

· 临床 ·

清肺化浊汤治疗恶性肿瘤合并肺部感染的临床观察

马东阳^{1,2}, 郭选贤^{2*}, 胡彦辉¹, 崔庆丽¹

(1. 郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学热病研究所, 郑州 450046)

[摘要] **目的:**观察清肺化浊汤治疗恶性肿瘤患者合并肺部感染的临床疗效,探讨其作用机制。**方法:**收集 2014 年 1 月—2015 年 2 月河南省肿瘤医院中西医科恶性肿瘤合并肺部感染患者 76 例,按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组,各 38 例。对照组给予常规抗生素并一般对症支持治疗。治疗组在对照组治疗基础上,加服清肺化浊汤,治疗 1 周后评价临床疗效,观察两组患者血常规和肺部影像学,检测两组患者血清中的 C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)变化。**结果:**治疗组总有效率(86.8%)高于对照组(65.8%)($P < 0.05$)。治疗组的体温和肺部啰音恢复正常的时间短于对照组($P < 0.05$)。治疗组血常规和肺部影像学恢复正常时间短于对照组($P < 0.05$)。两组患者血清中的 CRP 和 PCT 治疗后均下降($P < 0.05$),治疗组改善更加明显($P < 0.05$)。**结论:**清肺化浊汤结合常规西医治疗恶性肿瘤合并肺部感染效果显著,优于常规西医治疗。

[关键词] 清肺化浊汤; 恶性肿瘤; 肺部感染; C-反应蛋白; 降钙素原; 临床观察

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0168-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160168

Clinical Observation of Qingfei Huazhuo Decoction in Treatment of Pulmonary Infection in Malignant Tumors

MA Dong-yang^{1,2}, GUO Xuan-xian^{2*}, HU Yan-hui¹, CUI Qing-li¹

(1. Henan Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China;

2. Calentura Institute, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Qingfei Huazhuo decoction on pulmonary infection in malignant tumors, and explore its possible mechanisms. **Method:** The 76 patients with pulmonary infection in malignant tumors from January 2014 to February 2015 in integrative department of Henan Cancer Hospital were included in this study, and divided into control group (38 cases) and treatment group (38 cases) by random number table. Patients in control group received routine antibiotics and conventional treatment. Based on the treatment in control group, patients in treatment group received additional Qingfei Huazhuo decoction. Patients were given with corresponding drugs for another 1 week. Then the clinical efficacy was evaluated, routine blood and lung imaging results were observed in both groups, changes in C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in serum of both groups were detected. **Result:** The total effective rate was 86.8% in treatment group, higher than 65.8% in control group ($P < 0.05$). The recovery time of body temperature and pulmonary rales in treatment group was less than that in control group ($P < 0.05$), and the recovery time of routine blood test and lung imaging in treatment group was less than that in control group ($P < 0.05$). After the treatment, both groups showed lower expressions of CRP and PCT in serum ($P < 0.05$), and the improvement was more obvious in treatment group

[收稿日期] 20151013(001)

[基金项目] 财政部国家中医药管理局中医药部门公共卫生专项(2010GJ07-28);河南省医学科技攻关计划指导性计划项目(201304056)

[第一作者] 马东阳,副主任医师,从事恶性肿瘤中西医结合综合治疗的研究,Tel:18638177890,E-mail:dongyma@126.com

[通讯作者] *郭选贤,教授,博士生导师,从事中医药防治感染病和温病大家学术思想研究,E-mail:hngxian@163.com

($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingfei Huazhuo decoction combined with routine western treatment is more effective than the routine western treatment alone for pulmonary infection in malignant tumors.

