

· 临床论著 ·

大黄对重症监护室医院获得性肺炎患者免疫功能及预后的影响

夏世宏¹ 封启明¹ 倪菊平² 张璐² 李响² 沈国锋² 姜丽静²

摘要 **目的** 观察大黄对重症监护室医院获得性肺炎(HAP)患者免疫功能及预后的影响。**方法** 选取2018年9月—2019年8月复旦大学附属闵行医院重症医学科住院治疗的65例HAP患者,随机分为药物组(34例)和对照组(31例)。所有患者按照HAP诊治指南规范治疗,药物组在此基础上给予大黄泡水灌肠治疗,均持续7天。治疗前后检测血清IgG、IgM、IgA含量,流式细胞仪测定CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、B细胞、NK细胞计数。比较两组机械通气时间、ICU住院时间及28天病死率,评价临床疗效。**结果** 与本组治疗前比较,药物组外周血免疫球蛋白IgG、IgM及IgA升高(均 $P<0.05$),且治疗后与对照组比较,药物组外周血免疫球蛋白IgG、IgM、IgA升高(均 $P<0.05$)。治疗前后外周血淋巴细胞亚群计数差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,药物组患者机械通气时间缩短(200.57 ± 61.45 h vs. 260.00 ± 64.58 h, $P<0.05$),ICU住院时间亦缩短(323.20 ± 84.97 h vs. 378.40 ± 114.27 h, $P<0.05$),药物组治疗后症状改善率提高($P<0.05$);两组患者28天病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 规范治疗基础上加用大黄泡水灌肠治疗7天,能提高HAP患者IgG、IgM、IgA水平,缩短机械通气时间与ICU住院时间,但未降低28天病死率。

关键词 大黄; 医院获得性肺炎; 免疫功能; 预后

Effect of *Radix et Rhizoma Rhei* on the Immunologic Function and Prognosis of Patients with Hospital Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit XIA Shi-hong¹, FENG Qi-ming¹, NI Ju-ping², ZHANG Lu², LI Xiang², SHEN Guo-feng², and JIANG Li-jing²

¹ Department of Emergency Medicine, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai(200233); ² Department of Critical Care Medicine, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai(201199)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of *Radix et Rhizoma Rhei* on the immunologic function and prognosis of the patients with hospital acquired pneumonia (HAP) in intensive care unit (ICU). **Methods** From September 2018 to August 2019, totally 65 HAP patients, who were hospitalized in the Department of Critical Care Medicine, Minhang Hospital, Fudan University, were recruited and randomly assigned to the drug group (34 cases) and the control group (31 cases). All patients were treated according to the HAP diagnosis and treatment guidelines. In addition, the drug group was given *Radix et Rhizoma Rhei* water enema. Both groups were treated for 7 days. The serum IgG, IgM, and IgA contents were determined, and CD4⁺T lymphocytes, CD8⁺T lymphocytes, B cells, and NK cell counts were measured by flow cytometry. The mechanical ventilation time, the length of stay in the ICU, and mortality in 28 days were compared between the two groups to evaluate the clinical efficacy. **Results** Compared with before treatment, the peripheral blood immunoglobulin, such as IgG, IgM, and IgA increased in the drug group significantly ($P<0.05$). Compared with the control group after treatments, the peripheral blood immunoglobulin was increased after treatments in the drug group ($P<0.05$). There was no statistical difference in

基金项目: 2013-2014 年度国家临床重点专科建设项目 (No. 2013544)

作者单位: 1. 上海交通大学附属第六人民医院急诊医学科 (上海 200233); 2. 复旦大学附属闵行医院重症医学科 (上海 201199)

通讯作者: 封启明, Tel: 021-24058953, E-mail: fengqiming04@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200316. 222

peripheral blood lymphocyte subpopulation counts before and after treatment ($P>0.05$). Compared with the control group, the mechanical ventilation time was shortened in the drug group (200.57 ± 61.45 h vs. 260.00 ± 64.58 h, $P<0.05$); the length of stay in the ICU was also shortened (323.20 ± 84.97 h vs. 378.40 ± 114.27 h, $P<0.05$). The rate of symptom improvement was improved after treatment in the drug group ($P<0.05$), there was no statistical difference of mortality in 28 days between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The *Radix et Rhizoma Rhei* water enema treatment for 7 days on the basis of standardized treatment might increase the levels of IgG, IgM, and IgA in HAP patients, shorten mechanical ventilation time and length of stay in the ICU, but it did not show the reduce of the mortality in 28 days in this study.

