

## 补肺汤加减对脑卒中气管切开肺部感染脾肺气虚证患者 免疫炎症的影响

李小山<sup>1</sup>, 周晓晖<sup>2</sup>, 范倩倩<sup>1</sup>, 潘晶晶<sup>1</sup>, 宋振华<sup>1\*</sup>

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海口 570208;

2. 海南省中医院, 海口 570208)

**[摘要]** 目的:探讨补肺汤加减辅助治疗脑卒中气管切开肺部感染(脾肺气虚证)的疗效及对免疫炎症的影响。方法:将100例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各50例。两组患者均给予注射用盐酸头孢吡肟,2 g/次,静脉滴注,每12 h 1次,并给予对症、支持等综合治疗。对照组经胃管给复方甘草口服溶液,10 mL/次,3次/d;观察组采用补肺汤加减,1剂/d,分早、晚2次经胃管给药。两组疗程均为连续治疗14 d。于治疗1 d,治疗7 d和治疗14 d进行临床肺部感染评分(CPIS),急性病生理和长期健康 II (APACHE II)评分;记录肺部感染控制时间和抗生素使用时间;检测治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>),调节性T细胞(Treg细胞)和免疫球蛋白[免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),血清免疫球蛋白M(IgM)水平;检测治疗前后降钙素原(PCT),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL)-1 $\beta$ , IL-6和IL-10水平;进行安全评价。结果:观察组患者在治疗后7 d和14 d, CPIS评分均低于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者肺部感染控制时间和抗生素使用时间均短于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者在治疗后7 d和14 d, APACHE II评分均低于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者Treg细胞, CD4<sup>+</sup>细胞和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于对照组( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup>细胞低于对照组( $P < 0.05$ );观察组患者IgA, IgM水平均较高于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-10水平均低于对照组( $P < 0.01$ );研究期间未发现与补肺汤相关不良反应。结论:在西医抗感染和对症支持等综合治疗的基础上,补肺汤加减能更有效控制脑卒中气管切开肺部感染的严重程度,减少咳嗽、咳痰,缩短了肺部感染的病程和抗生素的使用时间,并能调节免疫功能,抑制炎症反应。

**[关键词]** 脑卒中; 气管切开; 肺部感染; 脾肺气虚证; 补肺汤; 免疫功能; 炎症反应

**[中图分类号]** R289; R25; R256; R256.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0111-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200633

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200410.1339.004.html>

**[网络出版日期]** 2020-4-10 14:14

## Effect of Addition and Subtraction Adjuvant Therapy of Bufeitang on Immune Inflammation After Tracheotomy in Stroke Patients with Syndrome of Deficiency of Spleen and Lung Qi

LI Xiao-shan<sup>1</sup>, ZHOU Xiao-hui<sup>2</sup>, FAN Qian-qian<sup>1</sup>, PAN Jing-jing<sup>1</sup>, SONG Zhen-hua<sup>1\*</sup>

(1. Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou 570208, China;

2. Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the efficacy of addition and subtraction adjuvant therapy of Bufeitang decoction for pulmonary infection after tracheotomy in stroke patients (syndrome of deficiency of spleen and lung Qi) and investigate its effect on immune inflammation. **Method:** One hundred patients were randomly divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases) by random number table. The patients in both groups got cefepime hydrochloride for injection, once every 12 hours, 2 g/time, at the same time,

