

调枢化痰方干预血瘀体质肺结节的临床研究

周钰浩¹, 张鑫², 刘文华¹, 李巧², 万佳颖³, 谢才德⁴, 万鹏²
(广州中医药大学, 1. 研究生院, 广东 广州 510000; 2. 第一附属医院重庆医院, 重庆 400700; 3. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610000; 4. 重庆市第九人民医院呼吸内科, 重庆 400700)

【摘要】目的: 探讨调枢化痰方对血瘀体质肺结节的临床疗效及安全性。**方法:** 纳入 60 例血瘀体质肺结节患者为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为治疗组与对照组, 每组各 30 例。治疗组采用调枢化痰方治疗, 治疗周期为 3 个月; 对照组不予干预。**结果:** 治疗组肺结节治疗总有效率为 33.33%, 中医证候疗效愈显率为 66.67%, 均优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组肺结节直径、横截面积缩小, 血瘀体质症候积分降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。多元有序 Logistic 回归分析显示, 病程、性别、肺结节性质对疗效有显著影响 ($P < 0.05$)。药物安全性评价表明, 调枢化痰方安全性较好。**结论:** 调枢化痰方能改善血瘀体质肺结节患者的血瘀体质相关症状, 缩小部分肺结节的面积, 且安全性良好。

【关键词】 肺结节; 调枢化痰方; 临床研究; 血瘀体质
【中图分类号】 R259 **【文献标志码】** A

Clinical study on the intervention of blood stasis constitution pulmonary nodules with Tiao Shu Hua Yu Formula

ZHOU Yu-hao¹, ZHANG Xin², LIU Wen-hua¹, LI Qiao², WAN Jia-ying³, XIE Cai-de⁴, WAN Peng²
(1. Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong; 2. Chongqing Hospital, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400700; 3. School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong; 4. Department of Respiratory Medicine, the Ninth People's Hospital of Chongqing Municipality, Chongqing 400700, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy and drug safety of the Tiaoshu Huayu Formula in the treatment of pulmonary nodules in patients with blood stasis constitution. **Methods:** 60 patients with pulmonary nodules and blood stasis constitution were selected and divided into the treatment group and the control group according to different treatment methods, with 30 cases in each group. The treatment group was treated with the Tiaoshu Huayu Formula for a treatment period of 3 months, while the control group received no intervention. **Results:** Between-group comparison showed that the total effective rate of pulmonary nodules in the treatment group was 33.33%, and the significant improvement rate of TCM syndrome was 66.67%, both of which were superior to those in the control group, with significant differences ($P < 0.01$). Within-group comparison showed that after treatment, the diameter and cross-sectional area of pulmonary nodules decreased, and the syndrome score of blood stasis constitution reduced, with significant differences ($P < 0.01$). Multivariate ordinal Logistic regression analysis indicated that disease duration, gender, and the nature of pulmonary nodules had significant effects on the therapeutic effect ($P < 0.05$). Drug safety evaluation demonstrated that the Tiaoshu Huayu Formula had good safety. **Conclusion:** The Tiaoshu Huayu Formula can improve the symptoms related to blood stasis constitution in patients with pulmonary nodules, reduce the area of some pulmonary nodules, and has good safety.

【Key words】 Pulmonary nodules; Tiao Shu Hua Yu Formula; Clinical research; Blood stasis constitution

肺结节指肺部内孤立或多发的、直径不超过 3 cm 的不规则形或类圆形的肺部阴影^[1], 临床上大多数肺结节患者并无明显症状。现代医学多以随访观察为主, 存在治疗空窗期, 而中医因其整体审查、辨证方法多样, 在早期干预肺结节并预防其恶性进展方面具有独特优势。通过中医体质辨证, 可对其