KEYWORDS *Radix et Rhizoma Rhei*; hospital acquired pneumonia; immunologic function; prognosis

免疫功能受损是医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)发生发展的重要原因之一^[1]。目前 HAP 的治疗以抗菌药物的合理应用为主,辅以通气支持、痰液引流、营养支持等措施^[2],针对 HAP 患者免疫干预与免疫治疗的研究较少。对脓毒血症、急性胰腺炎的相关研究发现大黄能调节免疫功能,具有下调炎症因子、增强免疫等作用^[3,4],其他研究还发现大黄具有肺保护、抗菌等作用^[5,6]。本研究以大黄是否对 HAP 患者有同样作用为出发点,通过对重症监护室 HAP 患者在规范治疗的基础上应用大黄辅助治疗,观察其对 HAP 患者免疫功能及预后的影响。

资料与方法

1 诊断标准 参照《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》^[2],HAP 是指在住院期间未处于病原感染的潜伏期,而于入院 48 h 后新发生的肺炎患者。

2 纳入标准 (1)符合 HAP 诊断标准;(2)年龄>18 岁,男女不限;(3)签署临床研究知情同意书。

3 排除标准 (1)长期使用影响免疫功能药物(如糖皮质激素、免疫抑制剂);(2)合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤;(3)研究期间并发血流感染、尿路感染等肺外感染。

4 剔除及脱落标准 入选后病情突然加重并迅速死亡的患者予剔除;因患者及家属等原因不能按治疗方案及规定疗程治疗的患者视为脱落。

5 一般资料 2018 年 9 月—2019 年 8 月重症监护病房(intensive care unit, ICU)共收治患者 948 例,其中 HAP 患者 135 例(14.2%)。选取其中 68 例按入院时基础疾病(急性脑卒中 28 例、腹部手术后 16 例、慢性心力衰竭 12 例、股骨骨折术后 8 例、心肺复苏后 4 例),同一疾病患者按纳入时间先后两两配对,应用随机数字表法随机分组,最终药物组 34 例、

对照组 31 例进入研究。两组患者性别、年龄、入组时 APACHE II 评分及所患基础疾病比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。本研究通过复旦大学附属闵行医院伦理委员会审查(No. 2017-078)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	药物组(34 例)	对照组(31 例)
性别(例,男/女)	19/15	16/15
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	77.46 $\pm$ 8.40	77.52 $\pm$ 6.64
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	22.06 $\pm$ 6.05	21.45 $\pm$ 5.64
基础疾病(例)		
急性脑卒中	14	13
腹部手术后	8	7
慢性心力衰竭	6	5
心肺复苏后	2	2
股骨骨折术后	4	4

6 治疗方法 参照《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》^[2],所有患者给予抗菌药物及相关对症支持治疗,药物组在此基础上加用大黄泡水灌肠治疗 7 天。具体方法:将生大黄(按 0.5 g/kg 标准体重)平均分为两份,分别放入密闭容器中加入煮沸的饮用水(100℃)50 mL 中煎煮 20 min,冷却至室温(22~25℃)后充分混匀药液,于药液制备 30 min 内保留灌肠 30 min。用药时间:每日 8:00 a.m. 及 4:00 p.m.。

7 观察指标及检测方法

7.1 免疫指标比较 患者在诊断 HAP 第 1 天、第 7 天采血并送检,测定血清 IgG、IgM、IgA 含量,流式细胞仪检测 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、B 细胞、NK 细胞计数。

7.2 临床症状改善情况及预后 将体温恢复正常、肺部啰音减少或消失、气道分泌物减少视为临床症状改善,计算症状改善率,并记录 ICU 住院时间、机械通气患者记录机械通气时间,随访 28 天病死率。

8 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计软件进行

数据处理,正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内及组间比较采用成对样本 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况(图 1) 68 例患者按剔除标准剔除 3 例后,药物组 34 例,30 例完成研究,对照组 31 例,28 例完成研究。试验过程中脱落病例 7 例:因患者家属放弃积极治疗,未能按既定治疗方案或疗程完成治疗。

