

清法在重症肺炎中的临床应用及作用机制*

张 康^{1,2,3}, 王海峰^{1,2,3**}

(1. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450000; 2. 河南中医药大学 郑州 450003;

3. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心 郑州 450003)

摘 要:重症肺炎是严重危害公众健康的重大疾病,死亡率高,社会负担重。中医清法是重症肺炎常见的中医药治疗方法,但清法包含的具体治疗措施较多,且尚无研究对清法治疗重症肺炎的机制进行系统梳理。本文总结了清法在重症肺炎治疗中的具体应用和效应机制,指出了临床上常见的治疗重症肺炎的清法主要包括了清宣法、清化法、清下法、清补法,其机制与调节炎症因子、调节免疫失衡、调节肺肠轴、抗氧化应激、协同抑菌等有关。本文从清法治疗重症肺炎的临床应用和作用机制的角度出发,认为清法在辅助治疗重症肺炎中体现出了较好的临床疗效和优势,但中医药辨证论治的运用和机制研究仍较少。今后当创建基于中医辨证论治的中西医结合治疗方案和疗效评价体系,推进中医药治疗急危重症的发展。

关键词: 中医药 清法 重症肺炎 临床应用 机制研究

doi: 10.11842/wst.20220821003 中图分类号: R563.1 文献标识码: A

重症肺炎(Severe pneumonia, SP)是常见的呼吸系统急危重症,发病率和病死率高^[1-2],易引发脓毒症、感染性休克和多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[3-4]。入住重症监护病房(Intensive care unit, ICU)的SP患者44%-83%在入院时需要机械通气,50%的患者伴有感染性休克,死亡率高达30%^[5-6]。西医治疗SP以抗感染、机械通气为主,但是随着抗生素滥用,多重耐药菌越来越普遍^[7-8],SP的治疗面临严峻局面,因此需要寻求新的辅助治疗方案。研究表明,中医药在抗感染调节免疫等方面发挥着独特优势^[9-10]。近年来中医药辅助治疗SP显示出了较好的效果,清法作为中医八大治法之一,在重症感染性疾病的治疗上被广泛应用^[11],药理实验证实,清法中的常用中药和方剂具有抗感染、减轻炎症反应的作用^[12-13]。因此,探究清法在SP中的临床应用和作用机制,已成为SP防治研究的热点。本文综述清法治疗SP的临床应用和效应机制,以期对临床应用中医药治

疗SP起到借鉴作用。

1 清法治疗SP的理论基础

1.1 中医对SP的认识

中国古代文献无SP病名的记载,根据其症状表现咳嗽、咳痰、发热、胸闷、胸痛,属于中医学“风温肺热病”、“暴喘”范畴。SP常表现为发热、黄痰、口干渴、大便燥结,甚至神昏,因此,又可归为中医热性病证。SP病因主要责之于两个方面:一为正气不足,一为毒邪内犯,病理过程中可化火生痰、伤津耗气。近代医家通过对文献的整理,对SP的病因病机有了新的认识。王海峰等^[14]通过对文献的收集整理认为SP的病理因素以热盛为主,正气虚弱为其根本。若外感温热邪毒,则易于传变入里,热毒内攻,外邪、热毒、痰浊相互搏结,以致痰热壅盛,阻遏肺气而发病。范铁兵等^[15]认为SP主要病理因素为外邪、热毒、痰浊、血瘀、脏腑亏

收稿日期:2022-08-21

修回日期:2023-02-27

* 国家自然科学基金委员会面上项目(82074411):清热解毒化痰方调控巨噬细胞线粒体自噬/NLRP3干预肠-肺细菌移位治疗重症肺炎的机制研究,负责人:王海峰;国家自然科学基金委员会面上项目(81774222):基于代谢组学的中医治疗重症肺炎疗效的机制研究,负责人:王海峰;河南省高校科技创新团队支持计划经费支持项目(22IRTSTHN029):中医药防治呼吸危重症研究,负责人:王海峰。

** 通讯作者:王海峰,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治呼吸系统疾病研究。

虚等,基本病机为热毒壅肺,气血亏虚,同时容易产生各种变证。章怡祎等^[16]认为,SP病因为内乃本虚,外则多为风、热、寒、湿、毒等病邪袭肺,病机为本虚标实,病理表现为痰、热、瘀、毒、虚。尽管各家对病机的认识不尽相同,但基本认同热、痰、毒为SP的主要病邪,治疗方法以祛邪扶正为主,特别注意清法的运用。

1.2 中医对清法的认识

清法即清热法,是运用寒凉药物治疗热性病证的一种方法,为中医内治八法之一。中医“清法”理论源于《内经》,《素问·至真要大论》曰:“热者寒之,温者清之”;《伤寒杂病论》开创了清法应用之先河,创建了白虎汤、葛根黄芩黄连汤、苇茎汤、白头翁汤等经方;《医学心悟》首次明确提出清法为八法之一,曰:“清者,清其热也。脏腑有热,则清之”;寒凉派及温病学派等诸多医家进一步推动了“清法”的完善和发展。清法有狭义与广义之分,狭义之清法指的是运用具有寒凉性质的药物,以清除热邪的一种治疗方法;广义的清法包括清实热和清虚热两大类。中医将清法大致为清气分热、清营凉血、清热解毒、气血两清、清脏腑热及清虚热。

