

• 论 著 •

柠檬酸铝和羟基喹啉联合治疗 尘肺的临床观察*

柠檬酸铝和羟基喹啉联合治疗尘肺课题协作组 史志澄执笔

提 要 采用柠檬酸铝和羟基磷酸喹啉联合治疗 91 例尘肺病人(对照 44 例),通过 6 个疗程两年半的对比观察,证明治疗组的症状改善优于对照组,有 5 例(5.5%)胸部 X 线表现明显好转或好转,而对照组无好转病例,且进展例数多于前者,差异有显著性($P < 0.01$)。治疗期间未发现明显的毒副作用,说明柠檬酸铝和羟基磷酸喹啉长期联合治疗是安全有效的。

关键词 柠檬酸铝 羟基磷酸喹啉 尘肺

根据“八·五”《矽肺治疗措施及疗效评价》课题组的统一安排,我们柠檬酸铝和羟基喹啉联合治疗尘肺协作组的各个单位于 1992 年 10 月至 1995 年 3 月,先后分别完成了 135 例尘肺共 6 个疗程的临床观察,现将有关资料总结如下。

1 对象和方法

1.1 一般情况

全部病例均为男性。观察组(91 例)平均年龄为 57.2 岁(39~68 岁),对照组(44 例)平均年龄为 56.8 岁(40~67)。大同及新安江的病例全部来自煤矿,主要从事井下岩石掘进和采煤工作。铁二局及攀钢病例的工种较复杂,包括铁路隧道工、风钻工、筑路工、冶炼烧结工、出窑成型工、铸件清砂工、瓦工、石工等。工龄介于 7~26 年之间。

1.2 尘肺类型及病期

135 例中有矽肺 44 例(32.6%),煤矽肺 67 例(49.6%),其他尘肺 24 例(17.8%)。其中 0+3 例,Ⅰ期 47 例,Ⅰ+期 9 例,Ⅱ期 30 例,Ⅱ+期 20 例,Ⅲ期 20 例,Ⅲ+期 6 例。另外根据治疗前病变进展情况,可分为快型 38 例(28.2%)、慢型 79 例(58.5%)、稳定型 18 例(13.3%)。

1.3 病例选择与分组

按不同期别及 X 线进展快慢情况,以 2:1 方式将不同期别及不同进展情况的尘肺病例随机分成治疗组及对照组进行比较。由于治疗过程中两组丢失的病例数不同,最终完成 6 个疗程的治疗组病例共计 91 例,对照组 44 例。有关分组详细情况参见表 1。

表 1 病例分组情况

组 别	例 数	尘肺类型			期 别								进展情况		
		矽肺	煤矽肺	其他	0+	Ⅰ	Ⅰ+	Ⅱ	Ⅱ+	Ⅲ	Ⅲ+		快型	慢型	稳定型
治疗组	91(67.4)	30	44	17	2	34	5	18	13	14	5		12(13.18%)	58(63.74%)	21(23.08%)
对照组	44(32.6%)	14	23	7	1	13	4	12	7	6	1		6(13.64%)	31(70.45%)	7(15.91%)

1.4 观察方法

铁二局的病例为住院治疗,定期进行临床检查和观察。攀钢病例采取门诊治疗,集中检查。大同及新安江病例采取就地分散治疗,集中检查,定期进行随访观察。全部 135 例病例

均完成了 6 个疗程的服药观察。每疗程为 3 个月,疗程间隔为 1 个月左右。疗前及每一疗程后分别拍摄胸大片。疗前及第三、六疗程后分

*“八五”攻关课题《矽肺治疗措施及疗效评价》的分题之一

别测定肺通气功能、生化指标,以及血、尿常规和肝功能。

1.5 用药及剂量

治疗组肌肉注射柠檬酸铝,每周一次,每次 20mgAl,同时口服羟基喹啉,每次 0.25g,每周两次。六个疗程使用的总剂量为 1560mgAl(20mg×78周);羟基喹啉服用总量为 37.5g。对照组每周口服安慰剂(淀粉)两次,每次服两片,共 600片。

