

冬地三黄汤治疗肺热壅盛型 COPD 继发白色念珠菌感染 20 例

★ 叶焰¹ 里自然² (1. 广东省广州市中医医院呼吸科 广州 510130; 2. 广州中医药大学 2006 级硕士研究生 广州 510310)

关键词: 深部真菌感染; 慢性阻塞性肺疾病; 冬地三黄汤

中图分类号: R 563.8 文献标识码: B

1 临床资料

1.1 病例来源

2006 年 5 月~2008 年 3 月期间, 广州市中医医院呼吸科及东莞市莞城医院内科住院病人, 共 40 例。其中男性 35 例, 女性 5 例; 年龄在 50~75 岁间, 平均(68±4)岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《2006 慢性阻塞性肺疾病全球倡议》慢性阻塞性肺疾病的诊断标准及《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》制定。根据病史、危险因素接触史、体征及实验室检查等, 综合分析确定。(1)病史: 有吸烟、职

业性或环境有害物质接触及慢性支气管炎和(或)肺气肿等病史。(2)症状: ①原发病症状: 慢性咳嗽, 咳痰, 气短或呼吸困难, 喘息和胸闷等。②继发真菌感染症状: 抗生素应用 5 天以上或体温正常后再发烧; 敏感的抗生素使用 3 天以上, 肺部感染表现改善不明显; 无明显感染灶, 血液白细胞计数不高, 而反复发热; 痰的性状发生改变, 如粘稠, 拉长丝, 不易咯出, 痰中带血; 口腔、舌咽部粘膜发现溃疡, 白斑, 舌面有黑色(黑毛舌)或口腔粘膜有白色假膜出现。(3)体征: 可有发热, 桶状胸, 呼吸浅促, 辅助呼吸肌参与呼吸运动; 叩诊呈过清音; 双肺呼吸音低, 听诊肺部可闻及干、湿性罗音。(4)实验室及特殊

6 讨论

酒精中毒是内科常见急症, 轻、中度中毒一般勿需特效治疗, 但重度中毒临床常规治疗效果差。正常情况下, 酒精摄入后, 胃肠道吸收的酒精约 90%~98% 在肝脏内先氧化成乙醛, 最后生成二氧化碳和水。约 2% 的酒精不经过氧化, 缓慢由肺肾排出。但过量酒精进入体内时, 超过了肝脏的氧化代谢能力, 即在体内蓄积, 并进入大脑。此时下丘脑释放因子促使垂体前叶释放内源性阿片样物质, 其中作用最强的是 β -内啡肽 β -(EP); 另外乙醇的代谢产物乙醛在体内与多巴胺缩合成阿片样物质, 直接或间接作用于脑内阿片受体, 使患者先处于兴奋状态, 逐渐转入抑制状态, 继之皮层下中枢、小脑、延脑血管运动中枢和呼吸中枢相继受抑制, 严重急性中毒可发生呼吸、循环衰竭^[1]。

纳洛酮作为阿片样物质的特异性拮抗剂, 并能促进乙醇在体内转化; 有催醒作用, 纳洛酮是治疗急性酒精中毒的首选药物^[1]。

醒脑静注射液为中药制剂, 其主要成分为麝香、冰片、郁金、栀子, 四药合用同起苏醒解热, 行气活血

等功效。动物实验证明醒脑静能使苏醒时的家兔体内 β -内啡肽由明显升高降至正常, 说明本品有与纯阿片样物质拮抗剂纳洛酮相同的临床效果, 为本品治疗酒精中毒提供了依据。实验还发现本品治疗后氧自由基水平下降, SOD 水平升高, 说明其是一种有效的抗氧化剂^[2]。

本研究中纳洛酮组治疗急性乙醇中毒及醒脑静组治疗急性乙醇中毒均显示有治疗效果, 且本结果显示纳洛酮和醒脑静联合应用时病人的平均显效时间和治愈时间明显缩短, 说明醒脑静注射液在抢救重度乙醇中毒时能与盐酸纳洛酮注射液协同作用, 疗效明显优于单用纳洛酮或醒脑静组, 且未发现任何副作用。近年来, 有许多同类临床分析均证实了这个结果。因此, 两药联用值得推广应用。

参考文献

[1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 222.

