

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.20.014

清金化浊方对感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重患者抗生素疗程的影响

吴蔚, 王彬, 汪伟, 刘惠梅, 来薛, 高峰*

(中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区花家地街 6 号, 100102)

摘要 目的 观察清金化浊方对感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 患者抗生素治疗疗程的影响。方法 采用前瞻性、随机、平行对照的研究方法, 将 40 例急性加重病程 ≤ 1 周的感染性 AECOPD (II 级) 住院患者随机分为治疗组和对照组各 20 例。对照组采用 AECOPD 常规西医治疗方案, 治疗组在此基础上加用清金化浊方中药口服, 每日 1 剂, 疗程 10 天。以治疗后呼吸困难严重程度较治疗前改善 ≥ 1 个级别、无脓性痰、体温正常 24 h 以上、白细胞计数 (WBC) $\leq 10 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 (NEUT%) $\leq 75\%$ 、C 反应蛋白 (CRP) $\leq 20 \text{ mg/L}$ 、降钙素原 (PCT) $\leq 0.25 \mu\text{g/L}$ 为停用抗生素指征, 观察各组抗生素疗程改善情况。结果 治疗组患者呼吸困难、痰液性状改善时间及 WBC、NEUT%、CRP 恢复时间均较对照组缩短 ($P < 0.05$), 治疗组抗生素疗程较对照组缩短显著 ($P < 0.05$)。结论 清金化浊方可有效减轻细菌感染诱发的 AECOPD 患者炎性反应, 缩短抗生素疗程。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 清金化浊方; 细菌感染; 抗生素

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是一种急性起病的过程, 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者死亡的重要因素。虽然国内外相关指南为此制定了详尽的治疗方案并已应用于临床, 但仍有部分 AECOPD 患者病情无法得到有效缓解^[1]。课题组在中医证候研究基础上提出了清金化浊法早期干预的治疗方案, 提高了临床疗效。本研究探讨在常规西医治疗基础上应用清金化浊方对感染性 AECOPD 抗生素治疗疗程的影响, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

AECOPD 西医诊断标准、分期及分级标准采用中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[2] 中的相关标准。中医辨证标准采用中华中医药学会制定的《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》^[3] 中痰热蕴肺证标准。

1.2 纳入标准

1) 符合 AECOPD 西医诊断标准, 病情严重程度分级属 II 级, 且中医辨证为痰热蕴肺证; 2) AECOPD 病程 ≤ 1 周; 3) 痰液性状为脓性; 4) 全血白细胞计数 (WBC) $> 10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 (NEUT%) $> 75\%$; 且血清 C 反应蛋白 (CRP) $> 20 \text{ mg/L}$ 或降钙素原 (PCT) $> 0.25 \mu\text{g/L}$ 。

1.3 排除标准

1) 合并支气管哮喘、肺间质纤维化、肺栓塞等其他呼吸系统疾病; 2) 胸部影像学检查提示合并肺炎、胸腔积液或气胸等; 3) 合并严重心脑血管、肾、肝、造血系统等原发性疾病及恶性肿瘤患者。

1.4 一般资料

收集 2015 年 9 月至 2016 年 12 月中国中医科学院望京医院呼吸科住院的 AECOPD (II 级) 患者共 40 例, 采用区组随机的方法, 按照 1:1 比例进行分组。治疗组 20 例中男 12 例, 女 8 例; 年龄 58~80 岁, 平均 (70.65 $\pm$ 9.40) 岁; COPD 病程 4~20 年, 平均 (12.80 $\pm$ 7.75) 年; 本次急性加重时间 1~7 天, 平均 (4.55 $\pm$ 1.75) 天。对照组 20 例中男 14 例, 女 6 例; 年龄 52~80 岁, 平均 (68.83 $\pm$ 11.16) 岁; COPD 病程 3~20 年, 平均

基金项目: 北京市科技计划 (Z151100004015108)

* 通讯作者: wjyhxk@163.com, (010) 84739045

(12.19 ± 8.24) 年; 本次急性加重时间 1 ~ 7 天, 平均 (4.76 ± 2.25) 天。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 采用《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[2] 中 AECOPD 治疗方案, 根据病情给予控制性氧疗、雾化吸入短效支气管舒张剂 (吸入用硫酸沙丁胺醇溶液 5 mg/支, GlaxoSmith-Kline Australia Pty Ltd 生产, 进口药品注册证号 H20110457; 吸入用异丙托溴铵溶液 0.5 mg/支, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产, 进口药品注册证号 H20150159)、糖皮质激素 (吸入用布地奈德混悬液 1 mg/支, AstraZeneca Pty Ltd 生产, 进口药品注册证号 H20140475)、静脉滴注抗生素、化痰药物 (盐酸氨溴索注射液, 15 mg/支, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产, 进口药品注册证号 H20150468)、无创机械通气等治疗措施。

