

加味麻杏石甘汤治疗重症肺炎的临床疗效及其对肺功能、HMGB1 水平的影响

张怡 伏小琳 刘博 李康 谭辉

(陕西省咸阳市中心医院重症医学科, 咸阳, 712000)

摘要 目的:观察加味麻杏石甘汤治疗重症肺炎的临床疗效及其对肺功能、血清炎性反应因子、红细胞分布宽度、红细胞体积及 HMGB1 水平的影响。方法:选取 2016 年 2 月至 2018 年 2 月咸阳市中心医院收治的重症肺炎患者 146 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 73 例。对照组给予西药抗感染、止咳祛痰、退热等对症处理,观察组在对照组治疗的基础上给予麻杏石甘汤,观察 2 组临床疗效、肺功能、血清炎性反应因子(WBC、PCT、CRP、TNF- α)、前白蛋白、RDW、MCV、HMGB1 变化情况。结果:经过治疗后,2 组肺功能(PImax、PEmax、MMF、PEF)、前白蛋白明显升高,血清炎性反应因子(WBC、PCT、CRP、TNF- α)水平、RDW、MCV、HMGB1 明显降低,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的治疗总有效率(91.41%)明显高于对照组(64.38%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:加味麻杏石甘汤治疗重症肺炎可改善肺功能,降低血清炎性反应因子、前白蛋白、HMGB1 水平,降低红细胞分布宽度及红细胞体积,从而提高临床治疗效果。

关键词 麻杏石甘汤;重症肺炎;肺功能;HMGB1;血清炎性反应因子

Clinical Curative Effect of Modified Mxing Shigan Decoction on Severe Pneumonia and Its Effects on Pulmonary Function and the Level of HMGB1

Zhang Yi, Fu Xiaolin, Liu Bo, Li Kang, Tan Hui

(Department of Critical Care Medicine, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Modified Mxing Shigan Decoction in the treatment of severe pneumonia and its effects on lung function, the serum level of inflammatory cytokines, red blood cell distribution width, red blood cell volume and the level of HMGB1. **Methods:** A total of 146 patients with severe pneumonia treated in Xianyang Central Hospital from February 2016 to February 2017 were selected and divided into control group and observation group according to the random table method, with 73 cases in each group. The control group was given western medicine for anti-infection, relieving cough and eliminating phlegm, bringing down fever. The observation group was given Modified Mxing Shigan Decoction based on the same treatment of the control group. The clinical effect, pulmonary function, the level of serum inflammatory factors (WBC, PCT, CRP, TNF- α), prealbumin, RDW, MCV, HMGB1 of both groups were observed. **Results:** After treatment, the pulmonary function indicators (PImax, PEmax, MMF, PEF), prealbumin of two groups increased significantly ($P < 0.05$), and the level of serum inflammatory cytokines (WBC, PCT, CRP, TNF- α), RDW, MCV, HMGB1 decreased obviously. The above indexes changed more obviously in the observation group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was (91.41%) which was obviously higher than that of the control group (64.38%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Mxing Shigan Decoction in the treatment of severe pneumonia can improve lung function, reduce the level of serum inflammatory factors, prealbumin, HMGB1, red blood cell distribution width and red blood cell volume to improve the clinical therapeutic effect.

Key Words Modified Mxing Shigan Decoction; Severe pneumonia; Pulmonary function; HMGB1; Serum inflammatory cytokines

中图分类号:R256.19 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.035

重症肺炎是临床常见的由致病微生物感染导致的肺部炎性反应性疾病,主要为细菌感染,其临床症状表现为咳嗽咳痰、呼吸困难、发绀,该病具有发病急、病情重及病死率高等特点,若不能得到及时治

疗,可引起呼吸衰竭、肾功能衰竭、意识障碍、休克等,从而危及生命^[1-2]。目前针对重症肺炎的现代医学治疗主要是抗病原微生物、呼吸机支持、营养支持等,由于临床抗生素的不合理使用,细菌耐药问题一