[Key words] Qingfei Huazhuo decoction; malignant tumor; pulmonary infection; C-reactive protein; procalcitonin; clinical observation

感染是恶性肿瘤患者最常见的并发症和重要死因,占恶性肿瘤死因的第 1 位。这与肿瘤患者存在感染的易感因素有关^[1]。有研究表明,恶性肿瘤患者在医院感染的发生率为 4.12%,且以呼吸道感染为主^[2]。西医治疗呼吸道感染多以抗生素、解痉化痰药物为主。随着耐药菌株的不断出现,中药在抗炎治疗中的应用价值逐渐引起重视^[3-5]。研究表明,中药能减少恶性肿瘤患者感染的发生,提高机体免疫力,提高生存率^[6]。但目前对恶性肿瘤合并肺部感染的中药应用研究大多关注于中药注射剂类^[7-8],中药方剂应用的相关研究报道并不多见。方剂是中医临床治疗的基本形式,更易体现中医药的独特疗效和传统优势。本研究立足观察中药方剂在恶性肿瘤合并肺部感染中的应用,探讨中药方剂的临床疗效,提高对中药配伍规律及剂量的认识,摸索恶性肿瘤合并肺部感染患者的最佳治疗方案。清肺化浊汤源自明代吴昆《医方考》之清气化痰丸,结合笔者多年中西医结合治疗恶性肿瘤临床经验,据中医辨证加减而来。方中应用大量化痰药,佐以理气清热药,故能清痰热、利痰滞、攻痰积、渗痰湿,痰去则气自清,无扰肺之升降而肺气自平。兼活血化瘀,凉血解毒,气分血分双治。组方虽简,却能驭简执繁,临床疗效显著。笔者对 2014 年 1 月—2015 年 2 月郑州大学附属肿瘤医院中西医结合肿瘤内科的恶性肿瘤合并肺部感染的 76 例患者进行分析,探讨其临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 确诊为晚期恶性肿瘤的病例共计 80 例,入组前 2 个月均未进行手术及放疗。随机分为治疗组和对照组,各 40 例,其中治疗组 2 例病情危重自动出院脱落,对照组 1 例自服其他中药,1 例病情加重死亡脱落,最终两组各入组 38 例。治疗组男性 24 例,女性 14 例,年龄 45 ~ 81 岁,平均(66.2 ± 7.1)岁。其中肺癌 15 例,胃癌 7 例,食管癌 6 例,结直肠癌 4 例,其他 6 例。对照组男性 26 例,女性 12 例,年龄 42 ~ 83 岁,平均(68 ± 7.4)岁。其中肺癌 14 例,胃癌 6 例,食管癌 6 例,结直肠癌 2 例,其他 10 例。入组患者年龄,性别,诊断,并发症等差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 恶性肿瘤均有明确的病理组织学或细胞学诊断,并具备影像学,实验室检查,临床症状,体征等的支持。肺部感染的西医诊断标准符合 2005 年版《实用内科学》^[9] 中的各项要求,均有咳嗽咳痰等典型症状,发热 ≥ 38 °C,肺部啰音等体征,胸部 X 线,CT 等影像学改变。

1.2.2 中医诊断标准 肺部感染的中医诊断标准按照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 和《中医内科学》^[11] 标准。主证:咳嗽,痰多,色黄。次证:发热,小便黄,大便干燥。舌脉象:舌质红,苔厚黄腻,脉滑数。主证必备,次证 ≥ 2 项,结合舌脉象即可诊断为肺部感染,痰热郁肺型。

1.3 纳入标准 符合本试验诊断标准;年龄 18 ~ 85 岁;1 个月内未参加其他药物临床研究;受试者签署知情同意并能接受治疗、观察和各项检查者;患者知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 不符合本试验西医或中医诊断标准者;正在参加其他药物临床研究者;严重高血压,严重心功能不全,肝肾功能衰竭和严重肺部感染需呼吸机辅助呼吸者;不同意参加本试验者;精神病患者。

