

运用经方联合抗凝治疗肺栓塞临床观察

● 陆学超* 王燕青 姜传武

摘要 目的:评价“经方”附子汤合枳实薤白桂枝汤联合抗凝治疗肺栓塞临床疗效及安全性。方法:43 例肺栓塞病人,按入院顺序分为两组,治疗组接受“经方”和抗凝治疗,对照组接受抗凝治疗。分别对临床症状、血气分析、不良事件、华法林达标时间及剂量进行观察,疗程为 15d。结果:15d 后,治疗组总有效率(90.0%)高于对照组(69.6%)($P < 0.05$),且不良事件发生率(5.0%)低于对照组(17.4%)($P < 0.05$)。治疗 7d 后,治疗组氧分压(PO_2)明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗组华法林达标时间与剂量分别为 $5.0d \pm 1.5d$ 、 $3.0mg \pm 1.8mg$,少于对照组的 $7.0d \pm 2.5d$ 、 $5.0mg \pm 2.5mg$ ($P < 0.05$)。结论:“经方”附子汤合枳实薤白桂枝汤合方加减联合西药抗凝来治疗肺血栓栓塞症,较单纯抗凝治疗可快速地改善肺栓塞病人的临床症状,纠正低氧血症,临床疗效显著,并可减少华法林的剂量,缩短达标时间,减少不良事件。

关键词 经方 附子汤 枳实薤白桂枝汤 肺栓塞 益气温阳

肺血栓栓塞(PTE)是指血栓栓子进入肺动脉及其分支,阻断肺组织的血液供应所引起的临床综合征。栓子多来源于下肢深静脉系统,少部分来源于盆腔静脉、肾静脉、上肢静脉以及右心腔。该病属于呼吸科急危重症,如不及时诊断与治疗,其死亡率可高达 25%~30%,严重威胁人类的生命与健康^[1]。近几年来,随着人们对这一疾病认识的不断加深以及各项检测手段的不断提高,该病的死亡率已明显下降。目前对于诊断明确、治疗及时的肺栓塞患者,其死亡率已下降至 7%^[2]。

纵观近几年来对肺栓塞的治疗,几乎全都是溶栓、抗凝、介入或手术等现代医学的手段和方法,中医似乎无所作为。不可否认,从目前的情况看,西医的上述治疗手段,其疗效确实比较可靠,但也存在一定的风险和局限性:首先是常受一些具体情况限制,如近期手术,活动性出血,难以控制的高血压,急性心

内膜炎、肾功能不全等等,这些情况往往不适宜或不太适宜做溶栓甚至抗凝治疗;其二是抗凝治疗最初几天,体内的抗凝物质蛋白 C 和蛋白 S 迅速被华法林清除,这期间血液往往是呈高凝状态的,这对肺栓塞本身是非常不利的;三是对有些病例,像次大面积肺栓塞,目前在其治疗方法上,意见尚未完全统一,临证时在溶栓还是抗凝之间有时难以选择;四是单纯抗凝治疗其远期疗效远远不如抗凝加溶栓,而如果让所有的患者均选择溶栓加抗凝治疗,显然又是不现实的;五是溶栓或抗凝治疗只对已形成的栓子起作用,并不能改变病人本身血液的高凝状态,一旦停药很容易复发,对需要长期抗凝治疗的病人来说不是最佳的选择。所以说,现代医学在治疗肺栓塞方面还存在一定的局限性,而这些局限性是否可以通过联合中医中药治疗来弥补?近几年来我们在临床上尝试着用“经方”附子汤合枳实薤白桂枝汤合方加减联合西药抗凝来治疗这一疾病,其中包括多例次大面积肺栓塞患者,取得了比较好的临床效果,初步显示了联合中医中药治疗这一疾病的一些优势。现对 43 例急性 PTE 患者的临床资料及治疗结果,分析报道如下。