2 结果

表 2

治疗后症状改变

症 状	治疗组 (n=91)						对照组 (n=44)					
	无症状		临 控		显 效		临 控		显 效		临 控	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
气短	10	11.0	2	2.2	4	4.4	8	8.8	65	71.4	2	2.2
咳嗽	12	13.2	5	5.5	2	2.2	9	9.9	62	68.1	1	1.1
咳痰	16	17.6	10	11.0	2	2.2	6	6.6	57	62.6	0	0
胸痛	21	23.1	1	1.1	1	1.1	4	4.4	64	70.3	0	0
咯血	88	96.7	2	2.2	0	0	0	0	1	1.1	0	0

表 3

治疗后临床症状综合判断改善情况

	临 控		显 效		好 转		无 效		加 重	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
治疗组 (n=91)	31	34.07	5	5.49	23	25.27	28	30.77	4	4.40
对照组 (n=44)	1	2.27	0	0	3	6.28	31	70.45	9	20.46

表 4 治疗后呼吸系统感染频率的变化

	下 降		稳 定		上 升	
	n	%	n	%	n	%
治疗组 (n=91)	12	13.2	78	85.7	1	1.1
对照组 (n=44)	0	0	41	93.2	3	6.8

2.2 胸部 X 线检查

有关治疗后 X 线胸片改变情况详见表 5。通过治疗组与对照组胸片治疗前后的对比分析,发现治疗组有 1 例 (1.1%) 明显好转, 4

2.1 症状和体征

由表 2 可以看出,经过 6 个疗程的治疗,治疗组的部分病例气短、咳嗽和胸痛症状有所减轻,好转、临控及显效病例明显高于对照组,而对照组的无效和加重病例明显高于治疗组 (表 3),另外发现治疗组患感冒的次数较治疗前减少,与对照组比较有明显差别 (表 4)。治疗前后的肺部体征则无明显变化,两组无显著差别。

例 (4.4%) 好转。83 例 (91.2%) 无变化,有 3 例进展,无 1 例明显进展。而对照组有明显进展 2 例 (4.6%),进展 7 例 (15.9%),无变化 35 例 (79.5%),无 1 例好转和明显好转。通过治疗前后两组 X 线改变的对照分析,发现好转及明显好转例数,治疗组绝对高于对照组 (5:0),有十分显著的差异,而明显进展及进展的例数正好相反,对照组明显高于治疗组 (11:3),两相比较有明显的差异。

表 5

治疗后胸片的疗效分析

组 别	无 变 化		明 显 好 转		好 转		进 展		明 显 进 展	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
治疗组 (n=91)	83	91.2	1	1.1	4	4.4	3	3.3	0	0
对照组 (n=44)	35	79.5	0	0	0	0	7	15.9	2	4.6

2.3 肺通气功能测定

表6以FVC和FEV₁两项指标的实测值/预计值的百分比进行比较。若两项指标中有一项超过治疗前10%为增加,低于治疗前10%

为下降,不超过±10%者则为稳定(无变化)。结果表明治疗组较之对照组,治疗后FVC增加例数,有明显差异($P<0.01$)。

表6 治疗后两组肺通气功能改变

测定项目	治疗组 (n=91)						对照组 (n=44)					
	增 加		稳 定		降 低		增 加		稳 定		降 低	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FVC (实/预%)	11	12.09*	72	79.12	8	8.79	3	6.82	36	81.82	5	11.36
FEV ₁ (实/预%)	14	15.38	65	71.43	12	13.19	5	11.36	28	63.64	11	25.00

* $P<0.01$

表7为治疗组和对照组FVC和FEV₁实测均值治疗前后的自身比较。结果发现无论是

治疗组还是对照组,治疗前后自身比较,均无显著差异,与临床症状的改善也不相一致。

表7 治疗前后通气功能值的比较 ($\bar{X}\pm SD$)

测定项目	治疗组 (n=91)		对照组 (n=44)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VC (L)	2.45±0.65 (0.74~3.78)	2.48±0.67 (0.58~3.91)	2.71±0.63 (1.27~3.84)	2.68±0.61 (1.02~3.96)
FEV ₁ (L)	1.74±0.47 (0.68~3.27)	1.95±0.51 (0.20~2.80)	1.87±0.53 (0.38~3.12)	1.83±0.52 (0.32~3.40)

