

清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证临床分析

刘德智*, 周霞, 高尚兰
(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

[摘要] **目的:**观察清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证的临床疗效以及对血清晚期糖基化终末产物受体(RAGE), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法:**本组研究共 96 例,均为 ICU 病房收治重症肺炎患者,参照数字表法随机分为治疗组和对照组各 48 例;对照组采取常规治疗,在早期抗感染采取利奈唑胺注射液,静脉滴注治疗,1 次/12 h,600 mg/次;治疗组在对照组治疗的基础上给予清肺承气汤内服,1 剂/d,常规水煎煮 2 次。两组患者疗程均为 2 周。比较两组治疗前后中医主证积分、动脉血气变化以及急性生理和慢性健康状况评分 II(APACHE II);评价两组治疗后的临床效果;检测两组治疗前后血清 RAGE, TNF- α 和 IL-6 水平。**结果:**治疗组治疗后中医主证积分发热、咳嗽、痰壅和气促均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组总有效率为 95.83%,对照组为 79.17%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后二氧化碳分压(PaCO₂)和 APACHE II 均明显低于对照组,而血氧饱和度(SaO₂)和血氧分压(PaO₂)明显高于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组 RAGE, TNF- α 和 IL-6 水平均明显低于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**在西医临床治疗的基础上,加用清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证可明显改善患者中医主证积分, APACHE II 评分以及动脉血气,提高临床治疗效果,降低血清 RAGE, TNF- α 和 IL-6 水平可能是其发挥治疗作用的机制之一。

[关键词] 清肺承气汤; 重症肺炎; 痰热壅肺证; 晚期糖基化终末产物受体; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素-6

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0191-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080191

Clinical Analysis of Qingfei Chengqi Decoction in Adjuvant Therapy of Severe Pneumonia with Syndrome of Phlegm-heat Obstructing Lung

LIU De-zhi*, ZHOU Xia, GAO Shang-lan
(Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Qingfei Chengqi Decoction in the adjuvant therapy of severe pneumonia with syndrome of phlegm-heat obstructing lung and investigate its influences on levels of serum receptor for advanced glycation end products (RAGE), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6). **Method:** Ninety-six patients with severe pneumonia in ICU from our hospital were randomly divided into treatment group and control group (48 cases in each group) according to randomized digital table. The control group received routine treatments, with intravenous drip of linezolid injection (*iv, gtt*/12 h, 600 mg/time). On the basis of treatment in control group, the treatment group also received Qingfei Chengqi decoction (1 dose/d, *bid*). The treatment course was 2 weeks for both groups. Traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, the changes of arterial blood gas and scores of acute physiology and chronic health evaluation scoring system (APACHE) II were compared pre-post treatment in 2 groups. The clinical effects were evaluated after treatment in both groups. The levels of RAGE, TNF- α and IL-6 in serum were detected pre-post treatment in 2 groups. **Result:** Scores of fever, cough, accumulating-phlegm and breath shortness in TCM symptom scores of treatment group were significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.01$). The total effective rate was 95.83% in treatment group, superior to 79.17% in control group ($P < 0.05$). Arterial partial pressure of carbon

[收稿日期] 20150720(203)

[基金项目] 河南省科技厅科技计划资助项目(20141108Z)

[通讯作者] *刘德智, 硕士, 副主任医师, 从事重症医学工作, Tel:13782576790, E-mail: Doctorldz@163.com

dioxide (PaCO_2) and APACHE II scores in treatment group were significantly lower than those of control group, while oxyhemoglobin saturation (SaO_2) and partial pressure of blood oxygen (PaO_2) were significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.01$). The levels of RAGE, TNF- α and IL-6 in serum of treatment group were significantly lower than those of control group after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qingfei Chengqi decoction combined with western medicine in the adjuvant therapy of severe pneumonia with the syndrome of phlegm-heat obstructing lung could significantly improve TCM symptom scores, APACHE II scores, arterial blood gas and clinical effect, and reducing the levels of RAGE, TNF- α , and IL-6 in serum may be one of its action mechanisms.

