

◆古籍古方研究◆

银翘散加减联合常规疗法治疗老年重症肺炎机械通气患者临床研究

王飞, 叶肖琳, 马丹女, 陆军, 赵滋苗, 丁月平, 曾文清, 戴飞飞, 楼金杰

浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)重症医学科, 浙江 杭州 310005

[摘要] 目的: 观察银翘散加减联合常规疗法治疗痰热壅肺型老年重症肺炎机械通气患者的临床疗效。方法: 纳入82例痰热壅肺型重症肺炎患者, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组各41例。2组均予气管插管或气管切开以进行有创呼吸机机械通气, 采取西医常规干预措施, 治疗组联合银翘散加减进行治疗。2组均连续治疗2周。观察2组治疗前后的痰热壅肺证症状评分、T淋巴细胞亚群、血清降钙素原(PCT)和C-反应蛋白(CRP)水平的变化, 比较2组的临床疗效。结果: 总有效率治疗组97.56%, 对照组80.49%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组壮热、咳嗽、口渴、气促胸痛、腹胀评分均较治疗前减少($P < 0.01$); 治疗组5项症状评分均低于对照组($P < 0.01$)。2组CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前增加($P < 0.01$), CD8⁺水平均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗组CD3⁺、CD4⁺水平均高于对照组($P < 0.01$), CD8⁺水平低于对照组($P < 0.01$)。2组血清PCT和CRP水平均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗组血清PCT和CRP水平均低于对照组($P < 0.01$)。结论: 在常规疗法基础上联合银翘散加减治疗痰热壅肺型老年重症肺炎机械通气患者疗效确切, 可有效改善症状, 提高临床疗效, 调节T淋巴细胞亚群与血清PCT、CRP水平可能是其发挥疗效的途径之一。

[关键词] 重症肺炎; 机械通气; 痰热壅肺证; 中西医结合疗法; 银翘散; 免疫功能

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2019)02-0066-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.02.020

Clinical Study on Modified Yinqiao Powder Combined with Routine Therapy for Severe Pneumonia in Senile Patients Undergoing Mechanical Ventilation

WANG Fei, YE Xiaolin, MA Danyu, LU Jun, ZHAO Zimiao,
DING Yueping, ZENG Wenqing, DAI Feifei, LOU Jinjie

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Yinqiao powder combined with routine therapy for severe pneumonia of phlegm-heat obstructing lung type in senile patients undergoing mechanical ventilation. **Methods:** Enrolled 82 cases of senile patients with severe pneumonia of phlegm-heat obstructing lung type, and divided them into the treatment group and the control group randomly, 41 cases in each group. Both groups were given tracheal intubation or invasive mechanical ventilation via tracheotomy and received the routine western medicine intervention measures, while the treatment group additionally received modified Yinqiao powder. The treatment for both groups lasted for 2 weeks. Observed the changes of symptom scores of phlegm-heat obstructing lung syndrome and levels of T lymphocyte subsets, procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) in serum of both groups before and after treatment, and compared the clinical effect in both groups. **Results:** The total effective rate was 97.56% in the treatment group and 80.49% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). The scores of high fever, cough, thirsty, short breath, chest pain and abdominal distension in both groups were lower than those before treatment($P < 0.01$); each index above in the treatment group was lower than that in the control group($P < 0.01$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ in both groups were higher than those before treatment($P < 0.01$), and the level of CD8⁺ was lower than that before treatment($P < 0.01$); the levels of CD3⁺ and CD4⁺ in the treatment group were higher than those in the control group($P < 0.01$), and the level of CD8⁺ was lower than that in the control group($P < 0.01$). The

[收稿日期] 2018-10-22

[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目(2016ZB054)

[作者简介] 王飞(1978-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 重症医学。

levels of PCT and CRP in serum of both groups were lower than those before treatment ($P < 0.01$); the levels of PCT and CRP in serum of the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The combined application of modified Yinqiao powder based on routine therapy has definite therapeutic effect in treating severe pneumonia of phlegm-heat obstructing lung type in senile patients undergoing mechanical ventilation. It can effectively improve clinical symptoms and promote the clinical effect, of which one possible approach to exerting therapeutic effect is adjusting the levels of T lymphocyte subsets, PCT and CRP in serum.

