

中西医结合治疗小儿支原体肺炎多中心疗效评价研究

姜之炎 王雪峰 王立宁 秦艳红 许 华 白晓红 姜永红 肖 臻 林 燕

(上海中医药大学附属龙华医院,上海,200032)

摘要 目的:通过开展中西医结合综合治疗方案治疗小儿支原体肺炎的临床疗效评价研究,评价中医药在小儿支原体肺炎治疗中的有效性和安全性。方法:本临床试验为多中心、前瞻性队列研究,按照治疗方案的不同,自然形成单纯西医治疗组(西医组)和中西医结合治疗组(中西医结合组)。西医组采用阿奇霉素基础治疗,中西医结合组在基础治疗的同时,结合中医内服外治方案。结果:临床疗效西医组的痊愈率为18.9%,显效率为78.9%,有效率为100% ($n=90$),中西医结合组痊愈率31.9%,显效率76.8%,有效率为100% ($n=310$);2组痊愈率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2组显效率和有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:中西医结合组疗效明显优于西医组。

关键词 支原体肺炎;小儿;中西医结合;疗效评价

Multi-Center Efficacy Evaluation Study of Treating Pediatric Mycoplasma Pneumonia with Chinese Medicine Integrated with Western Medicine

Jiang Zhiyan, Wang Xuefeng, Wang Lining, Qin Yanhong, Xu Hua, Bai Xiaohong, Jiang Yonghong, Xiao Zhen, Lin Yan
(Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of combined treatment to mycoplasma pediatric pneumonia and the effectiveness and safety of TCM. **Methods:** The clinical experiment is a multi-centered, prospective cohort study. According to different treatments, western medicine group and TCM integrated with western medicine group were naturally set up. Western medicine treatment group were given azithromycin. While on this basis, integrated group was treated by TCM internal and external medication. **Results:** The cure rate of western medicine group was 18.9%, significant efficiency was 78.9%, and the effective rate 100% ($n=90$). The cure rate of the integrated group was 31.9%, significant efficiency rate 76.8%, and the effective rate 100% ($n=310$). Cure rate between the two groups has statistically significant difference ($P<0.05$). However, no significant difference exist in regards to significant efficacy rate and effective rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Intergrated Chinese Medicine with Western Medicine has higher efficacy rate.

Key Words Mycoplasma pneumonia; Pediatric; Chinese Medicine Integrated with Western Medicine; Efficacy evaluation

中图分类号:R272.5;R254.9;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.014

目前肺炎支原体(Mycoplasma Pneumoniae, MP)感染已成为导致社区获得性肺炎(Community Acquired Pneumonia, CAP)最重要的病原体之一,国外研究中发现,小儿支原体肺炎(Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia, MPP)在社区获得性肺炎中占20%~40%^[1]。近年来重症及难治性支原体肺炎的报导日益增多,且患儿病情易发展迅速,易出现多脏器的肺外并发症。大环内酯类抗生素在儿童呼吸道疾病中的大量应用,又导致了抗生素广泛的耐药性。因此制定科学合理的MPP治疗方案,以减少发生重症及难治性MPP,为目前最为重要的对策。因儿童临床药物试验的局限性,缺少大病例前瞻性临床随机对照研究,也尚无统一规范的MPP诊疗方案。本课题

组自2004年“十五”攻关项目起,开展对小儿肺炎的大量临床病例研究及基础实验研究。研究发现,MP感染致肺炎发生率逐年上升,因此,一套完整有效的临床诊疗方案急需规范并推广。本课题组开展了一系列针对MPP的基础及临床研究,并形成了一套中西医结合治疗MPP的方案。该治疗方案已在本市各级医院推广应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自2013年04月至2014年5月上海中医药大学附属龙华医院儿科(中心1)、辽宁中医药大学附属医院儿科(中心2)、广西中医药大学第一附属医院儿科(中心3)、广州中医药大学第一附属医院儿科(中心4)、山西中医学

