

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.12.008

中药早期干预对新型冠状病毒肺炎重症患者疾病转归影响的回顾性临床研究

张军¹, 舒婷婷¹, 罗卫东¹, 黄明², 唐瑜¹, 饶明月¹, 李汉永¹, 吴迪¹,
杨丰文², 刘静¹, 范彦博¹, 李旭成¹, 郑承红¹, 刘清泉³, 张伯礼^{2✉}

1. 武汉市中医医院, 湖北省武汉市汉阳区四新大道 303 号, 430050; 2. 天津中医药大学; 3. 首都医科大学附属北京中医医院

摘要 目的 回顾性分析新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)重症患者的临床资料,探讨中药早期干预对新冠肺炎重症患者疾病转归的影响。方法 纳入武汉市中医医院 2020 年 1 月 25 日—3 月 10 日收治的重症(重型、危重型)新冠肺炎患者 72 例,根据最早应用中药干预时间分为早期干预组(发病 3 天内服药)55 例,非早期干预组(发病 4 天及以上服药)17 例。两组患者均辨证给予宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方(宣肺败毒方)汤剂及连花清瘟胶囊、喜炎平注射液、血必净注射液。分别统计两组患者入院时及入院 7 天后的实验室指标、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(Apache II)评分、序贯性脏器功能衰竭评分(SOFA 评分)、肺部 CT 情况,统计两组患者住院时间并比较临床结局的差异。结果 两组入院时一般情况及实验室检测指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院 7 天后两组患者外周血白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、D-二聚体(D-dimer)等实验室指标差异无统计学意义($P > 0.05$);早期干预组患者尿素氮(BUN)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、Apache II 评分、SOFA 评分较非早期干预组降低($P < 0.05$),淋巴细胞计数(L)较非早期干预组升高($P < 0.05$)。早期干预组住院时间中位数为 20 天,非早期干预组为 22 天,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。早期干预组患者的死亡率(18.2%, 10/55)低于非早期干预组(52.9%, 9/17, $P < 0.05$),治愈出院率(78.2%, 43/55)高于非早期干预组(47.1%, 8/17, $P < 0.05$)。结论 中药早期干预能够减轻新冠肺炎重症患者的炎症反应,调节患者免疫功能,促进肺部炎症的吸收,降低死亡率。

关键词 新型冠状病毒肺炎;重症;早期干预;宣清和化方;感冒退热方;宣肺败毒方

新型冠状病毒感染导致的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)肆虐全球,对人民的生命安全和社会稳定造成了严重危害^[1]。国家卫生健康委员会、国家中医药管理局发布的各版新冠肺炎诊疗方案^[2-3]中,均推荐了中医药治疗新冠肺炎的方案。研究^[4-7]证实,中医药对于新冠肺炎普通型、重症疗效确切,但是中医药应用的时机对重症患者预后

的影响却鲜有报道。武汉市中医医院结合临床实践辨证论治,早期应用中药宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方(宣肺败毒方)^[8]等救治新冠肺炎重症患者,发现中医药能阻断普通型向重型、危重型转化,减轻重症患者肺部渗出,减轻全身炎症反应。本研究回顾性分析武汉市中医医院收治的重症(重型、危重型)新冠肺炎患者 72 例,探讨中药早期干预对新冠肺炎重症患者转归的影响,为中医药的早期介入提供依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修正版)》^[9]中的湖北省内诊断

基金项目:武汉市卫生健康委员会新冠肺炎疫情防控应急科研专项(EZ20C02);全国第六批名老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教发[2017]29号);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2019]41号);国家重点研发计划“公共安全风险防控与应急技术装备”重点专项(2020YFC0841600)

✉ 通讯作者: zhangbolipr@163.com, (022) 59596123

标准及新冠肺炎重型及危重型标准。重型：1) 呼吸窘迫，呼吸频率 (RR) ≥ 30 次/min；2) 静息状态下指氧饱和度 $\leq 93\%$ ；3) 动脉血氧分压/吸氧浓度 ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)，符合以上任一条。危重型：1) 出现呼吸衰竭，且需要机械通气；2) 出现休克；3) 合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗，符合以上任一条。