**[收稿日期]** 20200302(022)

**[基金项目]** 海南省卫生计生行业科研项目(16A200094)

**[第一作者]** 李小山, 主治医师, 从事中西医结合呼吸疾病的临床工作, E-mail: tyhk1314@163.com

**[通信作者]** \* 宋振华, 主任医师, 从事神经康复的临床工作, E-mail: a1974781010@163.com

symptomatic and supportive comprehensive treatment was given. Patients in control group additionally got compound glycyrrhiza oral solution via gastric tube, 10 mL/time, 3 times/day. Patients in observation group got addition and subtraction adjuvant therapy of Bufeitang every morning and night via gastric tube, 1 dose/day. The treatment course was 14 days in both groups. At the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after treatment, scores of clinical pulmonary infection scale (CPIS) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) were graded. The time to control pulmonary infection and the antibiotics use time were recorded. Before and after treatment, levels of T lymphocyte subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), regulatory T cells of (Treg cells), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 were detected, and safety was evaluated. **Result:** At the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after treatment, scores of CPIS and APACHE II in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The time to control pulmonary infection and antibiotics use time were shorter than those in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of Treg cells, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Levels of CD8<sup>+</sup>, PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 were lower than that in control group ( $P < 0.01$ ), while levels of IgA and IgM were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). There was no adverse reaction related to Bufeitang. **Conclusion:** Based on comprehensive treatment of western medicine for anti-infection and symptomatic support, addition and subtraction adjuvant therapy of Bufeitang can effectively control the severity of pulmonary infection caused by tracheotomy in stroke, reduce coughing and expectoration, shorten the course of pulmonary infection and the use time of antibiotics, regulate immune function and inhibit inflammatory reaction.

[Key words] stroke; tracheotomy; pulmonary infection; spleen lung Qi deficiency syndrome; Bufeitang; immune function; inflammatory response

急性大面积脑卒中患者因中枢神经系统受损而出现意识障碍,呼吸抑制,无法自主排痰、误吸等,需要进行气管切开,开放气道,方便吸痰,纠正低氧血症,保护脑细胞<sup>[1]</sup>。调查显示脑梗死需要采用气管插管术者达1.3%,而大面积脑出血患者更因意识障碍,需要进行早期行气管切开<sup>[2]</sup>。但脑卒中往往为老年患者,基础疾病多,免疫功能低下,气管切开可能改变患者呼吸道的防御功能,使下呼吸道直接与外界相通,咳嗽反射减弱,增加了肺部感染的风险,使患者容易出现肺部感染<sup>[3]</sup>。国内报道气管切开使用呼吸机患者发生肺部感染的概率为65%,可见对此类患者进行有效的控制肺部感染对改善预后具有重要的临床意义<sup>[4]</sup>。现代医学给予抗菌、抗炎、祛痰、吸痰液等综合处理,我国抗生素耐药现象严重,使得控制效果并不理想。

中医认为本病多因脑卒中或手术使元气大伤或久卧于脏腑虚损,气血虚伤,特别是肺脾受损,气虚卫外不固,受外邪入侵,肺失宣降,脾运失常,津聚成痰,壅滞肺道而成,中医药治疗重视局部整体相结合,一方面调整机体体质,提高其免疫力,另一方面提高肺功能,采用中药配合西医常规疗法可加快肺部感染的控制,减轻感染程度,减少抗生素的

应用,提高疗效<sup>[5-6]</sup>。补肺汤出自《永类铃方》,用于肺虚咳喘、气短咳嗽之证,能补肺益气,止咳平喘,实验研究显示可调节了Th1/Th2细胞因子平衡,具有良好的抗炎和调节免疫作用,并减轻肺泡扩张及病理性融合<sup>[7]</sup>;临床用于慢阻肺可减轻炎症损伤和气道的重塑、提高肺功能,减轻咳、喘等症状<sup>[8]</sup>。本研究笔者观察了补肺汤加减用于脑卒中气管切开肺部感染脾肺气虚证的临床疗效,并从抗炎和免疫调节作用方面探讨了其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经中南大学湘雅医学院附属海口医院伦理委员审查批准(批号2017HKYYKY02014-02),共纳入2017年4月至2019年11月康复医学科100例患者。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组男性30例,女性20例;年龄41~73岁,平均(62.12±6.41)岁;脑卒中类型,脑出血32例,脑梗死18例;肺部感染病程1~5 d,平均(2.97±0.26)d;格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分(9.85±1.14)分。观察组男性31例,女性19例;年龄44~75岁,平均(63.57±6.08)岁;脑卒中类型,脑出血32例,脑梗死18例;肺部感染病程1~5 d,平均(3.14±0.27)d;格拉斯哥昏迷指数(GCS)