1.3 清法治疗SP的现代理论

现代医学多认为清法是针对感染性疾病的一种治疗方法,在病毒性肝炎、大叶性肺炎、急性阑尾炎、脓毒症等感染性疾病的治疗中有较好的疗效,能显著减少抗生素的使用^[17]。机理研究发现,具有清热功效的中药或方剂对细菌或病毒等病原体引发的炎症具有抑制作用^[18]。而近现代药理学研究发现,清热解毒类药物不仅有杀菌抑菌和抗病毒作用,还有抗炎抗渗出,调节免疫作用^[19]。

综上,中医理论认为SP属于中医热性病证,热、痰、毒贯穿其病理的全过程,治疗上当以清法为主。现代医学认为清法具有抗感染、减轻炎症反应的作用,而SP以感染性全身炎症为主要特点,因此,运用清法治疗SP具有较好的理论基础。

2 清法在SP的临床应用

收集运用清法治疗SP的临床研究,检索数据库包括中国知网(CNKI)、万方数据数据库(WANFANG DATA)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)以及PubMed。筛选采用清法治疗SP的随机对照研究(Randomized controlled trials, RCTs)或Meta分析,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)相关研究、非成年人临床研究、动物实验及内容有明显错误的文章被排除在外,最终筛选出采用清法治疗SP的RCTs或Meta分析共94篇。对文献进行汇总分析后,总结出SP的清法运用主要包括清宣法(7篇),清化法(50篇),清下法(24篇)、清补法(13篇)。检索策略见表1。各治法代表性文献见表2。

2.1 清宣法

清宣法即清热与解表相结合的治法,多用于SP早期。清宣法的代表性方剂为麻杏石甘汤、银翘散等。程永华等^[20]开展一项SP的随机对照试验,试验组干预措施为西医常规治疗基础上联合麻杏石甘汤,发现麻杏石甘汤可以降低SP患者急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分),降低患者炎症反应,改善患者氧合情况,且安全性较好。王飞等^[21]采用随机对照的临床试验,在西医常规治疗基础上联合银翘散加减治疗

表1 PubMed及CNKI检索策略示例(建库至2022年3月9日)

数据库		检索词	检索结果
PubMed	#1	"Medicine, Chinese Traditional" [Mesh]	22008
	#2	(traditional Chinese medicine [Title/Abstract]) OR (TCM [Title/Abstract]) OR (Chinese traditional medicine [Title/Abstract])	118435
	#3	(severe pneumonia [Title/Abstract]) OR (severe community-acquired pneumonia [Title/Abstract])	75513
	#4	("COVID-19"[Mesh]) OR ("SARS-CoV-2"[Mesh])	147091
	#5	(COVID-19 [Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2 [Title/Abstract]) OR (2019-nCoV [Title/Abstract])	236678
	#6	#1 OR #2	118435
	#7	#4 OR #5	236678
	#8	(#3 AND #6) NOT #7	129
中国知网(CNKI)	#1	中医 OR 中药 OR 中医药 OR 中西医	1176105
	#2	重症肺炎 OR 重症社区获得性肺炎 OR 重症肺部感染	20138
	#3	临床研究	2136946
	#4	#1 AND #2 AND #3	268

表2 清法在SP的临床应用

治法	纳入研究	干预措施	治疗对象	结局	研究类型
清宣法	程永华 2019 ^[20]	麻杏石甘汤加减	SP 患者	降低 APACHE II 评分、CPIS 评分 ($P<0.05$); 提升 FVC、FEV1 水平 ($P<0.05$); 降低 TNF- α 、PCT、IL-6 水平 ($P<0.05$); 降低 30 天病死率 ($P<0.05$)	RCT
	王飞 2019 ^[21]	银翘散加减	老年 SP 机械通气患者	提高总有效率 ($P<0.05$); 降低中医证候评分 ($P<0.01$); 提高 CD3+、CD4+ 水平 ($P<0.01$); 降低血清 PCT 和 CRP 水平 ($P<0.01$)	RCT
清化法	何叶 2021 ^[22]	清金化痰汤加减	SP 患者	提高总有效率 [OR=4.28, 95%CI (1.94, 9.47), $P=0.0003$]; 降低中医证候评分 [MD=-2.28, 95%CI (-2.90, -1.66), $P<0.0001$]; 降低 CPIS 评分 [MD=-3.99, 95%CI (-6.61, -1.82), $P=0.0003$]	Meta 分析
	龙邦盛 2020 ^[23]	清热化痰解毒方	SP 患者	提高 VC、MVV、FEV1、FRC、PaO ₂ 水平 ($P<0.05$); 降低 PaCO ₂ 水平 ($P<0.05$); 降低血清 TNF- α 、IL-6 和 PCT 水平 ($P<0.05$); 降低不良反应发生率 ($P=0.035$)	RCT
	温国栋 2021 ^[24]	千金苇茎汤加减	SP 患者	提高 PaO ₂ 水平 ($P<0.05$); 降低 PaCO ₂ 水平 ($P<0.05$); 降低 sTREM-1、HMGB-1 水平 ($P<0.05$)	RCT
	郭涛 2021 ^[25]	痰热清注射液	SP 患者	提高总有效率 ($P<0.05$); 缩短发热、咳嗽、肺部啰音、肺部阴影消失时间 ($P<0.05$); 降低 CPIS 评分 ($P<0.05$); 降低 NLR、IL-6、IL-8 水平 ($P<0.05$)	RCT
清下法	李娥 2021 ^[27]	宣白承气汤	SP 患者	减轻中医证候积分 ($P<0.05$); 降低血清 PCT、IL-13 水平 ($P<0.05$); 降低 APACHE II 评分、SIRS 评分 ($P<0.05$); 降低病死率 ($P<0.05$)	RCT
	韩正贵 2018 ^[29]	宣肺通腑汤	中老年 SP 合并胃肠功能障碍患者	提高有效率 ($P<0.05$); 降低机械通气时间和 ICU 住院时间 ($P<0.01$); 降低 CURB65 评分、CPIS 评分、中医证候评分、APACHE II 评分和 MODS 评分 ($P<0.01$); 降低血清 D-乳酸和 DAO 水平 ($P<0.01$); 降低血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平 ($P<0.01$)	RCT
清补法	李荣琳 2018 ^[30]	白虎加人参汤	老年 SP 患者	提高总有效率 ($P<0.05$); 降低 TNF- α 、IL-6、IL-10 和 sICAM-1 水平 ($P<0.05$)	RCT