中医诊断及辨证标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版修正版）》^[9] 及《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》^[10] 中的中医临床治疗分期辨证分型标准，结合临床实践分为湿毒郁肺证、疫毒闭肺证、热毒闭肺证。1) 湿毒郁肺证，主症：咳喘气促，痰白黏，发热轻；次症：烦躁，纳呆，腹胀，便溏；舌质暗红，舌体胖，苔厚腻，脉弦滑。2) 疫毒闭肺证，主症：发热，咳喘气促，痰黄黏；次症：疲乏倦怠，口苦干黏，恶心欲呕，大便不畅，小便短赤；舌红，苔黄腻，脉滑数。3) 热毒闭肺证，主症：高热神昏，烦渴气促；次症：大汗，抽搐，斑疹隐隐；舌红赤或绛，苔黄少或无，脉数。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准；2) 年龄 ≥ 18 岁；3) 患者自行应用中药或遵医嘱应用中药，中药包括宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方汤剂，连花清瘟胶囊，喜炎平注射剂、血必净注射剂。

1.3 排除标准

1) 无法获得完整诊疗信息；2) 无法获得最终临床结局数据；3) 恶性肿瘤终末期患者；4) 入院 24 h 内死亡者。

1.4 一般资料

收集武汉市中医医院发热隔离病房 2020 年 1 月 25 日—3 月 10 日全部重型、危重型新冠肺炎病例的完整资料，根据当时的治疗方案采用回顾性研究方法，按应用中药时间分为两组：早期干预组（即发病 3 日之内口服中药汤剂、中成药，或者使用中药注射剂）55 例，非早期干预组（即发病 4 日及以上口服中药汤剂、中成药，或者使用中药注射剂）17 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 1。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方

表 1 两组新型冠状病毒肺炎重症患者入院时一般情况比较

项目	早期干预组 (55 例)	非早期干预组 (17 例)	P 值
性别(男/女,例)	29/26	12/5	0.194
年龄 岁, $M(Q_{25} \sim Q_{75})$	68(56 ~ 77)	73(70 ~ 82)	0.061
发病到住院时间 天, $M(Q_{25} \sim Q_{75})$	8(7 ~ 11)	8(5 ~ 15)	0.973
吸烟史/例	3	2	0.586
饮酒史/例	2	1	0.560
基础疾病/例			
高血压病	25	6	0.460
糖尿病	12	3	0.711
冠心病	6	2	0.922
慢性肾病	3	0	1.000
慢性肺病	1	2	0.137
入院病情分级(重型/ 危重型,例)	17/38	4/13	0.558
中医药治疗情况/例			
中药汤剂	55	16	0.070
中成药	21	5	0.511
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.16 $\pm$ 1.96	6.70 $\pm$ 2.95	0.383
Apache II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	17.27 $\pm$ 4.70	17.41 $\pm$ 4.03	0.913
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	6.39 $\pm$ 2.86	7.14 $\pm$ 4.14	0.401
N($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	4.98 $\pm$ 2.63	5.95 $\pm$ 4.19	0.259
L($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	0.91 $\pm$ 0.51	0.68 $\pm$ 0.38	0.090
hs-CRP($mg \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	51.74 $\pm$ 41.98	62.27 $\pm$ 52.34	0.366
PCT($ng \cdot mL^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	0.42 $\pm$ 1.33	0.90 $\pm$ 2.27	0.284
CK-MB($U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	2.97 $\pm$ 5.17	4.59 $\pm$ 8.63	0.345
LDH($U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	348.03 $\pm$ 222.78	290.59 $\pm$ 189.73	0.354
ALT($U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	38.07 $\pm$ 38.29	36.83 $\pm$ 37.23	0.907
AST($U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	44.80 $\pm$ 44.20	46.84 $\pm$ 48.11	0.871
BUN($mmol \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	7.64 $\pm$ 9.42	7.50 $\pm$ 7.98	0.956
D-dimer($mg \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	0.48 $\pm$ 0.81	0.95 $\pm$ 1.45	0.101