进行明确分型。研究^[2]表明, 体内瘀血成分越多, 肺结节恶变概率越高, 故血瘀体质肺结节患者属于肺结节高危人群, 具有干预必要性。故本研究结合体病相关及六经伏邪理论, 运用调枢化痰方干预血瘀体质肺结节, 观察其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 样本量估算 根据前期研究基础及相关文献研究结果^[3],选择肺结节大小为结局指标,既往研究发现治疗组总有效率为 35%~47%,故选 40%为治疗组目标受益值;空白对照组的缓解率为 6%~12%,故选 7%为对照组自发缓解率的估计值;根据两组平行对照设计采用双侧差异性检验,设定校检水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $Power(1-\beta)=0.9$, $N1=N2$,使用 PASS21 软件进行计算。预计脱落率为 20%,故本研究所需样本量为 72 例。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s,M(IQR),n(\%)]$

组别	性别		吸烟		年龄(岁)	病程(年)	梅奥概率(%)
	男	女	是	否			
治疗组($n=30$)	15(50.00)	15(50.00)	8(26.67)	22(73.33)	53.80 $\pm$ 10.80	3.00(4.00)	4.06(2.03)
对照组($n=30$)	15(50.00)	15(50.00)	7(23.33)	23(76.67)	56.57 $\pm$ 10.31	3.00(4.00)	4.22(4.93)
$\chi^2/Z/t$ 值	0.000		-0.296		-1.015	-0.793	0.628
P 值	1.000		0.767		0.314	0.428	0.530

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 (1)西医诊断标准,肺结节的西医诊断主要参照其影像学表现,根据《中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 版)》^[1]中肺结节定义的相关描述。(2)中医诊断标准。①量表分析:采用北京中医药大学王琦教授研究团队制定的《中医体质分类与判定自测表》^[4]为标准,通过线上问卷及线下问卷的方式,对 18~80 岁的肺结节患者进行体质调查。在征得调查对象知情同意的前提下,选取血瘀体质分数最高的个体为研究对象。②四诊合参:结合专业医师望闻问切四诊,以符合中医血瘀体质诊断标准的患者为研究对象,具体参照中华中医药学会 2009 年发布的《中医体质分类与判定》^[5]标准,典型体征:以体型偏瘦为主要表现。临床表现:(1)核心临床表现:长期面色晦暗暗沉;皮肤色素沉着或易长斑;身体容易出现疼痛、瘀斑;唇色紫暗,舌质暗紫伴瘀点瘀斑,舌下络脉迂曲,脉象细涩或结代。(2)次要临床表现:长期眼眶周围色素沉着;鼻部肤色暗滞;容易脱发;肌肤干燥;女性经期异常,有痛经、闭经、经色紫黑或有血块、崩漏等情况;有出血倾向,如吐血等;心理特征:容易出现烦躁、健忘等情绪问题;疾病易感性:易患出血性疾病、癥瘕积聚、中风、胸痹等病;环境适应性:对风、寒邪气适应性差。满足核心临床表现症 ≥ 3 条,结合其他条件可判定为血瘀体质。

1.2.2 纳入标准 (1)影像学表现符合《中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 版)》中肺结节的

1.1.2 病例来源 选取 2024 年 1 月至 2024 年 9 月至广州中医药大学第一附属医院重庆医院、重庆市第九人民医院、成都中医药大学附属医院就诊且符合纳排标准的血瘀体质肺结节患者共 72 例为研究对象。按照治疗方式不同将患者分为治疗组或对照组,每组各 36 例,研究过程中治疗组脱落 6 例,对照组脱落 6 例,最终治疗组和对照组各 30 例。收集两组一般资料包括年龄、性别、发现肺结节时长、梅奥恶性概率($P>0.05$)。见表 1。本研究经广州中医药大学第一附属医院重庆医院医学伦理委员会审核批准(BBQZYEC-2023-0902),入组对象均已自愿签署知情同意书。

描述;(2)《中医体质分类与判定自测表》分类中属于血瘀质或四诊合参由专业人员判定后为血瘀质者;(3)年龄 18~80 岁,无严重基础疾病者;(4)知情同意,签署《肺结节患者入组知情同意书》,自愿参与调研,且依从性好。