注: RCT: 随机对照研究; APACHE II 评分: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; CPIS 评分: 临床肺部感染评分; FVC: 用力肺活量; FEV1: 一秒用力呼气容积; TNF- α : 肿瘤坏死因子; PCT: 降钙素原; IL-6: 白细胞介素-6; CRP: C-反应蛋白; VC: 肺活量; MVV: 每分钟最大通气量; FRC: 功能残气量; sTREM-1: 可溶性髓系细胞触发受体-1; HMGB-1: 高迁移率族蛋白 B1; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; IL-8: 白细胞介素-8; SIRS 评分: 全身炎症反应综合征评分; MODS 评分: 多器官功能障碍评分; DAO: 二胺氧化酶; sICAM-1: 可溶性细胞黏附因子。

SP 机械通气患者, 结果发现银翘散可以提高 SP 患者临床有效率, 改善发热、咳嗽、气促等临床症状, 提高患者 T 淋巴细胞水平, 降低患者炎症反应。

因此 SP 患者病程早期出现发热、恶寒、咳嗽, 伴有鼻塞、咽干、咽痛、口渴等症状, 可以采用清宣法治疗, 方剂可选用麻杏石甘汤、银翘散等。

2.2 清化法

即清热解毒化痰或清热解毒化火的治疗方法, SP 发展迅速, 很快出现入里化热, 灼津炼液为痰, 病理过程可伤津耗气、化火生痰, 或风热邪盛而逆传心包, 因此清热解毒同时需注意化痰或降火。清化法代表性方剂有清金化痰汤、泻白散、千金苇茎汤加减、贝母瓜蒌散、痰热清注射液、热毒宁注射液等。何叶等^[22]对清金化痰汤加减治疗 SP 的研究进行荟萃分析后发现, 与单纯的西医常规治疗相比, 联合清金化痰汤治疗, 可以提高 SP 患者的临床有效率, 改善患者生存质量, 减少住院时间和机械通气时间。龙邦盛等^[23]发现西医抗感染治疗基础上联合清热化痰解毒方, 可以提高 SP 患

者临床有效率, 减轻患者咳嗽、咳痰等临床症状, 改善患者氧合情况, 降低血清炎症因子, 且安全性好。温国栋^[24]使用千金苇茎汤联合抗生素治疗 SP 发现, 较单纯西医治疗, 联合用药可以改善患者血气状况, 减轻炎症反应。郭涛等^[25]等通过临床试验发现, 痰热清联合抗生素治疗 SP 可以提高患者临床有效率, 改善患者咳嗽、发热等症状, 减轻患者肺部感染程度和炎症反应, 且安全性较好。Niu 等^[26]通过网状 Meta 分析对痰热清、热毒宁等 6 种中药注射液治疗 SP 的疗效进行分析, 发现痰热清、热毒宁治疗 SP 临床疗效均较好, 对比分析发现痰热清治疗 SP 疗效最佳。

因此 SP 患者出现咳嗽, 咳黄痰或者白粘痰, 伴胸痛、发热、口渴等里热症状明显时, 可以采用清化法治疗, 具体方药有清金化痰汤、泻白散、千金苇茎汤加减、贝母瓜蒌散、痰热清注射液、热毒宁注射液等。

2.3 清下法

即清热法联合通腑泻下法。肺与大肠相表里, SP 病理过程中常伴伤津耗气、痰热腑实, 治疗需清肺化

痰的同时通腑泻下。清下法常见的方剂为宣白承气汤、宣肺通腑汤等。李娥等^[27]通过一项随机对照的临床研究发现,西医常规治疗基础上联合宣白承气汤可以改善SP患者咳嗽、咳痰、发热等中医症状积分,减轻患者炎症反应,降低患者APACHE II评分和28天死亡率。团队前期对宣白承气汤加减辅助治疗SP的随机对照研究进行荟萃分析发现,西医常规治疗联合宣白承气汤可以提患者高临床有效率,降低住院时间和机械通气时间,安全性较好^[28]。韩正贵等^[29]采用宣肺通腑汤联合西医常规干预措施治疗SP发现,宣肺通腑汤联合西医常规治疗可以提高临床有效率,改善患者中医证候评分,促进肠黏膜屏障修复和胃肠功能恢复,抑制炎症反应。