注：SOFA 评分，序贯性脏器功能衰竭评分；Apache II，急性生理学及慢性健康状况评分系统 II；WBC，白细胞；N，中性粒细胞；L，淋巴细胞；hs-CRP，超敏 C 反应蛋白；PCT，降钙素原；CK-MB，肌酸激酶同工酶；LDH，乳酸脱氢酶；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；BUN，血尿素氮；D-dimer，D-二聚体。

案（试行第五版修正版）^[9] 中的一般治疗及重型、危重型病例的治疗原则给予基础治疗，并在此基础上给予中药干预。早期干预组与非早期干预组均辨证给予宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方（宣肺败毒方）汤剂，连花清瘟胶囊，喜炎平注射剂、血必净注射剂。

新冠 2 号方（宣肺败毒方）：麻黄 6 g，苦杏仁 15 g，生石膏 30 g，薏苡仁 30 g，苍术 10 g，广藿香 15 g，青蒿 12 g，虎杖 20 g，马鞭草 30 g，芦根 30 g，葶苈子 15 g，化橘红 15 g，甘草 10 g。每日 1 剂，水煎，取汁 400 ml，每次 200 ml，早晚两次口服。用于湿毒郁肺证湿邪偏盛者。

宣清和化方：北柴胡 15 g，黄芩 15 g，法半夏

10 g, 连翘 10 g, 大青叶 15 g, 蒲公英 20 g, 绵马贯众 10 g, 荆芥 10 g, 牛蒡子 10 g, 玄参 20 g, 甘草 10 g, 茯苓 15 g, 苦杏仁 12 g, 白芷 12 g, 广藿香 15 g, 佩兰 15 g。每日 1 剂, 水煎, 取汁 400 ml, 每次 200 ml, 早晚两次口服。用于疫毒闭肺证湿热并重者。

感冒退热方: 大青叶 15 g, 玄参 20 g, 北柴胡 15 g, 黄芩 15 g, 法半夏 10 g, 牛蒡子 10 g, 连翘 10 g, 蒲公英 20 g, 绵马贯众 10 g, 荆芥 10 g, 甘草 10 g, 板蓝根 10 g, 茯苓 15 g, 苦杏仁 12 g。每日 1 剂, 水煎, 取汁 400 ml, 每次 200 ml, 早晚两次口服。用于热毒闭肺证热邪偏盛者。

莲花清瘟胶囊: 主要成分为连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草, 辅料为淀粉。每粒 0.35 g, 由石家庄以岭药业股份有限公司生产, 国药准字 Z20040063。口服, 每次 4 粒, 每日 3 次。

喜炎平注射剂: 主要成分为穿心莲内酯磺化物。每支 5 ml/125mg, 江西青峰药业有限公司生产, 国药准字 Z20026249。每日 250 ~ 500 mg, 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液稀释后静脉滴注, 每日 1 次。

血必净注射剂: 主要成分为红花、赤芍、川芎、丹参、当归, 辅料为葡萄糖。每支 10 ml, 天津红日药业股份有限公司生产, 国药准字 Z20040033。每次 100 ml 加入 0.9% 氯化钠注射液稀释后静脉滴注, 30 ~ 40 min 内滴毕, 每日 2 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室检查 入院时及入院第 7 天检测实验室指标。全血细胞计数加五分类试剂盒购自希森美康生物科技有限公司, 批号 A0017, 包括外周血白细胞 (WBC)、中性粒细胞 (N)、淋巴细胞 (L); 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 采用荧光免疫定量分析法检测, 试剂盒购自基蛋生物科技股份有限公司, 批号: P022200285; 降钙素原 (PCT) 采用荧光免疫定量分析法检测, 试剂盒购自基蛋生物科技股份有限公司, 批号 P018210008; 心肌酶谱采用免疫抑制法检测, 试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 批号: 142620010, 包括乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB); 肝功能采用化学发光法检测, 试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 批号: 140120013, 包括丙氨酸氨基转移酶 (AST)、门冬氨酸氨基转

