

清肺解毒汤治疗呼吸机相关性肺炎的疗效观察

韩娟, 周大勇, 武慧

(安徽中医药大学第一附属医院综合 ICU, 安徽 合肥 230031)

【摘要】 目的 观察清肺解毒汤治疗呼吸机相关性肺炎(VAP)的临床疗效及对血清降钙素原(PCT)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及白细胞计数(WBC)的影响。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,将安徽中医药大学第一附属医院综合重症监护病房(ICU)收治的 60 例 VAP(痰热郁肺证)患者按 CASIO fx-360P 函数计算器产生随机数进行简单随机化分组,分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组给予机械通气、抗感染、预防应激性溃疡、早期胃肠道营养、尽早脱机等西医常规治疗;治疗组在对照组治疗基础上加用清肺解毒汤(组成:生黄芪 20 g,黄芩 15 g,黄连 10 g,川贝母 8 g,制半夏 10 g,白芥子 10 g,鱼腥草 15 g,金银花 15 g,连翘 15 g,板蓝根 15 g,大黄 10 g,丹参 30 g)每次 100 mL 鼻饲,每日 2 次。两组疗程均为 7 d,比较两组用药前后中医证候积分、WBC、血清 PCT、hs-CRP 及临床疗效的变化。结果 两组治疗后中医证候积分、WBC、PCT、hs-CRP 均较治疗前明显降低,且以治疗组降低更显著[中医证候积分(分): 4.73 ± 1.10 比 10.33 ± 1.46 , WBC ($\times 10^9/L$): 8.71 ± 0.55 比 10.77 ± 0.65 , PCT ($\mu g/L$): 1.64 ± 0.40 比 5.71 ± 1.25 , hs-CRP (mg/L): 4.96 ± 1.06 比 8.85 ± 1.53 , 均 $P < 0.05$]。治疗组总有效率明显高于对照组[93.33% (28/30) 比 73.33% (22/30), $P < 0.05$]。结论 清肺解毒汤能显著改善 VAP(痰热郁肺证)患者的临床症状,降低 WBC、血清 PCT、hs-CRP 水平,对 VAP 有良好的辅助治疗作用。

【关键词】 清肺解毒汤; 呼吸机相关性肺炎; 降钙素原; 超敏 C-反应蛋白; 中西医结合疗法

An observation on efficacy of lung detoxification soup for treatment of patients with ventilator associated pneumonia Han Juan, Zhou Dayong, Wu Hui. Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China
Corresponding author: Han Juan, Email: 361926999@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of lung detoxification soup for treatment of patients with ventilator associated pneumonia (VAP) and its effects on serum procalcitonin (PCT), high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and white blood cell count (WBC). Methods A prospective randomized controlled trial was conducted, sixty cases of VAP with traditional Chinese medicine (TCM) syndrome of accumulation of phlegm and heat in lung from Department of Intensive Care Unit (ICU) in the First Affiliated Hospital of Anhui TCM University were enrolled, and the CASIO fx-360P function calculator was applied to generate random numbers to proceed to simple randomized dividing into two groups (each, 30 cases). In the control group, mechanical ventilation, anti-infection, prevention of stress ulcer, early enteral nutrition, early weaning of ventilator and conventional western medicine treatment were given to the patients, while in the treatment group, based on the above conventional treatments in the control group, additionally the lung detoxification soup was given (soup composition: radix astragali 20 g, baical skullcap root 15 g, coptis 10 g, shellfish 8 g, pinelliae tuber 10 g, white mustard seed 10 g, heartleaf houttuynia herb 15 g, honeysuckle flower 15 g, forsythia 15 g, banlangen 15 g, rhubarb 10 g, salvia miltiorrhiza 30 g) by nasal feeding, once 100 mL, twice a day. The therapeutic course was 7 days in both groups. The changes of TCM syndrome integral, levels of serum PCT, hs-CRP and WBC before and after treatment and the clinical efficacy were compared between the two groups. Results After treatment, the TCM syndrome integral, the levels of WBC, serum PCT, hs-CRP were significantly lower than those before treatment in both groups, and the decrease in treatment group being more marked [TCM syndrome integral: 4.73 ± 1.10 vs. 10.33 ± 1.46 , WBC ($\times 10^9/L$): 8.71 ± 0.55 vs. 10.77 ± 0.65 , PCT ($\mu g/L$): 1.64 ± 0.40 vs. 5.71 ± 1.25 , hs-CRP (mg/L): 4.96 ± 1.06 vs. 8.85 ± 1.53 , all $P < 0.05$]. The total effective rate of treatment group was significantly higher than that in the control group [93.33% (28/30) vs. 73.33% (22/30), $P < 0.05$]. Conclusion The lung detoxification soup can significantly improve the clinical symptoms, reduce the levels of WBC, serum PCT and hs-CRP in patients of VAP with TCM syndrome of accumulation of phlegm and heat in lung, therefore the soup may play a beneficial role as an adjuvant therapy for such patients.