SP患者在发热、口渴、咳黄痰,舌质红,苔黄腻,脉滑数等热性症状表现基础上,出现腹胀满,大便秘结等腑气不通症状,可采用清下法治疗,如宣白承气汤、宣肺通腑汤等方剂,及酒大黄、枳实、桑白皮等中药加减。

2.4 清补法

即清热法联合补法。重症肺炎热邪壅盛,易耗气伤津,导致邪气未退而气阴已伤,恢复期则常见正气已损,邪气减退;或年老体质虚弱患者,衰老正虚、宿疾积损为其发病基础,邪实正虚贯穿于疾病的全过程,因此需要在清热祛邪的同时注意扶正。常见的清补法方药为白虎加人参汤。李荣琳等^[30]通过临床随机对照试验发现,与白虎加人参汤联合抗生素可以提高老年重症肺炎患者临床有效率,减轻炎症反应,改善患者临床症状。

SP患者后期出现咳嗽、干咳或咯痰不爽、气短或乏力、口干口渴、舌质淡或红、脉细弱等气阴虚症状,治疗当选用清补法,方药如白虎加人参汤、生脉散合沙参麦冬汤等。

2.5 清法临床应用的注意事项

辨证论治是中医药的特色和基本原则,因此,清法需在中医辨证指导下,辨别机体所处的不同病理阶段、不同体质,进行个体化治疗。第一,需辨别疾病不同阶段。重症肺炎初期,外邪侵袭,肺卫受邪,卫表奋起抗邪,邪气尚未入里,卫表与邪气抗争剧烈,多伴随恶风、咽痛等表证,需选择清宣法治疗。疾病中期,邪热由表入里,或邪气入里化热,邪热亢盛,正气不虚,热证表现较为明显,多以攻邪为主,治疗以清化法或

清下法为主。疾病后期,邪气未全退,而正气已亏,多变现为热不甚而气阴亏虚,此时清邪时尚需顾护正气,治法当以清补法。第二,需辨别虚热与实热。实热为邪热盛而正气不虚,正邪交争剧烈,多表现为身热甚,咳嗽频剧,咳痰多,伴或不伴腑气不通,治法当选清化法或清下法。虚热则因正虚邪盛,或正气被耗而邪热未清,多变现为干咳,气短乏力,口干口渴,治疗当采用清补法。第三,需辨病情之轻重。大热之证,则当投猛剂,用清热之药量轻,则病必不减。微热之证,则用药不可过重过凉,清剂过重,诛伐无过则易致阳气受损,热退寒生。第四,需辨寒热之真假。病有真热假寒,亦有真寒假热。如四肢厥冷,小便清长,但身热欲盖衣被,面红,口渴不欲饮水,则为内真热而外假寒,可投清热之剂治之。如患者高热,面赤,而足反冷,喜冷饮,不恶寒却恶热,脉浮而大,但按之豁然而空,此为真寒假热之证,治当益火温阳,若妄用清法,则必至无可挽救。

3 清法治疗SP的效应机制

SP发病机制复杂,中医药治疗SP的机制仍未完全清楚。本研究检索中文四大数据库以及PubMed数据库,筛选研究清法治疗SP机制的文献,发现清法治疗SP的主要机制研究包括调节炎症因子、调节免疫失衡、调节肺肠轴、抗氧化应激、协同抑菌。检索策略见表1,机制研究代表性文献见表3。

3.1 调节炎症因子

SP主要的病理生理机制为感染导致的全身炎症反应综合征(SIRS)。SP病情进展过程中,病原体入侵机体导致炎症细胞激活,产生大量的促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β),引发机体炎症反应^[31]。过度的炎症反应进一步引起广泛的组织器官损伤和SIRS,是导致患者死亡的主要原因^[32]。因此,降低促炎因子,减轻炎症反应,是SP治疗的关键。文杨等^[33]通过动物实验发现,麻杏石甘汤可以通过抑制NF- κ B信号通路,降低SP大鼠肺组织TNF- α 、IL-6、IL-1 β 炎症因子水平,改善动脉血气。于大兴等^[34]清化方可以下调SP大鼠TLR4/NF- κ B通路相关基因的表达,降低血清和肺组织炎症因子IL-6、IL-1 β 水平。张涵等^[35]对肺炎小鼠给与清热止咳方发现,清热止咳可以通过抑制NLRP-3炎症小体,降低小

