

难治性肺部感染

中医药临床和实验研究述评

□ 李建生* (河南中医学院 河南 郑州 450000)

李素云 (南京中医药大学 99 级博士生 江苏 南京 210029)

关键词 难治性肺部感染 中医药治疗 实验研究 述评

肺部感染虽是一个古老的话题,但在新的抗菌药物不断问世而新的耐药菌株又层出不穷的今天,仍有许多问题值得探讨。近十年来,由于病原的变迁,耐药菌株的出现导致了难治性肺部感染的增加,已成为当今全球临床医学界所面临的一大难题。难治性肺部感染是指针对呼吸道感染症虽然使用了适宜的抗感染药物仍不能达到治疗效果而言^[1]。中医药治疗肺部感染有着悠久的历史和丰富的经验,近年来中医药治疗肺部感染的临床和实验研究等方面,均取得了一定成效,同时也存在着一些问题。现就有关中医药治疗难治性肺部感染的研究进展及所存在的问题进行讨

论,并就今后研究方向试陈管见。

1 发病特点

在病因学方面,主要包括全身因素造成的机体免疫功能低下和呼吸道局部的防御功能降低,及致病菌对不断开发的新型抗菌药物的耐药。其中最为重要的是宿主机体的因素。通过多元回归分析发现难治性肺部感染与诸多因素有关^[2],包括机械通气时间过长、入院时病人昏迷、血清 Cr > 288 μmol/L (1.5 mg/dl)、从普通病房转入 ICU;存在某些高危性病原体、X 线双肺受累、初始治疗不当、高龄、处于某些终末疾病状态;休克、基础疾病迅速恶化;近期使用抗生素;重症感染抗生素使用不

足;多脏器系统衰竭、营养状态不佳等。耐药性病原体的感染,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MR-SA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)、生物被膜、产酶菌株的出现如超广谱酶(ES-BLs)、AmpC 酶等和多种病原微生物混合感染。特别是铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌合并的混合感染。此外,医源性的因素如病室环境污染较重,或术后长期使用广谱抗生素、免疫抑制剂、制酸剂的应用(造成胃腔定植菌的增多、吸人性感染源),机械通气、导管植入、医护人员所致的交叉感染,滥用及不合理应用抗菌药物也是造成难治性肺部感染的原因之一,导致病原菌产生耐药性、菌群交替、机遇性感染。

*作者简介 李建生,男,医学博士,河南中医学院教授,博士生导师,老年医学研究室主任。主要从事内科老年病临床、科研及教学工作。曾获部省级科技进步奖。

近年来,我国难治性肺部感染主要为医院获得性肺炎(HAP)^[1],其病原主要为革兰氏阴性菌(GNB),而革兰氏阳性球菌已成为日趋重要的致病源,特别是金黄色葡萄球菌上升为主要病原体,美国国家医源性细菌监测(1985-1992)首次报告^[3],金黄色葡萄球菌是HAP的主要病原体,占20%,其次为铜绿假单胞菌(16%),肠杆菌(11%),肺炎克雷伯杆菌(7%),流感嗜血杆菌(5%)。诸多国外资料显示,GNB、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和链球菌等是非ICU条件下HAP的主要致病原。南方医院调查了肺部感染患者1786株痰培养细菌结果^[4],占前4位的分别是铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、不动杆菌。北京医院2000年的研究结果表明^[5],58例呼吸机相关性肺炎(VAP)分离出77株致病菌,其中,铜绿假单胞菌22株(28%)、不动杆菌17株(15.2%)、白色念珠菌9株(11.7%)、嗜麦芽窄食单胞菌8株(10.3%)。从国内有限的资料表明,GNB依然是国内大型医院HAP的主要致病菌;军团嗜肺杆菌已成为新的致病菌;混合感染多见;耐药菌增多等。

在分类上,难治性肺部感染以医院获得性肺炎多见,其中支气管肺炎占多数(80.9%~87.6%),而大叶性肺炎和间质性肺炎少见;根据病原体可分为细菌性、病毒性、真菌性、支原体性肺炎,其中细菌性肺炎多见。在临床方面,难