评分(9.74±1.08)分。两组患者的年龄、性别、脑卒中类型、肺部感染病程和GCS评分等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①脑卒中的诊断标准参照《中国脑血管病防治指南》<sup>[9]</sup>,经CT和MRI检查诊断为脑梗死或脑出血。②肺部感染诊断参照《医院感染诊断标准》<sup>[10]</sup>,脑卒中气管切开患者出现发热(体温>38℃),气道分泌物增多、分泌物呈脓性,呼吸音粗或有湿啰音,血白细胞计数>1.5×10<sup>9</sup>个/L,X射线胸片显示肺部有炎性浸润性病变,痰或下呼吸道采样标本中分离到通常非呼吸道定植的细菌或其他特殊病原体。③肺脾气虚证,参照《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》<sup>[11]</sup>,主证见咳嗽、咯痰,喘息,气短,痰量多,脓性或黏液脓性痰,发热,呼吸不利;次证见面色无华,少气懒言,四肢倦怠,纳少,腹胀,便溏,舌质淡胖,苔薄白或白腻,脉细无力。主证具备3项+次证2项,结合舌脉可确诊。

**1.3 纳入标准** ①经CT或MRI明确诊断为脑卒中;②已经行气管切开留置气管套管;③术后48h后出现院内感染,并符合肺部感染诊断标准;④符合肺脾气虚证辨证标准;⑤年龄40~75岁,性别不限;⑥患者生命体征基本平稳,取得其家属签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并急性期心肌梗死等危重疾病者;②生命体征波动比较大,病情不稳定者;③合并肺部结核、肿瘤等疾病者;④术前已经存在肺部感染性疾病者;⑤合并全身其他系统感染性疾病者;⑥合并有脑部肿瘤疾病者;⑦合并严重的消化道功能障碍者,严重出血性疾病者;⑧对本研究已知药物成分过敏或有使用禁忌者;⑨同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

### 1.5 治疗方法

**1.5.1 两组患者基础治疗** 抗感染,注射用盐酸头孢吡肟(中美上海施贵宝制药有限公司,注册证号H20120506),2g/次,静脉滴注,每12h1次,并根据药敏试验调整抗生素;给予雾化、吸痰、营养支持、维持水电解酸碱平衡等综合治疗。

**1.5.2 中医治疗措施** 对照组采用复方甘草口服溶液(马应龙药业集团股份有限公司,国药准字H42022905),10mL/次,3次/d,经胃管给药。观察组采用补肺汤加减,药物组成有人参片10g,黄芪30g,麸炒白术15g,茯苓15g,白芥子10g,五味子5g,法半夏15g,陈皮15g,紫苏子10g,枳壳10g,桑白皮10g,丹参15g,蛤蚧6g;加减变化,痰黄浊、

脓性者去法半夏、陈皮加胆南星、浙贝母、瓜蒌各15g;呼吸不利者加苦杏仁10g;纳少,腹胀,便溏者厚朴15g,焦山楂、焦麦芽、焦神曲各20g。1剂/d,饮片由本院中药房统一提供,采用煎药机煎煮2次,混合药液至300mL,分早、晚2次经胃管给药。两组疗程均为治疗14d。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①临床肺部感染评分(CPIS)参照文献<sup>[12]</sup>,含体温、白细胞计数、气管分泌物、氧合情况,X射线胸片肺部浸润影等6项进行评估,每项分级为正常0分,轻度异常1分,重度异常2分,最高分为12分,每2天评价1次。②记录肺部感染控制时间和抗生素使用时间,肺部感染控制标准参照文献<sup>[5]</sup>,体温、白细胞计数正常,气道分泌物减少、无脓痰,肺片无炎症性改变。CPIS<6分为停用抗生素的标准,记录停用时间。