Keywords: Severe pneumonia; Mechanical ventilation; Phlegm-heat obstructing lung syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Yinqiao powder; Immune function

重症肺炎是重症加强治疗病房(ICU)常见的危重症之一,若得不到及时有效的治疗,短期内可引起多器官功能障碍综合征甚或死亡^[1]。老年患者由于机体免疫力低下,发病前常合并慢性支气管炎、糖尿病、高血压病、心功能不全等疾病,年龄大已成为影响重症肺炎患者临床预后的独立危险因素之一^[2]。机械通气是治疗重症肺炎的重要辅助手段。临床资料显示,65%~90%的重症肺炎患者因低氧血症或呼吸衰竭使用机械通气,一定程度上降低了患者的病死率,抗菌药物可达到解痉平喘、抗感染、化痰等效果,但整体疗效仍有待提高^[3-4]。研究表明,对重症肺炎机械通气患者给予中医药干预,能改善患者的肺通气和氧合功能,促进康复^[5]。银翘散出自《温病条辨》,具有辛凉透表、清热解毒之功效。有研究表明,以银翘散联合常规综合措施治疗重症肺炎可提高治疗有效率,促进患者康复^[6]。本研究在常规疗法基础上对痰热壅肺型老年重症肺炎机械通气患者采用银翘散加减治疗,并与单纯常规治疗的41例作对照观察,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 82例重症肺炎患者均为本院2016年3月—2018年3月收治的病例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组各41例。对照组男23例,女18例;年龄75~84岁,平均(78.41±6.93)岁;病程3~7天,平均(5.05±0.56)天;急性生理和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)^[7]19.49~23.05分,平均(22.21±2.78)分。治疗组男26例,女15例;年龄75~85岁,平均(78.12±6.85)岁;病程3~8天,平均(5.10±0.58)天;APACHEⅡ评分19.44~23.01分,平均(22.30±2.90)分。2组上述临床资料经统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究得到医院医学伦理委员会审查并批准。

1.2 诊断标准 参照《实用内科学》^[8]拟定重症肺炎诊断标准。主症:①入院2天内病变范围扩大近50%;②需进行机械通气;③血清肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$ 或每天尿量 $< 400 \text{ mL}$;④需使用升压治疗超过4h或存在脓毒性休克。次症:①病变范围累及多个肺叶或双肺;②每分钟呼吸频率 > 30 次;③氧合指数 < 250 ;④收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$;⑤舒张压 $< 60 \text{ mmHg}$ 。确诊条件:主症1条或次症2条即可确诊。

1.3 辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]拟定痰热壅

肺证辨证标准。主症:咳嗽,痰多,壮热烦躁,气促胸痛,痰稠色黄;次症:口渴,腹胀,面红,尿黄,大便秘结。舌脉:舌红、苔黄腻,脉滑数。

1.4 纳入标准 符合重症肺炎诊断标准者;符合痰热壅肺证辨证标准者;年龄75~85岁,性别不限;需接受机械通气,且机械通气时间 $> 48 \text{ h}$;取得患者或家属的知情,且签署知情同意协议。

1.5 排除标准 伴恶性肿瘤者;合并精神疾病者;伴有心、肝、肾、血液系统等严重疾病者;全身严重感染者;伴急性肺栓塞等严重障碍者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 2组均予气管插管或气管切开以进行有创呼吸机机械通气。具体操作:同步间歇指令通气和压力支持通气,根据患者情况调整通气压力,平台压稳定范围 $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$,呼吸末正压为5~10 cmH_2O 。上述参数根据患者具体情况适当调整。

2.2 对照组 采取西医常规干预措施。如心电监护,维持水、电解质、酸碱平衡,抗感染,扩张支气管,解痉化痰,肠内或肠外营养支持等。

2.3 治疗组 在对照组治疗基础上予银翘散加减治疗,处方:金银花、连翘各30g,桔梗、薄荷、牛蒡子各18g,淡豆豉15g,荆芥穗、桑白皮、大黄、甘草各12g,苦杏仁、地骨皮、胆南星、瓜蒌子各10g。随症加减:咳甚者加枇杷叶、竹茹各9g;痰黄稠者加鱼腥草12g,金荞麦10g,浙贝母9g。每天1剂,由本院药剂科代煎,每剂煎取200mL汤药,分2次鼻饲。