[2] 于卫萍. 新编中成药手册[M]. 青岛: 青岛出版社, 2006: 114.

(收稿日期: 2008-06-03)

检查。肺功能检查:FEV1/FVC < 70%, FEV1 占预计值的百分比降低。胸部 X 线检查:肺纹理增多紊乱,肺过度充气表现。血常规检查:白细胞计数不高。痰培养:深部痰连续 3 次培养出白色念珠菌菌株。

1.2.2 中医诊断标准 参照六版《中医内科学》^[1]及《中药(新药)临床研究指导原则》制定。

证型:痰热郁肺型。症状:咳逆喘息气促,胸满烦躁,痰黄或白,粘稠难咯,发热,汗出或无汗,或恶寒,溲黄,大便干结,口渴欲饮,舌红、苔黄腻或霉苔,脉滑数或细数。

1.3 纳入标准

(1)符合慢性阻塞性肺疾病继发白色念珠菌感染诊断标准;(2)符合中医痰热壅盛辨证标准;(3)性别不限,年龄在 50~75 岁之间;(4)1 周内未接受或暂停服其他中药治疗;(5)知情同意,自愿受试,签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)支气管哮喘、支气管扩张患者。(2)已知病因或具有特异病理表现并有气流阻塞的一些疾病,如囊性纤维化、弥漫性泛细支气管炎或闭塞性细支气管炎患者。(3)合并非肺部感染性疾病、组织创伤、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。(4)合并细菌感染,正治疗或未治疗未治愈者。(5)有严重的原发性心血管病变、肝脏病变、肾脏病变、血液病变等。(6)年龄在 50 岁以下或 75 岁以上者。(7)精神或法律上的残疾患者或没有自主能力者。(8)怀疑或确有药物滥用病史,或者根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变。

2 方法

入选病例分为中药治疗组和西医常规治疗组各 20 例。

2.1 治疗方法

治疗组:常规应用抗真菌药氟康唑,静点氟康唑 200 mg/天同时,服用冬地三黄汤汤剂,日 1 剂,早晚两次各 100 ml 匀服,2 周为一个疗程。中药由我院制剂科按《温病条辨》原方用药及比例,配取煎汁。

对照组:单纯应用氟康唑,静滴 200 mg/天。

在以上治疗同时,常规应用吸氧、止咳平喘、解痉祛痰,维持水、盐、电解质平衡,及一般支持疗法。中药由我院制剂科按《温病条辨》原方用药及比较配取煎汁。

2.2 观察方法

2.2.1 主要临床症状观察 发热,恶寒,咳嗽,痰稠难咯,痰中带血,胸闷气短,喘息和呼吸困难,口干,

小便少,大便干结,口疮或白色假膜,舌红、霉苔。以上症状按严重程度记 0~3 分,判别标准:0 分:症状消失;1 分:症状轻微,需特别注意才能感觉到;2 分:自觉症状明显,但不影响生存质量;3 分:症状明显,影响正常生活。

2.2.2 次要临床症状观察 生存质量量表,生存质量(QOL)评分采用中山医科大学制定的 COPD 生存质量评估表评分。该表共 35 题,分为 4 类因子,日常生活能力因子(F1S)13 项(1~13 题),社会活动状况因子(F2S)7 项(14~20 题),抑郁心理症状因子(F3S)8 项(21~28 题),焦虑心理症状因子(F4S)7 项(29~35 题)。每项分 4 级评分,按生活质量高低依次为 1、2、3、4 分,生活质量越高,评分越低,反之则越高。总分(Ts):各因子评分相加;总均分(TMS):总分除以项目数;因子(F)分:组成某因子的各项评分之和除以组成该因子项目数。

2.2.3 实验室检查 (1)肺功能检查:用伟康 3600 型肺功能仪测试,检测肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气流量(FEV1)及 FEV1/FVC。(2)血常规检查。(3)痰培养。(4)胸片。(5)肝、肾功能检测。

2.2.4 疗效评价 临床治愈:临床症状积分减少 $\geq 90\%$,深部痰培养阴性,胸片病灶基本消失;好转:临床症状积分减少 $\geq 70\%$,痰培养未转阴性,胸片病灶较前减少;无效:临床症状无改善,痰培养真菌未转阴性。