**1.6.2 次要疗效指标** ①病情危重情况评分,采用急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)<sup>[13]</sup>,含急性生理学、年龄、慢性健康状况3个部分的12个生理学参数,最高为71分,得分越高,则病情危重程度越重,死亡风险越大,治疗1d,治疗7d和治疗14d各评价1次。②免疫功能,包括T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>),调节性T细胞(Treg细胞)和免疫球蛋白[免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),血清免疫球蛋白M(IgM)],T淋巴细胞亚群和Treg细胞采用流式细胞仪检测,试剂盒(美国贝克曼库尔特有限公司,批号分别为201807023B,201810421C);免疫球蛋白采用免疫比浊法检测,试剂盒(合肥德博生物科技有限公司,批号分别为201811064,201811175,201811249);于治疗前后各检测1次。③炎症因子,检测治疗前后降钙素原(PCT),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,IL-6,IL-10,采用酶联免疫法检测,试剂盒(南京建成生物公司,批号分别为201904373,201902495,201904537,201901028,201901043)。④安全性评价,记录治疗期间与服用中药的相关不良反应。

**1.7 统计学处理** 采用SPSS 22.0软件进行数据的统计分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者不同时点CPIS评分比较** 治疗后7d,14d,两组患者的CPIS评分均逐渐下降

( $P<0.01$ ); 观察组患者在治疗后7, 14 d CPIS评分均低于对照组( $P<0.01$ )。见表1。

表1 两组患者不同时点CPIS评分比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 1 Comparison of CPIS scores in two groups at different time point( $\bar{x}\pm s, n=50$ ) 分

组别	治疗后/d		
	1	7	14
对照	9.86±1.04	8.37±0.95 <sup>1)</sup>	6.22±0.59 <sup>1)</sup>
观察	9.92±1.10	7.75±0.81 <sup>1,2)</sup>	4.84±0.45 <sup>1,2)</sup>

注:与本组前一时点比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与同期对照组比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表3同)。

2.2 两组患者肺部感染控制时间和抗生素使用时间 观察组患者肺部感染控制时间和抗生素使用时间均短于对照组( $P<0.01$ ),见表2。

2.3 两组患者不同时点APACHE II评分比较 治疗后7, 14 d, 两组患者的APACHE II评分均逐渐下降( $P<0.01$ ); 观察组患者在治疗后7, 14 d APACHE II评分均低于对照组( $P<0.01$ ),见表3。

2.4 两组患者治疗前后Treg细胞和T淋巴细胞亚群比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者Treg细

表4 两组患者治疗前后Treg细胞和T淋巴细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 4 Comparison of levels of Treg cells and T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	时间	Treg 细胞/%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照	治疗前	3.73±0.42	36.37±3.46	56.78±5.39	25.74±2.60	0.72±0.11
	治疗后	4.62±0.47 <sup>1)</sup>	32.06±3.17 <sup>1)</sup>	58.01±6.35	32.36±3.77 <sup>1)</sup>	1.02±0.18 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	3.69±0.40	36.41±3.50	57.12±5.57	26.09±2.87	0.73±0.10
	治疗后	5.12±0.57 <sup>1,2)</sup>	28.52±2.85 <sup>1,2)</sup>	59.63±6.58	35.67±4.13 <sup>1,2)</sup>	1.28±0.19 <sup>1,2)</sup>

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

2.5 两组患者治疗前后免疫球蛋白变化情况比较 与治疗前相比较, 两组患者IgG变化无统计学意义; 治疗后两组患者IgA, IgM水平均有所上升( $P<0.01$ ); 治疗后观察组患者IgA, IgM水平均较对照组升高( $P<0.01$ )。见表5。

表5 两组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 5 Comparison of levels of immunoglobulin in two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )  $g\cdot L^{-1}$

组别	时间	IgA	IgM	IgG
对照	治疗前	2.02±0.21	0.96±0.12	10.51±1.33
	治疗后	2.37±0.26 <sup>1)</sup>	1.17±0.14 <sup>1)</sup>	10.86±1.42
观察	治疗前	2.05±0.20	0.95±0.11	10.47±1.28
	治疗后	2.82±0.31 <sup>1,2)</sup>	1.38±0.15 <sup>1,2)</sup>	10.91±1.36

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表6同)。

表2 两组患者肺部感染控制时间和抗生素使用时间( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 2 Comparison of time to control pulmonary infection and antibiotic use time in two groups ( $\bar{x}\pm s, n=50$ ) d