【Key words】 Lung detoxification soup; Ventilator associated pneumonia; Procalcitonin; High sensitivity C reactive protein; Combined treatment of traditional Chinese and western medicine

呼吸机相关性肺炎(VAP)是机械通气过程中最常见且比较严重的并发症之一,以其高发病率、高

病死率、高医疗费用为特征。VAP 的发生与侵入性操作及患者抵抗力下降等诸多因素有关,接受机械通气的患者一旦发生肺炎,病死率达 24%~50%^[1],多重耐药菌是 VAP 的主要致病菌,其能引起患者多器官功能衰竭,甚至有的患者因此而死亡^[2],是影响

预后的重要因素^[3]。临床上在救治重症患者时,积极预防和治疗 VAP 能缩短患者的住院时间、减少住院费用,并对降低患者病死率有非常重要的作用。我们在临床工作发现,中药清肺解毒汤有清热化痰、抗细菌和抗病毒等作用,但对 VAP 是否可以起到治疗作用有待观察。本研究采用中西医结合方法治疗 VAP 疗效良好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究方法与病例选择:采用前瞻性随机对照研究方法。选择 2010 年 12 月至 2013 年 10 月在本院综合重症监护病房 (ICU) 住院的 60 例 VAP 患者。

1.1.1 诊断标准:西医诊断根据《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》^[4]的 VAP 标准。

1.1.2 中医证候积分标准:VAP 中医辨证属痰热郁肺证,证见咳喘气促,或喉中有痰声,痰多质黏厚或稠黄,咯吐不爽,或有热腥味,或吐血痰,胸胁胀满,咳时引痛,面赤,多有身热,舌质红,苔黄腻,脉滑数。按表 1 的主证进行评分,满分 30 分。

表 1 VAP (痰热郁肺证) 的中医证候积分方法

主证指标	评分方法			
	0 分	2 分	4 分	6 分
痰量	无	少	多	极多
痰液性质	无	较稠微黄	稠黄	稠黄带血
发热 (°C)	正常	37.3 ~ 38.0	38.1 ~ 39.0	> 39.0
呼吸频率 (次/min)	正常	25 ~ 34	35 ~ 40	> 40
意识	清醒	嗜睡或昏迷	浅昏迷	深昏迷

1.1.3 纳入标准:①气管插管或气管切开下呼吸机辅助通气超过 48 h 或成功脱机 < 48 h, 胸片出现新的炎症病灶或肺内浸润性阴影; ②肺部可闻及湿啰音或出现实变体征, 并具备以下一项条件: 呼吸道有脓痰; 发热 (> 37.5 °C); 白细胞计数 (WBC) > 10.0 × 10⁹/L; 痰培养查出致病菌; 在机械通气期间出现动脉血氧分压 (PaO₂) 下降, 氧合指数下降 > 0.30; ③年龄 ≥ 18 岁, 男女均可; ④符合中医证候标准, 辨证属痰热郁肺证。

1.1.4 排除标准:①机械通气前或 48 h 内已发生肺部感染者; ②机械通气少于 48 h 者; ③对本研究药物过敏者; ④放弃治疗出院者。

1.2 病例分组及一般资料比较:采用 CASIO fx-360P 函数计算器产生随机数进行简单随机化分组, 分为治疗组和对照组, 每组 30 例。治疗组中男性 21 例, 女性 9 例; 年龄 45 ~ 93 岁; 急性生理学