治性肺部感染患者,其表现依机体的状态不同而不同;并发症多而严重,表现为水电解质及酸碱平衡紊乱、呼吸衰竭、心血管并发症、低蛋白血症等;基础疾病较多,常见脑血管疾病、心脏病、呼吸系统疾病,其次是肿瘤和其它感染性疾病。因此,难治性肺部感染发生后,使基础疾病恶化,两者的临床表现交织,给治疗带来很大的困难。难治性肺部感染的产生取决于机体、病原微生物和抗菌药物,其中机体方面的因素尤为关键。

2 病机认识

肺部感染主要由于外邪侵袭,肺卫受邪或正气内虚,病理产物积聚,抗邪无力这两个方面。前者以外感为主,感受风热之邪,经口鼻侵袭肺脏;或风寒之邪入里,郁久化热,炼津为痰,毒热壅肺,病理过程中可产生化火生痰、伤津耗液等病机变化。以急性感染多见,以外感风寒犯肺、风热犯肺、燥邪犯肺为主,亦见肺胃热盛、痰热壅肺,常伤及气阴。外感风热或风寒病邪,初起应有肺卫见证,但由于此类患者正气亏虚,无力与外邪抗争,肺气郁闭不甚,故肺卫症状表现往往较轻微,而表现为乏力、心慌、纳差、嗜睡等正虚之症。风热病邪,逆传心包则出现精神错乱,谵语妄言等症,若失治或误治,邪进正衰,正气不固,则可见四肢厥冷,冷汗淋漓,呼吸短促,脉微细而数等症。年老体弱,正气内虚,多罹患慢性疾病(如肺胀、消渴、虚癆、胸痹等),抗邪无力,可使体内积生痰湿、瘀血等病理产物,

在此基础上易感受外邪而使病情发作加重,以痰热壅肺为主,常兼有气阴两虚、瘀血等。恢复期多以气阴两虚为主,常兼有痰热壅肺。以上病机虽有差异,但其基本病机为痰热壅肺,气阴两虚。痰热壅肺、气阴两虚常常贯穿于此类病人的病理过程^[6]。

在难治性肺部感染过程中,常兼有热毒、瘀血等病理产物,并与痰热、气阴两虚有密切关系。外邪入里可化热成毒,形成热毒病邪,热邪灼津伤气,既可导致气阴两虚,又可炼津为痰或与宿痰相结,化为痰热、热毒,进一步伤及气阴,产生痰热。热毒的存在进一步侵害人体脏腑组织,产生腑实、阴伤、血瘀等一系列病理后果。总之,难治性肺部感染患者由于多种慢性疾病存在,病程较长,致使正气亏虚,易于感邪,邪气入里后易于化热成痰成毒,痰、热、毒胶着为患,耗伤气阴;热病迁延,伤阴耗气,正气更虚,则抗邪无力,痰毒壅滞肺中,无力排出,郁久化热,热邪不尽,更伤气阴。如此则产生恶性循环,疾病难于向愈。故邪实(痰热、热毒)正虚(气阴两虚)贯穿于疾病整个病程中,并相互兼夹。

3 临床研究

由于难治性肺部感染的病因多种多样,多为耐药菌株感染和混合感染,患者机体免疫功能低下,基础疾病多,老年患者多见,老年人多有肝肾功能减退,解毒排泄功能差,常发生对化学药物的不良反应,因此临床上应用中西医结合和