组别	肺部感染控制	抗生素使用
对照	6.81±0.72	7.55±0.67
观察	6.04±0.57 <sup>1)</sup>	6.92±0.63 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ 。

表3 两组患者不同时点APACHE II评分比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 3 Comparison of APACHE II scores in two groups at different time point ( $\bar{x}\pm s, n=50$ ) 分

组别	治疗后/d		
	1	7	14
对照	32.73±3.41	16.72±1.96 <sup>1)</sup>	12.31±1.14 <sup>1)</sup>
观察	31.96±3.27	14.55±1.49 <sup>1,2)</sup>	9.85±1.03 <sup>1,2)</sup>

胞, CD4<sup>+</sup>细胞和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著升高( $P<0.05$ ), CD8<sup>+</sup>细胞下降( $P<0.05$ ); 治疗后观察组患者Treg细胞, CD4<sup>+</sup>细胞和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于对照组( $P<0.05$ ), CD8<sup>+</sup>细胞低于对照组( $P<0.05$ ), 两组患者CD3<sup>+</sup>细胞变化无统计学意义。见表4。

2.6 两组患者治疗前后PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-10水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-10均明显下降( $P<0.01$ ); 治疗后观察组PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-10水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表6。

2.7 安全性评价 研究期间未发现与补肺汤相关不良反应。

### 3 讨论

调查显示脑卒中气管切开肺部感染的病原菌以革兰阴性菌为主, 主要是外源性, 以铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌为多见, 耐药率高<sup>[3-4]</sup>。经logistic多元逐步回归分析, 年龄>60岁、气管切开时间>5 d, 患有非感染性肺疾病、联合使用抗菌药物、抗菌药物治疗持续时间>7 d是发生肺部感染危险因素,

表 6 两组患者治疗前后 PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-10 水平比较( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

Table 6 Comparison of levels of PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-1 $\beta$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	IL-10/ng·L <sup>-1</sup>	PCT/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	34.52 $\pm$ 3.75	42.79 $\pm$ 4.58	14.36 $\pm$ 1.37	22.57 $\pm$ 2.64	3.13 $\pm$ 0.38
	治疗后	22.43 $\pm$ 2.64 <sup>1)</sup>	28.63 $\pm$ 2.79 <sup>1)</sup>	11.04 $\pm$ 1.15 <sup>1)</sup>	17.15 $\pm$ 2.13 <sup>1)</sup>	1.41 $\pm$ 0.17 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	35.07 $\pm$ 3.89	41.98 $\pm$ 4.46	14.71 $\pm$ 1.39	23.11 $\pm$ 2.58	3.11 $\pm$ 0.35
	治疗后	19.15 $\pm$ 2.13 <sup>1,2)</sup>	23.72 $\pm$ 2.25 <sup>1,2)</sup>	9.28 $\pm$ 1.02 <sup>1,2)</sup>	14.63 $\pm$ 1.77 <sup>1,2)</sup>	0.94 $\pm$ 0.11 <sup>1,2)</sup>

年龄高、基础疾病多、自身免疫力低下、营养不良、卧床久等使痰液难以排出,易发生感染;留置气管套管时间长,反复的吸痰等操作损伤气道黏膜,气管切开使呼吸道的净化、湿润功能下降,均可使咳嗽反射及排痰功能变差,也容易发生感染;基础的肺部疾病使呼吸功能降低,长期抗生素的使用,联合用药物等易产生耐药细菌,引发肺部二重感染<sup>[14]</sup>。肺部感染加重导致拔除气管套管困难,大大增加了住院时间和死亡风险,但针对肺部感染,长期使用抗生素治疗会增加多重耐药菌风险,成为临床棘手问题。

