

# 复方霜桑叶治疗尘肺病的疗效观察

崔萍, 侯强, 刘光峰, 李侠, 高娟

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

**摘要:** 目的 研究复方霜桑叶治疗尘肺病的临床疗效。方法 选择确诊的尘肺病人 60 例, 采取 1:1 配对分成治疗组和对照组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上, 服用复方霜桑叶 (霜桑叶 20 g、炒杏仁 9 g、黄芪 12 g、瓜蒌 15 g、川贝 12 g、桃仁 12 g、灸芭叶 15 g), 水煎服, 200 ml bid 连续服用 3 个月、休息 1 个月为一疗程。观察治疗前后胸痛、咳嗽、咳痰、气促等临床症状, 高千伏 X 线胸片, 肺功能, 血清铜蓝蛋白 (CP), 血清免疫球蛋白 (IgG), 肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 血常规, 肝功, 肾功, 心电图, 腹部 B 超。结果 治疗组胸痛、咳嗽、咳痰好转率高于对照组; 胸部 X 线片好转率 20%, 对照组好转率为 0; 进展率治疗组为 10%, 与对照组 (16.7%) 相比, 差异未见统计学意义; 治疗组和对照组肺功能  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>% 和  $\Delta$ FVC% 均较前有所改善, 但未见有统计学意义; 治疗组 CP 和 TNF- $\alpha$  较治疗前平均下降 10.38 IU/L、8.57 pg/ml, 对照组平均上升 0.57 IU/L、3.62 pg/ml, 治疗组和对照组 IgG 均较治疗前增高, 平均分别增高 3.49 g/L、2.13 g/L, 差异无统计学意义。结论 复方霜桑叶治疗尘肺病副作用小, 疗效肯定。

**关键词:** 尘肺; 霜桑叶; 中医药

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)04-0225-04

## Therapeutic effect of complex prescription of mulberry leaf on pneumoconiosis

CUI Ping, HOU Qiang, LIU Guang-feng, LI Xia, GAO Juan

(Shandong Provincial Institute for Occupational Health and Occupational Disease Control, Jinan 250002, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the therapeutic effect of complex prescription of mulberry leaf on pneumoconiosis. **Method** 60 defined pneumoconiosis patients were divided into "treatment group" and "control group", their work status, age, gender and individual protection condition were well matched, 30 persons for each group. The control group was only administrated with routine supportive treatment, the treatment group was given complex prescription of mulberry leaf, which was made up of mulberry leaf 20 g and other Chinese herbs, decocted in 200 ml water, orally taking twice a day for three months. Observing the respiratory manifestations such as chest pain, cough, short breath etc., and making various examinations such as chest radiograph, pulmonary function, ceruloplasmin (CP), immunoglobulin G, tumor necrosis factor- $\alpha$ , liver and renal function, blood and urine routine examination. **Result** The clinical symptoms such as cough, expectoration, chest pain, were obviously relieved compared with controls. The improving rate in radiographs in treatment and control groups were 20% and 10%, and the progressive rate were 10% and 16.7% for these two groups respectively, there all were no significant difference ( $P > 0.05$ ). There was some improvement in  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>% and  $\Delta$ FVC% in both groups, but no statistical significance. While the CP and TNF- $\alpha$  levels in treatment group were significantly decreased compared with controls, the IgG levels were also increased in both groups, but the difference had no obvious significance. **Conclusion** Complex prescription of mulberry leaf showed definite effectiveness on pneumoconiosis and seemed no adverse reaction.