中医治疗是一主要趋势,并且治疗方法与用药途径日趋多样化。

3.1 辨证论治 中医药治疗肺部感染是以辨证论治为主体。肺部感染是在正气不足的基础上,感受风热或风寒病邪入里化热所致^[7],故扶正祛邪是其总的治疗原则。中医学强调辨证论治,由于外邪不同,病人的体质和反应性及合并症不同,其临床表现、证型各有差异。因此,如何抓住疾病各个时期的综合表现来进行辨证归类,实施相应的理法方药,再结合个体差异及难治性肺部感染的特点灵活加减用药,成为中医药治疗能否取得良效的关键。难治性肺部感染患者多病程长,气血阴阳俱虚,虚实夹杂者多见。周福梅^[8]将肺炎辨为4证治疗,风温犯肺者,治以辛凉清泻,宣肺止咳,用银翘散加绿草、鸭跖草等药;肺热壅盛者,治以清热解毒,宣肺平喘,用三黄泻心汤合麻杏石甘汤,酌加丹参、川芎、桃仁等活血化瘀药;正虚欲脱者,治以益气固脱,敛阴生津,清心开窍,用生脉散合参附龙牡汤加减,取红参煎汤频服,安宫牛黄丸、至宝丹、紫雪丹酌情选用;肺胃阴伤者,治以滋阴养胃,甘寒生津,沙参麦冬汤加减。并加用四季青注射液、三黄注射液或鹿含草注射液20~40ml加入葡萄糖中静滴。66例治愈28例,临床痊愈32例,有效率90.9%。由于难治性肺部感染病情复杂,笔者^[7]将肺炎细分为九型治疗:①风热犯肺者,治宜疏风解表,宣肺止咳,方选桑菊饮合银翘散加减;②暑热伤肺者,治

宜宣肺清暑,方选雷氏清宣金脏汤加减;③燥热伤肺者,治宜清肺润燥,清燥救肺汤加减;④气阴两虚,风热犯肺者,治宜益气养阴,宣肺清热,麦冬平肺汤加减;⑤痰热壅肺者,治宜清热化痰,宣肺止咳,清金化痰汤加减;⑥肺胃热甚者,治宜宣肺化痰,泻热通腑,宣白承气汤加减;⑦气阴两虚者,治宜益气养阴,润肺止咳,方选生脉散合沙参麦冬汤加减;⑧邪陷心包者,治宜清心凉营,豁痰开窍,清宫汤加减;⑨邪陷正脱者,治疗益气固脱,潜阳益阴,生脉散合参附汤加减。在难治性肺部感染的发展中,痰热壅肺为主,常兼有气虚血瘀,胡素玉等^[9]认为前者为标,后者为本,临床进行了清热宣肺合益气活血标本兼治法(治疗组)与着重治标的清热宣肺法(对照组)的对比视察,分别选用麻杏石甘汤合生脉散、麻杏石甘汤加味治疗,结果前者疗效明显优于后者($P < 0.01$),提出标本同治可获良效。王成祥^[10]辨证治疗55例老年风温肺热病,辨证分为半表半里、痰热壅肺、热闭心营、气阴两虚四证,分别选用小柴胡汤合清肺饮、清肺饮、清营汤、清营汤合沙参麦冬汤加减治疗。对照组在注重辨证论治基础上据药敏试验或经验加用抗生素。对比结果发现两组疗效无明显差异($P > 0.05$)。张洪春等^[11]认为军团杆菌肺炎是由于正气自虚,卫外不固和湿热病邪侵袭,外伤肌表,并由口鼻内舍于肺,致使邪热壅肺,肺失宣降而发病。治疗重在祛邪。若逆传心包,

则当凉营清心,豁痰开窍;若阴阳欲脱,当回阳救阴。临床分顺证和逆证两大类。顺证中邪在肺卫者,治宜辛凉解表,宣肺泻热,以银翘散加减;卫气同病者,宜卫气同治,表里双解,以柴胡葛根汤加减;湿热困阻中焦者,治以清热化湿,以王氏连朴饮加减;肺胃阴伤者,治以滋养肺胃津液,以沙参麦冬汤加减。逆证中逆传心包者,治以清心开窍,以清宫汤送服安宫牛黄丸;阴阳欲脱者,治宜回阳救阴,四逆汤合生脉散加味。笔者认为对全身中毒症状严重而一般抗菌素无效、未能及时确诊者,或者合并周围循环衰竭或呼吸衰竭患者,中医药对改善其全身毒血症状、预防全身脏器衰竭确有较好疗效,应进一步研究和探讨。