* 作者简介 陆学超,男,医学硕士。曾荣获山东省“青年岗位能手”称号,目前担任中华中医药学会血栓病分会委员等。发表论文 10 余篇。主要从事中医、中西医结合防治呼吸系统疾病。

• 作者单位 山东省青岛市海慈医疗集团(266033)

1 资料与方法

1.1 病例选择 43 例均 2004 年 6 月~2008 年 9 月因肺栓塞住院病人。诊断标准参照 2001 年肺动脉栓塞症的诊断与治疗指南(草案)的诊断标准^[3]。按入院顺序号分组,单号为治疗组,双号为对照组,不愿或不能口服中药的归为对照组。治疗组 20 例,男 8 例,女 12 例,年龄 48.8 ± 16.5 岁,就诊时间 $13.4\text{h} \pm 8.6\text{h}$;伴冠心病 3 例,糖尿病 7 例,高血压病 6 例,脑血管病 2 例。对照组 23 例,男 11 例,女 12 例,年龄 45.7 ± 17.5 岁,就诊时间 $14.1\text{h} \pm 8.2\text{h}$;伴冠心病 4 例,糖尿病 8 例,高血压病 8 例,脑血管病 3 例。两组基线资料比较无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 辅助检查 ①血气分析:43 例查血气分析,低氧血症 39 例(90.7%)、低碳酸血症 41 例(95.3%)($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)。②心电图(ECG)及超声心动图(UCG):肺型 P 波 17 例(39.5%)、一过性 S I Q III T III 28 例(65.1%)、右束支传导阻滞 19 例(44.2%)、电轴右偏 41 例(95.3%)、心律失常 23 例(53.5%)、非特异性 ST-T 改变 34 例(79.1%)、右胸导联 T 波倒置 41 例(95.3%)。UCG 显示 27 例(62.8%)右心房、右心室扩大、三尖瓣少至中等量反流,肺动脉高压表现,其中 5 例室间隔向左心室明显膨出;③D-二聚体:所有患者 D-二聚体均 $> 500\mu\text{g/L}$;④螺旋 CT 肺动脉成像(CTPA):43 例行螺旋 CT 检查,均可见肺动脉内不规则斑块、条状低密度缺损,纵隔窗可见明显楔形影。

1.3 入选标准 发病时间少于 3d(以出现症状起至就诊的时间),生命体征相对平稳,无抗凝禁忌证,无哮喘、气管炎、先天性心脏病及严重心肺肝肾功能不全,年龄 18~70 岁。

1.4 治疗方法 入选后均停服影响华法林代谢的药物。对照组给予抗凝治疗:低分子肝素(法安明)5000U 皮下注射,12h1 次,共用 7d;华法林初始剂量 3.0mg/d ,之后根据凝血国际标准化比值(INR),隔 2d 调整 1 次剂量,每次 1.0mg ,INR 目标值为 2~3 倍。治疗组在上述抗凝治疗基础上,均于当日加用附子汤和枳实薤白桂枝汤,根据中医辨证,随证加减。每日 1 剂,分 2 次早晚温服。观察疗程为 15d。

1.5 观察指标 于治疗前及治疗后 15d 对临床疗效进行比较;治疗前及治疗后 7d、15d 对血气分析进行统计;治疗结束后对主要不良事件(出血、再栓塞及死亡)、华法林达 INR 目标值的时间及剂量进行统计。

1.6 疗效标准 治愈:呼吸困难等症状消失,CTPA 示缺损肺段完全消失或遗留不足 1 个;显效:呼吸困难等症状明显减轻,CTPA 显示缺损肺段数减少 7~9 个或 > 75 ;好转:指呼吸困难等症状较前减轻,CTPA 显示缺损肺段数减少 1~6 个或 > 50 ;无效:指呼吸困难等症状无明显变化,CTPA 显示缺损性肺段数无明显变化。

1.7 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件分析,率的比较用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 15d 后,治疗组的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 治疗组与对照组疗效比较(n·%)