治疗组: 在对照组治疗基础上给予清金化浊方口服, 主要药物组成及比例: 桑白皮 3、生石膏 3、苏子 2、炒葶苈子 2、炒莱菔子 2、苦杏仁 2、炙麻黄 1、浙贝母 2、石菖蒲 2、郁金 2、川芎 1 等。每日 1 剂, 水煎, 分早晚两次口服, 疗程 10 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 抗生素疗程 分别记录两组患者应用抗生素治疗的天数。停用抗生素指征: 1) 治疗后患者呼吸困难严重程度较治疗前改善 ≥ 1 个级别、无脓性痰; 2) 体温正常 24 h 以上; 3) $WBC \leq 10 \times 10^9/L$ 、 $NEUT\% \leq 75\%$ 、 $CRP \leq 20 \text{ mg/L}$ 、 $PCT \leq 0.25 \mu\text{g/L}$ 。

2.2.2 主要临床表现改善情况 1) 呼吸困难严重程度。采用改良版英国医学研究委员会呼吸问卷 (mMRC)^[3] 进行评价, 0 级: 只有在剧烈活动时感到呼吸困难; 1 级: 在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短; 2 级: 由于气短, 平地行走时比同龄人慢或者需要停下来休息; 3 级: 在平地行走约 100 m 或数分钟后需要停下来喘气; 4 级: 因为严重呼吸困难而不能离开家, 或在穿脱衣服时出现呼吸困难。治疗前后每天评估 1 次, 并记录其较治疗前改善 ≥ 1 个级别的天数。2) 痰液性状。浆液性: 痰液稀薄; 黏液性: 痰液黏稠, 无色透明或灰白色; 脓性: 痰液呈脓性, 黄色或绿色, 或有异

味^[4]。治疗后每天评估 1 次, 记录痰液性状转为非脓性的天数。3) 体温。采用水银体温计测量腋下体温, 每 4 h 测量 1 次, 直至全天体温均 $< 37.3^\circ\text{C}$, 记录体温恢复正常的天数。

2.2.3 实验室指标 全血 WBC 及 NEUT% 采用电阻抗法, 应用 sysmes XS-800i 全自动血细胞分析仪检测; 血清 CRP 采用干式免疫散射色谱法, 应用 Nycocard READER II 分析仪检测; 血清 PCT 应用 UPT-3A 型免疫分析仪检测。治疗前、治疗开始后每 3 天检测 1 次 (病情发生明显变化时可进行即刻检测), 直至符合停用抗生素指征。

2.3 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 均采用双侧检验。计量资料正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 符合方差齐性的采用两样本 t 检验, 方差不齐采用 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。

3 结果

两组患者经治疗后均病情好转出院, 未出现因病情加重需有创呼吸支持及死亡病例。

3.1 两组患者抗生素疗程比较

治疗组抗生素平均疗程 (6.40 ± 1.85) 天, 对照组抗生素平均疗程 (8.15 ± 3.22) 天, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组应用抗生素疗程较短。

3.2 两组患者主要临床表现改善时间比较

表 1 示, 治疗组呼吸困难严重程度、痰液性状改善时间较对照组短 ($P < 0.05$); 而体温恢复时间两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重患者主要临床表现改善时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	呼吸困难严重程度	痰液性状	体温
治疗组	5.15 ± 1.84 (20)	4.10 ± 1.25 (20)	2.50 ± 0.97 (16)
对照组	6.40 ± 1.76 (20)	5.20 ± 1.47 (20)	2.93 ± 1.39 (15)
t 值	2.1940	2.5448	1.0149
P 值	0.0344	0.0151	0.3186

注: () 内为例数

3.3 两组患者治疗前后实验室指标恢复正常时间比较

表 2 示, 治疗组 WBC、NEUT%、CRP 恢复时间均较对照组短 ($P < 0.05$); 而两组 PCT 指标恢复时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组感染性慢性阻塞性肺疾病急性加重患者实验室指标恢复正常时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	WBC	NEUT%	CRP	PCT
治疗组	4.35 ± 1.53 (20)	5.40 ± 2.09 (20)	5.55 ± 2.44 (20)	4.91 ± 1.51 (11)
对照组	5.70 ± 2.36 (20)	7.05 ± 2.80 (20)	7.95 ± 3.41 (20)	5.50 ± 1.73 (12)
t 值	2.1434	2.1128	2.5603	0.8676
P 值	0.0385	0.0412	0.0146	0.3954

注: () 内为例数; WBC, 白细胞计数; NEUT%, 中性粒细胞百分比; CRP, C 反应蛋白; PCT, 降钙素原

4 讨论

COPD 患者年均发生急性加重 0.5 ~ 3.5 次, 对患者的生活质量、疾病进程和社会经济负担均产生严重的负面影响, 也是患者医疗费支出的主要部分^[1]。因此, 预防、早期发现和科学治疗 AECOPD 是临床面临的一项重大和艰巨的医疗任务。AECOPD 最常见的诱因是呼吸道感染。78% 的 AECOPD 患者有明确的病毒或细菌感染依据, 表现为气道内定植细菌负荷增加或出现新菌株; 40% ~ 60% 的 AECOPD 患者的痰液中可以分离出细菌, 最常见的病原体是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌, 其次为铜绿假单胞菌、肠道阴性菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等^[2]。感染菌株引起的特异性免疫反应及中性粒细胞性炎症, 导致患者慢性气道炎症急性加重, 是 AECOPD 发病的主要病理机制, 气道炎症越重, 病理生理改变越明显^[3]。