3.2 中西医结合 目前临床上采用中西医结合治疗难治性肺部感染,其疗效往往明显优于单纯西医治疗。和拉萨等^[12]中西医结合治疗老年肺炎36例,风热闭肺证者,治以疏风解表、清热祛痰,方用麻杏石甘汤加减;痰热闭肺证者,治以清热泻肺涤痰,方用千金苇茎汤加减;痰热恋肺证者,治以养阴清肺、润燥化痰,方用沙参麦冬汤、清燥救肺汤。西医配合抗生素及对症、支持疗法,有效率达97.28%。我们^[13,14]以毒素清治疗老年人细菌性肺炎(痰热壅肺、气阴两虚证)结果表明:①在肺炎的病理生理过程中,肺炎的发病与中性粒细胞介导的肺组织损伤、肺脏免疫功能降低、细胞因子网络紊乱、自由基损伤、前列腺素平衡

失调等有着密切关系。②老龄机体肺脏出现显著的老化和一定程度的慢性炎症变化；细胞因子网络紊乱；免疫功能失常，表现于体液免疫过亢，补体系统过度激活，T 细胞免疫调节网络平衡失调，肺脏局部免疫功能降低；自由基清除酶的活性随年龄的增长而减低，清除自由基的防御机能逐渐减弱，使自由基与清除自由基酶之间的平衡失调，脂质过氧化引起的损伤不断积累等老化因素，是使老年容易罹患肺炎以及不易治愈的重要原因，其病理生理与青年有着明显不同。③老年肺炎的病理生理与青年肺炎比较有着显著特点：老年肺炎肺脏病理损伤严重，而外周血白细胞、中性粒细胞和肺泡灌洗液中性粒细胞水平及肺脏免疫功能（SIgA）降低，血清 TNF 升高明显。由于细菌肺炎的模型不同，老年肺炎的病理生理较青年肺炎有一定特点，与肺炎双球菌青年肺炎比较，老年肺炎肺脏 IgA 含量增高，外周血白细胞介素-1（IL-1）降低和 IL-8 增高，外周血和肺脏自由基介导的损伤严重；与大肠杆菌肺炎青年肺炎比较，老年肺炎外周血炎症反应蛋白含量降低和炎症因子 IL-8、IL-6 增高，肺脏自由基清除酶的活性降低和自由基损伤增强。④毒素清治疗老年细菌性肺炎，能有效改善临床症状、体征和肺脏病理损伤，降低炎症反应。其作用机理可能与以下方面有关：降低外周血 IgA、IgG、IgM 与补体 C₃ 水平，减轻补体系统的过度激活而造成的机体损伤；提高外周血 CD₃⁺（%）、

CD₄⁺（%）水平，降低 CD₈⁺（%）水平，使 CD₄⁺/CD₈⁺ 比例达到平衡，维持 T 细胞免疫调节网络平衡；提高 IL-2 水平以改善机体免疫功能，降低过度分泌的 IL-6、IL-8 以及 TNF 等炎症细胞因子水平，从而减轻细胞因子介导的炎症作用与肺损伤；提高肺脏局部 SIgA 和 FN 水平，以增强肺脏免疫功能；提高自由基清除酶的活性，拮抗自由基的损伤，改善自由基与清除自由基酶之间的平衡失调，减低肺脏组织损伤；降低肺脏 NO 水平，以改善 NO 介导的肺损伤；提高 6-Keto-PGF_{1α} 含量，调节 TXA₂ 与 PGI₂ 平衡失调，以维持正常的血管舒缩和通透性，减轻肺组织炎症反应。