1.5 脱落标准 出现严重不良反应或不良事件,不适宜继续接受试验者;不严格按照治疗方案治疗者;自行退出试验者。

1.6 治疗方法 所有患者入组前均先经验性应用抗生素,后进行病原体检查和药物敏感性试验,根据药敏结果确定合理的抗生素,继续治疗 1 周后评价疗效。对照组仅给予常规抗生素治疗和一般对症支持治疗。治疗组在对照组治疗基础上,从入组第 1 天开始口服清肺化浊汤,组方药物:陈皮 12 g,杏仁 15 g,枳实 10 g,黄芩 15 g,瓜蒌仁 20 g,桃仁 12 g,红花 25 g,赤芍 15 g,茯苓 15 g,胆南星 20 g,姜半夏 12 g,浙贝母 15 g,桔梗 10 g,蜜麻黄 6 g,炙甘草 6 g。所有药物来源于郑州大学附属肿瘤医院药剂科,煎药方法:取清肺化浊汤 7 付,加冷水 8 000 mL 充分浸泡 1 h,煮沸后武火煎 20 min,文火煎 20 min,过滤后分装成 200 mL/袋,共 14 袋。早晚各 1 袋,连服 1 周。治疗期间检测咳嗽咳痰等肺部症状、体温、肺部

啰音等体征的变化。治疗结束检查血常规,胸部 X 线,并检测两组患者血清 C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)指标变化情况。

1.7 观察指标 将患者入组时的症状、体征及相关检查进行量化积分,观察并记录两组患者治疗前后积分变化。临床症状积分^[12],轻度计 1 分,患者体温 37.3 ~ 38 °C,咳嗽评分 0 ~ 1 分;中度计 2 分,患者体温 38.1 ~ 39.0 °C,咳嗽评分 2 ~ 3 分;重度计 3 分,患者体温 39.1 ~ 40.0 °C,咳嗽评分 4 ~ 5 分。实验室及影像学检查积分^[12]:白细胞 > 10 × 10⁹ 个/L 计 2 分,肺部炎性病变计 2 分。体征积分,肺部可闻及干、湿啰音计 2 分。咳嗽程度积分标准见表 1。

表 1 咳嗽程度判定标准

Table 1 Determination criteria for cough degree

积分	日间	夜间
0	无咳嗽	无咳嗽
1	1 ~ 2 次短暂咳嗽	仅在清醒或将要入睡时咳嗽
2	2 次以上短暂咳嗽	因咳嗽导致惊醒一次或早醒
3	频繁咳嗽,但不影响日常活动	因咳嗽导致夜间频繁惊醒
4	频繁咳嗽,影响日常活动	夜间大部分时间咳嗽
5	频繁咳嗽,不能进行日常活动	严重咳嗽不能入睡

1.8 疗效判定 疗效分为有效、显效、无效。有

表 3 两组患者临床症状和体征恢复和好转时间比较($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 3 Comparison of clinical signs and symptoms between two groups($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	体温恢复时间	血常规恢复时间	肺部啰音好转时间	咳嗽咳痰好转时间	胸部 X 线好转时间
治疗	2.14 ± 1.65 ¹⁾	6.34 ± 1.55 ¹⁾	4.57 ± 1.66 ¹⁾	6.09 ± 1.38	5.09 ± 1.28 ¹⁾
对照	4.22 ± 1.47	8.27 ± 1.27	6.43 ± 1.75	6.73 ± 1.56	6.92 ± 1.47

2.3 两组患者炎症因子 CRP, PCT 指标变化比较

两组患者治疗后血清 CRP 及 PCT 水平较治疗前均明显下降($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组下降更为明显($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 CRP, PCT 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 4 Comparison of CRP and PCT levels in serum between two groups($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	时间	CRP/mg · L ⁻¹	PCT/μg · L ⁻¹
治疗	治疗前	77.64 ± 13.27	15.49 ± 4.36
	治疗后	35.91 ± 5.23 ^{1,2)}	5.15 ± 1.83 ^{1,2)}
对照	治疗前	75.74 ± 16.85	15.03 ± 4.73
	治疗后	42.36 ± 6.48 ¹⁾	8.92 ± 1.61 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应发生情况 治疗期间,两组均未出现与治疗相关的不良反应,药物安全性高。