(16.45 ± 5.18) 分。对照组中男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 18 ~ 86 岁; APACHE II 评分 (17.89 ± 4.92) 分。两组性别、年龄、APACHE II 评分比较差异均无统计学意义 (均 P > 0.05), 有可比性。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗取得患者或家属的知情同意。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:采用基础治疗加早期、广谱、足量的抗菌药物控制感染, 包括严格消毒, 口腔护理, 半卧位, 预防应激性溃疡, 早期胃肠道营养, 定期清洁呼吸机, 避免过度镇静, 每日唤醒, 尽量减少机械通气时间, 尽早脱机, 控制血糖等。初始采用广谱抗菌药物, 以覆盖革兰阳性 (G⁺) 菌和阴性 (G⁻) 菌等所有可能引起感染的病原菌, 迅速控制感染, 待细菌培养及药敏结果回报后根据具体情况选用相对窄谱的敏感抗菌药物。7 d 为 1 个疗程。

1.3.2 中药治疗组:在对照组基础上加用清肺解毒汤。方药组成: 生黄芪 20 g, 黄芩 15 g, 黄连 10 g, 川贝母 8 g, 制半夏 10 g, 白芥子 10 g, 鱼腥草 15 g, 金银花 15 g, 连翘 15 g, 板蓝根 15 g, 大黄 10 g, 丹参 30 g。由本院煎药室水煎成 100 mL 包装的煎剂, 每日 2 次, 每次鼻饲 100 mL。7 d 为 1 个疗程。

1.4 观察指标:观察患者治疗前后的中医证候积分、临床疗效、WBC、血清降钙素原 (PCT)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 的变化。

1.5 疗效判定标准:根据国家药品监督管理局 2002 年试行《中药新药临床研究指导原则》^[5], 将本研究临床疗效分为临床控制、显效、有效、无效 4 个等级。总有效 = 临床控制 + 显效 + 有效。

1.6 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候积分、WBC、PCT、hs-CRP 水平比较 (表 2):两组治疗后中医证候积分、WBC、PCT、hs-CRP 水平均较治疗前明显降低, 且以治疗组降低更显著 (均 P < 0.05)。

2.2 两组临床疗效比较 (表 3):治疗组临床控制、总有效率均明显高于对照组 (均 P < 0.05)。

3 讨论

ICU 内的重症患者基本生命体征极不稳定, 如果发生 VAP, 体内释放出的大量细胞因子及炎症介质会导致机体出现全身炎症反应综合征 (SIRS), 危

表 2 两组治疗前后中医证候积分、WBC、PCT、hs-CRP 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	中医证候积分(分)		WBC ($\times 10^9/L$)		PCT ($\mu g/L$)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	22.33 ± 0.56	10.33 ± 1.46 ^a	13.24 ± 0.56	10.77 ± 0.65 ^a	8.41 ± 1.29	5.71 ± 1.25 ^a	15.43 ± 1.14	8.85 ± 1.53 ^a
治疗组	30	21.47 ± 0.64	4.73 ± 1.10 ^{ab}	15.85 ± 1.10	8.71 ± 0.55 ^{ab}	7.15 ± 1.21	1.64 ± 0.40 ^{ab}	16.28 ± 0.95	4.96 ± 1.06 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)				总有效率 [% (例)]
		临床控制	显效	有效	无效	
对照组	30	5	10	7	8	73.33 (22)
治疗组	30	10 ^a	12	6	2 ^a	93.33 (28) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

重患者甚至发展为多器官功能障碍综合征(MODS)或造成死亡。但由于多重耐药菌的出现,使ICU内VAP的抗菌药物治疗效果欠佳,病死率高,而某些特定致病菌如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌所致的VAP病死率更高,其中感染鲍曼不动杆菌病死率高达34.6%^[6]。面对这一严峻现状,中药可以发挥其优势,近年来并已在治疗VAP中显示出显著效果^[7]。