表3 清法治疗SP的效应机制

纳入研究	中药复方/ 单味中药	功效	作用机制
文杨 2020 ^[33]	麻杏石甘汤	辛凉宣泄,清肺平喘	抑制NF-κB信号通路,降低TNF-α、IL-6、IL-1β水平
于大兴 2016 ^[34]	清化方	宣肺降气,清热化痰	抑制TLR4/NF-κB信号通路,降低IL-6、IL-1β水平
Mei 2017 ^[59]	毒素清	清热解毒化痰,益气滋阴	抑制NF-κB信号通路,降低IL-1β、IL-6、MCP-1和MIP-2水平
张涵 2018 ^[35]	清热止咳方	清热解毒,润肺止咳	抑制NLRP3炎症小体,降低IL-18水平
王子 2020 ^[60]	清肺透邪汤	清肺透邪,宣肺止咳	抑制NLRP3炎症小体及NF-κB信号通路,降低IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-18水平
王关涛 2020 ^[36]	养阴清肺汤加味	养阴润燥,清肺解毒	抑制NLRP3炎症小体,降低ROS水平,降低IL-1β
赵晓阳 2019 ^[61]	清肺通络方	清肺化痰,祛瘀通络	抑制NLRP3炎症小体,降低IL-1β、IL-18水平
王丁超 2020 ^[41]	清肺消炎汤	清热化痰、止咳平喘	降低HMGB1水平
柳云飞 2022 ^[42]	清热宣肺汤	宣肺化痰、清热解毒	降低HMGB1水平,提高CD4+、CD4+/CD8+水平,降低CD8+水平
刘邵阳 2021 ^[45]	银莱汤	清肺泄胃,宣肺止咳,辛凉清解	保护肠黏膜免疫屏障功能,调节肠道菌群
Zhu 2018 ^[46]	鱼腥草	清热解毒,消痈排脓,利尿通淋	修复肺肠黏膜屏障
李芷悦 2021 ^[50]	痰热清注射液	清热,化痰,解毒	抗氧化应激,提高SOD和GSH-PX水平,降低MDA水平;抑制铜绿假单胞菌
刘建博 2006 ^[51]	痰热清注射液	清热,化痰,解毒	提高SOD水平,降低MDA水平,清除ROS
宋瑶 2021 ^[52]	清肺通络方	清肺化痰,祛瘀通络	降低NOS水平,提高SOD水平
姚舒雅 2021 ^[58]	血毒清	清热解毒,化痰消痰,益气养阴	抑制多重耐药铜绿假单胞菌

注: NF-κB: 核因子κB; TLR4: 模式识别受体Toll样受体4; TNF-α: 肿瘤坏死因子; IL-6: 白细胞介素-6; IL-1β: 白细胞介素-1β; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白1; MIP-2: 巨噬细胞炎症蛋白2; ROS: 氧自由基; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-PX: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛; NOS: 一氧化氮合酶; HMGB1: 高迁移率族蛋白1。

鼠肺泡灌洗液中IL-1β、IL-18下降。王关涛^[36]发现养阴清肺汤可以通过下调NLRP3炎症小体,降低SP小鼠血清IL-1β水平,减轻肺组织炎症。

3.2 调节免疫失衡

SP过度的炎症反应与免疫功能失衡有关,高迁移率族蛋白B1(High mobility group box 1 protein, HMGB1)是致免疫失衡的关键因子^[37]。HMGB1是一种细胞核蛋白,感染、损伤等刺激机体后,免疫细胞或受伤细胞释放HMGB1至细胞外^[38]。释放到胞外的HMGB1可识别并结合晚期糖基化终末产物受体(Receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll样受体(TLRs)等多种受体,启动相应信号转导通路,从而发挥免疫调节功能^[39]。HMGB1是SP晚期释放的炎症介质,已被证实是发挥致死效应的关键炎症因子,也是介导T细胞、B细胞和自然杀伤(NK)细胞活化的核心因子^[40]。王丁超等^[41]发现清肺消炎汤可以下调老年SP患者血清HMGB1的表达,缓解病情,改善中医证候积分。柳云飞等^[42]通过临床研究发现,清热宣肺汤可减轻SP患者的中医证候积分,减轻病情严重程度,降低血清HMGB1水平,提高CD4+、CD4+/CD8+水平,降低CD8+水平。

3.3 调节肺肠轴

“肺与大肠相表里”是中医特色观点之一。肺与大肠在生理上密切相关,病理上互相影响。现代研究通过“肺肠轴”这一概念对肠道和肺之间的复杂相互关系有了更深入的解读。这种相互关系主要体现在肠粘膜屏障破坏导致的肠肺细菌移位和肺肠之间的免疫应答^[43-44]。SP引发的炎症反应,常累及肠道黏膜及上皮病变,甚至坏死,导致肠道功能受损;另一方面,肠道病变亦可加重或诱发炎症反应,因此保护肠粘膜屏障,减少肠道细菌移位,对SP的治疗尤其重要。刘邵阳^[45]研究发现,银莱汤能够修复肠黏膜闭锁小带蛋白1(Zonula occludens 1, ZO-1),增加肠黏膜分泌免疫球蛋白A(sIgA),调节机体炎症因子水平,保护肠黏膜免疫屏障功能。鱼腥草是常见的清热解毒类中药,Zhu等^[46]研究鱼腥草对肺部感染导致的多器官损伤的保护作用。结果表明,鱼腥草改善受损的肺免疫屏障和肠道屏障,减轻炎症所致的肺和肠道病理损伤。