[Key words] Qingfei Chengqi decoction; severe pneumonia; syndrome of phlegm-heat obstructing lung; receptor for advanced glycation end products; tumor necrosis factor; interleukin-6

重症肺炎是呼吸内科危急重症,也是 ICU 常见疾病,目前尽管有新的抗菌药物陆续问世,但该病的死亡率仍居高不下^[1];临床资料表明,大部分死亡重症肺炎患者发生在气道分泌物和血液中细菌被清除后;因此,单纯采取充分抗感染治疗不足以降低该病的死亡率;致病菌入侵在机体引起系列免疫反应,产生级联效应,持续炎症反应会发展为多器官功能障碍综合征,故对于重症肺炎在给予抗感染的同时寻求积极的辅助治疗,是当前提高重症肺炎临床治疗效果的重要途径^[2]。

中医药治疗重症肺炎已被证实疗效良好^[3];本研究笔者基于重症肺炎痰热壅肺证病机特点并结合中医学“肺与大肠相表里”理论,采取清肺承气汤辅助治疗取得积极疗效;清肺承气汤由《医方考》清气化痰丸合《伤寒论》小承气汤化裁而定,功用化痰清肺、泻热通腑;研究证实,运用通腑法治疗重症肺炎实热证具有较好的治疗效果^[4];笔者将清肺与通腑相结合旨在观察清肺承气汤辅助治疗对重症肺炎痰热壅肺证患者的治疗效果以及对血清晚期糖基化终末产物受体(RAGE),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)重要炎症因子的影响,探讨清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证的临床价值及其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组研究 96 例,均为新乡市中心医院 ICU 病房 2013 年 7 月—2014 年 7 月收治的重症肺炎患者,参照数字表法随机分为治疗组和对照组各 48 例;治疗组男性 25 例,女性 23 例;年龄 44~65 岁,平均(52.57±5.78)岁;急性生理和慢性健康状况评分 II(APACHE II)19.8~23.7 分,平均(22.26±2.51)分;对照组男性 27 例,女性 21 例;年龄 42~69 岁,平均(53.25±5.64)岁;APACHE II 评分 20.23~23.9 分,平均(22.62±2.85)分;两组患

者性别、年龄以及 APACHE II 评分比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据美国胸科学会(ATIS)关于重症肺炎诊断标准^[5]。主要症状:①患者入院后 2 d 内病变范围扩大近 50%;②要采用机械通气;③血清肌酐 $> 177 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或尿量 $< 400 \text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$;④需借助升压治疗 $> 4 \text{ h}$ 或存在脓毒性休克。次要症状:①氧合指数 < 250 ;②呼吸频率 $> 30 \text{ 次}/\text{min}$;③病变范围累及多个肺叶或双肺;④舒张压 $< 60 \text{ mmHg}$;⑤收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$ 。同时合并 1 项主症或者 2 项次症者,即可确诊为重症肺炎。

1.2.2 痰热壅肺证诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]标准拟定。主证:壮热烦躁,咳嗽痰多,痰稠色黄,气促胸痛;次证:口渴,面红,腹胀,尿黄,大便秘结;舌脉:舌红苔黄腻,脉滑数。

1.3 纳入标准 ①符合重症肺炎诊断者;②符合痰热壅肺证患者;③年龄 40~70 岁;④意识清楚且不需采取鼻饲服药者;⑤患者自愿接受本治疗方案,且签署同意协议书。

1.4 排除标准 ①急性肺栓塞等呼吸系统疾病者;②合并严重心脑血管、肝肾以及免疫系统等疾病及精神病患者;③近期应用糖皮质激素等药物治疗者;④治疗期间不配合用药者;⑤过敏体质或对本治疗药物过敏者;⑥意识障碍或不能口服中药治疗者;⑦近期服用其他中药药物治疗者。