3 讨论

导致肿瘤患者感染的原因有细胞和体液免疫缺陷,粒细胞减少,肿瘤压迫,梗阻所致的自然通道阻

效;经过治疗后,患者临床症状显著改善,量化积分下降 ≥ 70%;显效:经过治疗后,患者临床症状有所改善,量化积分下降 ≥ 30%;无效:经过治疗后,患者临床症状无明显改善甚或加重,量化积分下降 < 30%。其中显效和有效的百分率之和为总有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率 89.4%,对照组总有效率 65.8%,治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	有效/例(%)	显效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
治疗	23(60.5)	11(28.9) ¹⁾	4(10.5)	89.5 ¹⁾
对照	20(52.6)	5(13.2)	13(34.2)	65.8

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.2 两组患者症状体征好转时间比较 治疗组体温恢复时间、血常规恢复时间、肺部啰音好转时间和胸部 X 线好转时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。两个组咳嗽咳痰症状好转时间无显著性差异。见表 3。

塞,机体解剖屏障防御功能的破坏,中枢神经系统功能障碍,脾功能低下,营养状态欠佳,以及放化疗,侵入性操作,皮质激素的应用等医源性因素^[1]。晚期癌症患者全身衰竭,致咳嗽无力导致肺部感染尤为常见^[13]。“肺为五脏之华盖”、“温邪上受,首先犯肺”与西医感染多见于呼吸道的观点一致。在感染的病程中,病原微生物的入侵只是感染的初始阶段,之后炎症介质的参与,内毒素的产生,自由基的释放,机体对炎症反应出现失控的抗炎反应“二次打击”^[14],终致器官功能的障碍直至衰竭。这是感染导致系统性炎症反应综合征(SIRS),进而发展为多器官功能不全综合征(MODS)的全部过程^[15]。抗微生物药物的应用只是感染治疗的一部分,还要“菌、毒、炎”并治,并营养支持,免疫调节和器官功能的保护。具体说,要在抗生素应用的基础上,同时清除细菌内毒素,清除炎症因子,降低氧自由基,溶酶体酶的水平。下调机体过度的免疫反应水平,从

而减轻炎症对组织的损伤,实现对器官功能的支持和保护^[16]。炎症过程中血管的扩张,血管通透性增加,内毒素的趋化作用,组织的损伤与中医的“热、毒、瘀”,“痰、湿、浊”等病因病机相似。所以感染的治疗在西医治疗的基础上,加上中药清肺化浊、清热解毒、活瘀化湿,可起到积极的治疗作用,克服传统治疗肺部感染反复使用抗生素,极易出现耐药的缺陷^[17]。中医药在耐药感染的治疗上有独到优势。

清肺化浊汤以胆南星,麻黄为君,胆南星味苦性凉,可清热化痰。麻黄宣散肺气,止咳平喘。现代药理认为麻黄可解痉,舒张支气管,有利于痰液的排出。以瓜蒌仁、黄芩、姜半夏为臣,瓜蒌仁甘寒,长于清肺化痰;黄芩苦寒,善清肺泻火,肿瘤患者多兼虚证,姜半夏温燥,燥湿化痰,使不过于寒凉。共助胆南星之力。“肺与大肠相表里”,治痰当须理气,故佐枳实以下气消痞,陈皮理气宽中,燥湿化痰。茯苓健脾渗湿,杏仁宣利肺气,浙贝母长于散结,善化顽痰。桃仁红花赤芍活血化痰,兼凉血,抗肺间质变,提高肺通透性。桔梗、炙甘草为使药。金元时期著名医家张元素指出:“桔梗,清肺气,利咽喉……与甘草同行,为舟楫之剂。”明确桔梗载药上行之功^[18]。炙甘草还有类激素样作用,有显著抗炎,抗渗出作用。