**Key words:** Pneumoconiosis; Mulberry leaf; Chinese medicine

尘肺病是我国发病人数最多的职业病, 当前尘肺病防治任务非常艰巨。中药在防治尘肺病方面的研究取得了很大进展。本课题选用霜桑叶作为新型尘肺治疗药物, 遵循“辩证施治、合理组方”的原则, 筛选出复方霜桑叶合剂, 并对该药治疗尘肺病的临床效果进行评价。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

在 3 个职业病院同期选择确诊的尘肺病人, 胸片由课题组专家进一步确定, 年龄  $< 70$  岁, X 线胸片影像以结节型为主, 不合并肺结核、肺气肿、肺心病、支气管哮喘及较严重的慢性支气管炎, 肝、肾功能正常的病例。按照尘肺的种类和分期相同, 吸烟相近 ( $< 5$  年或均不吸烟), 性别相同, 汉族, 粉尘的种类相同, 接尘工龄、年龄相近 (相差  $< 5$  岁) 的原则, 选择病例 60 例, 采取 1:1 配对分组的方法, 分成治疗组和对照组, 每组 30 例。

每位受检者均接受问卷调查, 内容包括一般情况 (性别、年龄、种族、吸烟史)、粉尘作业史 (接尘时间、作业工种)、尘肺病诊断史、既往病史和家族史。

收稿日期: 2007-04-24; 修回日期: 2007-05-30

基金项目: 山东省医药卫生科技资助项目 (2003-133)

作者简介: 崔萍 (1966-), 女, 副主任医师, 从事职业病临床

治疗工作。

### 1.2 治疗方案

对照组给予常规对症治疗。治疗组在常规对症治疗的基础上,给予复方霜桑叶(霜桑叶 20g、炒杏仁 9 g、黄芪 12 g、瓜蒌 15 g、川贝 12 g、桃仁 12 g、炙芭叶 15 g),水煎服,200 ml bid,连续服用3个月、休息1个月为一疗程。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床观察 认真填写观察记录表,咳嗽、咳痰、胸痛、咯血、呼吸困难等症状,按照中华人民共和国卫生部药政局制定的“镇咳平喘药临床研究指导原则”进行症状及疗效判断,分为临床控制、显效、好转、无效4级。

1.3.2 X线检查 治疗前、后复查高千伏X线胸片,以“明显好转”、“好转”、“稳定”、“进展”评价治疗前后的效果。X线胸片由专家组集体阅片、盲评判定。

1.3.3 生化指标 在疗前及疗程结束时测定血清铜蓝蛋白(CP,联大茴香胺法<sup>[7]</sup>)、血清IgG(免疫比浊法)和肿瘤坏死因子α(TNF-α,酶联免疫吸附法)。

### 1.3.4 其他检查

观察药物的毒副反应,血尿常规、肝功(ALT、AST)、肾功(BUN、Cr)、心电图、腹部B超,治疗前检查1次,疗中、疗程后根据情况复查。

### 1.4 统计学分析

研究结果用Excel建立数据库,使用SPSS 10.0软件进行统计学分析,定性资料用配对卡方检验,肺功能(FVC、FEV<sub>1</sub>)和生化指标(CP、IgG、TNF-α)分别计算治疗前后的差值,并对差值进行正态性检验,符合正态分布,进行配对资料的t检验,否则进行符号秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

治疗组和对照组各30例,其中I期23对(76.7%)、II期5对(16.7%)、III期2对(6.7%),均为男性,平均年龄治疗组(56.0±5.5)岁,对照组(58.1±6.8)岁;平均接尘工龄治疗组(23.8±4.9)年,对照组(21.6±8.4)年。

### 2.2 临床症状

治疗组胸痛、咳嗽、咳痰好转情况明显优于对照组,差异有统计学意义;而气促未见显著性差异。由于病例较少,按临床控制、有效、好转、无效4个等级进行1:1配对卡方分析,会出现1/5以上格子的理论频数<5或有1个格子的理论频数<1,故将临床控制、有效、好转合计为好转进行统计学分析,结果

见表1、2。

表1 两组1:1配对后胸痛、气促治疗效果卡方检验

| 症状                          | 对照组 | 治疗组 |    | 合计 | 症状                          | 对照组 | 治疗组 |    | 合计 |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|-----------------------------|-----|-----|----|----|
|                             |     | 好转  | 无效 |    |                             |     | 好转  | 无效 |    |
| 胸痛                          | 好转  | 6   | 5  | 11 | 气促                          | 好转  | 6   | 3  | 9  |
|                             | 无效  | 15  | 4  | 19 |                             | 无效  | 11  | 10 | 21 |
|                             | 合计  | 21  | 9  | 30 |                             | 合计  | 17  | 13 | 30 |
| $\chi^2=4.05$ (校正) $P<0.05$ |     |     |    |    | $\chi^2=3.50$ (校正) $P>0.05$ |     |     |    |    |