3.4 抗氧化应激

SP早期肺部大量炎症因子释放,导致肺组织线粒体氧化应激和细胞内钙负荷加重,进一步引起氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)的累积^[47]。ROS的过量产生使肺组织处于氧化应激状态,导致肺血管内皮

细胞与肺泡的上皮细胞组成的屏障受损,呼吸膜的通透性进行性增加,弥漫性肺水肿与肺换气障碍,引发肺实质的损伤^[48-49]。因此,减轻氧化应激反应,保护肺血管内皮细胞可以减轻SP肺组织损伤。研究表明痰热清注射液能抑制肺部感染大鼠的氧化应激反应,减轻肺组织损伤^[50]。刘建博等^[51]发现痰热清注射液可以提高肺炎患者血清超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)水平,降低血清丙二醛(Malonic dialdehyde, MDA)水平,清除ROS。宋瑶等^[52]对肺炎支原体肺炎小鼠给予清肺通络方灌胃10天后发现,小鼠肺组织损伤减轻,肺组织中一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)的活力降低, SOD活力升高,说明清肺通络方可以调节体内氧化/抗氧化系统,从而减轻肺部炎症损伤。

3.5 协同抑菌作用

SP的主要治疗措施为抗感染。然而,由于抗生素的滥用,耐药菌越来越普遍。因此,减少细菌耐药是当前医学界面临的重要问题。许多研究证实中药提取物联合抗生素对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)有协同作用^[53-54],不仅可以恢复抗生素的敏感性,减少剂量和毒副作用,而且还可以逆转MRSA的耐药性^[55]。常见的抑菌单味中药有黄芩、金银花、连翘等。近年来研究证实,中药抗菌作用不仅体现在单味药物成分的抑菌,同时还表现在方剂中各味药多种成分相互作用的综合抑菌效应^[56]。其机制与改变细胞通透性,影响细胞蛋白质核酸的合成,抑制菌体内酶的活性,和逆转细菌耐药相关^[57]。李芷悦^[50]发现,痰热清和抗生素联合运用,对肺部感染模型大鼠的铜绿假单胞菌具有协同杀菌作用,可以降低大鼠肺损伤严重程度和炎性细胞浸润,提高治疗效果。姚舒雅^[58]应用中药复方血毒清治疗老年MRSA肺炎患者,研究发现与单纯使用西药的对照组相比,中药复方血毒清联合西

药能够提高铜绿假单胞菌细菌清除率,降低患者血清炎症因子和炎细胞水平。

4 总结与展望

抗生素耐药菌的增加,给SP的治疗带来更大的难度,因此开发有效的辅助治疗对于降低SP的高死亡率具有重要意义。中医药已广泛应用于慢性疾病的治疗,但中医药治疗危重症仍未被广泛接受和认可。因此开展中医药治疗SP的应用和机制研究,对于SP的治疗和中医药的推广具有重要意义。

中医药治疗SP常见的清法包括清宣法、清化法、清下法、清补法,体现出了较好的临床疗效和优势,其机制主要与调节炎症因子、调节免疫失衡、调节肺肠轴、抗氧化应激、协同抑菌作用等机制有关。但是目前更多的研究还是关于中药复方对SP病理过程中少数几个细胞因子、通道等的干预,辨证论治的机制研究少。因此在中医药治疗SP作用优势得到肯定的同时,其不足也需得到同样的重视。首先,辨证论治是中医药的灵魂,清法需在中医辨证指导下,针对SP病程中出现热性症状的病理阶段进行治疗。其次,目前对于中医药干预SP的研究尚薄弱,临床研究对方法学的应用不够重视,存在样本量低、随机对照试验少、可重复性差、疗效指标选择不合理等问题,影响研究结论的真实性和可靠性,中医药疗效的特点与优势未能充分体现。因此,今后当开展高质量大样本的临床研究,创建基于中医辨证论治的中西医结合治疗方案和疗效评价体系,形成中西医结合治疗SP的临床指南,推进中医药治疗急危重症的发展。同时在临床辨证论治有效方药的基础上,围绕疾病发生发展机制、治疗机制、有效靶点等深入开展机制研究,为中医药临床应用治疗危重症提供科学依据,促进中医药理论创新和中药新药的研发。

参考文献

- 1 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识. 中国急救医学, 2016, 36(2):97-107.
- 2 Olson G, Davis A M. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *JAMA*, 2020, 323(9):885.
- 3 Wang J, Song Y L. Advances in severe community-acquired pneumonia. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(16):1891-1893.
- 4 Ao X X. The epidemiology of hospital death following pediatric severe community acquired pneumonia. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1):1-5.
- 5 Walden A P, Clarke G M, McKechnie S, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: An epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*, 2014, 18(2):R58.
- 6 Metersky ML, Waterer G, Nsa W, et al. Predictors of In-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest*, 2012, 142(2):476-481.
- 7 Okomo U, Akpalu E N K, Le Doare K, et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis in line with the