1.5 治疗方法 对照组进行常规生命体征监测;给予吸氧、化痰、补液以及营养支持康复治疗;严重低氧血症经吸氧未能缓解者,采取机械通气;积极控制感染,早期采用降阶梯策略控制感染,根据痰细菌培养结果的可靠性加强抗生素合理应用;急性脑功能损伤者采取营养脑细胞、脱水降颅压治疗;急性肝功能损伤者采取保肝治疗;急性心肌损害者采用营养

心肌治疗;消化道应激性溃疡出血者采取抑酸止血、保护黏膜治疗;急性肾功能损害者在必要时采取血液透析等治疗。早期抗感染采取利奈唑胺注射液(Fresenius Kabi A B, 国药准字 H20060289)静脉滴注, 12 h/次, 600 mg/次。治疗组在对照组治疗的基础上给予清肺承气汤, 方药组成: 陈皮 15 g, 苦杏仁 9 g, 黄芩 10 g, 瓜蒌仁 15 g, 茯苓 12 g, 制胆南星 10 g, 法半夏 10 g, 大黄 12 g, 厚朴 6 g, 枳实 9 g; 1 剂/d, 常规水煎煮 2 次, 每剂浓煎取液 200 mL, 分 2 次内服; 两组患者疗程均为 2 周。

1.6 观察指标 ①评价中医主证积分, 指标包括发热, 咳嗽, 痰壅, 气促; 每个指标按 4 级评分为重度、中度、轻度和无, 分别对应分值为 4 分, 2 分, 1 分和 0 分; 分数越高, 提示症状越差。②两组患者动脉血气分析, 采用便携式血气分析仪(i-stat300型, 美国雅培公司)检测治疗前后血氧饱和度(SaO₂), 血氧分压(PaO₂)和二氧化碳分压(PaCO₂)。③两组患者 APACHE II 评分^[3], 评价内容包括年龄、严重器官系统功能不全或免疫损害、格拉斯评分和生理指标 4 项, 分值越高, 表明预后越差。④两组患者血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平

检测, 测定均应用酶联免疫吸附(ELISA)法测定, RAGE 试剂盒(上海麦约尔生物技术有限公司, 批号 ELH-RAGE-1); TNF-α 试剂盒(上海齐一生物科技有限公司, 批号 KE1066), IL-6 试剂盒(上海樊克生物科技有限公司, 批号 FK-R0049)。

1.7 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]。治愈: 症状消失, 体温正常, 肺部湿啰音消失。X 射线复查肺部病灶吸收, 血象恢复正常。好转: 症状减轻, 肺部湿啰音减少, X 射线复查肺部病灶未完全吸收。无效: 症状及体征均无改善, 或恶化者。

总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%

1.8 统计学方法 数据应用 SPSS 17.0 统计软件包分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组间比较应用 *t* 检验, 以 χ^2 检验计数资料, 以 *P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医主证积分比较 两组患者治疗后中医各主证发热, 咳嗽, 痰壅, 气促积分均明显降低(*P* < 0.01); 治疗后治疗组中医主证积分发热, 咳嗽, 痰壅, 气促分均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后中医主证积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 1 Comparison of scores of TCM primary symptom for two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 48$)						分 score
组别	时间	发热	咳嗽	痰壅	气促	
对照	治疗前	3.41 ± 0.76	3.30 ± 0.44	3.27 ± 0.45	3.18 ± 0.47	
	治疗后	1.84 ± 0.32 ¹⁾	1.79 ± 0.25 ¹⁾	1.87 ± 0.26 ¹⁾	1.80 ± 0.28 ¹⁾	
治疗	治疗前	3.39 ± 0.84	3.35 ± 0.42	3.29 ± 0.49	3.21 ± 0.44	
	治疗后	0.81 ± 0.22 ^{1,2)}	0.77 ± 0.18 ^{1,2)}	0.72 ± 0.14 ^{1,2)}	0.68 ± 0.17 ^{1,2)}	

注: 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 (表 3, 4 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组临床总有效率为 95.83%, 对照组为 79.17%, 治疗组优于对照组(*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy for two groups clinical