组别	n	治愈	显效	好转	无效/死亡	总有效率
治疗组	20	12(65.0)	3(15.0)	3(15.0)	2(10.0)	18(90.0)
对照组	23	9(39.1)	4(17.4)	3(14.0)	7(30.4)	16(69.6)

2.2 两组血气分析变化比较 治疗 7d,治疗组氧分压(PaO_2)明显高于对照组($P < 0.05$),二氧化碳分压(PaCO_2)较对照组也有所改善($P < 0.05$);治疗 15d 后,治疗组 PaO_2 明显高于对照组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组血气分析比较($\bar{x} \pm s$,mmHg)

组别	n	PaO_2	PaCO_2
治疗前	20	72.7 ± 11.2	31.0 ± 5.8
治疗组 治疗后 7d	20	$99.0 \pm 18.51^*$	$33.0 \pm 5.21^*$
治疗后 15d	20	$102.0 \pm 17.01^*$	33.0 ± 4.8

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 华法林抗凝治疗达 INR 目标值的时间及剂量 治疗组华法林达标时间为 $5.0\text{d} \pm 1.5\text{d}$,达标剂量为 $3.0\text{mg} \pm 1.8\text{mg}$;对照组华法林达标时间为 $7.0\text{d} \pm 2.5\text{d}$,达标剂量为 $5.0\text{mg} \pm 2.5\text{mg}$ 。治疗组华法林达标时间及剂量均少于对照组($P < 0.05$)。

2.4 不良事件发生情况 治疗 15d 后,治疗组的不良事件发生率低于对照组,治疗组再栓塞 1 例(5.0%);对照组出血 2 例,再栓塞 2 例,对照组不良事件发生率为 17.4%。

3 讨论

3.1 对本病发生机理的认识 肺栓塞临床症状无特

异性,常因栓子的大小、栓塞的部位以及基础疾病的不同而有较大的差异。常见的症状有胸闷憋气、呼吸困难、心悸气短、胸痛、咳嗽、咳血、晕厥等,这些症状散见于中医“咳嗽”、“喘证”、“胸痹”、“咳血”、“惊悸”等篇中,但又有别于这些疾病。临床上绝大多数病人有基础疾病病史,如手术创伤史、长期卧床史、下肢深静脉血栓史、下肢静脉曲张史、心脏病病史、恶性肿瘤病史、糖尿病、肾病病史、分娩生产史等等。起病上,现代医学认为患者自身首先是这一疾病的易感者,多存在遗传变异,像抗凝血酶缺乏、血栓调节因子异常等等,如果再遇到上述某种诱发因素,导致血流淤滞、血液凝固性增高以及静脉内皮损伤等,则很容易形成本病。这与祖国医学“正气存内,邪不可干”以及“邪之所凑,其气必虚”的发病观是不谋而合的。《内经》云:“邪之所在,皆为不足”,就临床观察所见,多数患者平时就存在气虚或阳虚的情况,只不过没有被注意而已。虽然有些病人症状表现的不太明显,但仔细询问病史,还是能发现,很多病人发病前就有面色发灰、容易疲劳、畏寒等气虚或气阳不足的苗头。中医认为,“气为血之帅”,“气有一息之不运,则血有一息之不行”,气虚无以行血,则血行迟缓;“阳虚则寒”,“寒则血凝泣”。因此,未发病时患者实际上就已经存在血行瘀滞的发病基础,一旦再遇到各种诱发因素,如手术创伤、长期卧床、长途航空或乘车旅行、久病劳损等等,损伤正气,则气阳更虚,最终有可能形成瘀血。“血不利则为水”,气阳不足无以蒸发水液则水湿内停,久之则“水聚成饮”、“饮聚成痰”。《内经》曰:“肺朝百脉”,痰饮瘀血趁肺气阳之虚,上乘于肺,痹塞肺脉则发为本病。肺主气、司呼吸,主宣发肃降。痰瘀痹肺,肺失宣降则咳嗽、气喘、呼吸困难;邪阻肺络,血液不循常道则咳血,肺络不通则胸痛;饮邪凌心射肺则心悸气短;湿浊下注则下肢水肿。总之,本病为本虚标实之证;气阳虚,尤其是肺之气阳不足,推动和温煦功能低下是病之本,痰饮瘀血痹阻肺脉是病之标。