移酶 (ALT); 血尿素氮 (BUN) 采用化学发光法检测, 试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 批号: 141120022; D-二聚体 (D-dimer) 采用凝固法检测, 试剂盒购自武汉赛力斯生物技术有限公司, 批号: C1A20071。

2.2.2 病情危重程度 包括急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (Apache II) 评分^[8]及序贯性脏器功能衰竭评分 (SOFA 评分)^[9]。Apache II 评分包括 3 部分, 即急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分。急性生理评分包括 12 项生理指标, 选择入 ICU 最初 24 h 内的最差值, 同时记录各指标在最初入院 24 h 内的最高值和最低值, 并在第 3、5、7 天根据表格要求内容分别进行评分。SOFA 评分包括对呼吸系统、循环系统、凝血系统、肝、肾、神经系统功能的评估, 每日 8:00 ~ 10:00 由专门医生按评分表格要求内容填写, 以总积分进行评估。以上评分越高说明病情越重。

2.2.3 肺部 CT 情况 比较入院时及入院第 7 天肺部 CT 影像, 分析 CT 转归情况。按肺部 CT 阳性病灶性质^[10] (实变、磨玻璃影、纤维条索影、结节灶)、面积 (肺段个数多少: 左肺上、下两段, 右肺上、中、下三段)、有无胸腔积液及其量的多少进行比较, 分为完全吸收 (肺部 CT 提示新发炎症影基本全部吸收)、部分吸收 (肺部 CT 提示炎症影较前减少或减轻, 但可能会有包括磨玻璃影、渗出影面积减少, 纤维条索影、结节钙化等吸收不全的表现)、无变化 (肺部 CT 提示炎症渗出影密度、面积无明显变化)、加重 (肺部 CT 提示炎症面积增加和/或实变程度加重)。有效率 = (完全吸收例数 + 部分吸收例数) / 总例数 × 100%。

2.2.4 住院时间及临床结局 住院时间为入院到出院时间 (24 h 为 1 天, 不满 24 h 者按 24 h 计算)。临床结局以治愈出院、死亡为观察终点。治愈出院标准根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第五版修正版)》^[3] 中标准: 体温恢复正常 3 天以上, 呼吸道症状明显好转, 肺部影像学显示炎症明显吸收, 连续两次呼吸道新型冠状病毒核酸检测阴性 (采样时间至少间隔 24 h)。

2.3 统计学方法

计数资料用绝对频数 (相对频率) 表示, 组间频率差异的比较采用 Pearson- χ^2 检验, 当理论频数 < 1, 采用 Fisher 精确概率法; 计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验 (检验水准取 0.10) 进行正态性检验, 满足正态分布的定量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

组间均数差异的比较用 Student *t* 检验; 不满足正态分布的定量资料用中位数 (上下四分位数) 表示, 组间差异的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。为控制组间年龄等混杂因素对研究结局 (病死率) 的干扰, 采用非条件 Logistic 回归分析进行统计分析。采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 入院 7 天后两组患者实验室检测指标比较

表 2 示, 入院 7 天后早期干预组患者血清 hs-CRP、PCT、BUN 水平较非早期干预组明显降低, 而 L 较非早期干预组明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。入院 7 天后两组患者 WBC、N、CK-MB、LDH、ALT、AST、D-dimer 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 入院 7 天后两组患者病情危重程度评分比较

表 2 示, 入院 7 天后早期干预组患者 SOFA 评分、Apache II 评分均低于非早期干预组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者住院时间比较