1.2.3 排除标准 (1)凡不符合纳入标准的受试者;(2)纳入后但 Mayo 模型判定为高危者;在影像学上难以与肺结节表现区别者,如肺结核、肺结节病;(3)合并有心、肺、肝、肾等严重的基础性疾病或患有结核等传染病者;(4)过敏体质,对本研究药物过敏者;(5)其他原因无法配合者,如伴有躁狂症、精神分裂症等精神类疾病者;(6)计划未来 6 个月妊娠者或正处于妊娠期、哺乳期的女性;(7)存在临床未控制的活动性感染,如急性肺炎、肺结核等;(8)在过去 4 周内接受过任何肺结节相关西医治疗,如抗生素及激素,或正在参与其他临床试验者。

1.3 干预方法

治疗组予调枢化瘀方免煎颗粒治疗。1 剂/d,3 次/d,用 100 mL 100℃沸水兑化,于早、中、晚饭后 30 min 温服,疗程为 3 个月。对照组在不干预情况下,随访 3 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 中医血瘀质证候积分 参考杨培英^[4]对血瘀质干预研究相关量表,制作《血瘀体质干预效果评价指标量表》,研究人员分别于干预前和干预后对受试者进行体质评分及血瘀体质干预效果量化表评分,记录受试者经干预后主要临床表现及体征改

善情况。

1.4.2 直径变化 肺部CT报告中,最大横截面积上互相垂直的2条直径分别为A、B(mm),当仅报告1条直径时,则A=B。直径变化(ΔD ,mm)计算公式如下。 $\Delta D = A_{\text{治疗后}} - A_{\text{治疗前}}$,或 $\Delta D = B_{\text{治疗后}} - B_{\text{治疗前}}$ 。

1.4.3 横截面积变化 与直径变化比较,横截面积(S,mm^2)变化在描述结节大小变化上更加直观。横截面积变化(ΔS)计算公式如下。 $S = A \times B$, $\Delta S = S_{\text{治疗后}} - S_{\text{治疗前}}$ 。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 肺结节疗效判定标准 依据《肺结节中医药临床疗效评价体系探讨》^[6]制定:结合治疗前后肺结节横截面积变化率、直径变化及恶性征象变化情况,对中医药治疗单发肺结节的疗效进行分级判定。多发肺结节疗效评价以最大、最危险的结节为观察对象,具体评价方法同单发结节。(1)治愈:结节消失,横截面积减小100%。(2)显效:结节减小,横截面积减小50%~100%。(3)有效:结节减小,横截面积减小<50%,直径减小>1mm。(4)稳定:结节无明显变化,横截面积无变化,或直径增减 $\leq 1\text{mm}$ 。(5)进展:结节增大,横截面积增加,直径增加>1mm,或恶性征象增加。

1.5.2 中医体质疗效判定标准 血瘀体质干预效果评价表参照杨培英^[4]对血瘀质干预相关研究评价方法,以《中药新药临床研究指导原则》(2002年版-试行)的中药新药治疗血瘀证的临床研究指导原则,且由于体质于症候有不同程度的区别,症候的改善较为迅速,而体质的调理周期较长,故本研究将中医血瘀体质各临床表现积分减分率界值定义:即减分率 $\geq 30\%$ 为效果显著,减分率 $\geq 15\%$ 为有效,<15%为无效。

1.6 统计学分析

应用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)或 $[M(IQR)]$ 表示,服从正态分布组间比较采用独立样本 t 检验,不服从正态分布组间比较用 U 检验;组内比较,服从正态分布采用配对样本 t 检验,不服从正态分布采用 Z 检验,均基于正秩和;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

治疗组总有效率为33.33%,对照组趋于稳定。干预前两组之间最大直径、横截面积无统计学差异($P > 0.05$)。干预后,治疗组肺结节最大直径、横截

面积较前缩小($P < 0.01$);对照组肺结节最大直径、横截面积较治疗前无统计学差异($P > 0.05$)。见表2及表3。

在血瘀体质改善方面,治疗组总有效率为66.67%,对照组为6.67%。在症状积分总分变化方面,组间比较,干预前两组症状积分总分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,治疗组血瘀质症状积分总分低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组低于对照组($P < 0.05$),对照组治疗前后无统计学差异($P > 0.05$)。见表4及表5。