中医认为“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”,正虚是导致肺部感染的基础<sup>[15]</sup>。中医认为正气不足,荣卫不和,气血俱虚是中风发病基础,如《黄帝内经·灵枢·刺节真邪》曰:“虚邪偏客于身半,其入深,内居荣卫。荣卫稍衰,则真气去,邪气独留,发为偏枯”<sup>[16]</sup>。而卒中后气管切开,制动于床,久卧伤气,特别是脾气受损,土不生金,中气下陷,正气不足,肺卫外不固,而切开气管,更使肺卫受损,外邪易从口鼻而入,肺卫首当其冲,外邪客于肺卫而病<sup>[5]</sup>。外邪入侵,肺失宣肃,气机不利,邪气郁闭,血滞成瘀,津不下达,聚液成痰,痰瘀阻于肺络而发诸症<sup>[6,16]</sup>。可见,肺为贮痰之器,故本病病位在肺,脾为生痰之源,其本在肺脾的气虚,病理要素主要为“虚”“痰”“瘀”,因此治疗上要注重固护正气,兼以化痰散瘀之法。

补肺汤加减中以人参大补元气、补脾益肺、生津养血,黄芪益气固表、生津养血,麸炒白术健脾益气、化湿利水,茯苓健脾渗湿利水,法半夏、陈皮燥湿化痰,白芥子温肺豁痰利气,紫苏子降气化痰、止咳平喘,桑白皮宣肺平喘,枳壳理气宽胸,丹参活血散瘀,蛤蚧补肺益肾、纳气平喘,五味子益气生津。全方标本兼顾,共奏健脾补肺,益气生津,化痰散瘀,止咳平喘之功。本组资料显示治疗后 7, 14 d, 观察组 CPIS 评分和 APACHE II 评分均低于对照组, 观察组肺部感染控制时间和抗生素使用时间均短

于对照组,提示了在西医常规抗感染和对症支持治疗的基础上,补肺汤加减内服对脑卒中气管切开肺部感染的肺炎严重程度和疾病危重情况均较好的控制效果,缩短了肺部感染的病程,减少了抗生素的使用时间,提前堵塞气管套管便于拔除。

研究证实 T, B 淋巴细胞功能受损,免疫力低下是脑卒中气管切开肺部感染重要病理机制。免疫球蛋白数量可间接反映体液免疫状态, T 淋巴细胞参与并贯穿免疫应答的全部过程,免疫力低下者对外界病原菌侵入机体的抗力较差,更容易发生肺部感染,研究证实细胞免疫或体液免疫异常程度与感染预后,因此监测并干预免疫功能有助于提高救助率<sup>[17]</sup>。T 淋巴细胞亚群中 CD3<sup>+</sup>细胞, CD4<sup>+</sup>细胞为辅助/诱导 T 细胞,特别是 CD4<sup>+</sup>细胞具有免疫增强效应,而 CD8<sup>+</sup>细胞有抑制细胞免疫的功能,二者动态平衡是维持机体正常免疫功能因素。Treg 细胞是具有免疫调节功能抑制作用的一组 T 细胞亚群,对病原微生物感染所激活的免疫反应具有抑制作用,并可抑制淋巴细胞的活化、增殖等,可减轻免疫炎性病理损伤,但可造成病原微生物感染的持续存在<sup>[18]</sup>。本组资料显示治疗后观察组患者 IgA, IgM 水平, Treg 细胞, CD4<sup>+</sup>细胞和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于对照组, CD8<sup>+</sup>细胞低于对照组,可见补肺汤加减内服可调节患者的 T 细胞亚群和免疫球蛋白,改善了机体免疫功能,有利于增强机体对病原菌的抵抗力,从而有利于肺部感染的控制。

在气管切开肺部感染患者由于病原菌可释放毒素,引起巨噬细胞等释放促炎及抑炎因子,炎症因子的比例失衡, C-反应蛋白, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 和 IL-10 等促炎因子的大量释放导致肺细胞组织自我损伤,甚至出现全身炎症反应<sup>[19]</sup>。PCT 作为一种炎性标志物,对于细菌感染的敏感性非常高,可以及时对感染发生与否和感染的程度进行判定<sup>[20]</sup>。研究证实气管切开肺部患者感染病原菌以革兰阴性菌为主,患者血清 TNF- $\alpha$ , PCT 等促炎因子显著升高,多个指标的联合检测能准确地反映患者所处状