直困扰着临床,重症肺炎的病死率仍相对较高^[3]。近年来,中医治疗重症肺炎在临床得到广泛应用,得到了患者的认可。麻杏石甘汤是由麻黄、杏仁、甘草、石膏等多味中药制成的中药汤剂,具有镇咳、抗炎、抗病毒、调节免疫功能等多种药理作用^[4-5]。本研究拟探究麻杏石甘汤联合西药治疗重症肺炎的临床疗效及其对患者肺功能、血清炎症反应因子及HMGB1水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月至2018年2月咸阳市中心医院收治的重症肺炎患者146例,按随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组73例。对照组中男40例,女33例,年龄36~67岁,平均年龄(47.8±4.5)岁,病程4~12 d,平均病程(6.5±1.8)d,社区获得性肺炎36例,医院获得性肺炎37例,合并糖尿病21例,高血压14例,高血脂12例;观察组中男38例,女35例,年龄38~70岁,平均年龄(48.2±3.9)岁,病程5~13 d,平均病程(6.8±2.1)d;社区获得性肺炎39例,医院获得性肺炎34例,合并糖尿病23例,高血压12例,高血脂13例。2组患者在性别、年龄、病程、肺炎类型和并发症等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合第8版内科学重症肺炎的诊断标准^[6]。主要标准:1)需要有创机械通气;2)感染性休克需要血管收缩剂治疗。次要标准:1)呼吸频率 ≥ 30 次/分;2)氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 ;3)多肺叶浸润;4)意识障碍/定向障碍;5)氮质血症($\text{BUN}\geq 20$ mg/dL);6)白细胞减少($\text{WBC}<4.0\times 10^9/\text{L}$);7)血小板减少(血小板 $<10.0\times 10^9/\text{L}$);8)低体温($T<36$ ℃);9)低血压,需要强力的液体复苏。符合1项主要标准或3项次要标准以上者可诊断为重症肺炎。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准者;2)未曾正规应用抗生素;3)除外肺结核、支气管扩张、肺癌等其他呼吸系统疾病者;4)患者知情同意,符合医学伦理学要求,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)对研究药物过敏者;2)具有免疫性疾病史;3)合并慢性心、肝、肾脏器功能不全者;4)合并出血倾向者;5)住院期间出现肺气肿、败血症及呼吸衰竭者;6)合并恶性肿瘤或精神疾病者;7)妊娠或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)未按医嘱完成药物疗程,无法判定疗效;2)资料不全无法判定疗效、安全性;

3)严重药物不良反应、并发症,肝肾功能异常等,难以继续治疗;4)后续发现不符合纳入标准者,或无法配合治疗者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予止咳祛痰、退热等对症处理。对照组患者给予头孢哌酮舒巴坦钠3 g+0.9%生理盐水100 mL,静脉滴注,2次/d。同时给予乳酸左氧氟沙星0.5 mg+0.9%生理盐水100 mL静脉滴注,1次/d。合并感染性休克者予地塞米松磷酸钠注射液静脉滴注,3次/d;予盐酸多巴胺注射液持续静脉泵入;根据患者的进食量予静脉营养支持,必要时予机械通气。观察组在对照组治疗的基础上加用麻杏石甘汤,方剂组成:麻黄4 g、杏仁5 g、生石膏12 g、炙甘草8 g、瓜蒌14 g、黄芪11 g、麦冬7 g、陈皮8 g,上药水煎煮煎至400 mL,分早晚口服,200 mL/次。2组均以7 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.7 观察指标 1)肺功能:比较2组治疗前后各肺功能相关指标,包括最大静止吸气压(P_{Imax})、最大静止呼气压(P_{Emax})、最大呼气中段流量(MMF)、最大呼气流量(PEF);2)C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)和前白蛋白(PA)水平;3)肿瘤坏死因子($\text{TNF-}\alpha$)、红细胞分布宽度(RDW)、红细胞体积(MCV)及高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平:红细胞分布宽度采用日本东亚XE-2100全自动血细胞分析仪及其配套试剂进行检测,使用前需预温和校正,采用武汉博士德生物工程有限公司提供的ELISA试剂盒检测血清中HMGB1水平。

1.8 疗效判定标准 显效:白细胞计数、PCT、CRP、 $\text{TNF-}\alpha$ 恢复正常水平,肺功能较前明显改善,痰细菌培养结果显示未见异常;有效:白细胞计数、PCT、CRP、 $\text{TNF-}\alpha$ 趋于正常,肺功能较前有所改善,痰细菌培养结果显示病原菌逐渐减少;无效:白细胞计数、PCT、CRP、 $\text{TNF-}\alpha$ 未见明显变化,肺功能较前无改善,痰细菌培养结果显示仍存在大量病原菌^[7]。总有效率=(显效+有效)/总患者数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用率(%)表示,进行卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后肺功能比较 2组患者治疗前 P_{Imax} 、 P_{Emax} 、MMF、PEF比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经过治疗后,2组 P_{Imax} 、 P_{Emax} 、MMF、PEF明显升高($P<0.05$),观察组上述指标变