3.3 中药针剂的应用 随着中药药理学及新药研究的不断进展，中药剂型改革取得了一些成就，在临床急症治疗方面具有广阔的发展前途。用中西医结合方法治疗肺部感染伴多器官衰竭 102 例^[15]，治疗组在对照组西医常规治疗基础上加用生脉注射液（每支 2ml）20 支加入 5% 葡萄糖溶液 100~200ml 中静滴；对照 I 组用常规辨证处方，并加生脉散，日一剂。对照 II 组口服中药中无生脉散及其他补气养阴药。结果治疗组在提高治愈率和缩短疗程方面，优于对照组（ $P < 0.01$ ），提示生脉散注射液静滴对该病本虚标实，濒临气阴亡脱，确能起到扶正固脱的作用。参附注射液对感染性休克有较好的防治作用。同济医科大学的热毒清注射

液，应用治疗细菌感染性疾病效果良好，尤其是对革兰氏细菌感染性疾病疗效较为显著。另外，双黄连粉针剂、丹参注射液、穿琥宁注射液、鱼腥草注射液亦在临床上取得良好的疗效^[16]。生脉注射液治疗感染性休克有良好升压和稳定血压作用，降低病死率。参附注射液治疗感染性休克患者升压作用温和，无副作用，和其他升压药有协同作用，并能防止产生血管活性药的依赖性^[17]。

3.4 治疗机制的探讨 随着对难治性肺部感染病理生理的研究和中药药理研究的不断深入，目前认为中医药治疗肺炎的机制有以下四个方面：

3.4.1 直接抑杀病原微生物或抗毒素，有增强抗生素疗效的作用^[18] 多种清热解毒药配伍在抗菌方面具有协同作用，并减少耐药性^[17]。中药抑杀细菌的机制可能与其抑制细菌呼吸和糖代谢中间产物的氧化和脱氧、抑制蛋白质和核酸的合成、导致细菌中镁的缺乏、阻止细菌细胞壁的合成等有关^[18]。

3.4.2 改善呼吸系统功能 可增加气管、支气管纤毛运动，促使呼吸道分泌物排泄增加，祛痰排菌，与抗生素起协同作用。并具有明显抗炎性渗出作用，能降低炎症微血管通透性，促使炎症屏障形成^[17,18]。

3.4.3 改善微循环 中草药尤其是活血化瘀药，具有降低血液粘度，使聚集的红细胞解聚，加快微循环流速；增加组织器官供血，提高组织从微循环中摄取氧的能力；

能降低毛细血管的通透性,促进炎症的局限化及吸收,促使感染过程终止,有利于组织的修复。其对血液动力学微循环有促进改善作用,从而不利于病原微生物生长、繁殖,有利于机体抗感染免疫功能的发挥^[17]。

3.4.4 调整机体免疫功能 中药能促进非特异性免疫反应,增强血中白细胞的吞噬作用;兴奋网状内皮系统;促进淋巴细胞和巨噬细胞的吞噬功能,迟发超敏反应的效应,并与白细胞介素-2 (IL-2)有协同作用^[18]。清热解毒药可对复杂的细胞因子网络进行精密协调,包括肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-6、血小板活化因子(PAF)、 γ -干扰素(γ -IFN)、信使因子一氧化氮(NO)等,取得同一类型的调节方式(下向调节)使之适量,不致于过度分泌,由此而抑制炎症介质(如前列腺素、白三烯、PAF、补体激活产物等)的合成与释放,从而改善了炎症与组织损害。其调节细胞因子、炎症介质的功效甚至大于灭菌之力,其中含有扶正以祛邪的深意^[19]。难治性肺部感染者其免疫功能呈低下状态,有研究表明肾虚证者易于感染。补益类中药能改善机体内分泌系统和生物活性物质的代谢及营养状态等的病理变化。这些功效都能为改善免疫功能奠定基础,并且可直接或间接地作用于免疫系统,改善虚证病人的免疫病理状态使其恢复正常^[20]。补气药有助于全面调动、增强机体的免疫功能,提高机体对感染性疾病的耐受力,提高代