2.2.5 统计学方法 疗效比较采用 χ^2 检验、Fishers' 精确概率法检验、F 检验、计数资料和计量资料检验,如方差不齐则用 t 检验。

3 结果

见表 1、2、3。

表 1 两组治疗前后症状体征积分比较($\bar{x} \pm s$)

症状体征	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
咳嗽	1.92 $\pm$ 0.70	1.05 $\pm$ 0.45 * #	1.87 $\pm$ 0.65	1.35 $\pm$ 0.55 *
痰稠难咯	1.82 $\pm$ 0.61	1.10 $\pm$ 0.51 * #	1.85 $\pm$ 0.81	1.30 $\pm$ 0.61 *
胸膈满闷	1.67 $\pm$ 0.56	0.90 $\pm$ 0.47 * #	1.74 $\pm$ 0.50	1.35 $\pm$ 0.41 *
喘息气促	1.25 $\pm$ 0.51	0.55 $\pm$ 0.52 * #	1.10 $\pm$ 0.64	0.75 $\pm$ 0.44 *
恶寒发热	1.17 $\pm$ 0.65	0.50 $\pm$ 0.60 * #	1.05 $\pm$ 0.59	0.75 $\pm$ 0.51 *
食少纳呆	0.70 $\pm$ 0.72	0.30 $\pm$ 0.44 * #	0.75 $\pm$ 0.53	0.60 $\pm$ 0.42 *
大便干结	0.69 $\pm$ 0.75	0.30 $\pm$ 0.31 *	0.68 $\pm$ 0.80	0.55 $\pm$ 0.51
尿短赤	1.85 $\pm$ 0.53	0.65 $\pm$ 0.44 * #	1.86 $\pm$ 0.61	1.65 $\pm$ 0.55 *
口疮或假膜	0.59 $\pm$ 0.67	0.25 $\pm$ 0.41 * #	0.65 $\pm$ 0.50	0.40 $\pm$ 0.40
舌红霉苔	1.58 $\pm$ 0.43	0.35 $\pm$ 0.22 * #	1.53 $\pm$ 0.51	0.75 $\pm$ 0.50
总分	15.01 $\pm$ 2.23	6.05 $\pm$ 1.64 * #	14.91 $\pm$ 2.13	9.25 $\pm$ 1.85 *

注:治疗前后组内比较, * $P < 0.05$;治疗后与对照组比较, # $P < 0.01$ 。

从表 1 可知,在改善咳嗽、咯痰、喘息气促、胸闷、大便干结、口疮或白色假膜、舌红霉苔等症状方面,两组治疗前后组内比较均有显著性差异($P <$

0.05), 治疗后组间比较, 除大便干结外, 余症改善程度治疗组均明显优于对照组 ($P < 0.01$)。

表2 两组治疗前后人体测量
指标(体重/理想体重)比较($\bar{x} \pm s$) (%)

组别	治疗前	治疗后(%)
治疗组	0.69 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.15 ^{*#}
对照组	0.67 $\pm$ 0.14	0.78 $\pm$ 0.12 ^A

注: 治疗组治疗前后组内比较, * $P < 0.05$; 对照组治疗

表3 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

	肺功能	FVC/Pre(%)	FEV ₁ /Pre(%)	(FEV ₁ /FVC)/Pre(%)	PEF/Pre(%)
治疗组	治疗前	59.49 $\pm$ 7.73	40.2 $\pm$ 6.27	64.52 $\pm$ 12.51	40.45 $\pm$ 16.13
	治疗后	64.31 $\pm$ 7.59 [*]	44.66 $\pm$ 5.77 [*]	68.73 $\pm$ 10.94 ^A	46.93 $\pm$ 14.96 [*]
对照组	治疗前	61.17 $\pm$ 7.25	39.31 $\pm$ 9.46	65.67 $\pm$ 10.79	39.22 $\pm$ 12.93
	治疗后	61.62 $\pm$ 7.18	41.99 $\pm$ 9.33	68.29 $\pm$ 9.98	42.38 $\pm$ 12.03