表1 2组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Pimax (%)	PEmax (%)	MMF (L/s)	PEF (L/s)
对照组 (n = 73)				
治疗前	61.52 ± 6.29	29.83 ± 4.02	0.34 ± 0.18	1.34 ± 0.32
治疗后	72.89 ± 7.38*	40.78 ± 5.61*	0.87 ± 0.23*	2.10 ± 0.46*
观察组 (n = 73)				
治疗前	61.90 ± 6.37	29.05 ± 3.84	0.33 ± 0.14	1.35 ± 0.28
治疗后	82.95 ± 8.36* [△]	47.90 ± 5.73* [△]	1.67 ± 0.56* [△]	3.03 ± 0.53* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表2 2组患者治疗前后 WBC、PCT、CRP、PA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	PCT (ng/mL)	CRP (mg/mL)	PA (mg/mL)
对照组 (n = 73)				
治疗前	17.8 ± 3.2	23.5 ± 4.8	87.2 ± 7.2	108.4 ± 23.6
治疗后	12.8 ± 2.6*	12.7 ± 2.5*	24.9 ± 3.8*	212.7 ± 15.3*
观察组 (n = 73)				
治疗前	17.7 ± 3.1	23.7 ± 4.6	88.9 ± 6.0	107.6 ± 24.1
治疗后	8.5 ± 2.0* [△]	7.7 ± 0.1* [△]	16.6 ± 1.4* [△]	288.7 ± 31.6* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表3 2组患者治疗前后 TNF- α 、RDW、HMGB1、MCV 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α ($\mu\text{g/mL}$)	RDW	HMGB1 (ng/mL)	MCV
对照组 (n = 73)				
治疗前	3.67 ± 0.45	15.28 ± 2.61	87.90 ± 7.82	102.67 ± 11.78
治疗后	1.62 ± 0.14*	12.37 ± 1.90*	56.98 ± 5.28*	87.90 ± 7.36*
观察组 (n = 73)				
治疗前	3.64 ± 0.38	15.27 ± 3.73	86.26 ± 10.37	101.52 ± 12.94
治疗后	0.82 ± 0.16* [△]	10.55 ± 2.30* [△]	21.90 ± 3.62* [△]	73.02 ± 6.52* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表4 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效	χ^2	P
对照组 (n = 73)	9(12.33)	38(52.05)	26(35.62)	47(64.38)	16.008	0.000
观察组 (n = 73)	18(24.66)	49(67.12)	6(8.22)	67(90.41)		

化更明显,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后 WBC、PCT、CRP、PA 水平比较 2组患者治疗前 WBC、PCT、CRP、PA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经过治疗后,2组 WBC、PCT、CRP 明显降低($P < 0.05$),PA 明显升高,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组患者治疗前后 TNF- α 、RDW、HMGB1、MCV 水平比较 2组患者治疗前 TNF- α 、RDW、HMGB1、MCV 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经过治疗后,2组 TNF- α 、RDW、HMGB1、MCV 明显降低($P < 0.05$),观察组上述指标变化更明显,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组患者临床疗效比较 观察组的治疗总有

效率(91.41%)明显高于对照组(64.38%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

重症肺炎是一种由病毒、细菌入侵机体后释放毒素并刺激单核巨噬细胞释放炎症反应因子的肺部感染性疾病,部分毒素及炎症反应因子入血后可引起全身广泛性炎症反应^[8]。重症肺炎容易累及肺功能,使肺通气功能及换气功能发生障碍,因此在治疗重症肺炎时,应优先恢复肺功能^[9]。有研究^[10]发现,血清炎症反应因子在重症肺炎的发生发展中发挥重要作用,通过检测 WBC、PCT、CRP、TNF- α 等炎症反应因子的变化情况,有助于临床医师及时了解病情的进展情况及治疗状况,从而不断地改善治疗方案。CRP 是一种由肝脏合成的急性反应蛋白,在肿瘤、手术创伤、急性感染情况下,其浓度增高^[11]。

有研究^[12]发现,肺炎患者体内 CRP 水平与肺炎严重程度呈正相关,是临床鉴别炎性反应感染的重要指标。PCT 在炎性反应感染早期即开始升高,并于感染 1 周后达到高峰,PCT 血浆浓度与炎性反应范围相关,当机体处于脓毒症状态时,PCT 可反应炎性反应的活性及严重程度,并评估患者的治疗效果及预后^[13]。PA 是一种非特异性防御递质,可与毒性代谢产物结合,并清除毒性代谢产物,在细菌感染性疾病中,血 PA 水平降低^[14]。TNF- α 是由多种细胞共同产生的细胞因子,是参与炎性反应的重要递质之一,肺炎患者血清 TNF- α 水平明显高于正常人。