2.4 生化指标改变

表8 生化指标的变化

组 别	CP (U/ml)		IgG (IU/mL)		SOD (μ g/L)	
	疗 前	疗 后	疗 前	疗 后	疗 前	疗 后
治疗组 (n=91)	11.3±4.3 (4.1~23.4)	20.9±9.0* (3.2~47.0)	256.69±136.39 (90.4~826.3)	164.05±45.67* (73.1~325.0)	294.76±158.61 (80.0~999.9)	179.43±92.78* (72.0~440.0)
对照组 (n=44)	11.7±4.4 (5.6~22.5)	22.5±11.3* (3.2~68.7)	204.74±74.53 (83.0~380.2)	157.06±55.75* (52.4~278.0)	274.45±134.24 (80.0~682.4)	189.01±99.02* (85.7~468.6)

* $P<0.01$

由表8可见治疗组与对照组的血清铜蓝蛋白(CP)值,治疗后均较治疗前升高,差异有显著性。而血清免疫球蛋白G(IgG)及超氧化物歧化酶(SOD)含量则疗后均较疗前降低,差异有显著性。但上述三项指标在治疗组与对照组之间,治疗前后均无差异。

3 讨论

尘肺是我国最常见和最严重的职业病,对生产和工人健康的危害和影响很大。30多年来

通过药物筛选、动物实验和临床观察,发现了多种抑制尘肺纤维化的有效药物,其中包括柠檬酸铝和磷酸羟基喹啉。

动物实验证明柠檬酸铝对实验性矽肺具有明显的预防及治疗作用,尤其对早期矽肺的疗效更显著。柠檬酸铝的主要作用机制为铝可紧密复盖于石英尘粒表面,减弱其毒性,保护巨噬细胞,从而减弱石英的致纤维化作用。以每次肌注铝的剂量为10mg,临床观察1~3年

不等,发现患者自觉症状有不同程度的改善,X线胸片处于稳定状态。磷酸羟基喹啉(抗矽1号)同样对实验性矽肺具有预防和治疗效果,可抑制肺纤维化的发生和发展。该药的疗效机制主要是抑制胶原蛋白的合成,并对肺巨噬细胞也有保护作用。临床观察显示每日口服剂量为0.25g,每周服药2次,服药6个月为一个疗程,经2个疗程后X线胸片无变化者达78.82%。

在上述两药既往临床应用的经验基础上,我们把上述两药联合加以应用,通过严格的挑选病例和快慢分型,科学地区分治疗组和对照组,通过了长达2年多,6个疗程的临床及X线的严密动态对比观察,证明柠檬酸铝和羟基磷酸喹啉联合应用,确实具有一定的临床疗效,具体表现为治疗组中有1例X线明显好转,4例好转(共5.5%)。另外大部分病例(91%)X线病变稳定,共有3例(3.3%)X线上病变有所进展;而对照组X线无明显好转或好转病例,却有9例(20.5%)明显进展或进展,两者对比差异是明显的。在自觉症状方面,大多数治疗组的病例在两年多的治疗观察过程中变化不大,但也有少数病例有所好转,甚或达到临床控制,特别有一些病例的感冒发病次数减少,症状减轻,这与对照组比较,显然具有差别,说明治疗组患者的抵抗力有所增强。在通气功能测定方面尽管治疗前后比较无显著差异,但发现治疗组疗后的用力肺活量(FVC)的增加例数与对照组比较有明显差异($P<0.01$)。在生化指标的改变方面则由于存在一些干扰因素(如测试仪器、试剂、操作规范等)的影响,因而未能得出满意的结论。

在两药联合应用的毒副作用方面,经6个疗程的观察,我们未发现因使用药物引起的血、尿常规及肝肾功能异常而被迫停药者,仅新安江发现1例在治疗后期出现窦性心动过缓(52次/分),但不影响继续用药观察。另外

有部分病例长期肌注柠檬酸铝,臀部注射部位肌肉发硬,出现硬块,有疼痛感,但通过局部热敷以及采用深部肌注及两侧交替注射的方法有所改善,因而除个别病例难以接受终止治疗外,其余病例仍可继续进行治疗观察。在本组观察过程中丢失的病例,主要是由于并发其他严重疾病(癌瘤、胸膜炎、活动结核、心脏疾患)。