表2 肺结节影像学变化疗效评价表 $[n(\%)]$

组别	治愈	显效	有效	稳定	进展	总有效
治疗组($n=30$)	3(10.00)	4(13.33)	3(10.00)	20(66.67)	0(0.00)	10(33.33)
对照组($n=30$)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	30(100.00)	0(0.00)	0(0.00)

表3 干预前后直径及横截面积变化 $[\bar{x} \pm s, M(IQR)]$

组别	直径(mm)		面积(mm^2)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
治疗组($n=30$)	7.00(2.00)	5.50(3.00) ^①	35.50(25.00)	25.33 $\pm$ 16.31 ^①
对照组($n=30$)	7.00(3.00)	7.00(2.00)	40.00(40.50)	40.00(40.50)
t/Z 值	-0.744	-3.504	-0.830	-3.382
P 值	0.457	0.002	0.406	0.001

① $P < 0.05$,与同组干预前比较。

表4 血瘀质改善情况疗效评价表 $[n(\%)]$

组别	无效	有效	显著有效	总有效
治疗组	10(33.33)	10(33.33)	10(33.33)	20(66.67)
对照组	28(93.33)	2(6.67)	0(0.00)	2(6.67)

表5 干预前后血瘀质症候评分变化比较 $[\bar{x} \pm s, M(IQR)]$

组别	干预前	干预后
治疗组	15.77 $\pm$ 1.85	12.43 $\pm$ 2.03 ^①
对照组	15.00 $\pm$ 2.00	14.90 $\pm$ 1.45
Z/t 值	-1.374	-4.469
P 值	0.170	<0.001

① $P < 0.05$,与同组干预前比较。

2.2 调枢化痰方对血瘀体质的疗效相关性分析

年龄、最大直径、梅奥概率对疗效的影响无统计学意义($P > 0.05$)。病程、性别、性质对疗效的影响具有统计学差异,且三者均与疗效呈负相关关系($P < 0.05$)。见表6及表7。

表6 因变量赋值

因变量	赋值		
年龄	按照实际分析		
病程	按照实际分析		
直径	按照实际分析		
梅奥概率	按照实际分析		
性别	1=男	2=女	
性质	1=磨玻璃	2=实性	
疗效	1=无效	2=有效	3=显著有效

2.3 用药安全性

治疗组患者治疗期间有 1 名患者者 ALT 降低, 低于正常值下限, 但结果无临床意义, 余受试者肝肾功、血常规未见明显异常, 治疗过程中均未见不良反应发生。

表 7 疗效相关影响因素多元 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	P 值	Wald 值	OR 值	95% CI
年龄	0.069	0.0517	0.181	1.792	1.072	0.968 ~ 1.186
病程	-0.426	0.1859	0.022	5.264	0.653	0.454 ~ 0.940
最大直径	0.315	0.2223	0.156	2.013	1.371	0.887 ~ 2.119
性别	-2.529	0.9747	0.009	6.731	0.080	0.012 ~ 0.539
性质	-2.899	1.0181	0.004	8.110	0.055	0.007 ~ 0.405
梅奥	2.668	20.4062	0.896	0.017	14.412	(6.151E - 17, 3.37E + 18)

3 讨论

肺结节的临床表现不显著, 传统的辨证方法具有局限性。然而体质作为人体的一种固有状态, 其稳定性较高, 不易受外界因素影响^[7]。基于体质辨证的方法, 为肺结节的辨证分型提供了一种简便且有效的途径^[8-11]。