表2 两组1:1配对后咳嗽、咳痰治疗效果卡方检验

| 症状                          | 对照组 | 治疗组 |    | 合计 | 症状                          | 对照组 | 治疗组 |    | 合计 |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|-----------------------------|-----|-----|----|----|
|                             |     | 好转  | 无效 |    |                             |     | 好转  | 无效 |    |
| 咳嗽                          | 好转  | 4   | 2  | 6  | 咳痰                          | 好转  | 1   | 2  | 3  |
|                             | 无效  | 12  | 12 | 24 |                             | 无效  | 12  | 15 | 27 |
|                             | 合计  | 16  | 14 | 30 |                             | 合计  | 13  | 17 | 30 |
| $\chi^2=5.79$ (校正) $P<0.05$ |     |     |    |    | $\chi^2=5.79$ (校正) $P<0.05$ |     |     |    |    |

### 2.3 X线改变

治疗组6例X线表现为好转,好转率20%,21例表现稳定(70%),3例进展(10%);对照组无X线表现好转病例,25例表现稳定(83.3%),5例进展(16.7%)。两组间进展率比较,差异无统计学意义 [ $\chi^2=0.25$  (校正),  $P=0.625$ ]。

### 2.4 肺功能改变

计算肺功能指标FVC、FEV<sub>1</sub>治疗前后的差值,并对差值进行正态性检验,各组差值均符合正态分布,应用配对样本的t检验。治疗组和对照组ΔFEV<sub>1</sub>%和ΔFVC%均较前有所改善,治疗组ΔFEV<sub>1</sub>%和ΔFVC%为6.60±5.71和10.40±4.68;对照组为6.80±7.95和8.80±5.01,两组差异均未见统计学意义, P值分别为0.923和0.198, t值为-0.98和1.317。

### 2.5 生物效应指标

检测治疗组和对照组CP、IgG、TNF-α的治疗前后变化情况。先计算CP、IgG、TNF-α治疗前后的差值,并对差值进行正态性检验,结果符合正态分布,应用配对样本的t检验。由表3可见治疗后治疗组CP和TNF-α较治疗前平均下降10.38 IU/L、8.57 pg/ml,对照组平均上升0.57 IU/L、3.62 pg/ml,差异有统计学意义;IgG改变,治疗组和对照组均较治疗前增高,平均分别增高3.49 g/L、2.13 g/L,两组的改变差异没有统计学意义。

### 2.6 不良反应的观察

为探讨霜桑叶长期服用的安全性,在治疗前后还进行了血、尿常规及肌酐、尿素氮、肝功(ALT、AST)、心电图、腹部B超等检查,结果各项检验指

标治疗前后差异均无统计学意义,心电图、腹部B超检查未见明显变化,未观察到任何临床不适表现。

表3 治疗前后生物效应指标的比较

| 组别  | n  | $\Delta$ CP        | $\Delta$ IgG    | $\Delta$ TNF- $\alpha$ |
|-----|----|--------------------|-----------------|------------------------|
| 治疗组 | 30 | -10.38 $\pm$ 11.45 | 3.49 $\pm$ 4.62 | -8.57 $\pm$ 19.55      |
| 对照组 | 30 | 0.57 $\pm$ 15.13   | 2.13 $\pm$ 3.69 | 3.62 $\pm$ 13.37       |
| P值  |    | 0.006              | 0.187           | 0.005                  |
| t值  |    | -2.989             | 1.351           | -3.058                 |