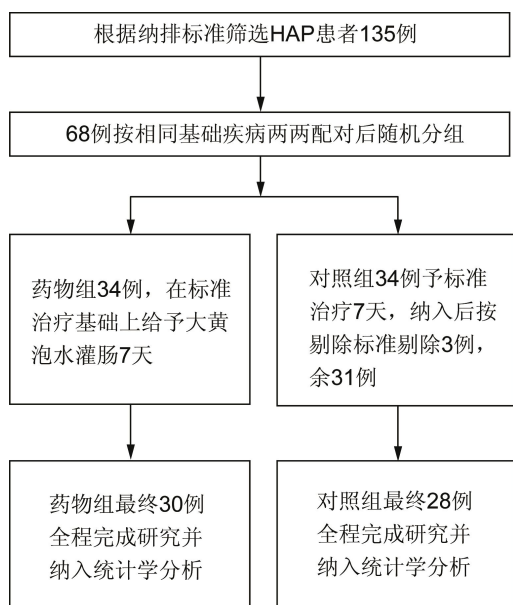


图 1 病例流程图

2 两组患者免疫指标比较(表 2) 两组患者治疗前外周血免疫球蛋白、外周血淋巴细胞亚群计数比

表 2 两组患者治疗前后免疫指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	药物组(30例)		对照组(28例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgG(g/L)	11.53±2.62	14.45±3.78 ^{*△}	11.35±2.87	10.64±2.80
IgM(g/L)	0.95±0.49	1.17±0.54 ^{*△}	0.95±0.57	0.95±0.66
IgA(g/L)	4.12±1.43	5.58±1.52 ^{*△}	3.91±1.80	3.56±1.34
CD4 ⁺ T(%)	42.11±9.83	42.74±8.63	41.50±4.97	40.41±1.77
CD8 ⁺ T(%)	24.22±6.87	24.79±5.07	23.08±7.85	24.75±6.83
B(%)	15.94±6.83	14.43±7.28	16.30±7.10	15.01±5.76
NK(%)	14.95±6.61	12.62±5.68	17.11±9.26	16.50±6.78

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 3 两组患者临床症状改善情况及预后比较

组别	例数	7 天症状改善率(%)	机械通气例数	机械通气时间(h)	ICU 住院时间(h)	28 天病死率(%)
药物	30	66.67(20/30)	19	200.57±61.45	323.20±84.97	23.33(7/30)
对照	28	39.28(11/28)	17	260.00±64.58	378.40±114.27	32.14(9/28)
P 值		0.037	0.837	0.024	0.038	0.457

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,药物组外周血免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 升高($P<0.05$),CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞计数差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组治疗后比较,药物组外周血免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 升高($P<0.05$),CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞计数差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 两组患者临床症状改善情况及预后比较(表 3) 与对照组比较,药物组 7 天症状改善率提高($P<0.05$),机械通气时间与 ICU 住院时间缩短($P<0.05$),28 天病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本文研究了在规范治疗基础上应用大黄泡水灌肠对 HAP 患者免疫指标的影响,证实了其免疫调节作用;同时还发现大黄泡水灌肠治疗能缩短 HAP 患者的机械通气时间与 ICU 住院时间,但对于 28 天病死率并未得到阳性结果。

大黄免疫调节作用通过调控免疫细胞、细胞因子等共同实现^[7,8]。刘超等^[9]发现大黄的主要成分之一大黄素可增加外周 IL-10 含量及 IL-10 mRNA 表达,IL-10 作为重要的抗炎细胞因子,能促进 B 细胞分泌大量的 IgG、IgM、IgA^[10]。本研究发现大黄能提高 HAP 患者 IgG、IgM、IgA 水平,此为可能的机制之一,但仍需进一步研究。基于免疫球蛋白在机体免疫防御、免疫应答中发挥重要作用^[11],在机体罹患感染性疾病特别是重症感染时,其含量对病死率有一定影响。研究发现,血浆中存在低水平的免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 与严重感染患者生存率降低有关^[12,13]。本研究应用中应用大黄后,外周血 IgG、IgM、IgA 含量增高,其数值位于人群标准数值的高值或高于标准数值,较对照组升高明显,而对照组外周血 IgG、IgM、IgA 含量较治疗前不同程度下降表现,虽差异无统计学意义,但亦能一定程度上反映在机体炎症反应进程中存在免疫球蛋白的消耗。结合药物治疗后临床症状改善优于对照组,由此推论大黄泡水灌肠治疗能维持并增强患者在 HAP 免疫应答过程中体液免疫功能,增强免疫应答,提高疗效。

本研究中药物组患者机械通气时间较对照组缩短,

改善了患者肺通气换气功能,分析原因如下:HAP 患者发病有多种危险因素,屏障功能受损、细菌移位是常见病因,而大黄具有保护肺泡上皮、肺毛细血管内皮的作用^[5],一定程度上阻断了疾病发展进程,维持肺泡功能稳定,进而改善了肺通气换气功能;另一方面,大黄对于炎症细胞因子如 IL-6、IL-8 均有抑制作用^[3],抑制了其在 HAP 炎症反应中的作用,阻断并减轻了炎症反应对于包括肺在内的脏器功能损伤,促进炎症愈合,进而提高疗效,并缩短病程。