4 小结

采用柠檬酸铝和羟基磷酸喹啉联合治疗91例尘肺病人(对照44例),通过长达2年多的6个疗程对比观察,证明治疗组的症状改善优于对照组,特别表现为感冒发病次数减少,症状减轻,5例(5.5%)胸部X线明显好转或好转,而对照组无明显好转或好转病例,另外进展及明显进展的例数,对照组也明显高于治疗组,差异有显著性($P<0.01$)。在通气功能方面,治疗组疗后FVC增加的例数也明显多于对照组。在治疗期间未发现明显的毒副作用,说明柠檬酸铝(20mgAl,每周一次)和羟基喹啉0.5g/周长期联合治疗是安全有效的。

5 参考文献

- 1 “八·五”攻关《矽肺治疗研究》课题协作组,“八·五”攻关课题《矽肺治疗研究》检测方法手册,北京,1992;5.
- 2 刘世杰,等.柠檬酸铝对实验性矽肺的疗效研究.煤工尘肺防治,1980;4:45
- 3 印木泉,等.磷酸羟基喹啉对实验性矽肺的疗效.第二军医大学学报,1980;2:1
- 4 丁茂柏.矽肺治疗研究进展.中国工业医学杂志1990;3(4):42

(本课题主要参加人员:北京医科大学及第三医院刘世杰、史志澄、秦孝发、尹宏;华西医科大学公共卫生学院王治明、王绵珍、徐庆基、张建新、柯佛心、杨建华;大同矿务局职业病防治所李仰卿、李文富、林艺芬、徐妹敏、李媛、王希云;电力部新安江疗养院程月清、沈礼华、金培华、余利平;铁二局职业病防治院杨德秀、曹善芬、曾晓燕、杨明谦;攀钢劳动卫生研究所李光天、刘雪峰、刘素华、黎云林、高殿莲。)

(收稿:1995—12—10)

Abstracts of Original Articles

Clinical Observations on Combined Treatment with Aluminum Citrate and Hydroxypiper-aquine Phosphate in Pneumoconiosis

Third hospital B. M. U. et al

91 pneumoconiosis cases were treated with Aluminum Citrate and Hydroxypiper-aquine Phosphate for two and half years. After 6 courses the improvement of clinical symptoms in the treated group was greater than that in the control group (44 pneumocomiosis patients). The radiological improvement was shown in the chest X-ray films of 5 cases (5.5%), but was not found in the controls. Furthermore, the progresive cases in controls were much more than those in the treated group ($P < 0.01$). There was no significant side effect during treatment. The results indicate that the combined treatment with Aluminum Citrate (20mg Al/week) and Hydroxypiperaquine Phosphate (0.5g/week) was effective and safe.

Key words: pneumoconiosis, Aluminum Citrate, Hydroxypiperaquine Phosphate

A Match Study on Lung Functions in Male Talc Workers

Liu Yang, et al

Match analysis was used to study the lung functions in male talc workers and the controls in order to exclude the physiological effects of age, height and weight and the effect of smoking. The results show that the exposed group (male talc workers) had a lowering of lung functions (FVC, FEV₁, MMF, PEF, V₅₀, V₂₅), a decrease in the proportion of measured values with predicated lung functions (%) and higher prevalances of lung function abnormalities than those of the control group

($P < 0.05$ or 0.01). It can be concluded that the exposure to talc dusts could give rise to the injury of lung functions in exposed workers.

Key words: talc dust, lung function, match study

Analysis on Individual Difference in X-ray Chest Film Diagnosis of Pneumoconiosis

He Xiaoping, et al

The diagnostic results for pneumoconiosis made by 75 professionals in Zhejiang Province and the Provincial Diagnosis Group respectively was compared in the paper. The results showed that the average coincidence rate between them was 71.3%, the highest among these coincidence rates was that of category II⁻, reached 100%, the lowest was that of category II⁺, only 55.56%. In the judge of shadow density, the coincidence rate for grade 1, 2 and 3 was 68.27%, 56.03% and 43.90% respectively and the coincidence rate for the judge of round shadows was 75.9%, much higher than that of the irregular shadows, 31.58%.

Key words: pneumoconiosis, X-ray diagnosis, individual difference

Epidemiological Survey on Malignant Tumors in Workers of Factories Synthesizing Oil from Coal

Wang Jinghe, et al

The incidence of malignant tumors in the workers of factories synthesizing oil from coal was investigated by retrospective cohort study in the paper. The results showed that the SMR of lung cancer in these workers was obviously increased, the mortality of lung cancer was highly correlated with the degree of occu-