01$

### 2.5 毒副反应

联合用药治疗组中 42.1% 出现颜面、手臂等暴露部位色素沉着, 皮肤瘙痒占 6.6%, 2 例出现皮疹, 用扑尔敏等药治疗后好转。胃部

不适占 5.9%，主要表现腹胀、纳差，多半在服药 12 周内出现，调整饭后服药，症状消失。肝功能 ALT 一度增高又自行恢复占 9.2%，对照组亦有 9.6% 出现肝功异常，两组经统计学检验差异无显著意义。心电图出现窦性心动过缓（窦缓）占 14.5%，绝大多数在治疗中自

表 7 汉甲和羟哌联合用药与单用汉甲治疗矽肺毒副反应比较

	例数	皮肤色素沉着		皮肤搔痒		纳差腹胀		肝功异常		窦缓	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
联合用药	152	64	42.1	10	6.6	9	5.9	14	9.2	22	14.5
汉防己甲素	71	44	61.9	43	60.5	16	22.5	7	9.8	13	18.3

### 3 讨论

矽肺药物治疗国内外已研究多年，多以单方药物用于临床观察并取得一定疗效，但由于疗效的认定和毒副反应等种种原因，至今尚没有形成公认的临床广泛应用的治疗方案。“八五”攻关课题根据动物实验资料，汉甲具有阻滞细胞外形成胶原的作用从而可抑制胶原合成，羟哌具有保护巨噬细胞的作用，因此将二者联合应用并减少用量，使得药物能作用于矽肺发病的不同环节，从而提高药物疗效，减少毒副反应。

本组资料从病例选择、分组、X线胸片质量控制，各项临床化验指标的测定及基础资料记录均有严格的质控要求。在设计上最重要的特点是设立了对照组，并采用了配对分组的方法，在统计分析上采用了分组资料和配对资料的方法进行治疗组和对照组的比较。过去矽肺药物治疗均采用自身对照的方法进行，而无同期的非治疗对照组，自身对照的方法在观察治疗效果中的缺陷是显而易见的，无法避免疾病自身的转轨变化，因此本方案所得结论更为科学和可信。

本组资料通过 6 个疗程观察，治疗组呼吸系统的主要症状咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难均有明显改善，感冒次数和呼吸道感染频率也明显减少。由于治疗组和对照组在同样的医务监护下，因此对照组在症状方面亦有改善，但

行恢复。肾功能、血尿常规、腹部 B 超均在正常范围内。

从表 7 可见，联合用药在皮肤色素沉着、皮肤搔痒、胃肠道反应及窦缓等方面的毒副反应均小于单一汉甲治疗。

不如治疗组明显，两组之间经统计学比较  $P < 0.01$ ，差异有非常显著意义。这种分析方法排除了非治疗因素的影响，同过去汉甲和羟哌单一用药比较，联合用药在症状改善方面均优于单一用药（见表 8）。

表 8 临床症状改善情况比较 (%)

	气短	胸痛	咳嗽	咳痰
抗矽 1 号	56.2	54.8	62.9	58.8
汉甲	37.8	58.8	51.2	31.3
联合用药	65.7	77.6	61.3	72.4

X 线检查治疗组胸片显示的好转率（好转和明显好转）为 11.8%，稳定率为 81.6%。将治疗组的稳定率减去对照组的稳定率，我们暂且称归因稳定率为 6.7%（排除了自然稳定因素，单纯由于药物作用的结果）。治疗组 X 线胸片所示总有效率（包括好转、明显好转、归因稳定率）为 18.1%，与对照组比较，差异有非常显著意义（ $P < 0.01$ ）。疗前进展快的 II 期、III 期矽肺，特别是 III 期矽肺较疗前进展慢的好转率高，如果单纯统计 III 期和疗前进展快型病例，治疗组 III 期矽肺 35 例，疗前进展快型病例 56 例，好转率分别为 34.4%、23.2%，进展率则分别为 5.7%、16.0%，对照组进展率则分别高达 30.8%、65.0%。据此，可以认为联合用药对矽肺病变的进展有明显抑制作用，不仅能使 X 线胸片矽肺病变吸收好转，稳定不变，还能降低病变进展率。这更进一步说明联合用药

对在动态进展中的矽肺疗效较好,可能是作用于某些使矽肺继续进展的因子,而非单纯对业已存在的纤维化

联合用药毒副作用比较小,经过 6 个疗程治疗未见明显器质性损害。由于减少了汉甲和羟派的用药量,因此毒副作用比单一用药少,虽有 22 例病人在治疗中出现窦性心动过缓,一般无需停药,在治疗过程中绝大部分可自行恢复。肝功能测定治疗组、对照组均有少数病人 ALT 增高,但经统计学检验差异无显著意义,很难说明治疗组肝功异常是由于药物引起