早期干预组住院时间为 20 (15 ~ 28) 天, 非早期干预组为 22 (10 ~ 27) 天, 两组比较差异无统计学意义 ($P = 0.837$)。

表 2 入院 7 天后两组新型冠状病毒肺炎重症患者实验室检测指标及病情危重程度评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	早期干预组 (55 例)	非早期干预组 (17 例)	<i>P</i> 值
实验室检测指标			
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	7.82 $\pm$ 4.72	9.95 $\pm$ 5.87	0.130
N/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	6.01 $\pm$ 4.75	8.72 $\pm$ 5.91	0.057
L/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1.26 $\pm$ 0.57	0.69 $\pm$ 0.28	<0.001
hs-CRP/mg $\cdot L^{-1}$	25.40 $\pm$ 40.42	64.04 $\pm$ 55.97	0.002
PCT/ng $\cdot ml^{-1}$	1.35 $\pm$ 4.01	5.32 $\pm$ 9.46	0.015
CK-MB/U $\cdot L^{-1}$	9.74 $\pm$ 16.88	17.24 $\pm$ 29.73	0.215
LDH/U $\cdot L^{-1}$	326.00 $\pm$ 461.32	340.82 $\pm$ 239.21	0.909
ALT/U $\cdot L^{-1}$	85.59 $\pm$ 218.01	41.51 $\pm$ 37.20	0.426
AST/U $\cdot L^{-1}$	96.26 $\pm$ 309.71	44.11 $\pm$ 48.08	0.507
BUN/mmol $\cdot L^{-1}$	7.12 $\pm$ 6.06	13.69 $\pm$ 19.07	0.033
D-dimer/mg $\cdot L^{-1}$	0.90 $\pm$ 1.08	1.12 $\pm$ 0.78	0.518
病情危重程度/分			
SOFA 评分	5.77 $\pm$ 3.34	7.87 $\pm$ 3.82	0.037
Apache II 评分	16.83 $\pm$ 8.10	23.31 $\pm$ 10.43	0.011

注: WBC, 白细胞; N, 中性粒细胞; L, 淋巴细胞; hs-CRP, 超敏 C 反应蛋白; PCT, 降钙素原; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; LDH, 乳酸脱氢酶; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; BUN, 血尿素氮; D-dimer, D-二聚体; Apache II, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; SOFA 评分, 序贯性脏器功能衰竭评分。

3.4 两组患者肺部 CT 转归与临床结局比较

表 3 示, 肺部 CT 转归情况: 早期干预组有效率 (56.3%) 高于非早期干预组 (5.9%), 但因其中 18 例患者 (早期干预组 12 例, 非早期干预组 6 例) 由于病情原因只进行了入院时肺部 CT 检查, 无法前后对比, 故未对两组肺部 CT 转归情况进行统计学分析。临床结局: 早期干预组有 2 例转院, 治愈出院率 (78.2%) 高于非早期干预组 (47.1%), 死亡率 (18.20%) 低于非早期干预组 (52.9%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组新型冠状病毒肺炎重症患者肺部 CT 转归及临床结局比较 [例 (%)]

指标	早期干预组 (55 例)	非早期干预组 (17 例)	<i>P</i> 值
肺部 CT 转归			
加重	6 (10.9)	8 (47.1)	0.115
无变化	6 (10.9)	2 (11.7)	
部分吸收	23 (41.8)	1 (5.9)	
完全吸收	8 (14.5)	0	
无法对比	12 (21.9)	6 (35.3)	
临床结局			
死亡	10 (18.2)	9 (52.9)	0.016
治愈出院	43 (78.2)	8 (47.1)	0.047*

注: * 为临床结局经过 Logistic 回归分析校正部分干扰因素后的 *P* 值。

4 讨论

现代医学对新冠肺炎重症治疗尚无确切有效的治疗手段, 但针对重症患者临床证候表现进行中医药或中西医结合干预, 有助于降低病死率、改善预后^[1]。中医学认为, 新冠肺炎属于“疫病”范畴, 《素问·刺法论篇》云“五疫之至, 皆相染易, 无问大小, 病状相似”; 《素问·六元正纪大论篇》曰“疠大至, 民善暴死”, 以上描述符合“疫病”和“瘟病”特点。疫病可发生传变, 本次疫情发病过程中患者多数为普通型和轻型, 但部分患者病情急剧转化为重症, 或开始就表现为重症甚至猝死。有研究^[2]发现, 中医治疗能明显减少新冠肺炎轻症患者的重症转化率, 可以稳定重型、危重型患者血氧饱和度, 改善呼吸困难, 改善胸闷、咳嗽、腹胀、纳差等症状。

