

中医药治疗传染性非典型肺炎患者恢复期疗效评价

姜在暘¹ 唐旭东¹ 齐文升¹ 边永军¹ 宋庆桥¹ 李改戌¹ 付亚龙¹
王映辉¹ 张中中¹ 项晓培² 王融冰² 陈一凡² 刘保延³ 谢雁鸣³

摘要 目的:评价中西医结合治疗传染性非典型肺炎(严重急性呼吸综合征,SARS)恢复期的有效性和安全性,探讨 SARS 恢复期的中医证候基本特征。方法:采用前瞻、随机对照的方法,临床研究选取 SARS 患者共 85 例,其中前 40 例随机分为中医治疗组和单纯西医对照组各 20 例,后 45 例分为治疗组 42 例,对照组 3 例。中药辨证用药每日 1 剂内服,共观察 2~3 周。观察指标包括临床症状、血清学、肺部影像、生命质量自评量表的评估等。结果:在症状总积分变化、丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常患者改善、X 线胸片评定积分变化方面,两组较治疗前自身比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗后组间比较治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后自身生命评分变化比较均有显著改善($P < 0.01$)。除活动受限、呼吸困难两项外,其余指标改善治疗后组间比较,治疗组均优于对照组($P < 0.05$)。结论:中药系列方在改善 SARS 恢复期患者症状总积分以及乏力等症状、X 线胸片、肝功能和生命质量评分的总分以及心理情绪因子等方面较对照组为优。

主题词 严重急性呼吸综合征/中医药疗法 恢复期 评价研究

传染性非典型肺炎(严重急性呼吸综合征,SARS)是新近出现的一种具有严重传染性的急性传染病,部分患者肺部病变吸收缓慢,恢复后有不同程度的肺间质纤维化倾向,多数患者存在诸多的不适症状,现代医学对此阶段的治疗尚缺乏有效方法。本项目以中西医结合治疗 SARS 恢复期的临床疗效评价研究为主线,应用前瞻性、开放、随机对照研究设计方案,辨病与辨证相结合的研究方法,科学、客观地评价中医药治疗 SARS 恢复期的有效性和安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料:全部病例来自北京地坛医院。选择 2003 年 5 月 22 日~6 月初在 3 病区及 5~8 病区住院的 SARS 患者,计 85 例。入选病例分为 2 部分:随机组病例计 40 例,分为治疗组和对照组;开放组病例计 45 例,因患者要求服用中药而绝大部分采用中医治疗方案,治疗组 42 例,对照组 3 例。随机组病例中,对照组男 5 例,女 15 例,治疗组男 9 例,女 11 例;对照组年龄

平均 41.60 ± 14.56 岁,治疗组平均 39.10 ± 11.48 岁;对照组病程平均 33.25 ± 9.24 天,治疗组平均 36.95 ± 5.94 天。随机组和开放组全部病例中对照组男 7 例,女 16 例,治疗组男 19 例,女 43 例;对照组年龄平均 39.43 ± 15.32 岁,治疗组平均 36.26 ± 11.40 岁;对照组平均病程 33.00 ± 8.93 天,治疗组平均 34.02 ± 8.23 天。随机组病例中有糖皮质激素应用史的病例对照组、治疗组分别为 14 例,差异无显著性。全部病例中对照组有 16 例曾应用糖皮质激素,治疗组中有 49 例,差异无显著性。在随机组病例以及在全部病例中,治疗组与对照组在上述治疗前的症状指标方面均具有均衡性($P > 0.05$)。

1.2 病例选择标准:需同时符合下述 4 项方能入选:

(1)符合卫生部 5 月 4 日颁布的《传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)》^[1];(2)符合 SARS 恢复期诊断标准需同时具有下列 3 个条件:①X 线胸片有明显改善;②呼吸系统症状明显改善;③体温正常 7 天以上或者病程 2 周以上伴有低热者(体温 $\leq 37.5^\circ\text{C}$)。 (3)约出院 1 周者。(4)年龄 18~70 岁。具备下列 1 条即可排除:(1)发病前具有重度的心脑血管疾病、肝、肾疾病,血液疾病,内分泌疾病,肺脏疾病,神经精神科疾病或影响生存的严重疾病,如肿瘤或艾滋病等;(2)妊娠期、哺乳期妇女;(3)过敏体质者。治疗终止标准:(1)症状消失;(2)无明显肺损害及其它脏器损害,免疫功能恢复正常;(3)产生 SARS 抗体。治疗终止指标至少应达到(1)+(2)。