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(编号:JDZX2012103)——中医药治疗小儿支原体肺炎疗效评价研究;上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(编号:SHDC12014110)——中西医结合治疗儿童支原体肺炎诊疗方案规范化研究;上海市科委基金项目:清肺通络汤治疗儿童肺炎支原体肺炎疗效评价(编号:14401930300);上海市市属博士点学科建设基金(编号:B201402)

作者简介:姜之炎(1960.08—),女,学士,教授、主任医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病与小儿杂病, E-mail:lhjzycm@163.com

通信作者:肖臻(1964.02—),男,学士,主任医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病与小儿杂病, E-mail:xiaozhen61@126.com

院附属医院儿科(中心 5)符合 MPP 诊断的住院患儿 402 例,未完成 2 例,未完成病例不纳入分析。按照治疗方案的不同,自然形成西医组(90 例)和中西医结合组(310 例)。

1.2 试验设计 本试验为一项多中心、前瞻性、队列研究,根据治疗方案的不同,自然形成单纯西医治疗组(西医组)和中西医结合治疗组(中西医结合组)。西医组采用阿奇霉素基础治疗,中西医结合组在基础治疗的同时,结合中医内服外治方案。入选 1.1 中 5 个临床试验中心的患者。患者及其监护人签署知情同意书。以牵头单位提供的诊疗方案为建议,各中心如采用不同的治疗方法及药物如实记录,进行多中心临床研究及疗效评估。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 肺炎支原体肺炎诊断标准:参照《诸福棠实用儿科学》支原体肺炎的诊断标准^[2]。1.3.2 中医诊断标准 参照中国中医中药行业标准《中医病证诊断疗效标准》^[3](ZY/T001.4-94)和上海市卫生局“小儿肺炎专病(2008YSZB001)”诊疗方案。

1.4 纳入标准 1)符合肺炎支原体肺炎西医诊断标准及中医疾病诊断标准、辨证标准者;2)年龄 2~14 岁,男女不限;3)由受试者家长签署知情同意书,并能够配合者^[4]。

1.5 排除标准 1)合并有其他免疫性疾病和/或应用免疫调节剂/或应用抗凝剂者;2)伴有严重并发症者,如心力衰竭、呼吸衰竭、缺氧性脑病等;3)伴有严重的肝、肾疾病,心血管疾病,内分泌疾病,血液系统疾病,神经系统疾病者^[4]。

1.6 剔除/脱落标准 1)没有按照规定观察和用药的患儿;2)非药物因素而中断治疗的患儿;3)无法判断疗效,或因资料不全,影响疗效判断者^[4]。

1.7 治疗方法

1.7.1 西医治疗 抗感染:阿奇霉素(东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产,生产批号:120927),10 mg/(kg·d),用 5% 葡萄糖以 1 mg/mL 稀释,静滴 1 次/d,治疗 5 d。

1.7.2 中医方案 中药内服:1)风热闭肺,治法:清热宣肺,化痰通络。方药:清肺通络方。桑白皮 10 g、地骨皮 10 g、桃仁 10 g、杏仁 10 g、苏子 10 g、葶苈子 10 g、蝉蜕 6 g、地龙 10 g、平地木 15 g、甘草 3 g。2)痰热闭肺,治法:清肺涤痰,定喘通络。方药:清肺涤痰方。炙麻黄 6 g、杏仁 10 g、生石膏 15 g、黄芩 10 g、百部 10 g、苏子 10 g、葶苈子 10 g、全瓜蒌 10 g、天

竹黄 10 g、赤芍 6 g、甘草 3 g。采用中药免煎配方颗粒剂(由江阴天江药业有限公司提供),用法如下:2~3 岁,1/2 剂/d,分 2 次服用;3~6 岁,2/3 剂/d,分 2 次服用;6+~14 岁,1 剂/d,分 2 次服用。治疗 10 d。中药外治“细芥敷贴粉”:细辛、白芥子、延胡索、甘遂、花椒、干姜;敷 2~4 h 揭去(天突、大椎穴),1 次/d。治疗 10 d。