偿和修复能力,并且可补充调节微量元素^[21]。

4 实验研究

在疾病模型方面,国内外先后建立了小鼠细菌性支气管肺炎模型、卡氏肺孢子虫肺炎动物模型、解脲脲原体肺炎动物模型、微生物疗法的动物肺炎模型等^[22-24]。这些模型的建立为研究肺炎的发病机制和评价治疗水平奠定了基础。在药物治疗肺炎的实验研究中,分为单味药及其提取物和复方两个方面。对单味药及其提取物的研究发现,人参水提液^[25]2.5 mg/kg在减少慢性绿脓杆菌性肺炎模型大鼠肺部病变,促进细菌清除,减少肺部肥大细胞数,降低血清IgG等方面均显示出较理想的效果。采用试管法、倾注平板法,以菌落生长为指标,发现黄花败酱口服液、黄花败酱冲剂、白花败酱冲剂对金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用^[26]。在复方的作用研究方面,清肺活血方^[27](银花藤、黄芩、鱼腥草、丹参、桃仁、虎杖等)可明显降低肺指数,减轻病理损害。热必宁颗粒剂^[28]能明显降低肺炎双球菌和大肠杆菌内毒素家兔模型的体温,明显降低肺炎双球菌模型家兔的死亡率,体外抗菌试验结果表明热必宁大鼠血清有明显的抑菌作用,对肺炎双球菌和金黄葡萄球菌作用最强。速咳宁^[29](麻黄、杏仁、鱼腥草、银花、浙贝母)对肺炎双球菌、金黄葡萄球菌、甲型链球菌均有显著的抑制作用,能提高支气管壁SIgA的分泌,从而提高局部免疫能力。由于难治性肺部

感染患者以老年人居多,我们^[30,31]研究了老年肺炎的中医药治疗,采用大肠杆菌和肺炎球菌建立了细菌性肺炎模型,比较青年和老龄大鼠肺炎模型的特点。结果表明,在老化的基础上,老龄大鼠肺炎模型的病理损伤较青年大鼠严重,发生机制与自由基损伤、炎症因子、免疫功能紊乱等有关,中药毒素清对老龄大鼠肺炎的肺脏病理损伤具有显著的改善作用,其作用机制与其拮抗自由基损伤和调节免疫功能及调节细胞因子网络平衡有密切关系,其结果与临床一致。本研究为研究老龄与难治性肺部感染发病关系和老年肺炎的发病机制特点提供了较适宜的模型。鉴于难治性肺部感染以革兰氏阴性杆菌多见,而内毒素损伤在其病理过程中具有重要作用,因此,拮抗内毒素损伤是治疗难治性肺部感染的主要机制之一^[32,33]。我们建立了内毒素损伤衰老小鼠模型^[34],比较内毒素损伤青年和老龄大鼠的特点,结果表明,在老化的基础上,内毒素老龄大鼠肺脏的病理损伤较青年大鼠严重,肝、肾、心脏等也明显损伤,中药毒素清对老龄大鼠的肺脏等脏器组织病理损伤具有显著的保护作用,其作用机制与其拮抗自由基损伤和稳定溶酶体等有密切关系。

5 问题与对策

5.1 中医药治疗难治性肺部感染的优势与问题

难治性肺部感染在临床表现、诊断及治疗等各方面与一般肺部感染有很大区别。其发生与病原体和

宿主方面的原因关系密切,因此,在处理难治性肺部感染时,要顾及到上述两方面的因素。而机体因素占主导地位,中医辨证论治在改善机体功能方面有较大优势。感染不同病原菌,其临床症状就有所不同,而这正体现了中医辨证论治的优势。尤为重要的是中医辨证论治治疗难治性肺部感染在减轻细菌耐药性和抗生素的副作用、改善临床症状和提高生活质量方面具有很大优势,因此临床上应用中西医结合治疗难治性肺部感染是一主要趋势。虽然目前中医和中西医结合治疗肺炎的文献报道较多,其中也包含有难治性肺炎,但以难治性肺炎为专题研究的文献却很少,从而影响中医药治疗难治性肺炎的疗效。