本病属中医学“内伤咳嗽”“喘病”“肺胀”等范畴。相关研究结果显示, 痰热蕴肺证是 AECOPD 早期最常见的证候类型^[6-8]。其病机为久病损伤, 肺失宣散, 浊气滞留不出, 痰湿蕴结于内, 郁久化热; 复因外感, 邪从口鼻皮毛而入, 再伤肺金, 并引动内蕴之痰热浊邪, 合而为患, 以致病情急性加重^[6-8]。此时患者标实邪盛, 正气尚可耐攻, 治疗上应遵循“急则治标”的原则, 以祛邪为主。因此我们提出以清金肃肺、祛痰化浊为法, 在麻杏石甘汤合三子养亲汤基础上创制了清金化浊方。该方以桑白皮、生石膏为君药, 清肺热化痰浊; 苏子、炒葶苈子、炒莱菔子、苦杏仁为臣药, 降气泄浊化痰、止咳平喘; 佐以炙麻黄性温, 助君药宣肺平喘而防其寒凉太过, 浙贝母、石菖蒲、郁金助臣药祛痰化浊; 川芎为使, 行气消瘀助化浊。

本研究结果显示, 对细菌感染诱发的 AECOPD 患者在常规抗菌素治疗基础上及早给予清金化浊方中药干预, 可更有效减轻炎症反应、改善呼吸困难及痰液性状、缩短抗生素疗程。推测该复方的作用机制一方面可能与抗菌药物有协同作用, 能在较短时间内将细菌负荷降低到较低水平; 另一方面清热化痰中药具有抑制气道黏液高分泌状态的作用, 有助于改善痰液性状。对该方的作用机制和临床疗效仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] GOLD Executive Committee. Guidelines: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014 [DB/OL]. (2014/01/17) [2014/11/01] <http://www.goldcopd.org>.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J]. 中华结核呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版) [J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 80-84.
- [4] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 360.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD) 诊治中国专家共识(2014 年修订版) [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [6] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候及特征的临床调查研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 504-509.
- [7] 叶玲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 103 例中医证型聚类分析 [J]. 广西中医学院学报, 2011, 14(4): 9-11.
- [8] 许光兰, 李娇, 韦艾凌, 等. 慢性阻塞性肺疾病中医证型相关文献统计分析 [J]. 山东中医杂志, 2012, 3(1): 11-12.

Effect of *Qingjin Huazhuo Fang* (清金化浊方) on Antibiotic Treatment Course in Patients with Acute Exacerbation of Infectious Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WU Wei, WANG Bin, WANG Wei, LIU Huimei, LAI Xue, GAO Feng

(Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102)

ABSTRACT Objective To observe the effect of *Qingjin Huazhuo Fang* (清金化浊方, QHF) on antibiotic treatment course in patients with acute exacerbation of infectious chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** As a prospective, randomized and parallel controlled study, 40 patients with acute AECOPD (grade II) whose disease course was less than 1 week were randomized into treatment group and control group, 20 in each group. Both groups were treated with conventional western medicine treatment for AECOPD. In addition to this, the treatment group was also treated with orally administered QHF with one dose per day. The treatment was lasted for 10 days. The improvement of the treatment course of antibiotics in each group were observed with the following indications to stop antibiotics: the severity of dyspnea improving by ≥ 1 level after treatment, no purulent sputum, body temperature keeping normal for more than 24 hours, white blood cell count (WBC) $\leq 10 \times 10^9/L$, neutrophil percentage (NEUT%) $\leq 75\%$, C-reactive protein (CRP) $\leq 20 \text{ mg/L}$ and procalcitonin (PCT) $\leq 0.25 \mu\text{g/L}$. **Results** Time for the improvement of dyspnea and sputum traits and time for the recovery of WBC, NEUT% and CRP in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), and the antibiotic treatment course in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** QHF could effectively reduce the inflammatory reaction of the bacterial infection induced AECOPD and shorten the antibiotic treatment course.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; *Qingjin Huazhuo Fang* (清金化浊方); bacterial infection; antibiotics
(收稿日期: 2017-04-13; 修回日期: 2017-06-13)

编辑: 叶 晨

北京东华原医疗设备有限责任公司

Beijing Donghuayuan Medical Equipment Co., Ltd.

—— 中医，精于药，成于器

智能化煎药系统-打造现代化煎药中心

现代化煎药中心通过互联网、物联网等现代技术，将配备了计算机控制系统的煎药设备联结起来，开创了煎药一体化的创新服务理念，实现了煎药室煎药质量的全程把控和信息追溯。

中药开方→调剂→浸泡→煎煮→包装→配送

可控制性：煎药过程自动控制，保证煎药质量。

可追溯性：可以提供煎药质量追踪，保护患者利益、减少医患纠纷。

高效性：减轻煎药室工作人员的劳动强度，改善工作环境，并起到减员增效的效果。

自动先煎后下



地址：昌平区科技园区振超路1号

咨询热线：400-888-0258 / 800-810-0359 官方网站：<http://www.donghuayuan.com/>