注:  $\Delta$ CP、 $\Delta$ IgG、 $\Delta$ TNF- $\alpha$  分别为治疗前后的差值

### 3 讨论

在尘肺病的治疗上,我国已经取得初步成效,可概括为以下几个阶段<sup>[1]</sup>:第一阶段为探索阶段,主要是营养、呼吸功能锻炼、定期疗养;第二阶段为中医治疗尘肺的药物筛选阶段;第三阶段抗纤维化治疗阶段,应用克矽平、磷酸哌喹、汉防己甲素、柠檬酸铝等药物观察治疗;第四阶段联合用药阶段,通过联合用药,减少单药剂量,改变用药途径等方法,降低毒副作用提高疗效<sup>[2]</sup>;第五阶段综合治疗阶段,依病人的病情采取肺灌洗、抗纤维化、减轻非特异性炎症反应、调节免疫功能、抗脂质过氧化等综合治疗措施。近年,因大多药物具有一定的毒副作用,患者长期应用不易接受,又因药源不足、药费昂贵,故难于推广应用。治疗方面急需寻找疗效高、毒副作用小、价格低、依从性好的治疗药物。

中医认为尘肺的发展是以燥伤肺津为先,由肺及脾、由脾及肾的慢性演变过程,形成肺、脾、肾三脏俱损,而后导致五脏俱虚,故燥热、痰瘀、正虚三者为尘肺的病机关键。故而,以清肺润燥、化痰活血、益气养阴为治疗原则<sup>[3]</sup>。本课题选用霜桑叶作为尘肺治疗药物,针对尘肺病发病机制、辩证施治、科学组方经多次临床实践,筛选出复方霜桑叶方剂,君药:霜桑叶,桑叶轻清走上,苦甘性寒,主归肺经,苦寒清热、凉散,经霜之后更加清透凉润。臣药:桃仁、川贝,桃仁苦甘性平,入肺,活血祛瘀,功兼止咳平喘,一药双功;川贝味苦甘性微寒,苦泄甘润,微寒清热化痰,润肺止咳,可助桑叶清肺润燥、降火化痰。佐药、使药:瓜蒌、杏仁、黄芪、炙杷叶,瓜蒌苦甘性寒,入肺与大肠,可清热化痰,宽胸散结,润肠通便,与川贝同用可加大化痰作用,使黏稠痰涎咳出;杏仁与川贝,润降合法,化痰止咳甚效;黄芪味甘微温,主入肺脾,功专益气升阳,补益肺脾,为“补气诸药之最”;此外,黄芪功兼“通调血脉、流行经络”,与桃仁同用,能活血化瘀,通利血脉,兼之养血,一药多功;枇杷叶味苦微寒,清肺化痰止咳,助君臣,增效力;桑叶配伍杏仁,一升一降,恰能助

应肺脏宣发肃降之功能。诸药合用,共奏清肺润燥、化痰活血,益气养阴之功,正合尘肺“燥热、痰瘀、正虚”的病机。遵照中医特点,整体观念,七味中药经严谨配合,全面兼顾,增强药用。

现代药理研究证明桑叶内含有多种生物学活性物质如黄酮类、生物碱类、多糖类、植物甾醇类、挥发油类、氨基酸、维生素及锌、铜、锰、铁等微量元素,具有降血糖、降血脂、抗炎、抗衰老、抗肿瘤、抗病毒等多方面药理作用<sup>[4]</sup>。Ohsugi<sup>[5]</sup>筛选观察70种中草药清除活性氧的作用,发现桑叶的水提液表现出较强的羟自由基清除活性。Kim<sup>[6]</sup>等也报道,从桑叶分离出的类黄酮具有显著的自由基清除作用,而活性氧族(ROS)是矽尘致病的一类重要中间活性物,可导致DNA修饰、促炎、致纤维化、诱导细胞凋亡。樊黎生<sup>[7]</sup>通过实验发现桑叶汁对大多数革兰阴、阳性菌以及部分酵母菌有良好的抑制生长作用,而且所需的抑菌浓度低。20多年来我院用霜桑叶水煎剂口服或雾化吸入治疗尘肺病、肺间质纤维化等病例,取得了良好临床疗效。洪民福等研究发现桃仁提取物(苦杏仁甙)能显著抑制矽肺大鼠胶原蛋白合成,减少血清铜蓝蛋白,表明桃仁提取物有明显抑制矽肺纤维化作用<sup>[8]</sup>。尹衍玲等用瓜蒌(瓜蒌、黄芪为主)治疗矽肺的临床研究结果显示,呼吸系统症状得到明显改善,上呼吸道感染率明显下降,肺部异常呼吸音减少或消失,矽肺小结节与纤维团块融合的高密度影较前降低,泡性肺气肿有不同程度减轻,且无不良反应,对抑制或延缓矽肺有一定作用<sup>[9]</sup>。