2组疗程均为2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①痰热壅肺证症状评分:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中的症状分级量化表,对患者的壮热、咳嗽、口渴、气促胸痛、腹胀症状进行评分,计分标准:无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(4分)。②T淋巴细胞亚群:晨起抽取患者空腹外周血约3mL,肝素抗凝,采用红细胞裂解液分离外周血中的单个核细胞,PBS洗涤重悬后备测,应用流式细胞仪测定 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 。③血清降钙

素原(PCT)和C-反应蛋白(CRP):取血方法同上,常规离心(3 000 r/min)后提取血清,置于-70℃待测,应用酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采用SPSS18.0软件分析本研究获得的数据。以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述计量资料,比较采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]拟定。显效:痰热壅肺证症状评分减分率 $\geq 70\%$ 。有效:30% \leq 痰热壅肺证症状评分减分率 $< 70\%$ 。无效:痰热壅肺证症状评分减分率 $< 30\%$ 。评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

表2 2组治疗前后痰热壅肺证症状评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	壮热	咳嗽	口渴	气促胸痛	腹胀
对照组	41	治疗前	3.41 \pm 0.38	3.26 \pm 0.34	3.19 \pm 0.33	3.22 \pm 0.34	3.24 \pm 0.34
	41	治疗后	1.81 \pm 0.21 ^①	1.79 \pm 0.19 ^①	1.62 \pm 0.18 ^①	1.88 \pm 0.20 ^①	1.94 \pm 0.22 ^①
治疗组	41	治疗前	3.36 \pm 0.36	3.21 \pm 0.35	3.15 \pm 0.32	3.17 \pm 0.33	3.18 \pm 0.33
	41	治疗后	0.90 \pm 0.12 ^②	0.87 \pm 0.09 ^②	0.81 \pm 0.10 ^②	0.75 \pm 0.09 ^②	0.94 \pm 0.11 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后T淋巴细胞亚群指标比较 见表3。治疗后,2组CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前增加,CD8⁺水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组CD3⁺、CD4⁺水平均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后T淋巴细胞亚群指标比较 $(\bar{x} \pm s)$ %

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照组	41	治疗前	34.55 \pm 3.90	21.45 \pm 2.39	31.35 \pm 3.66
	41	治疗后	43.49 \pm 4.96 ^①	32.23 \pm 3.77 ^①	27.03 \pm 3.09 ^①
治疗组	41	治疗前	34.76 \pm 3.97	21.40 \pm 2.41	31.28 \pm 3.57
	41	治疗后	55.13 \pm 5.83 ^②	41.16 \pm 4.50 ^②	24.21 \pm 2.87 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.5 2组治疗前后血清PCT和CRP水平比较 见表4。治疗后,2组血清PCT和CRP水平均较治疗前降低($P < 0.01$);治疗组血清PCT和CRP水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表4 2组治疗前后血清PCT和CRP水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	41	治疗前	7.64 \pm 0.85	57.93 \pm 1.99
	41	治疗后	5.43 \pm 0.59 ^①	27.77 \pm 1.45 ^①
治疗组	41	治疗前	7.56 \pm 0.88	58.02 \pm 2.05
	41	治疗后	1.91 \pm 0.24 ^②	18.25 \pm 0.97 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.2 2组疗效比较 见表1。总有效率治疗组97.56%,对照组80.49%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后痰热壅肺证症状评分比较 见表2。治疗后,2组壮热、咳嗽、口渴、气促胸痛、腹胀评分均较治疗前减少($P < 0.01$)。治疗组5项症状评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表1 2组疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	41	20	13	8	80.49
治疗组	41	33	7	1	97.56 ^①

与对照组比较,① $P < 0.05$

5 讨论

重症肺炎可归属于中医学肺闭喘咳等范畴,“温邪上受,首先犯肺”,外感风温或温热之邪,入里先侵犯肺脏,使肺气郁闭,失于宣降。外邪入里化热,邪毒内攻炼液为痰,导致痰、热、毒相互胶结,搏结于气道、肺,导致痰热壅盛、肺失宣肃,症见咳嗽气喘、咯痰黄稠、口渴、咳嗽、鼻扇气粗、烦躁不宁及小便黄赤等^[11]。故治疗应以清热化痰、宣肺止咳为主。