中医认为重症肺炎属于“肺热病”“咳嗽”“喘病”范畴。其基本病机表现为机体感受六淫邪气,虚体热化,痰阻气道,肺气郁闭,引发脏腑功能障碍,邪强正弱,正不抵邪。麻杏石甘汤是治疗肺炎喘嗽风热闭肺证的主要方剂之一,方中麻黄辛温,开腠理解表散邪,可宣清肺气,平歇咳喘;石膏辛寒,泻肺热平喘,散瘀透邪,二药合用,共为君药。苦杏仁降气平喘,与麻黄相配散肺中郁气,与石膏相伍,生津止渴,为臣药;炙甘草补气和缓,调和麻黄、石膏之性,以清宣为主,共奏辛凉解表,清肺平喘之效。瓜蒌润肺化痰,润肠通便,泻热通便,使热气通过排便排出体外;陈皮理气健脾,清除燥热,化痰利脾,增强食欲,降低腹部饱胀感;麦冬养阴润肺,益胃生津,具有增津气、保津气之功效;总之,加味麻杏石甘汤多药合用,共奏清热化痰、止咳平喘之效。现代药理学研究证实,麻杏石甘汤可调节大脑皮质体温中枢发挥解热作用,并改善机体功能;在呼吸系统方面,其可解痉平喘、改善肺功能,降低血清炎性反应因子和毛细血管渗透性,最终达到消炎、抗水肿的作用^[15]。

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种晚期炎性反应递质。有研究^[16]表明,重症肺炎患者 HMGB1 水平明显高于正常人。其可作用于免疫细胞表面受体,促使靶细胞释放粘附分子及多种细胞因子,放大炎性反应级联反应,造成组织损伤。红细胞分布宽度 (RDW) 与肺炎患者预后密切相关,其可预测重症肺炎患者远期死亡率。本研究结果表明,经过治疗后,观察组肺功能各项指标 (PI_{max}、PE_{max}、MMF、PEF) 改善程度优于对照组,血清炎性反应因子 (WBC、PCT、CRP、TNF- α) 水平降低幅度较对照组明显,前白蛋白上升幅度大于对照组,红细胞分布宽度、红细胞体积及高迁移率族蛋白 B1 变化程度更明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明加味麻

杏石甘汤治疗重症肺炎可改善肺功能,降低血清炎性反应因子、前白蛋白、HMGB1 水平,降低红细胞分布宽度及红细胞体积,从而提高临床治疗效果。

参考文献

[1] Farooqui H, Jit M, Heymann DL, et al. Burden of Severe Pneumonia, Pneumococcal Pneumonia and Pneumonia Deaths in Indian States: Modelling Based Estimates [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129191.

[2] Jeong BH, Jeon EJ, Yoo H, et al. Comparison of severe healthcare-associated pneumonia with severe community-acquired pneumonia [J]. Lung, 2014, 192(2): 313-320.

[3] Yasuda I, Matsuyama H, Ishifuji T, et al. Severe Pneumonia Caused by Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan [J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(3): 588-591.

[4] 申冬冬, 袁飞, 侯江红. 麻杏石甘汤加减结合中医定向透药疗法治疗风热犯肺证小儿肺炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 179-184.

[5] 李晨辉. 基于医案的麻杏石甘汤证量效关系研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[6] 陈浩珠. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1278-1284.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 37-38.

[8] Jia M, Huang W, Li L, et al. Statins Reduce Mortality After Non-severe but Not After Severe Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Pharm Pharm Sci, 2015, 18(3): 286-302.

[9] 舒俊华, 黄娟, 周小勤, 等. 婴幼儿重症肺炎治疗前后潮气呼吸肺功能的改变及意义 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2014, 35(3): 395-397.

[10] 庞璐, 吴霞云, 卢俊梅, 等. ICU 特殊护理联合氧驱动雾化吸入对重症肺炎患者炎性反应因子的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(12): 2176-2178.

[11] Shi YH, Chen K, Ma WJ, et al. Ayu C-reactive protein/serum amyloid P agglutinates bacteria and inhibits complement-mediated opsonophagocytosis by monocytes/macrophages [J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 76: 58-67.

[12] 刘强, 许琳. 乳酸及 C 反应蛋白联合检测对重症肺炎的诊断价值 [J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(11): 849-851, 871.

[13] 占林兵, 谢波, 华锋, 等. 血清 C 反应蛋白、降钙素原及乳酸在重症肺炎中的变化及临床意义 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 367-368, 404.

[14] 李素利. 血清 D-D、PCT、PA 水平检测在老年重症肺炎患者病情判断及预后评估中的应用 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(8): 1472-1473.

[15] 赵思佳, 马艳红, 傅延龄, 张林. 麻杏石甘汤治疗小儿肺炎随机对照试验的系统评价及量效分析研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(02): 361-367.

[16] 刘道莹, 刘笛, 尹昆. 重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平的变化及其意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(17): 58-61.