本次采用1:1配对研究消除了常见混杂因素(尘肺种类、分期、吸烟史、性别、年龄、种族、粉尘的种类、接尘工龄等)的影响。通过3个月(一个疗程)的临床观察,治疗组胸痛、咳嗽、咳痰治疗有效率高于对照组。胸部X线检查治疗组6例好转,进展3例;对照组无好转病例,5例进展,可见好转率治疗组高于对照组,进展率低于对照组。表明霜桑叶能够明显改善患者临床症状。尽管本次观察时间较短,结果仍提示复方霜桑叶合剂对尘肺病变的进展有一定的抑制作用,能促进病变的吸收,且临床未见不良反应。

铜蓝蛋白是一种单胺氧化酶,有清除自由基的作用,对成纤维细胞增生、胶原合成以及胶原mRNA的表达均表现为明显的促进作用。TNF- $\alpha$ 作为一种前炎性细胞因子,被认为在尘肺的发病过程中起重要作用,具有促进炎症细胞聚集,成纤维细胞增生、胶原合成的作用。CP和TNF- $\alpha$ 是被广泛用于尘肺病治疗效

(下转第230页)

适, X 射线检查也无阳性所见。但 2002 年 10 月因右髋关节疼痛再行检查时已出现典型的股骨头缺血性坏死征像, 病变已达 II 期, 必须进行外科手术。如果该患者能及时进行 CT 检查, 早期明确诊断减压性骨坏死, 通过及早治疗, 减少活动, 暂时脱离潜水作业等措施, 有可能使较轻的骨坏死灶停止发展, 甚至会完全痊愈转归。

减压性骨坏死的发生率临床报道差异较大。既往应用 X 射线检查检出率介于 10% ~ 60% 不等。渔民潜水员发病率最高, 而海军潜水员发病率较低, 这可能与潜水作业后进行较为正规的治疗有关<sup>[3~5]</sup>。应用 CT 检查后, 减压性骨坏死检出率大为提高<sup>[6~8]</sup>。本组资料应用 CT 检查减压性骨坏死检出率高达 81.8%, 远远高于 X 射线平片的检出率。减压性骨坏死的影像学特点在本组资料中主要表现为致密区、钙化灶和囊性变。在分析这些影像学表现时, 我们认为囊性变的意义更大。我们曾选择对照部分非潜水员的骨关节 CT 片, 发现钙化灶的检出率也可达 20% ~ 30%, 而囊性变在正常对照组中无一例出现。一般在诊断囊性变时要注意观察囊性变周围的硬化环, 本组部分病例 CT 检查可见明显的囊性变, 囊性变中央骨小梁完全缺失, 但囊性变周围的硬化环并不明显, 我们考虑这种现象可能为早期表现, 有待以后 CT 检查随访。此外, 本次在锁骨、肩胛骨、耻骨、坐骨等多处文献较少报道的部位也发现钙化灶和囊性变。虽然本组资料中有 10 人曾诊断为急性减压病, 但除 1 例外, 其他 9 例的影像学表现似乎未见明显加重, 甚至

个别案例 X 线和 CT 检查完全阴性。在潜水深度和工龄与减压性骨坏死严重程度之间也难以看到正比的关系, 有几例工龄仅 1 年的潜水员在检查时见到明显的减压性骨坏死的影像学表现, 而个别工龄长达 30 年的潜水员影像学检查却为阴性, 有待于进一步研究。