注: 治疗后与对照组比较 * $P < 0.05$, 与对照组比较 $\Delta P > 0.05$ 。

从表3可知, 经过治疗, 在改善用力肺活量占预计值比例(FVC/Pre%)、1秒量占预计值比例(FEV₁/Pre%)、最高呼气流速占预计值比例(PEF/Pre%)方面, 两组治疗后组间比较, 治疗组优于对照组, 有显著性差异 ($P < 0.05$); 在改善1秒率(FEV₁/FVC%)方面, 两组治疗后组间比较没有显著性差异 ($P > 0.05$)。

结论: 冬地三黄汤合并氟康唑治疗肺热壅盛型COPD继发白色念珠菌感染临床疗效要优于单纯使用氟康唑。

4 讨论

近年来由于免疫缺陷人群的增多, 其感染发生率呈逐年上升趋势, 高危人群的真菌感染已逐步成为世界范围问题^[1,2]。美国医院感染控制资料显示, 1990年住院患者深部真菌感染率为1980年的1.9倍, 病死率高达20%; 根据国内资料显示, 医院真菌感染率从1993~1996年的13.9%上升至1999~2000年的24.4%。院内真菌感染者绝大多数患有基础疾病, 其中以呼吸系统为多见, 约50%~60%侵犯支气管和肺, 尤以COPD最为多见^[3~6]。

目前大多数抗真菌药物仅属抑菌作用, 所需疗程较长; 长期用药毒副作用大; 抗真菌西药与抗生素、降脂药等多类药物合用更会增加其毒副作用; 而对真菌的不合理用药或预防用药往往导致真菌的耐药性越来越严重。中草药对抗真菌药物的开发无疑是一种补充并具有优势。目前认为中草药抗真菌作用的机理有以下几个方面: 直接作用于真菌菌体, 阻断真菌生长、繁殖; 阻断真菌的致病环节; 同时能够调节机体免疫功能, 其具有的双重药效是西药无法比拟的。近年来关于中医药治疗COPD继发深部真菌感染方面虽有所进展, 但总体研究少、范围小、观

前后组内比较 $\Delta P > 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

由表2可知, 两组经过治疗后, 治疗组的体重/理想体重(%)明显改善, 与对照组相比具有显著差异 (# $P < 0.05$), 而对照组的体重/理想体重(%)虽有改善, 但不明显, 与治疗前相比, 不具有统计意义 ($\Delta P > 0.05$)。

病例数少、方法和剂型局限, 缺乏强有力的对照组, 可重复性差。且多立足于从中药制剂中提取高效低毒价廉的抗真菌药物, 忽视了中医辨证论治的本质和优势所在, 未能充分参照西医治疗观点, 对比西医治疗难点。

本方组成守《温病条辨》原方: 麦冬24g, 黄连3g, 苇根汁100ml(冲); 玄参12g, 黄柏3g, 银花露100ml(冲), 生地12g, 黄芩3g, 生甘草9g。方中黄芩、黄柏、黄连、黄柏苦寒, 清热燥湿, 泻火解毒。黄芩善清泻肺火, 黄连、黄柏主清中焦及下焦大肠湿热, 乃取肺与大肠相表里之意, 三者合用, 使肺热上下分消, 共为君药; 金银花清热解毒, 疏散风热, 有透营转气之功, 配伍黄连、黄芩增强清泻肺热之效; 生地、麦冬、苇根化自增液汤, 三者为臣, 可防君药攻伐太过, 寓补法于泻法之中, 用具滋补作用的药物, 来达到祛邪的目的, 既能攻逐实邪, 又可预防阴液耗损; 且合本病病程久, 煎熬津液, 阴阳两虚而以阴虚为主的病例特点。

参考文献

- [1] Costa S F, Marinho I, Araujo E A, et al. Nosocomial fungemia: a 2-year prospective study[J]. J Hosp Infect, 2000, 45(1): 69-72.
- [2] Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplantation patients at Stanford University Medical Center[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33: 629-640.
- [3] Verduyn L FM, Meis J F, Voss A. Nosocomial fungal infection: Candidemia[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34(3): 213-220.
- [4] 钟南山. 深部真菌感染: 新的挑战与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(5): 289-290.
- [5] 钱小顺, 朱元钰, 许文兵, 等. 127例肺部真菌感染的临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7): 417-419.
- [6] 孙铁英, 郭岩斐, 方保民. 常见继发性肺部感染的特点[J]. 中华实用内科杂志, 2003, 23(6): 337-338.

(收稿日期: 2008-04-23)