2 治疗及观察方法

2.1 西医治疗方案:(1)适当活动,避免劳累、用力。(2)避免精神刺激,咳嗽咳痰者给予止咳祛痰药。(3)有心、肝、肾等器官功能损害者作相应处理。(4)加强营养支持。

2.2 中医治疗方案:由本课题组制定,该方案参照北京市中医管理局组织专家制定、推荐的《北京地区非典型肺炎中医防治方案》^[2]及中国中医研究院广安门医院编制的《SARS 中西医结合治疗常规》,在总结近期防治 SARS 实践经验的基础上制定而成。主要分为气阴两虚、肺脾气虚、邪恋阴伤 3 个基本证型,并相应制定出 3 个协定处方以及加减法则,中药汤剂每日 1 剂内服。具体方案如下:(1)协定处方:1 号:益气养阴方,

基金项目:北京市中医管理局资助项目(京中科 SARS-13)

1 中国中医研究院广安门医院,北京市宣武区北线阁(100053)

2 北京地坛医院

3 中国中医研究院

收稿日期:2003-07-10

适用于气阴两虚之证。处方:西洋参 6g,麦冬 12g,五味子 6g,生黄芪 18g,玉竹 12g,天花粉 12g,白术 15g,茯苓 12g,桑叶 12g,全当归 9g,白芍 12g,川芎 12g,荷叶 10g,六一散 10g。Ⅱ号:补肺健脾方,适用于肺脾气虚之证。处方:生黄芪 30g,党参 15g,炒白术 15g,茯苓 15g,柴胡 9g,白芍 12g,当归 9g,川芎 12g,木香 12g,砂仁 6g(后下),陈皮 12g,半夏 9g,藿香 10g,焦三仙各 10g。Ⅲ号:养阴清热方,适用于邪恋阴伤之证。处方:西洋参 3g,沙参 15g,麦冬 12g,柴胡 9g,黄芩 12g,桑叶、桑皮各 15g,地骨皮 12g,青蒿 15g,芦根、茅根各 15g,当归 9g,白芍 12g,半夏 9g,炒谷芽、麦芽各 15g,六一散 10g。加减:肝功能损害或伴有胆红素升高者,加茵陈 15g,鸡骨草 15g;干咳无痰者,加川贝母 6g,蒸百部 12g;咳嗽痰多者,加浙贝母 12g,苏子 12g;五心烦热、尿黄者,加知母 12g,黄柏 12g;动则易汗者,加玉屏风散 10g,煅龙骨、牡蛎各 30g;阴虚及肾,症见舌红苔少、手足心热、少气膝软者,加山茱萸 9g,熟地黄 15g;兼挟湿热而见腻苔者,加黄芩 10g,栀子 10g,藿香 10g;便秘者,加瓜蒌 9g,火麻仁 9g;大便溏泻者,加炮姜 4g,炒扁豆 30g;失眠者,加珍珠母 30g,酸枣仁 18g。

(2)疗程:住院患者中药汤剂观察 1 周左右;出院后服中药汤剂 2 周,需要者可改服中成药;随访观察至少达到终止指标(1)+(2)为止。最长疗程不得超过 12 周。

2.3 观察指标:(1)一般情况:姓名、性别、年龄、职业、家庭地址、邮政编码、联系电话、发病时间、入院时间、出院时间,入组时主症、既往史、西医诊断分型、中医辨证等,入组时填写 1 次。(2)症状体征:观察乏力、气短、汗出、心悸、食欲不振、失眠、二便状况、舌象、脉象等项目,采用量化的方法,根据症状的无、轻、中、重分别记 0、1、2、3 分。住院患者 3 天填写 1 次,出院患者 1 周随访填写 1 次,末次复诊时填写 1 次。(3)实验室检查:血常规、心肝肾功能、X 线胸片、抗体检测等入组时及疗程结束时各填写 1 次。(4)生命质量评定:采用自评量表问卷的方式进行,量表的制定参照圣乔治(St George's)呼吸疾病问卷、成人哮喘生命质量问卷^[1]以及健康调查问卷(SF-36)的量表内容及格式,听取呼吸科医师、临床流行病专家、统计学家的意见并结合患者的症状体征加以研制而成。本量表共有 16 个条目组成,包括日常活动受限(1~5)、呼吸困难症状(6~10)和心理健康(11~16)3 方面。每个条目有 5 项选择,分别记为 1~5 分,代表生命质量最好的选择记为 5 分,最差的记为 1 分。入组时及疗程结束时各填写 1 次。