- STROBE-NI reporting guidelines. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(11): 1219-1234.
- 8 Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, *et al.* Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: First global report. *Eur Respir J*, 2019, 54(6):1901522.
 - 9 罗超应, 罗盘真, 郑继方, 等. 中医药抗感染研究的困惑与复杂性科学分析. 第三届中国兽医临床大会, 2012.
 - 10 孟鹏飞, 马秀霞, 桑锋, 等. 中医药治疗 HIV/AIDS 影响 CD4⁺T 细胞作用靶点探析. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1):319-321.
 - 11 郁斌, 陈明祺, 戴林峰, 等. 清法为主治疗重症感染性疾病探析. *江苏中医药*, 2017, 49(7):63-66.
 - 12 王青, 苏聪平, 张惠敏, 等. 从炎症反应角度探讨清热解毒药的作用机制. *中国中药杂志*, 2018, 43(18):3787-3794.
 - 13 Zhao J, Tian S S, Lu D, *et al.* Systems pharmacological study illustrates the immune regulation, anti-infection, anti-inflammation, and multi-organ protection mechanism of Qing-Fei-Pai-Du Decoction in the treatment of COVID-19. *Phytomedicine*, 2021, 85:153315.
 - 14 王海峰, 李建生, 余学庆, 等. 重症肺炎中医证候分布规律及症状特点研究. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(11):2081-2083.
 - 15 范铁兵, 杨志旭. 重症肺炎证治体会. *中国中医急症*, 2013, 22(1): 73-74.
 - 16 章怡祎, 张伟珍, 陈伟. 重症肺炎患者中医证候特征与中医药治疗进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(11):4033-4038.
 - 17 王前, 唐铸. 锦红汤加味配合西医常规治疗对重症脓毒症患者血清内毒素、降钙素原水平的影响分析. *四川中医*, 2019, 37(3):108-111.
 - 18 Lu Z B, Ou J Y, Cao H H, *et al.* Heat-clearing Chinese medicines in lipopolysaccharide-induced inflammation. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7):552-559.
 - 19 邢世华, 李晓波. 清热解毒类中药抗病毒活性及作用机制研究进展. *中国药理学通报*, 2014, 30(4):464-468.
 - 20 程永华, 彭书玲, 王元元, 等. 麻杏石甘汤对重症肺炎肺功能及微观指标的影响. *世界中医药*, 2019, 14(1):140-143.
 - 21 王飞, 叶肖琳, 马丹女, 等. 银翘散加减联合常规疗法治疗老年重症肺炎机械通气患者临床研究. *新中医*, 2019, 51(2):66-69.
 - 22 何叶, 杨胜辉. 清金化痰汤加减方联合西药治疗重症肺炎的 Meta 分析. *中医临床研究*, 2021, 13(17):6-11.
 - 23 龙邦盛, 林莉娟, 李祖锦, 等. 清热化痰解毒方治疗痰热壅肺型重症肺炎的疗效及作用机制探讨. *时珍国医国药*, 2020, 31(6):1403-1405.
 - 24 温国栋. 千金苇茎汤加减方治疗重症肺炎的临床效果. *内蒙古中医药*, 2021, 40(6):52-53.
 - 25 郭涛, 冯永海, 胡静. 痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗重症肺炎的临床研究. *现代药物与临床*, 2021, 36(11):2314-2317.
 - 26 Niu L Q, Xiao L, Zhang X M, *et al.* Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating severe pneumonia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*, 2022, 12:743486.
 - 27 李娥, 陈荣, 吕佳杰. 宣白承气汤治疗痰热壅肺型重症肺炎效果及对 PCT、IL-13 的影响研究. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8):242-244.
 - 28 张康, 王憬瑶, 李宣霖, 等. 宣白承气汤加减辅助治疗重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12):2540-2544.
 - 29 韩正贵, 陆江涛, 王文静, 等. 宣肺通腑汤辅助治疗老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床观察. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(16):188-193.
 - 30 李荣琳. 白虎加人参汤联合哌拉西林舒巴坦治疗老年重症肺炎疗效观察. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(2):185-187.
 - 31 Mizgerd J P. Pathogenesis of severe pneumonia: Advances and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23(3):193-197.
 - 32 Torres A, Chalmers J D, Dela Cruz C S, *et al.* Challenges in severe community-acquired pneumonia: A point-of-view review. *Intensive Care Med*, 2019, 45(2):159-171.
 - 33 文杨, 张军, 王毅. 麻杏石甘汤对重症肺炎大鼠肺组织炎症的影响及其机制. *安徽医药*, 2020, 24(9):1725-1728.
 - 34 于大兴. 清化方对重症肺炎患者病情相关指标的影响及其炎症机制的探索. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2016.
 - 35 张涵, 索绪斌, 张云凌, 等. 清热止咳方对肺炎支原体感染 BALB/c 小鼠 NLRP3 炎症性 mRNA 表达的影响. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(4):82-85.
 - 36 王关涛. 基于 ROS/NLRP3 探讨养阴清肺汤加味对 SMPP 小鼠作用的实验研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2020.
 - 37 卢幼然, 丁军颖, 刘清泉. 重症肺炎免疫失衡机制及中医药治疗研究进展. *解放军医药杂志*, 2017, 29(4):45-49.
 - 38 Timmermans K, Kox M, Scheffer G J, *et al.* Danger in the intensive care unit. *Shock*, 2016, 45(2):108-116.
 - 39 Alpkvist H, Athlin S, Mölling P, *et al.* High HMGB1 levels in sputum are related to pneumococcal bacteraemia but not to disease severity in community-acquired pneumonia. *Sci Rep*, 2018, 8:13428.
 - 40 饶小龙, 孙航, 吴传新. HMGB1 在脓毒症中的致病机制及靶向治疗前景. *生理科学进展*, 2014, 45(6):458-461.
 - 41 王丁超, 张艳阁, 苏秀平, 等. 清肺消炎汤联合盐酸氨溴索治疗老年重症肺炎的疗效及对其血清 IL-1 β 、sTREM-1、HMGB1 表达的影响. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(12):2265-2269.
 - 42 柳云飞, 徐晓华. 清热宣肺汤联合乌司他丁治疗重症肺炎疗效及对炎症因子、免疫功能的影响. *新中医*, 2022, 54(3):70-74.
 - 43 Budden K F, Gellatly S L, Wood D L A, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1):55-63.
 - 44 Dumas A, Bernard L, Poquet Y, *et al.* The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*, 2018, 20(12):e12966.
 - 45 刘邵阳. 基于“菌-肠-脑轴”探讨银莱汤治疗胃肠积热合并肺炎的作用机制. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2021.
 - 46 Zhu H, Lu X, Ling L, *et al.* *Houttuynia cordata* polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218:90-99.
 - 47 Ornatowski W, Lu Q, Yegambaram M, *et al.* Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol*, 2020, 36:101679.
 - 48 Chao J L, Guo Y M, Chao L E. Protective role of endogenous kallistatin