组别	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	22	16	10	79.17
治疗	38	8	2	95.83 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.3 两组患者动脉血气变化和 APACHE II 积分比较 两组患者治疗后 PaCO₂ 和 APACHE II 明显降低, 而 SaO₂ 和 PaO₂ 均显著升高(*P* < 0.01); 治疗后治疗组 PaCO₂ 和 APACHE II 均低于对照组, 而 SaO₂

和 PaO₂ 均高于对照组(*P* < 0.01), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平比较 两组患者治疗后血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平均明显降低(*P* < 0.01); 治疗后治疗组 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平均低于对照组, 比较差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 4。

3 讨论

重症肺炎主要为细菌等引起的感染疾病, 应用抗生素是当前该病临床治疗的主要疗法; 利奈唑胺为人工合成的新型恶唑烷酮类抗生素, 能结合菌核糖体 50S 亚基, 中断 mRNA70S 起始复合物形成, 从而抑制细菌蛋白质的合成; 利奈唑胺可全面覆盖 G⁺ 菌, 因此在肺部炎症治疗中有其独特的疗效^[8]。本研究在对照组患者中采取利奈唑胺治疗, 所得结

表 3 两组患者 APACHE II 积分和动脉血气变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison of APACHE II score and arterial blood gas in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	APACHE II /分	PaCO ₂ /mmHg	SaO ₂ /%	PaO ₂ /mmHg
对照	治疗前	23.46 ± 4.52	88.92 ± 8.65	71.87 ± 7.65	50.88 ± 5.45
	治疗后	18.82 ± 2.90 ¹⁾	60.21 ± 6.43 ¹⁾	81.11 ± 8.23 ¹⁾	62.14 ± 6.28 ¹⁾
治疗	治疗前	23.89 ± 4.91	89.33 ± 8.83	72.07 ± 7.48	51.13 ± 5.66
	治疗后	13.49 ± 2.54 ^{1,2)}	46.71 ± 4.89 ^{1,2)}	88.75 ± 8.39 ^{1,2)}	80.78 ± 8.55 ^{1,2)}

表 4 两组患者治疗前后血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison of serum levels of RAGE, TNF-α, and IL-6 in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	IL-6	TNF-α	RAGE
对照	治疗前	28.12 ± 3.57	123.52 ± 13.49	8.68 ± 0.95
	治疗后	12.61 ± 1.94 ¹⁾	92.75 ± 9.82 ¹⁾	7.15 ± 0.73 ¹⁾
治疗	治疗前	27.84 ± 3.68	125.13 ± 13.25	8.77 ± 0.91
	治疗后	5.73 ± 0.63 ^{1,2)}	73.44 ± 7.80 ^{1,2)}	5.61 ± 0.53 ^{1,2)}

果与以往研究报道一致^[8]。

重症肺炎为中医学“风湿肺热病”、“肺炎喘嗽”范畴,肺主表,外感温热或风湿邪毒首先犯肺,传变入里,邪毒内攻,炼液为痰,外邪、热毒、痰浊相互搏结,引起痰热壅盛,肺失宣肃而发病;此外,肺与大肠相表里,《灵枢·经脉》记载:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,……大肠手阳明之脉,起于大指次指之端,……下入缺盆,络肺,下膈,属大肠。”《医经精义》曰:“大肠之所以能传导者,以其为肺之腑。肺气下达,故能传导。”因此,大肠的传导与肺气是否能正常肃降有关,腑气通畅有利于促进肺病的恢复。故中医治疗重症肺炎在清肺化痰的同时,当给予通腑法治疗。

清肺承气汤在长期治疗重症肺炎痰热壅肺证的临床实践过程中结合《医方考》清气化痰丸合《伤寒论》小承气汤总结创立,方中制胆南星苦凉、瓜蒌仁甘寒,均长于清热化痰,瓜蒌仁尚能导痰热从大便而下;法半夏与苦寒之黄芩相配,一化痰散结,二清热降火;治痰者当须降其火,治火者必须顺其气,故以苦杏仁降利肺气以宣上,陈皮理气化痰以畅中,枳实破气化痰以宽胸,并佐茯苓健脾渗湿以杜生痰之源;大黄苦寒,功能泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经;厚朴行气散满;诸药合用,化痰与清热、理气并进,通腑与泻热、活血合用,则诸症悉除。