2.4 疗效评价指标:(1)症状变化。(2)SARS 患者生命质量自评量表的评估。(3)X 线胸片吸收情况:X 线

表 1 两组治疗前后症状总积分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	治疗前	治疗后
随机+开放组	治疗组 7.64±4.73(62)	1.95±1.93(59)*△
	对照组 6.39±3.87(23)	2.96±2.79(20)*
随机组	治疗组 7.90±5.81(20)	1.85±1.87(20)*△
	对照组 6.50±3.83(20)	3.70±2.75(20)*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;治疗后组间比较,△ $P<0.05$;括号内为例数

表 2 两组治疗前后 ALT 异常患者 ALT 值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	ALT(U/L)
随机组+开放组	治疗组	治疗前 34 118.59±69.84
		治疗后 34 31.03±17.35**△
	对照组	治疗前 15 69.53±36.01
		治疗后 15 35.87±23.34*
随机组	治疗组	治疗前 11 87.82±48.56
		治疗后 11 23.00±8.45**△
	对照组	治疗前 15 69.53±36.01
		治疗后 15 35.87±23.34*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;治疗后组间比较,△ $P<0.05$

表 3 两组治疗前后 X 线胸片评定积分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	胸片评定积分
随机组+开放组	治疗组	治疗前 62 3.24±2.68
		治疗后 59 1.03±1.13*△
	对照组	治疗前 23 2.74±3.14
		治疗后 20 1.25±1.65*
随机组	治疗组	治疗前 20 3.55±2.91
		治疗后 20 1.05±1.15*△
	对照组	治疗前 20 2.85±3.34
		治疗后 20 1.25±1.65*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;治疗后组间比较,△ $P<0.05$

表 4 两组治疗前后生命质量评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	组 别	例数	评 分
活动受限	治疗组	治疗前 61 7.54±2.64	
		治疗后 59 5.54±1.22*	
	对照组	治疗前 20 8.00±3.13	
		治疗后 20 5.95±1.50*	
呼吸困难	治疗组	治疗前 61 9.57±4.48	
		治疗后 59 6.44±1.74*	
	对照组	治疗前 20 9.20±4.12	
		治疗后 20 6.80±2.57*	
心理情绪	治疗组	治疗前 61 12.43±4.76	
		治疗后 59 7.95±2.10*△	
	对照组	治疗前 20 12.70±4.32	
		治疗后 20 9.35±2.52*	
总 分	治疗组	治疗前 61 29.54±10.09	
		治疗后 59 19.93±3.69*△	
	对照组	治疗前 20 29.90±10.04	
		治疗后 20 22.10±4.90*	

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;治疗后组间比较,△ $P<0.05$

胸片评定采用积分法。本标准来源于国家科技部“十

五”863 计划《非典型肺炎防治关键技术及产品研制》重大项目中的《中西医结合治疗 SARS 临床研究》课题。打分原则上基于 X 线胸片上阴影的密度和范围大小,以左右肺上、中、下肺野为纲,内外带为目的 12 个评价点,病变密度高、低、索条 3 个等级,兼顾心脏大小和胸膜等合并症,由放射科医师进行盲法评分,正常 X 线胸片为 0 分,最高为 38 分。(4)心、肝功能损害。

2.5 统计学方法:资料分析用 SPSS11.0 软件,先建立数据库,输入并核对后锁定数据进行分析。计量资料以均数±标准差表示。

3 治疗结果

3.1 治疗前后症状积分比较:随机加开放组两组自身比较治疗前后症状总积分差异均有显著性($P < 0.01$),治疗后积分改善程度治疗组高于对照组,且差异有显著性($P < 0.05$);随机组两组治疗前后症状总积分差异均有显著性($P < 0.01$),治疗后积分改善程度治疗组高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

3.2 两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常患者 ALT 值变化比较:在随机加开放组中,两组自身比较治疗前后差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);在随机组中,两组自身比较治疗前后差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经治疗后 2 组 ALT 值均恢复正常:两组治疗后组间比较,差异均有显著性($P < 0.05$),治疗组优于对照组,见表 2。