疫情之初, 武汉市中医医院便使用中药方剂宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方、连花清瘟胶囊积极救治新冠肺炎重症患者。其中新冠 2 号方 (宣肺败毒方) 以麻杏石甘汤、麻杏薏甘汤、千金苇茎汤和葶苈大枣泻肺汤化裁组方, 主要适用于湿毒郁肺证湿邪偏盛者; 感冒退热方是武汉市中医医

院在临床实践中总结出的协定组方,由小柴胡汤合银翘散化裁而来,主要用于热邪偏盛的热毒闭肺证;宣清和化方由感冒退热方加藿香、佩兰、白芷,减板蓝根化裁而来,有调和营卫、透达膜原、分消上下之意,主要用于湿热并重的疫毒闭肺证。疫情期间,在武汉市中医医院确诊的全部重型、危重型新冠肺炎患者早期辨证皆符合湿毒疫特点,湿毒为主,或者湿热并重,或者热毒偏重,少量寒湿疫病例也很快入里化热转为湿毒或者湿热并重之疫毒,因此中药方剂宣清和化方、感冒退热方、新冠 2 号方适宜绝大多数患者。本研究结果显示,使用以上方剂,或中成药连花清瘟胶囊、血必净注射液、喜炎平注射液等,能取得满意的效果。

本研究中部分患者入院时 hs-CRP、PCT 等指标升高, L 显著降低,有研究^[13]发现以上指标改变与新冠肺炎患者的死亡风险增加相关,此结果的出现可能与患者高龄、基础疾病及发病后未立即入院有关。本研究结果表明,早期给予中药干预能够明显降低患者的 hs-CRP、PCT 等指标,提示中药早期干预可能有助于减轻炎症反应,清除炎症因子,升高淋巴细胞水平,调节患者免疫功能,从而促进肺部炎症的吸收,改善患者的 SOFA 评分和 Apache II 评分,并最终影响患者的结局,降低病死率。此外,入院 7 天后两组患者 WBC、N、CK-MB、LDH、ALT、AST、D-dimer 等指标未见明显差异,早期干预组 BUN 更趋于正常,说明早期干预对肾功能较非早期干预益处更为明显。

本研究分析了两组患者的临床结局、住院天数及肺部吸收情况,为控制组间年龄等混杂因素对研究结局(病死率)的干扰,采用非条件 Logistic 回归分析进行统计分析,结果发现中药早期干预能够改善肺部炎症吸收情况,明显降低病死率,降低 Apache II 及 SOFA 评分,相对改善临床结局,但对住院时间无显著影响,考虑与重症患者年龄较大、基础疾病复杂、病情严重程度高、治疗难度大有关。

由于新冠肺炎重型、危重型患者病情进展快,部分患者入院后很快发生终点事件,因此本研究中有 18 例患者仅有入院时的肺部 CT 影像,无法进行肺部 CT 转归的统计分析;本研究中早期干预组有 2 例患者转院(因医院消毒而在疫情期间转诊至其他定点医院),临床结局未知,故未纳入统计分析,以上问题可能导致最终结果的偏倚。此外,两组死亡率较高,考虑与同时期疾病入组标准较高,危重型病例占比较大有关。总之,本研究结果

表明,早期中药干预较非早期干预能够更有效减轻新冠肺炎重症患者的炎症反应,调节免疫功能,改善患者病情危重程度评分,加快肺部炎症吸收,一定程度上辅助改善重症患者临床转归与预后,提示我们在救治新冠肺炎中宜尽早使用中药制剂。由于本研究为回顾性分析,观察样本量有限,且重症患者个体差异较大,研究结果可能存在偏倚。今后将开展多中心临床研究,加大样本量,进一步明确早期中药干预对新冠肺炎患者病情转归的影响,为中医药早期应用提供更加有力的证据。