PCT 是一种炎症介质,在机体功能正常的情况下,PCT 含量极低。在细菌感染状态下,由于细菌毒素和炎症因子的作用,其体内含量随之增加。在急性炎症期患者体内会大量出现 CRP,细菌感染时升高迅速。检测 PCT 和 CRP,可明显提高感染性疾病的诊断机会^[19]。

本试验结果表明,服用中药的治疗组总有效率显著优于对照组。治疗组的体温、血常规和肺部啰音恢复时间明显短于对照组。两组患者治疗后胸部 X 线均有好转,其中治疗组好转时间短于对照组。两组患者观察到胸部 X 线恢复正常病例较少,这可能与观察时间短而肺部炎症吸收需更长时间有关。患者治疗后血清相关炎症因子 CRP, PCT 指标水平均有下降,其中治疗组下降更为明显。

本研究证明了清肺化浊汤治疗肿瘤患者肺部感染效果明显,但本研究设计观察病例少,且因患者住院天数及住院费用限制,观察时间较短,未进一步随访 2 周或 3 周后胸部 X 线变化情况,有待进一步完善提高。

[参考文献]

[1] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生

出版社,2003:205.

[2] 潘宗奇,李秋萍,龙顺钦,等.恶性肿瘤患者医院感染的特点及影响因素[J].广州医学院学报,2013,41(1):17-18.

[3] 王燕,杨学青,陈晓光,等.清热化痰中药对老年肺部感染患者抗生素耐药性的影响[J].中国医药,2011,6(7):865-866.

[4] 张维亚.如何认识中药抗菌作用和应用[J].中医中药,2010,6(28):84-87.

[5] 王恩江,丁奇峰,王珏.感染性疾病应用中药的必要性与可行性[J].河北中医,2009,31(5):744-748.

[6] 燕飞,周雍明,窦晨辉.中药对痰瘀阻肺型肺癌化疗及感染治疗效果分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(14):3500-3502.

[7] 李云霞,沈丽达,邓明佳.痰热清注射液治疗恶性肿瘤肺部感染 102 例临床观察[J].云南中医中药杂志,2009,30(5):21-22.

[8] 周华,汪成琼,田应彪,等.痰热清注射液辅助治疗恶性肿瘤合并肺部感染的有效性及其安全性评价[J].中国中医急症,2015,24(6):969-973.

[9] 陈灏珠.实用内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:1660-1693.

[10] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国中医药出版社,2002:207-222.

[11] 周仲英.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:95-96.

[12] 王均海.痰热清治疗 60 例恶性肿瘤合并肺部感染的临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2014(4):759-760.

[13] 陈秀清.痰热清注射液配合中药治疗恶性肿瘤合并肺部感染 26 例疗效观察[J].中国保健营养,2014,24(3):1736.

[14] 郭权,张彧,刘德煊.EICU 中患者严重多发伤后全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的临床研究[J].临床急诊杂志,2009,10(2):71-72.

[15] 陈理国,张聪,郑仲谨.全身炎症反应综合征发生的分子机制研究进展[J].西南国防医,2003,13(5):566-569.

[16] 王鹿杰,薛庆亮,刘杜娇,等.脓毒症机体免疫变化及治疗的研究进展[J].临床肺科杂志,2013,18(2):325-327.

[17] Mulanovich E A, Mulanovich V E, Rolston K V. A case of *Dirofilaria pulmonary infection* coexisting with lung cancer[J]. J Infect, 2008, 56(4):241-243.

[18] 颜正华.中药学[M].北京:人民卫生出版社,1991:606.

[19] 徐巧巧,邢丽华.重症肺炎患者 FDP、D-二聚体和炎症指标的变化及临床意义[J].中国实用医刊,2015,42(8):14-15.

[责任编辑 张丰丰]