多数抗菌药物在杀灭病原菌的同时,对宿主细胞也有毒性作用,这使得很多化学合成抗菌药物因不良反应严重在临床使用上受到限制,如两性霉素、万古霉素等;而且近年来出现的天然耐药株也在不断增加。中草药成分复杂,作用机制广泛。现代药理学研究显示:中药具有抑菌、抗病毒、解热、调节免疫功能等作用^[8];其抑菌作用的主要机制为干扰细胞壁合成,损伤胞质膜,影响细胞蛋白和核酸合成,使遗传密码复制遭到干扰等^[9]。有研究报道,板蓝根、金银花、连翘、五倍子、白头翁、穿心莲、黄连等中草药对多种细菌和真菌有抑制作用,能抑制肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿色假单胞菌、乙型溶血性链球菌、白色念珠菌、新型隐球菌等^[10]。中药发挥抗菌作用的药物多为清热解毒类,如金银花发挥抗菌作用的成分为异绿原酸和绿原酸,这两种成分均具有较强的清热解毒、宣透郁热的功效^[11]。清热药如金银花和连翘两者相须为用,既有清热解毒的作用,又有芳香避秽的功效;金银花性甘、寒,具有疏散风热、清热解毒的作用;连翘性苦、微寒,具有清热解毒、消痈散结的功效,两者还能够抑制白细胞介素-6(IL-6)的生成并且对抗其作用^[12]。

中药大黄在抗感染中也发挥着巨大作用。肺与大肠相表里,大黄具有促进胃肠蠕动,抑制内毒素吸收和肠道细菌的繁殖,而大黄还能有效降低VAP的

发生,其机制是通过控制胃肠道细菌反流,从而避免进入呼吸道,可有效降低VAP的发生^[13]。刘景仑等^[14]研究证明,中药在辅助VAP综合治疗中发挥了良好的抑菌、化痰作用,能缩短患者使用呼吸机的时间,改善VAP的预后。本研究中清肺解毒汤能提高治疗VAP的有效率,降低患者的中医证候积分和血清PCT、hs-CRP及WBC水平,对VAP有良好的辅助治疗作用。

临床多采用WBC作为诊断感染类型的常规指标,但人体血液中WBC差异很大, $> 10.0 \times 10^9/L$ 才被认为是细菌感染。由于影响WBC升高的因素较多,例如生理性增高、急性中毒、严重的组织损伤以及急性失血、出血和溶血、白血病及某些肿瘤等都可引起WBC升高,因此,以WBC作为细菌感染的单一诊断有一定的局限性。本研究结果显示,两组疗后WBC有显著差异也证实了这一点。

血清PCT是重症感染极为特异的诊断指标,正常生理状态下,血清PCT的含量极低,仅为10~50 ng/L,不能被检测到;在严重细菌感染患者体内,血清PCT浓度明显升高,甚至达到正常水平的几百万倍。同时血清PCT的升高与病情轻重相关,与器官衰竭数目、APACHE II评分等呈正相关^[15],并随着病情变化而变化。因而血清PCT是可靠的炎症指标,其能诊断严重感染、判断疗效、评估预后,其动态变化可作为抗菌药物是否有效的辅助判断标准^[16]。有研究显示,血清PCT作为炎症指标,具有特异性和早期性的特点,与其他传统炎症指标比较,血清PCT能更准确地反映人体的炎症程度,所以选择血清PCT作为观察指标^[17]。有实验证实,中药制剂可有效降低危重新生儿血清PCT水平,缩短炎症持续时间^[18]。本研究结果表明,清肺解毒汤联合西药治疗VAP患者,可使血清PCT水平明显下降,疗效优于对照组。

hs-CRP是肝脏合成的正性急性时相蛋白,在患者感染早期2h左右即可升高,反映感染的变化情况要早于体温改变,在反映机体的炎症反应时具有高度的敏感性,其升高可考虑为细菌感染,且与感染程度呈正相关,而且病毒性感染无明显升高。作为