态,对早期的诊断、治疗和预后均具有价值<sup>[19-20]</sup>。本组资料显示治疗后观察组患者PCT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6和IL-10水平均低于对照组,提示了补肺汤加减内服可抑制促炎因子的表达,减轻了炎性损害,从而有早于肺部感染炎性病变的控制。

综上,在西医抗感染和对症支持等综合治疗的基础上,补肺汤加减能更有效控制脑卒中气管切开肺部感染的肺炎严重程度,减少咳嗽、咳痰,缩短了肺部感染病程和抗生素的使用时间,并能调节免疫功能,抑制炎症反应,为拔除气管套管做足准备,值得进一步的研究。但本研究限于单中心的研究,研究过程难以实施盲法,评价指标带有一定的主观性,并且其使用的疗程、人群、结果的可靠性还待进一步的数据验证。

#### [参考文献]

[1] 陈杏清,朱明月,邹玉婵,等.通元针法对卒中后气管切开患者拔管成功率的影响[J].针刺研究,2019,44(9):663-667.

[2] WALCOTT B P, KAMEL H, CASTRO B, et al. Tracheostomy after severe ischemic stroke: a population-based study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(5):1024-1029.

[3] 党帅,马进显,周国平,等.重症颅脑损伤气管切开患者肺部感染的治疗研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(1):71-73.

[4] 余果,王尔松,姚慧斌.重型颅脑损伤气管切开患者肺部感染的临床调查[J].中华医院感染学杂志,2015,25(14):3263-3265.

[5] 程耀南,邱玲,吴红瑛.健脾益气中药配合针刺对重型颅脑损伤气管切开后患者肺部感染的干预作用[J].长春中医药大学学报,2016,32(2):346-349.

[6] 类家豪,林琳.中西医结合治疗重型颅脑损伤气管切开后肺部感染患者的临床分析[J].中医临床研究,2019,11(7):62-64.

[7] 王珊珊,谭光波.补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气肿大鼠血清IFN- $\gamma$ , IL-4表达水平影响研究[J].陕西中医,2019,40(11):1491-1494.

[8] 姚诗清,周兰,孙涛,等.补肺汤合参蛤散辨治联合伏九贴敷对稳定期COPD肺肾气虚证患者的防治[J].中国实验方剂学杂志,2019,26(7):113-119.

[9] 卫生部疾病控制司,中华医学会神经病学分会.中国脑血管病防治指南[J].中国现代神经疾病杂志,2007,7(2):200.

[10] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):61-67.

[11] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南西医药病部分[M].北京:中国中医药科技出版社,2008:69-74.

[12] 韩正贵,陆江涛,王文静,等.宣肺通腑汤辅助治疗中老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):188-193.

[13] 李亚南,倪刚,葛晓忠,等.急性生理与慢性健康评分II及血清肌钙蛋白I对老年重症肺炎病情评估的临床意义[J].安徽医学,2018,39(12):1505-1507.

[14] 刘卫平,孙德俊,闫志刚,等.呼吸机相关性肺炎危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):85-87.

[15] 冯文涛,蔡文君,赵雷,等.中医药协助治疗呼吸机相关性肺炎的研究进展[J].中国中医急症,2017,26(10):1793-1796.

[16] 黄显雯,刘启华,邹玲,等.中风多虚多瘀多痰病机与自噬调控相关性的研究进展[J].南京中医药大学学报,2020,36(1):130-135.

[17] 曾凡军,王晓静.免疫功能监测在呼吸机相关肺炎患者预后评价中的作用[J].临床肺科杂志,2015,20(5):838-840.

[18] 周小青,李静,赵蕾,等.自然杀伤细胞通过树突状细胞调控衣原体肺部感染中Th17/Treg免疫应答平衡[J].山东大学学报:医学版,2019,57(4):15-19.

[19] 贵艳玲,蔡萍,程明琨,等.ICU气管切开患者肺部感染病原菌对血清细胞因子影响的研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2494-2496.

[20] 楼滢,王晓宇,张鹏,等.呼吸机相关性肺炎患者感染病原菌分布及炎症反应指标评价[J].中华医院感染学杂志,2019,29(7):1003-1006.

[责任编辑 何希荣]