本次对 66 例潜水员的体检已证实 CT 对减压性骨坏死的检出率远高于 X 线平片检查。就病灶的性质而言, CT 和 X 线检查基本相同, 主要有骨致密区、致密斑片及囊变、钙化等, 但 CT 扫描往往可以发现 X 线平片检查难以发现的比较小的钙化和囊变, 故而有更高的检出率。因此新修订的职业性减压病诊断标准使用 CT 扫描检查技术是切实可行的。

参考文献:

[1] Rivera J C. Decompression sickness among divers: an analysis of 935 cases [J]. Military Medicine, 1964, 129 (4): 314.  
 [2] 薛汉麟. 高气压作业和急性减压病与减压性骨坏死 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (6): 378.  
 [3] 康建飞, 薛汉麟. 650 名潜水员减压性骨坏死的调查报告 [J]. 劳动卫生与环境医学, 1980, 3: 11.  
 [4] 倪为民. 减压性骨坏死概述 [J]. 职业医学, 1994, 21 (3): 33.  
 [5] Ohta Y, Matsuge H. Bone lesions in divers [J]. J Bone Joint Surg, 1974, 56: 3.  
 [6] 匡兴亚, 倪为民, 续晋铭, 等. 减压性骨坏死的影像学早期诊断研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (5): 283.  
 [7] Heyer D, Schontag H, Maas R. Dysbaric osteonecrosis in professional divers: MRI as screening method [J]. Rof e fortschr geb rontgenstr neuen bildgeb Verfah, 1994, 161: 335.  
 [8] Schultze J, Nauert T. Magnetic resonance tomography in occupational medical expert appraisal of dysbaric osteonecrosis [J]. Arbeitsmedizin umweltmedizin, 1996, 31: 449.

(上接第 227 页)

果评价的重要指标。本次研究发现治疗组血清铜蓝蛋白和 TNF- $\alpha$  较治疗前明显下降, 差异有统计学意义; 而 IgG 治疗组和对照组均较治疗前增高, 差异无统计学意义, 与张翠娟<sup>[10]</sup> 研究结果相似。进一步证实了霜桑叶能够抑制尘肺的纤维化过程。

综合分析, 复方霜桑叶治疗尘肺病能够明显改善呼吸系统症状、胸部 X 线表现, 改善患者生活质量, 较以往抗矽治疗药物, 具有价格便宜、无毒副作用的特点, 药源广泛, 值得推广。有条件应在扩大样本、观察远期疗效、改进剂型、药理作用机制等方面进行深入探讨。

参考文献:

[1] 李德鸿. 职业病医师培训教材——尘肺病 [M]. 北京: 人民日报出版社, 2004: 67-70.  
 [2] 李德鸿, 张翠娟, 钟毓娜, 等. 联合用药治疗矽肺远期疗效的临

床研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 19 (1): 3-6.  
 [3] 王莉, 马智, 盛丽, 等. 中医药治疗矽肺研究进展 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (5): 292-294.  
 [4] 欧阳臻, 陈钧. 桑叶的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 江苏大学学报 (自然科学版), 2003, 24 (6): 39-44.  
 [5] Ohsugi M. Active-oxygen scavenging activity of traditional nourishing- tonic herbal medicines and active constituents of rhodiola sacra [J]. Ethnopharmacol, 1999, 67 (1): 111.  
 [6] Kim S Y. Two flavonoids from leaves of morus alba induce differentiation of the human promyelocytic leukemia (HL 60) cell line [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23 (4): 451.  
 [7] 樊黎生. 桑叶抑菌效果的探讨 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13 (4): 30.  
 [8] 洪民福, 姜金萍, 周华仕, 等. 桃仁提取物对大鼠实验性矽肺纤维化的影响 [J]. 浙江省医学科学院学报, 2000, 1 (1): 7.  
 [9] 尹衍玲, 姜玉青, 诺晓明, 等. 瓜蒌治疗矽肺的临床研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (6): 372.  
 [10] 张翠娟. 汉防己甲酸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 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10 (1): 1-6.