本研究依据重症肺炎患者病情危重特点,首先设定相应的病例纳入和排除标准,如意识障碍以及不能进行口服中药者不纳入,保证了研究的可行性;

第二,辨证精准,选择同一类型证候患者进行研究;第三,在通读中医学理论知识基础上,做到深度理解中医学精髓,灵活运用,使得理论与临床实践恰到好处结合;本组结果显示,清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证可显著降低患者中医主证积分和 APACHE II 评分,改善动脉血气;经治疗效果分析,清肺承气汤辅助治疗临床总有效率为 95.83%,优于对照组。以上结果均提示清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证患者具有良好效果。

重症肺炎患者的死亡率与发病过程中产生的炎症反应密切相关,促炎因子和炎症细胞释放的炎症细胞因子在重症肺炎的发病过程中发挥了重要作用,近年发现的相关促炎因子和炎症因子包括 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平。RAGE 为多配体的膜受体的一种,结合配体后启动多条信号通路,诱导细胞内氧化应激和炎症反应等发生,引起细胞功能障碍^[9]。RAGE 与配体结合可通过激活 NADPH 氧化酶途径引起细胞内活性氧产生增多,促使核转录因子(NF-κB)入核,引起目的基因表达,如 TNF-α 和 IL-6 等,而这些细胞因子可促进炎症发生^[10]。同时, NF-κB 又是 RAGE 基因的核转录因子,能够上调 RAGE 基因表达^[11]。本组结果发现,在西医治疗基础上,采取清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证可显著降低患者血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平,表明这可能是清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证的作用机制之一。

总之,清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证可明显降低患者中医主证积分和 APACHE II 评分,改善动脉血气,提高临床治疗效果,其降低患者血清 RAGE, TNF-α 和 IL-6 水平可能与发挥上述治疗作用密切相关,有待于进一步探讨。

[参考文献]

[1] 阎昱升,胡成平.重症肺炎患者的机械通气脱机的影响因素[J].中南大学学报:医学版,2015,40(1):107-111.

- [2] 朱建军,刘励军.血必净对重症肺炎患者血清及支气管肺泡灌洗液炎性细胞因子的影响[J].江苏医药,2014,40(10):1187-1189.
- [3] 白云苹,王海峰,王明航,等.中药复方针剂血必净注射液辅助治疗重症肺炎随机对照试验的系统评价[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(5):257-262.
- [4] 陈华尧,吴同启,王克俭,等.通腑法治疗重症肺炎实热证的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):279-282.
- [5] Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of american/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis,2007,44 Suppl 2 LS27-72.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:286-287.
- [7] Becher R D, Chang M C, Hoth J J, et al. Does acute physiology and chronic health evaluation? Provide a valid metric to directly compare disease severity in trauma versus surgical intensive care unit patients[J]. Am Surg,2012,78(11):1261-1269.
- [8] 车春莉,张一梅,鲁彝,等.重症肺炎患者利奈唑胺经验治疗临床观察[J].中华医院感染学杂志,2014,24(20):5033-5035.
- [9] 吕翠,刘洪娟,刘晓丽,等.晚期糖基化终末产物受体及其抑制剂的研究进展[J].中国药理学通报,2013,29(4):452-456.
- [10] Cortizo A M, Lettieri M G, Barrio D A, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) induce concerted changes in the osteoblastic expression of their receptor RAGE and in the activation of extracellular signal-regulated kinases(ERK)[J]. Mol Cell Biochem,2003,250(1-2):1-10.
- [11] Wu X, Mi Y, Yang H, et al. The activation of HMGB 1 as a progression factor on inflammation response in normal human bronchial epithelial cells through RAGE/JNK/NF- κ B pathway[J]. Mol Cell Biochem,2013,380(1/2):249-257.

[责任编辑 何希荣]