从本组 225 例矽肺患者 6 个疗程治疗情况分析,联合用药的疗效比较明显,无论从临床呼吸系统症状的改善、X 线胸片前进展快型矽肺及单纯 III 期矽肺的好转率、药物的毒副作用等方面均优于单一用药,值得推广使用

#### 4 参考文献

1 “八五”攻关 (矽肺治疗研究) 协作组. “八五”攻关课题

(矽肺治疗研究) 检验方法手册. 北京, 1992, 5

- 2 汉甲治疗矽肺研究协助组. 汉防己甲素治疗单纯矽肺的临床疗效观察. 中华劳动卫生职业病杂志, 1983, (3): 136
- 3 羟基呱啶治疗矽肺协助组. 羟基呱啶治疗矽肺科研资料总结. 上海, 1981, 5
- 4 李玉瑞, 姜惠馨, 等. 汉防己甲素治疗矽肺作用原理的研究. 中华劳动卫生职业病杂志, 1983, 1 (3): 133
- 5 丁茂柏. 矽肺治疗研究进展. 中国工业医学杂志, 1990, 3 (4): 42

(参加本治疗方案研究工作的有: 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所李德鸿、张翠娟、周晓蓉、刘平生、钟毓娜、沈阳市劳动卫生职业病研究所刘景德、许贵华、阎波、王希元、贾启安、汪振尧、赵金铎、上海杨浦区中心医院职业病科倪为民、许建文、王丽辉、周兆明、曹通、吴铺仁、沈菊芳、卞红、鞍钢劳研所温凤玉、那宝武、武汉市职防院杨明茂、王华北、徐惠敏、袁美英、成金兰、无锡市广益矽肺康复中心蒋荣兴、王志丹、沈国华、薛海根、宗徐、大连市劳研所赵文华、孙金英、刘绍华、刘春娥、杨俊、孙晶、本溪市职防院李伟、王军、钟立民、陈景奎、尚德刚、何桂君、北京市劳动卫生职业病研究所刘慕珍、唐德华。)

(收稿: 1996-06-20 修回: 1996-09-23)

## 急性硫酸铜中毒 8 例报告

张立明 刘相荣 岳圣增

我院儿科自 1985 年以来共收治 8 例在院外因农药中毒, 洗胃时用过量硫酸铜溶液催吐所致的中毒, 现报告如下。

8 例患者男 5 例, 女 3 例, 年龄 2~10 岁, 平均 4.5 岁, 硫酸铜用量 5~15 克, 服药至入院时间 1~4 天。

临床表现为面色苍白、头晕眼花、皮肤粘膜黄染、酱油色尿 8 例; 恶心呕吐、腹痛腹泻 6 例; 肝脏肿大、肝区叩击痛 5 例; 浮肿、少尿 3 例。

实验室检查结果, 8 例患者尿蛋白 (±) ~ (+), 隐血 (++) ~ (+++), 尿胆原 (+); 血红蛋白 34~65 g/L, 网织红细胞 0.054~0.12, 二氧化碳结合力 11.2~17 mmol/L; 血清铜 3.2~18.1 mg/L (正常值 0.8~2.0 mg/L); 肝功能损害 6 例, ALT 75~540 U/L (正常值 10~60 U/L); 急性肾功能衰竭 3 例, BUN 14~34.2 mmol/L (正常值 3.6~7.1 mmol/L)。

来院后除应用特异性解毒剂依地酸二钠钙外, 8

例患者均用大剂量地塞米松、保肝及纠正酸中毒等对症治。6 例住院 14~25 天痊愈出院; 2 例因就诊较晚, 入院时即合并严重肝、肾功能衰竭, 经抢救无效死亡。

讨论 硫酸铜能刺激胃粘膜的末梢神经, 引起反射性呕吐, 临床上用于除腐蚀性毒物以外的各种口服药物中毒的催吐, 常用量 0.05~0.15 克, 致死量 10 克, 用量过大可使血液中铜离子浓度过高而导致多脏器损害。轻者头痛、头晕、恶心呕吐、腹痛腹泻、黑便; 重者出现严重溶血性贫血, 中毒性肝病, 急性肾功能不全, 昏迷、休克甚至死亡。因此, 一旦发现口服硫酸铜中毒, 应尽早给予 1% 亚铁氰化钾或硫代硫酸钠溶液洗胃和解毒; 而后用牛奶或蛋清灌胃以保护胃食管粘膜; 再用依地酸二钠钙促进体内过量的铜排出; 同时给予输液、利尿、保护肝肾功能等对症支持治疗; 出现急性肾功能不全时可行血液透析治疗。

(收稿: 1995-06-20 修回: 1995-09-28)

作者单位: 261041 山东省潍坊市人民医院