5.2 存在问题及发展趋势

5.2.1 诊断 难治性肺部感染大多为医院获得性肺炎(HAP),正确判断致病原是 HAP 能否治疗成功的关键。中华医学会呼吸病学会于 1999 年 4 月公布了 HAP 的诊断和治疗指南^[35]。HAP 的临床表现、实验室和影像学所见对 HAP 的诊断特异性甚低,尤其应注意临床上误诊、漏诊率仍较高,因此病原的诊断显得尤为重要。但在临床中常有微生物学报告结果与实际治疗不符合的情况,它涉及到标本的留取、检测的方法和判断的标准等多方面的问题,“指南”对此作了详细的规定。对于病原菌培养困难,而在诊断方面又有特殊需要者如军团菌病和肺炎支原体等要进行血清学检查。

5.2.2 中医治疗 如前所述,如

何抓住疾病各个时期的综合表现来进行辨证施治,并结合个体差异及难治性肺部感染的特点灵活加减用药,成为中医药治疗难治性肺部感染能否取得良效的关键。但目前临床上多趋向应用单方或复方对难治性肺部感染进行治疗,而辨证思想指导力度有所减弱。

临床治疗难治性肺部感染的文献报道较少,已有的也多为经验性报道,缺乏针对某一病原菌感染所致肺炎的中医药治疗方面的研究,在诊断与治疗规范上均应进一步加强。研究对象的纳入标准、排除标准及疗效判定标准亦不统一,临床上缺乏可比性^[36]。应尽快使肺部感染的辨证、治法及疗效判定标准统一化、规范化,这对于提高中医科研水平具有重要意义。在疗效判定方面,亦可关注远期疗效,定期复诊或随访。在剂型改革方面,目前主体剂型仍为汤剂,而难治性肺部感染患者多为重症病人,胃肠功能低下,甚至部分病人有严重的胃肠道症状、器官功能衰竭、昏迷等,多影响疗效,因此要加大力度进行剂型改革,针剂、口服液、散剂等多种剂型并存,临床根据实际情况灵活应用。

5.2.3 中西医结合 中西医结合治疗难治性肺部感染疗效确切,但抗生素与中药联合应用时,由于二者之间作用极为复杂,应注意到中西药之间存在着或可能存在着药理作用的拮抗,毒副作用的累加,或药物间代谢的干扰及它们之间理化方面的变化。若配伍不当,可出现相反结果^[37]。为提高临床疗效,

扬长避短,应根据现代研究成果,尽可能注意两者的合理配伍。而此方面的研究亦可扩展为中医药增效减毒,减少抗菌药用量,降低对抗菌药的耐药性,减少其不良反应等方面。

5.3 动物模型选择

可供选择的动物模型较少,参照难治性肺部感染常见的病原体复制的或真正适合临床较常见的难治性肺部感染模型甚少,有待着力进行。对存在基础疾病条件下合并肺部感染的模型,如慢性支气管炎合并肺炎的动物模型尚无报道,这对于指导临床仍存在差距。许多模型未遵循标准,在此基础上的疗效判定结果就有待商榷。符合难治性肺部感染的中医各证型的动物模型,目前仍无报道。因此,中医药或汤剂或针剂对于所造肺部感染模型的影响,多局限于体外抑菌方面,对各种致病菌、病毒、衣原体、支原体等均有抑制作用,但在体内作用如何?作用机制是什么?有待加大研究力度。笔者认为,研究重点应放在肺部感染模型与中医证型上,真正体现辨证论治的优势,方能符合中医理论,指导临床用药,取得良好疗效。否则,为了研究新药,照搬西医理论,不管临床浓度如何,一味加大实验药物剂量杀菌抑菌,所得结果有失偏颇,大大降低实验结论的可信度及其临床指导意义。研究发现,机体感受不同致病菌则有不同的临床表现,如金黄色葡萄球菌肺炎多属热证、实证,而绿脓杆菌病程长久,迁延难愈,则多属气阴两虚,痰热壅肺,虚实夹

杂。目前的实验研究重点应放在感受不同致病菌所致的不同动物模型上,加强证的研究,尤其是难治性肺部感染中医证的模型研究,对于促进中医药治疗肺部感染的研究和指导临床应用均具有重要意义。