1.8 观察指标 热、咳、痰、喘四大主症、肺部啰音、中医证候表现,0、1、2、3、4、5、6、7、10 d 为入组观察时间点。

1.9 疗效判定标准

1.9.1 疾病疗效标准 痊愈:咳嗽、咯痰症状及肺部体征消失、偶有咳嗽,体温正常,其他临床症状消失、明显好转,评分比值下降 $\geq 95\%$;显效:咳嗽、咯痰症状及肺部体征有明显好转,体温正常,其他临床症状消失、明显好转,评分比值下降 $> 70\% \sim 95\%$;有效:咳嗽、咯痰症状及肺部体征有好转,其他临床症状消失、好转,评分比值下降 $\geq 30\% \sim 69\%$;无效:咳嗽、咯痰症状及肺部体征无明显变化、加重,其他临床症状无改善、加重,评分比值下降不足 $< 30\%$ ^[4]。

1.9.2 中医证候疗效标准 痊愈:中医症状体征全部消失,症候总积分分值下降 $\geq 95\%$;显效:症候总积分分值下降 $> 70\% \sim 95\%$;有效:症候总积分分值下降 $\geq 30\% \sim 69\%$;无效:症候总积分分值下降 $< 30\%$ 。临床痊愈率=临床痊愈/总例数 $\times 100\%$,总显效率=(临床痊愈+显效)/总例数 $\times 100\%$,总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计分析软件,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差进行统计描述;计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。计量资料数据,组间比较,符合正态分布的资料用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的资料用非参数统计方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效分析

2.1.1 入组第 10 天 2 组临床疗效分析 治疗结束时(10 d)临床疗效西医组和中西医结合组痊愈率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、表 2。

表 1 临床疗效(10 d)分析(*n*,%)

分组	合计	痊愈	显效	有效	无效	痊愈率 (%)	总显效率 (%)	总有效率 (%)
西医组	90	17	54	19	0	18.9	78.9	100.0
中西医结合组	310	99	139	72	0	31.9	76.8	100.0

表 2 临床疗效(10 d)统计参数

有效率	统计量	<i>P</i>	方法
痊愈率	5.766	0.016	卡方
总显效率	0.177	0.674	卡方
总有效率	0.000	1.000	——

2.1.2 2组基线资料对痊愈率的 Logistic 回归分析结果 2组的分组,入组前症状(发热、自汗、盗汗、乏力、呕吐),反复上呼吸道感染史,反复支气管炎

表 3 临床疗效痊愈率 Logistic 回归分析结果

变量		参数估计	标准误	Waldχ ²	P	OR	OR 值 95% CI
截距项		- 1.492	0.597	6.246	0.012		
分组	中西医组 vs 单纯西医组	0.854	0.514	2.759	0.097	2.349	0.858 ~ 6.434
发热	有 vs 无	-0.777	0.397	3.832	0.050	0.460	0.211 ~ 1.001
自汗	有 vs 无	-1.207	1.276	0.895	0.344	0.299	0.025 ~ 3.647
盗汗	有 vs 无	-1.200	1.156	0.792	0.241	0.190	0.024 ~ 3.632
乏力	有 vs 无	0.958	0.670	2.046	0.153	2.608	0.701 ~ 9.696
呕吐	有 vs 无	-0.025	0.772	0.001	0.974	0.975	0.215 ~ 4.428
反复肺炎	有 vs 无	1.178	0.486	5.877	0.015	3.248	1.253 ~ 8.418
反复上呼吸道感染	有 vs 无	-0.608	0.815	0.557	0.455	0.544	0.110 ~ 2.688
反复支气管炎	有 vs 无	-1.594	0.894	3.177	0.075	0.203	0.035 ~ 1.172
哮喘(咳嗽变异性哮喘)	有 vs 无	-0.363	0.882	0.170	0.680	0.695	0.123 ~ 3.918
中医辨证	风热闭肺 vs 痰热闭肺	0.077	0.354	0.047	0.828	1.080	0.540 ~ 2.161

表 4 中医辨证分层对临床疗效的影响(10 d)分析(*n*,%)