两组患者 28 天病死率比较未见明显差异,分析其原因:HAP 患者多继发于其他疾病发生发展过程中,部分患者本身基础疾病病情较重,HAP 并非其唯一主要矛盾,且大黄作为 HAP 的辅助治疗,对最终治疗结果的影响作用有限,可通过扩大样本量进一步研究其对病死率的影响。现代中医学认为肺炎属“风温肺热”范畴,其病因为感受外邪、肺失宣肃或正气内虚、脏腑失调。HAP 患者常因免疫力下降或继发于其他疾病,故多因后者,并以实证为多,病初多表现为潮热便秘、痰涎壅盛等,属肺热腑实证。“泻下法”是肺热腑实证的重要治疗方法,大黄是其代表性药物。将大黄泡水灌肠应用于 HAP 的治疗亦是“肺与大肠相表里”脏腑理论的临床实践,“肺病肠治”则基于此理论^[14, 15]。可见大黄不仅能发挥调节免疫、肺保护等作用,亦能攻下消积,通腑调气。

大黄是我国传统中药材之一,研究表明此类药物有潜在的肝肾毒性,但多发生在大剂量应用时^[16, 17]。药物组按大黄 0.5 g/kg 治疗为中低剂量^[18],部分药物组患者用药后大便次数增多、腹泻,但能耐受,停药后好转,未发生相关的肝肾功能损害、消化道出血等严重不良反应,安全性较高,同以往相关研究结果一致。

医院获得性肺炎病死率居高不下,提高机体免疫应答成为其中一个方向,免疫疗法可能是一个新的应对重症感染、耐药菌感染的治疗方向。本研究病例数较少,部分患者病情重,死亡率高,对药物应答可能较差,均对研究结果有一定影响。本研究仍有许多不足,治疗过程中适时的辨证论治、大黄开始与停用时机、大黄用量等均需进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 龙盼,沈国峰,李响,等.重症监护病房医院获得性感染患者免疫功能的临床特点[J].中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(1):22-25.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- [3] 巩博,江伟伟,魏东坡,等.生大黄灭菌溶液对脓毒症大鼠的治疗作用及对炎症因子的影响[J].中华急诊医学杂志,2017,26(5):544-548.
- [4] 孟明哲,卢明,赵童,等.大黄素辅助早期肠内营养治疗重症胰腺炎对血液流变及免疫功能的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(2):389-392.
- [5] 赵飘飘,王琦,秦大莲,等.阳明腑实证大鼠内毒素血症与肺损伤的相关性及中药的干预作用[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1137-1140.
- [6] Duan F, Xin G, Niu H, et al. Chlorinated emodin as a natural antibacterial agent against drug-resistant bacteria through dual influence on bacterial cell membranes and DNA[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):12721.
- [7] 李春盛,何新华,桂培春.大黄对急性肺损伤大鼠血浆和支气管肺泡灌洗液中炎症细胞因子表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):306-308.
- [8] 杨文修,王辉,刘曼,等.大承气汤和大黄对巨噬细胞免疫活性的双向调节作用[J].天津中医药,2004,21(1):53-57.
- [9] 刘超,高慧婕,朱玉贞,等.大黄素对小鼠的免疫调节作用及对脾细胞 TNF- α 和 IL-10 表达的影响[J].基础医学与临床,2018,38(9):1298-1302.
- [10] 路丽,明周琳,周光炎.IL-10 的双向免疫调节作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,10(28):1100-1102,1106.
- [11] Shankar-Hari M, Madsen MB, Turgeon AF. Immunoglobulins and sepsis[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(11):1923-1925.
- [12] Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis[J]. J Intern Med, 2014, 276(4):404-412.
- [13] Cui J, Wei XX, Lv HJ, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1):27.
- [14] 吴莎,颜宇琦,张梦媛,等.肠道厌氧菌失调加重流感病毒感染小鼠肺部免疫病理损伤[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(4):433-436.
- [15] 常雯茜,徐占兴.从“肺与大肠相表里”论泻下法在重症肺炎中的应用[J].中国中医急症,2016,25(4):647-649.
- [16] 覃鲁珊,赵海平,赵艳玲,等.大黄蒽醌与鞣质对大鼠肝脏的保护和损伤双向作用[J].中国中西医结合杂志,2014,34(6):698-703.
- [17] 邓诺,易艳,梁爱华,等.大黄肾脏毒性部分机制研究[J].中国中药杂志,2018,43(13):2777-2783.
- [18] 毕超然,张鹏,朴春丽.大黄临床应用及其用量[J].吉林中医药,2019,39(1):28-31.

(收稿:2019-10-16 在线:2020-06-18)

责任编辑:白霞