3.2 附子汤和枳实薤白桂枝汤方理分析 附子汤和枳实薤白桂枝汤均为医圣张仲景的名方,其中附子汤出自《伤寒论》少阴病篇,由附子、茯苓、白术、芍药、人参等组成,原本用于治疗少阴病阳虚湿盛,身体疼痛者;枳实薤白桂枝汤出自《金匮要略》胸痹心痛短气病篇,由枳实、薤白、桂枝、瓜蒌、厚朴等组成,是治疗阳气不足、阴寒内盛之胸痹的代表方。我们用二方合方去白术,加黄芪、杏仁、桔梗治疗肺栓塞的思路是基于

对该病病机的认识以及二方合方加减后所具有的功特点。基本方药:人参(可根据情况用党参代替)、黄芪、附子、茯苓、白芍、桂枝、薤白、瓜蒌、杏仁、桔梗、枳实、厚朴。方中人参大补元气,使气行则血行;附子温经散寒,振奋阳气,“血逢寒则凝,逢热则行”;黄芪大补肺气,令“大气一转,其气乃散”,散痹结之肺气;茯苓淡渗利湿,又能杜绝生痰之源,《本草备要》记载茯苓“色白入肺……泻心下结痛……咳嗽呕啰,膈中痰水”;芍药利血脉,《本经》言其能“除血痹,破坚积”,《别录》又云其“通顺血脉……散恶血,逐贼血”;桂枝、薤白通阳宣痹,桂枝又有温通血脉之功效;瓜蒌开胸中之痰结;枳实、厚朴宽胸除满,与瓜蒌同用又能行气通便。“肺与大肠相表里”,大便通畅有利于肺气的通降,对急性期肺栓塞病人是至关重要的。桔梗、杏仁一宣一降,既顺应肺的生理功能,又能止咳化痰,开达肺气。另外,杏仁配茯苓又是张仲景《金匮要略》茯苓杏仁甘草汤中的两味主药,原本即用于治疗“胸中气塞,短气”。合方应用,其功效恰好符合肺栓塞病人气阳不足、瘀血痰饮痹阻肺脉的病机特点,遵照“有是证用是药”的灵活辨证论治的原则,选择这两个经典名方相合治疗肺栓塞,很好的体现了中医异病同治的辨证施治思想。临床上我们常根据不同的情况进行加减。如,水肿明显者,加车前子、泽泻;有痰热者,加黄芩、竹茹;咳嗽明显者,加紫苑、前胡;兼阴虚者,加生地、麦冬;大便干结者,加大黄、芒硝;喘促气急者,加苏子、葶苈子;大便稀者,去瓜蒌、厚朴,加白术。

3.3 体会 肺血栓栓塞症虽然属于祖国医学瘀血证的范畴,但在这个病的辨治思路上,我们并没有望文生义,简单地本着“血实宜决之”的原则,取大量的活血化瘀或破血逐瘀药来治疗,而是追本溯源,根据致瘀之因,采用益气温阳、宣痹开结的方法来治疗。其原因:一是在西药治疗的基础上,立足于辨证施治,通过益气温阳、治病之本来促进血液的运行,改善病人血液的高凝状态;二是较强的活血化瘀或破血逐瘀药与西药抗凝、溶栓药联合应用,其安全性有待于进一步研究与考证。另外,我们在此方的应用中,附子的用量分两种情况:阳气明显不足者,取常规用量;阳虚症状不明显者,附子用量较小,一般3~5g,目的是师《金匮要略》薤苈附子败酱散之意,轻用附子以振奋阳气。因为该病多发于长期慢性疾病或重病之后,即使没有凸显在外的阳虚症状,患者体内实际上也已经存在阳气的不足,通过应用小剂量的附子,阳气得到振奋,可促进血流的运行。停用华法林后,可适当加用