分组	合计	痊愈	显效	有效	无效	痊愈率 (%)	总显效率 (%)	总有效率 (%)
风热闭肺								
西医组	41	9	21	11	0	22.0	73.2	100.0
中西医结合	84	39	35	10	0	46.4	88.1	100.0
痰热闭肺								
西医组	49	8	33	8	0	16.3	83.7	100.0
中西医结合	226	60	104	62	0	26.5	72.6	100.0

表 5 临床疗效(10 d)统计参数

分组	有效率	统计量	<i>P</i>	方法
风热闭肺	痊愈率	6.979	0.008	卡方
	总显效率	4.391	0.036	卡方
	总有效率	0.000	1.000	——
痰热闭肺	痊愈率	2.261	0.133	卡方
	总显效率	2.618	0.106	卡方
	总有效率	0.000	1.000	——

表 6 中医证候疗效(10 d)分析(*n*,%)

分组	合计	痊愈	显效	有效	无效	痊愈率 (%)	总显效率 (%)	总有效率 (%)
西医组	90	4	64	22	0	4.4	75.6	100.0
中西医结合	310	72	155	83	0	23.2	73.2	100.0

2.2 中医证候疗效分析

2.2.1 入组第 10 天 2 组中医证候疗效分析 治疗结束时(10 d)中医证候疗效西医组和中西医结合组痊愈

史,哮喘史与临床痊愈率无明显相关($P>0.05$);反复肺炎史及中医辨证分型对临床痊愈率有相关($P<0.05$)。见表 3。

2.1.3 中医辨证分层对临床疗效的影响分析 风热闭肺型西医组和中西医结合组痊愈率、显效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);痰热闭肺型 2 组痊愈率、显效率、有效率比较差异无统计学意义。见表 4、表 5。

率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组显效率和总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6、表 7。

表 7 中医证候疗效(10 d)统计参数

有效率	统计量	<i>P</i>	方法
痊愈率	15.987	0.000	卡方
总显效率	0.196	0.658	卡方
总有效率	0.000	1.000	——

2.2.2 中医辨证分层对中医证候疗效的影响分析

风热闭肺型西医组和中西医结合组痊愈率比较差异有统计学意义($P<0.05$);2 组显效率、总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);痰热闭肺型西医组和中西医结合组痊愈率比较差异有统计学意义($P<0.05$);2 组显效率、总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 8、表 9。

表 8 中医辨证分层对中医证候疗效的影响(10 d)分析(*n*,%)

分组	合计	痊愈	显效	有效	无效	痊愈率 (%)	总显效率 (%)	总有效率 (%)
风热闭肺								
西医组	41	1	29	11	0	2.4	73.2	100.0
中西医结合	84	26	46	12	0	31.0	85.7	100.0
痰热闭肺								
西医组	49	3	35	11	0	6.1	77.6	100.0
中西医结合	226	46	109	71	0	20.4	68.6	100.0

表 9 中医证候疗效(10 d)统计参数

分组	有效率	统计量	<i>P</i>	方法
风热闭肺	痊愈率	13. 228	0. 000	卡方
	总显效率	2. 887	0. 089	卡方
	总有效率	0. 000	1. 000	——
痰热闭肺	痊愈率	5. 570	0. 018	卡方
	总显效率	1. 547	0. 214	卡方
	总有效率	0. 000	1. 000	——

2.3 临床疾病疗效与中医证候疗效分析结果 治疗结束时(10 d)2 组临床疗效痊愈率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);中医证候疗效痊愈率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组总显效率和总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在临床疗效及中医症候疗效方面,中西医组痊愈率较西医组高。研究结果提示,中西医结合治疗的方法在 MPP 治疗过程中,可有效提高患者痊愈率,显著降低迁延性肺炎、继发哮喘及肺炎后持续性咳嗽等风险,防止重症肺炎及难治性 MPP 的发生。