少阳枢机不利和太阴肺脾不足是肺结节形成的关键因素。少阳三焦的水液代谢不利和少阳肝胆的气机泄失是导致痰湿在体内停聚形成伏邪的前提条件, 太阴肺脾之气弱难以鼓邪外出是痰湿等伏邪伏于肺进而形成结节并缓慢增长的重要原因。而痰、湿等在体内长久停滞便会成瘀^[12], 瘀邪蓄积体内日久, 则可能会给肿瘤的生长埋下祸根^[13]。基于此, 课题组提出了调枢化瘀方, 旨在调理体质和六经, 纠正体质状态, 治疗血瘀质肺结节。该方由柴胡桂枝干姜汤和血府逐瘀汤加減而成的复方, 血府逐瘀汤出自清代王清任的《医林改错》^[14], 作为血瘀体质调节的主要方剂, 能够预防和治疗多种与血瘀体质相关的疾病^[15-16]。柴胡桂枝干姜汤则出自《伤寒论》^[17]第 147 条, 具有和解少阳、调理太阴的功效, 临床中运用于“太阴少阳合病”的疾病取得了良好的疗效^[18]。方中柴疏利少阳枢机, 既可以减少局部痰、湿等病理产物堆积, 减轻肺结节周围的炎症反应, 又可疏通人体气机, 使在内之邪外透而解, 促进结节消散^[19]; 桂枝、干姜温补脾阳以制脾虚生湿, 契合肺结节形成和发展病机; 现代研究^[20]表明活血化瘀药可调节细胞因子水平, 抑制肿瘤细胞生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 故加入桃仁、红花等既改善体质之瘀, 又限制肺结节的进一步发展, 实现“体病同治”。本方将六经辨证与体质调理相结合, 既针对血瘀体质进行活血化瘀, 预防体质和病证中的瘀血, 又针对

肺结节, 通过温太阴以振奋阳气, 并枢转少阳通路, 使邪气外透, 防止病情恶化。

综上, 调枢化瘀方在缩小肺结节面积、改善血瘀质证候方面具有显著疗效, 且安全性良好。

参考文献

[1] 周清华, 范亚光, 王颖, 等. 中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(12): 793 - 798.

[2] 胡家蕊, 张晓梅, 李梦乾, 等. 肺结节 340 例患者中医体质状态临床调查分析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4996 - 4999.

[3] 车丽坤. 从状态论治中危纯磨玻璃肺结节的随机对照临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.

[4] 杨培英. “王琦血瘀调体方”干预血瘀体质效果评价研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[5] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009)[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303 - 304.

[6] 李梦乾, 姜良铎, 张晓梅, 等. 肺结节中医药临床疗效评价体系探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1333 - 1337.

[7] 李双蓉. 肺结节患者中医体质类型分布的研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.

[8] 张齐敏. 肺结节中医体质调查及临床用药规律研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.

[9] 邓小静. 肺结节中医体质类型和证素的分布规律及相关性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.

[10] 易玲, 潘博, 唐蔚, 等. 国医大师潘敏求治疗肺结节经验[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(9): 45 - 48.

[11] 常嘉昱, 何霞, 钟思凡, 等. 国医大师熊继柏从“汁沫与血相抟”论治肺结节经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(4): 175 - 178.

[12] 史永兴, 邢炎洁, 左万里, 等. 唐兴荣从有证求之、无证求之论治肺结节经验[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2022, 46(1): 55 - 58.

[13] 於丙寅, 李文婷, 吴勉华. 基于癌毒理论探讨胃癌前病变的辨治思路[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1109 - 1113.

[14] 张天德, 张学文. 《医林改错》[M]. 北京: 人民出版社, 2005.

[15] 史哲宇, 黄慧丽, 朱少炳, 等. 近 5 年血府逐瘀汤在神经系统疾病中的应用及作用机制研究进展[J]. 中医医学报, 2024, 52(11): 109 - 114.

[16] 姚琳, 龚瑞莹, 吴吴芳, 等. 血府逐瘀汤合真武汤与单纯西药治疗慢性心力衰竭疗效比较的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(10): 108 - 114.

[17] 张仲景. 伤寒杂病论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1989.

[18] 张保伟. 刘渡舟教授论柴胡桂枝干姜汤的内涵与应用[J]. 中医医学报, 2002, 20(1): 9 - 12.

[19] 王嘉昀, 高祖, 高琳, 等. 经方柴胡加龙骨牡蛎汤的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 29 - 36.

[20] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6608 - 6611.

(收稿日期: 2025 - 01 - 03 修回日期: 2025 - 03 - 01)