3.3 两组治疗前后 X 线胸片评定积分变化比较:随机加开放组两组自身比较治疗前后胸片积分差异有显著性($P < 0.01$),治疗后胸片改善程度治疗组优于对照组,差异有显著性($P < 0.05$);随机组两组自身比较治疗前后胸片积分差异有显著性($P < 0.01$),治疗后胸片改善程度治疗组优于对照组,差异有显著性($P < 0.05$),见表 3。

3.4 两组治疗前后生命质量评分变化比较:治疗前发放量表 85 份,收回有效答卷 84 份,经 t 检验,两组治疗前差异无显著性($P > 0.05$);治疗后脱落 6 例,计收回有效问卷 79 份,经 t 检验,两组自身比较治疗后较治疗前各项差异均有显著性($P < 0.01$),治疗后组间比较,除活动受限、呼吸困难外,治疗组均优于对照组($P < 0.05$),见表 4。

4 讨论

广东省中医院根据本病患者 112 例的临床观察初步总结认为,恢复期多在发病 10~14 天以后^[3];香港医院管理局(HA)关于 SARS 的指导原则中将恢复期病例定义为:(1)临床表现:无发热持续 48 小时,咳嗽消失。(2)实验室检查:(如果以前的结果是异常的,治

疗后有改善)白细胞计数恢复正常;血小板计数恢复正常;肌酸磷酸激酶/乳酸脱氢酶恢复正常;肝功能试验恢复正常;血清钠水平恢复正常;C 反应蛋白恢复正常。(3)放射学检查结果:胸部 X 线改变好转。我们认为,由于患者的病情轻重有别,很难单从病程、胸片、症状等某项指标上确定恢复期。我们认定恢复期的一项原则是:患者经过 2 周以上的病程,病情稳定但尚未完全恢复,或存在轻度的脏器功能损害,有继续药物治疗的必要。如本研究入选的 85 例患者胸片急性期积分为 0.60 ± 1.64 ,恢复期积分为 0.28 ± 1.69 ,恢复期较急性期已有了明显改善($P < 0.05$)。而在自觉症状方面,本研究选定 14 项症状,每项症状根据轻、中、重,积分分别为 1、2、3 分,患者恢复期的平均积分为 7.31 ± 4.53 ,最高者积 20 分。由此我们制定了恢复期的标准。SARS 恢复期可由肺痹或厥脱转变而来,其病机特点是正虚邪实,以正虚为主、或夹有余邪;正虚为气虚、阴虚、气阴两虚;邪实为湿、热、瘀、毒留恋不尽。正虚和邪实之间是恒动的,可以相互转化,同样,气虚、阴虚、气阴两虚三者之间也是恒动的,相互影响的。SARS 为邪毒性强烈,伤正较重,加之患者使用了剂量不等的各种药物,而无论何种药物都有不同程度的毒性,久服或大剂量应用都会对正气造成损伤。另外,疾病后期,热势虽退,但余邪未能尽去,机体仍未恢复正常,毒邪仍能继续损伤机体正气,导致气虚、阴虚或气阴两虚。该系列方以益气养阴为主导,分别以生脉饮、四君子汤为主方加减组成,分别佐以清热、利湿、活血、解毒、开胃、化浊之品,对恢复患者的免疫功能,平衡阴阳,扶助正气,协调机体脏器功能有一定效果。

SARS 患者经过 3~4 周的隔离治疗,心理长期处于一种幽闭状态。在医学上越来越关注患者整体性健康的背景下,我们认识到临床医疗不仅是治疗“人患的病”,更应注重“患病的人”,要促使患者达到生理、心理和社会的完好状态,健康地回到社会生活中去。本研究表明,治疗组的生命质量评分改善程度较对照组为优,主要表现在总分以及心理情绪因子分方面,可以显著改善患者的生命质量,虽然在活动受限以及呼吸困难方面差异无显著性($P > 0.05$),但治疗组较对照组有进一步好转的趋势,其无统计学差异可能与对照组样本量偏小有关,值得进一步探讨。

参考文献

- 1 卫生部. 传染性非典型肺炎临床诊断标准. 中国医学论坛报, SARS 研究进展, 第 1 辑: 52.
- 2 北京市中医管理局. 北京地区非典型肺炎中医药防治方案. 中国中医药报, 2003, 4: 18.
- 3 海霞. 广东省中医院治疗非典型肺炎临床经验. 中国中医药报, 2003, 5: 19.