2.4 基线资料对临床疗效的影响分析 2 组的分组,入组前症状(发热、自汗、盗汗、乏力、呕吐),反复上呼吸道感染史,反复支气管炎史,哮喘史与临床痊愈率无明显相关($P>0.05$);反复肺炎史及中医辨证分型对临床痊愈率有相关($P<0.05$)。研究结果发现,反复肺炎史的患儿痊愈率较无反复肺炎史患儿低,中医辨证分型与临床疗效存在相关性。

2.5 中医辨证分层对临床疗效的影响 文中分析了中医辨证分层对临床疗效及中医症候疗效的影响,风热闭肺型临床疗效方面,2 组痊愈率、总显效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),中医症候疗效方面,2 组痊愈率比较差异有统计学意义($P<0.05$);痰热闭肺型临床疗效方面,2 组痊愈率、总显效率、总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),中医症候疗效方面,2 组痊愈率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。中西医组风热闭肺型痊愈率高于西医组。结果显示,中西医结合治疗的明显优势在于促进风热闭肺型肺炎的痊愈。

3 讨论

3.1 MPP 的“肺络痹阻”改变与治法“清肺通络法”的提出及应用 MPP 属中医学“肺炎喘嗽”范畴。本课题组长期临床实践观察中,对支原体肺炎的病机进行了诸多研究,提出其中医病机实质在于“肺络痹阻”。“肺络痹阻”系指初因温热邪毒入络,肺中络气郁闭,血行迟滞,络脉失养,痰瘀互结阻于络中。支原体时邪由口鼻而入,痹阻肺络,肺热气滞血

瘀,痰气互结,气阴两伤,脏腑功能紊乱,则脏腑气血不利,痰、热、瘀阻于络中,肺络受阻,影响肺之宣降。脉以通为用,气血通畅、脉道通利是发挥肺运行通气功能之前提。风热闭肺证予以清肺通络方,清肺通络方秉承清肺法为基础,且化痰通络与祛瘀通络法并举,改善支原体实邪所致的“肺络痹阻”,通行气血,恢复肺络的气血供给,帮助维持及恢复正常肺之通气与宣降功能。痰热闭肺证予以清肺涤痰方,以清肺法为基础,泻肺定喘与豁痰通络并举。中医外治法选用小儿穴位敷贴,细芥敷贴粉以细辛、白芥子为君药,具有温肺利气化痰之功,臣药为延胡索、甘遂,具有行气活血涤痰之效,花椒目、干姜温经通络,全方共奏温肺化饮,通络祛瘀之效。通过理论与临床研究,本课题组提出,在运用清肺法的基础上联合化痰通络法与祛瘀通络法,且在发病早期即可普遍运用,可成为中西医结合治疗急性期肺炎支原体肺炎提供思路。前期临床研究证明“清肺通络方”联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎 41 例,总有效率为 100%,临床治愈 18 例,治愈率 43.90%。

3.2 初步规范化中西医结合治疗小儿支原体肺炎方案 本试验为一项多中心、大样本、前瞻性、队列研究,评价西医基础治疗结合中医内服外治方案的临床疗效。各中心以中西医组结合口服清肺通络方、清肺涤痰方,并结合外治疗法,治疗 MPP 疗效显著优于西医组,经临床实践证明中西医结合治疗疗效显著,与前期研究结果相一致,说明采用中西医结合治疗 MPP 疗效确切,相比单纯西药治疗,具有明显的优势,有待治疗方案在全国大范围验证其疗效及初步应用。

参考文献

[1]Chiang WC,Teoh OH,Chong CY,et al. Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore[J]. Respirology,2007,12(2):254-261.

[2]诸福堂,胡亚美,江载芳.实用儿科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2002:1185-1204.

[3]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1995:78.

[4]林燕.中医药治疗小儿支原体肺炎疗效评价研究[D].上海:上海中医药大学,2015.

[5]林燕,姜之炎.肺炎支原体肺炎中医病机“肺络痹阻”与 6-Keto-PGFla、TXB2 含量的临床意义[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(3):123-126.

[6]姜永红,虞坚尔,姜之炎.从“肺络”探讨小儿支原体肺炎的防治[J].天津中医药,2012,29(1):52-53.