桃仁、红花等活血化瘀药,以继续维持血液的稳定状态,防止病情愈后复发。必要时可配成丸药服用以善其后。

初步临床观察发现,“经方”附子汤合枳实薤白桂枝汤合方加减联合西药抗凝来治疗肺血栓栓塞症,较单纯抗凝治疗可快速地改善肺栓塞病人的临床症状,纠正低氧血症,临床疗效显著。肺栓塞抗凝治疗过程中的不良事件往往与抗凝药的剂量大小、达标时间的长短有关。“经方”附子汤合枳实薤白桂枝汤合方加减联合西药抗凝治疗肺血栓栓塞症,可减少华法林的剂量,缩短达标时间,且比较稳定,减少不良事件,值得临床推广应用。由于观察病例数不多,且亦未做动物实验等方面的观察。但这也足够给我们一些启示:一、西药联合中药治疗是否可以解决或减轻肺栓塞病人应用华法林早期血液的高凝状态?二、联合治疗是

否可以减少西药的服药剂量、缩短服药时间?三、早期中药介入是否可以改善患者自身血液的高凝状态,防止愈后复发?四、中药是否可以成为次大面积肺栓塞一类病例联合西药抗凝治疗的重要选择?五、中医中药能否成为慢性肺血栓栓塞症的首选或主要选择?针对上述问题,目前正在进一步进行临床观察与实验研究。

参考文献

- [1]陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:79.
- [2]蔡柏蔷,李龙芸.协和呼吸病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005:1009.
- [3]中华医学会呼吸病学分会.肺血栓栓塞症的诊断和治疗指南(草案)[J].中华结核与呼吸杂志,2001,24(5):5.

中医文化

纪晓岚题诗吊庸医

清朝乾隆时代的著名学者纪晓岚,学识渊博,才思敏捷。他工于诗词,尤其擅长于属对作联,曾说过“天下无不可对之联”的大话。他能言善辩,有铁齿铜牙之称,加之为人幽默风趣,诙谐滑稽,时人称他为“小东方朔”。

传说,纪的家乡有位半途出家的医生,读了几本医书,便俨然以名医自居,医术不高,可架子倒不小,请他看病诊金高,出诊要坐轿子,留饭需有鱼、肉等佳肴。如此苛刻条件,富户都觉得开销太大,经济负担过重,至于贫苦大众,更是望门兴叹,不敢求医。加之他不过只有书本上的理论,便以为天下无不可治之病,其实他缺乏实践,胡乱用药,找他看病的少数患者,皆疗效很差,更严重的是常发生医疗事故,误诊错治,致死人命屡有出现。开诊时间不长,便门庭冷落,无人问津,不久这位医生因抑郁而去世了。

纪晓岚一次返乡探亲时,听到这段轶闻,顿时不胜感慨,觉得医生这个职业有它独具的特殊性,用药治病关系到一个人的宝贵生命的安危,是非同一般职业的。有感而发,遂援笔题诗一首以吊唁之。其诗曰:“半途充国手,开方乱画符。出诊须坐轿,留饭要有鱼。不明财主弃,多故病人疏。怜君九泉下,冤鬼扯髭须。”诗句一出,乡人争相传抄、吟诵,传遍城乡。

全诗寓庄于谐,含义深刻,对这位庸医的丑恶嘴脸与不端行为,描绘得生动,形象,入木三分,是诗坛上珍贵的小品,耐人品读。特别是第五句和第六句,把唐代诗人孟浩然的著名诗句“不才明主弃,多病故人疏”更换了两个字的位置排列,并用了一个“才”字的谐音字“财”字,就产生出了另外一种新的意境,使内容更加贴近生活,符合实际,真不愧是文人中高手的大笔。