炎症标志物, hs-CRP 比 WBC、中性粒细胞比例、体温及氧合指数更能及时有效地指导临床判断 VAP 感染的变化^[19]。hs-CRP 是目前用于各种感染诊断的生物标志物,并能提高 PCT 对于脓毒症诊断的特异性^[20]。本研究结果表明,治疗组血清 hs-CRP 水平明显下降,其程度较对照组更显著。

综上所述,清肺解毒汤治疗 VAP 疗效显著,能改善患者的临床症状,减少中医证候积分,降低 WBC、PCT、hs-CRP 水平,抑制机体炎症反应,改善 VAP 患者的预后,为救治 VAP 提供了安全有效的新方剂,对救治 VAP 有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 廖雪莲,邓一芸,康焰. 降钙素原对呼吸机相关性肺炎诊断价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(8):910-915.
- [2] 张艳. ICU 呼吸机相关性肺炎病原菌及其耐药性分析[J]. 医学信息(下旬刊),2011,24(6):279.
- [3] 高岩,李宁,赵庆华,等. 重症监护室发生呼吸机相关性肺炎的因素与对策[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(10):1198-1200.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,1999,22(4):201.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:58.
- [6] 李佳,刘玲,杨毅. ICU 鲍氏不动杆菌肺炎的预后和危险因素分析[J]. 现代医学,2010,38(1):6-10.
- [7] 马绍磊,刘松桥,黄丽丽,等. 加强手卫生对呼吸机相关性肺炎发病率影响的荟萃分析[J]. 中华危重病急救医学,2014,26

(5):304-308.

- [8] 田佳,杨波. 痰热清联合抗生素治疗 ICU 内呼吸机相关性肺炎的疗效及预后观察[J]. 中国医药导报,2012,9(28):73-75.
- [9] 李建志,杨丽珍,刘文丽,等. 7 种中草药抗菌作用实验研究[J]. 黑龙江医药,2010,23(1):107-108.
- [10] 李建志,刘旭红,杨丽珍,等. 11 种中草药抗菌作用实验研究[J]. 中医药信息,2009,26(3):82-83.
- [11] 秦慧,岑志远. 热毒宁注射液辅助治疗急性有机磷农药中毒并发呼吸机相关肺炎的疗效观察[J]. 广西中医药大学学报,2012,15(3):4-7.
- [12] 段红妍,马成. 金银花与连翘配伍退热机制的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(11):1214-1216.
- [13] 许粉年,李书清,孙四美,等. 大黄预防呼吸机相关性肺炎的临床观察[J]. 河北中医,2009,31(10):1569-1570.
- [14] 刘景仑,周发春,刘琼,等. 痰热清治疗 ICU 内呼吸机相关性肺炎患者疗效观察[J]. 中国中医急症,2008,17(1):24-25.
- [15] 高艳霞,李莉,李毅,等. 降钙素原在急性胰腺炎病情判断中的意义[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):201-204.
- [16] 刘宝华,李海峰,雷宇,等. 动态监测降钙素原对 ICU 脓毒症患者抗菌药物使用的临床意义[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(11):690-693.
- [17] 杜斌,陈德昌,潘家琦,等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标[J]. 中国危重病急救医学,2002,14(8):474-477.
- [18] 肖本莲,雷小平. 痰热清注射液佐治危重新生儿伴全身炎症反应综合征疗效观察[J]. 中国中医急症,2010,19(1):27-28.
- [19] 王泽宇,吴允孚. C 反应蛋白检测在治疗呼吸机相关性肺炎中的作用[J]. 实用老年医学,2013,27(1):38-40.
- [20] 桂水清,冯永文,吴明,等. C-反应蛋白与降钙素原对重症监护病房老年患者感染的监测[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(4):244-245.

(收稿日期:2014-05-17)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对运用统计学方法的有关要求

- 1 统计学符号:按 GB 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
- 2 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施、受试对象的纳入和剔除标准等,并提供临床试验注册机构的名称和注册号。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡 4 个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
- 3 资料的表达与描述:用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数 (四分位数间距或四分位数) [$M(Q_R)$ 或 $M(Q_L, Q_U)$] 表达呈偏态分布的定量资料。用统计表示时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。
- 4 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
- 5 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异;应写明所用统计学方法的具体名称 (如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值 (如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 共 3 种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。