- in vascular injury and senescence by inhibiting oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1-8.
- 49 Mittal M, Siddiqui M R, Tran K, *et al.* Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(7): 1126-1167.
- 50 李芷悦. 痰热清注射液对急性铜绿假单胞菌肺部感染模型大鼠干预作用及机制研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2021.
- 51 刘建博, 孙志佳, 张伟. 痰热清注射液治疗社区获得性肺炎 50 例疗效观察. *新中医*, 2006, 38(3):27-29.
- 52 宋瑶, 姜永红, 姜之炎, 等. 清肺通络方对肺炎支原体肺炎小鼠体内氧化应激的影响. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(11):1141-1146.
- 53 Zhao Y L, Li H T, Wei S Z, *et al.* Antimicrobial effects of chemical compounds isolated from traditional Chinese herbal medicine (TCHM) against drug-resistant bacteria: A review paper. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(2):125-137.
- 54 Alfatemi S M H, Rad J S, Rad M S, *et al.* Chemical composition, antioxidant activity and *in vitro* antibacterial activity of *Achillea wilhelmsii* C. Koch essential oil on methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spp. *3 Biotech*, 2015, 5(1):39-44.
- 55 Bao M, Zhang L L, Liu B, *et al.* Synergistic effects of anti-MRSA herbal extracts combined with antibiotics. *Future Microbiol*, 2020, 15(13):1265-1276.
- 56 魏玉芬. 黄连解毒汤对 CLP 诱导的脓毒症大鼠的保护作用及其代谢组学研究. 上海: 第二军医大学博士学位论文, 2014.
- 57 刘云宁, 李小凤, 班旭霞, 等. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展. *环球中医药*, 2015, 8(8):1012-1017.
- 58 姚舒雅. 中药复方血毒清治疗痰热蕴肺型老年多重耐药铜绿假单胞菌肺炎的临床研究. 合肥: 安徽中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 59 Mei X, Wang H X, Li J S, *et al.* Dusuqing Granules (DSQ) suppress inflammation in *Klebsiella pneumoniae* rat via NF- κ B/MAPK signaling. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):1-7.
- 60 王子, 王雪峰, 吴振起. 清肺透邪汤引导 NLRP3 炎性小体抑制 NF- κ B 信号通路改善肺炎支原体小鼠炎性反应. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4):470-477.
- 61 赵晓阳. 清肺通络方调控 NLRP3 炎性小体对肺炎支原体肺炎的疗效机制研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2019.

Clinical Application and Mechanism of Clearing Therapy in Severe Pneumonia

Zhang kang^{1,2,3}, Wang Haifeng^{1,2,3}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China ;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China ;3. Co-Construction

Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by

Henan & Education Ministry of China, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Severe pneumonia is a major disease that seriously endangers public health, with high mortality and heavy social burden. Despite the emergence of new drugs and strategies in treatment, the mortality of severe pneumonia remains high. Clearing therapy has achieved good application effect in severe pneumonia, mainly including clearing away propaganda, clearing away heat, clearing away purgation and clearing tonifying therapy. Its mechanism is related to regulating inflammatory factors, regulating immune imbalance, regulating lung and intestine axis, resisting oxidative stress, cooperating with bacteriostasis, etc. This paper summarizes the clinical application and related research progress of the mechanism of clearing therapy in the treatment of severe pneumonia, with a view to providing reference for clinical application of clearing therapy in the treatment of severe pneumonia and providing a demonstration for the treatment of critically ill patients with traditional Chinese medicine (TCM).

Keywords: Traditional Chinese medicine, Clearing therapy, Severe pneumonia, Clinical application, Mechanism research

(责任编辑: 刘玥辰)