本研究所用的银翘散加减方中,金银花、连翘芳香清解,既轻宣透表,又清热解毒;薄荷、牛蒡子辛凉宣散,疏散风热,清利头目;淡豆豉、荆芥穗辛而微温,可透邪外出,两药虽为辛温解表药,但辛而不烈,温而不燥,配伍在辛凉药中,可增强透表之力;桑白皮专入肺经,清泻肺热,平喘止咳;地骨皮甘寒入肺,可助君药清降肺中伏火;桑白皮、地骨皮相合以使金清气肃;大黄苦寒,功能泻热通腑、凉血解毒、逐瘀通经;瓜蒌子甘寒、胆南星苦凉,两者擅长清热化痰,且瓜蒌子尚能导痰热从大便而下。治痰者须降其火,治火者必顺其气,方中苦杏仁降降肺气以宣上;桔梗辛散苦泄,能开宣肺气、祛痰利咽;甘草调和诸药。全方奏清热化痰、宣肺止咳之功。本研究结果显示,治疗后,治疗组痰热壅肺证症状评分低于对照组,提示以银翘散加减方内服可促进中医证候的改善。疗效统计发现,治疗组总有效率高高于对照组,提示联合银翘散加减可提高临床疗效。

老年重症肺炎患者体内的炎性细胞被过度激活,出现自身免疫功能缺陷。CD4⁺和CD8⁺细胞是维持人体正常免疫功能的调节机制之一,两者相互协调,对人体的免疫应答起到调节作

用。CD3⁺是成熟T淋巴细胞的标志物,CD4⁺是辅助性T细胞,与体液免疫等因子分泌有关,CD8⁺主要通过抑制T细胞的生长直接杀灭靶抗原、抑制体液免疫及细胞免疫,严重肺炎时血中CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺会发生明显变化,降低患者的免疫力^[2]。本研究结果显示,治疗组CD3⁺、CD4⁺水平均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,提示银翘散加减方可能通过使患者的免疫功能恢复正常来发挥治疗作用。

PCT是由116个氨基酸组成的降钙素前肽物质,健康成人血中PCT含量极少,细菌感染后,细菌内毒素和炎性细胞因子会诱导PCT合成、分泌,致血中PCT升高,PCT水平与炎症严重程度呈正相关^[3]。CRP是肝脏内合成的非特异性急性时相蛋白,当机体处于感染时,CRP开始升高,感染一旦控制,CRP水平则迅速下降,与重症肺炎病情的严重程度密切相关,是预测重症肺炎严重程度的独立指标之一^[3]。本研究结果显示:治疗组血清PCT和CRP水平均低于对照组,提示银翘散加减方可能通过抑制PCT和CRP即炎症反应,对重症肺炎发挥治疗作用。

总之,在常规疗法基础上联合银翘散加减治疗痰热壅肺型老年重症肺炎机械通气患者疗效确切,可有效改善症状,提高临床疗效,调节T淋巴细胞亚群与血清PCT、CRP水平可能是其发挥疗效的途径之一。

[参考文献]

- [1] 唐晨. 机械通气联合盐酸氨溴索对老年重症肺炎患者肺功能及炎性指标的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(32): 6374-6375.
- [2] 李大亮, 黄雪敏, 岑树坤, 等. 早期康复治疗对老年重症肺炎机械通气患者并发症及预后的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(1): 46-50.
- [3] 林桂仪, 张莹. 千金苇茎汤加味联合西医治疗对接受机械通气的重症肺炎患者呼吸力学、Th17与Treg细胞因子失衡及动脉血气分析指标的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(4): 520-526.
- [4] 曹洪波. 中西医结合对重症肺炎机械通气患者的脱机疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(3): 467-469.
- [5] 黎宝红, 吴子廷, 董嘉怡. 血必净联合常规机械通气治疗重症肺炎的疗效[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1617-1620.
- [6] 陈晓杰. 银翘散在重症肺炎治疗中的临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(3): 11-12.
- [7] Dey S, Karim HMR, Yunus M, et al. Relationship of on admission hypocalcaemia and illness severity as measured by APACHE- II and SOFA score in intensive care patients[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): UC01-UC03.
- [8] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1758-1759.
- [9] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 2.
- [10] 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.
- [11] 陈红军. 宣白承气汤加减治疗痰热壅肺型重症肺炎疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(103): 20397.
- [12] 谭并志. 血必净注射液治疗重症肺炎30例疗效观察[J]. 内科, 2014, 9(6): 669-670, 679.
- [13] 邓银灿, 周华, 符一骐, 等. 降钙素原、C反应蛋白及D-二聚体在预测重症肺炎患者预后中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(9): 1372-1375, 1385.

(责任编辑: 吴凌)