参考文献

- [1] 中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎(COVID-19)联合考察报告 [EB/OL]. (2020-02-29) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版) [J]. 天津中医药,2020,37(1):1-3.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修正版) [J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(2):136-138.
- [4] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [J]. 天津中医药,2020,37(3):242-246.
- [5] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. 中国医药,2020,15(6):801-805.
- [6] 夏文广,安长青,郑婵娟,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. 中医杂志,2020,61(5):375-382.
- [7] 杨倩,孙勤国,江波,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎重症患者的回顾性临床研究 [J]. 中草药,2020,51(8):2050-2054.
- [8] 刘大为. 实用重症医学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2010:1024-1037.
- [9] VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of intensive care medicine [J]. Intensive Care Med, 1996, 22(7):707-710.
- [10] 李宝学,蒋东,田葵,等. COVID-19 患者肺部 HRCT 影像学特点动态研究 [J]. 放射学实践,2020,35(4):410-416.
- [11] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J]. 中医杂志,2020,61(4):281-285.

[[2] 刘清泉,夏文广,安长青,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考 [J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 463-464.

[[3] 昌仲勇,杨为斌,王强,等. 血清 hs-CRP、IL-6、PCT 对新型冠状病毒肺炎患者诊断及预后评估的临床意义 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 417-420.

Association Between Early Treatment with Chinese Herbal Medicine and Clinical Outcomes in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study

ZHANG Jun¹, SHU Tingting¹, LUO Weidong¹, HUANG Ming², TANG Yu¹, RAO Mingyue¹, LI Hanyong¹, WU Di¹, YANG Fengwen², LIU Jing¹, FAN Yanbo¹, LI Xucheng¹, ZHENG Chenghong¹, LIU Qingquan³, ZHANG Boli²

1. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, 430050; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 3. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University

ABSTRACT Objective To explore the association between early treatment with Chinese herbal medicine and clinical outcomes in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) through retrospective analysis of the clinical data. **Methods** Seventy-two patients with severe COVID-19 (severe cases and critical cases) who were admitted to Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 25th to March 10th, 2020 were included, and were classified into early treatment group (treatment initiation time $\leq$ 3 days after onset) with 55 cases and late treatment group (treatment initiation time $>$ 3 days after onset) with 17 cases. Patients in both groups were given *Xuanqing Hehua Formula* (宣清和化方), *Ganmao Tuire Formula* (感冒退热方), *Xinguan No. 2 Formula* (新冠2号方) or named *Xuanfei Baidu Formula* (宣肺败毒方), *Lianhua Qingwen Capsules* (连花清瘟胶囊), *Xiyanping Injection* (喜炎平注射液) and *Xuebijing Injection* (血必净注射液) based on syndrome differentiation. The laboratory indicators, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, and lung CT status of the patients in both groups were measured at admission and at seven days after admission; the length of hospital stay was assessed; the results of the clinical outcomes were compared between groups. **Results** There were no statistically significant differences in general conditions and laboratory indicators at admission between groups ($P > 0.05$). The laboratory indicators measured at seven day after admission including white blood cells (WBC), neutrophils (N), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and D-dimer were not statistically different between groups ($P > 0.05$). Early treatment group had significantly lower levels of blood urea nitrogen (BUN), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), Apache II score and SOFA score ($P < 0.05$), as well as higher lymphocyte count (L, $P < 0.05$) than those in the late treatment group. The median length of hospital stay in the early treatment group was 20 days while that of the late treatment group was 22 days, with no significant difference between groups ($P > 0.05$). The mortality rate in the early treatment group was 18.2% (10/55), significantly lower than 52.9% (9/17) in the late treatment group ($P < 0.05$); the discharge rate was 78.2% (43/55) in the early treatment group, which was higher than 47.1% (8/17) in the late treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Early treatment of Chinese herbal medicine can reduce the inflammatory response, regulate the immune function, promote the absorption of pulmonary inflammation, and reduce mortality in patients with severe COVID-19.

Keywords Coronavirus Disease 2019; severe disease; early treatment; *Xuanqing Hehua Formula* (宣清和化方); *Ganmao Tuire Formula* (感冒退热方); *Xuanfei Baidu Formula* (宣肺败毒方)

(收稿日期: 2020-07-16; 修回日期: 2021-03-25)

编辑: 叶 晨