5.4 逐步完善科研思路与方法

5.4.1 加强研究的统筹性、连续性 & 协作性 从总体上看,目前对于本病的研究,取得了一定的成绩,但尚有许多不足。多局限于中药抗菌抑菌和临床观察方面,难治性肺炎的研究较少,许多亟待深入研究的具有广阔前景的领域却涉及甚少。大多数论题相对独立,缺乏连续性、整体性、协作性的研究思路。笔者认为,难治性肺部感染的研究是一项系统工程,必须宏观规划与每个论题微观部署相结合。国家或地方在不同时期提出相应的发展规划,有目的、有步骤地组织科技攻关,给予人、财、物等方面的支持,避免重复选题和资源浪费。研究人员在选题方面,应本着科学性、先进性、可行性的原则。

5.4.2 提高临床研究质量 进行大规模的、多中心的临床流行病学调查,加大肺部感染临床证的客观化、规范化等方面研究力度。关于中医药治疗肺部感染的临床研究方面,有的缺乏严格的科研设计,或临床科研课题设计论证强度不够,相当一部分报道是没有设立具有可比性的同期对照组的低水平的回顾性研究,使资料的可信度受到影响,导致学术交流和临床推广应用困难。应采取随机分组、盲法对照及多中心、大样本前瞻性的研究方

法,采用客观的疗效评价指标,统一的疗效评价标准,使其结论更为科学。

5.4.3 深入探讨作用机制 目前肺部感染的临床研究多局限于临床分析,而对其治疗机制的探讨涉及较少,尤其是中医研究,多是临床经验报道,很少深入探讨中医药治疗的机制,无法指导临床,以致大多是盲目机械的原方使用,不利于疗效的提高。

研究表明,中医药治疗难治性肺部感染确有疗效,有着不可忽视的地位,但其治疗的机制仍不清楚。要取得突破性进展必须采取其他学科的研究手段,尤其是用近几年倍受重视的免疫学、分子生物学、基因诊断治疗技术、纳米技术等跨学科的研究手段服务于中医药的研究。重视现代科学检测手段,对难治性肺部感染诊断和中医药疗效的评价具有重要的作用。

5.4.3.1 调节免疫功能 中药能增强机体免疫功能,调整过亢的体液免疫反应。免疫是机体非常重要的抗感染防御机制,对感染的发生、发展、恢复及预后具有显著的影响。现已清楚,中药无论对增强非特异性免疫功能,抑或特异性体液或细胞免疫功能,均有广泛的激活作用,因而既能有效地提高机体的抗感染免疫能力,又能明显提高抑制机体变态反应。对此,有学者认为这种扶正祛邪的整体解毒清热功能,较之现代抗生素类药物作用的原理,更具有潜在的开拓意义。

5.4.3.2 局部作用 临床及实验研究肺部感染多局限于外周血清中

各种指标的变化,但肺炎是肺实质的炎症,肺-支气管局部炎症的改变在肺炎的病理生理中占有重要地位。而中医药对其局部作用研究的文献却很少。从 MEDLINE 医学数据库查询发现,近年肺-支气管局部炎症改变方面的研究较为活跃,如支气管灌洗液中炎性细胞因子含量的变化,支气管纤毛的运动,SIgA 含量等等,但很少涉及中医药^[38]。

5.4.3.3 注重药理学研究 在治疗肺部感染的药物研究上,应重视和探索中药化学与药理学的结合,中药方剂药化学与单味中药药化学的结合,中药临床药理学与基础药理学的结合,中药研究与开发的结合。

在中西医结合研究中,应注意中医学的药量和西医的药量改变其含义不同。药量小体内达不到有效浓度则可能发挥不了预期的治疗作用,而药量太大则有可能中毒和致死。复达欣在老年病人中表现出良好的药代动力学,1 g bid 的剂量能达到有效的血清和组织浓度^[39],静注后 12 小时内血清浓度平均在 100 μg/ml,而其对大肠杆菌的 MIC₉₀ 为 0.25 μg/ml,对绿脓杆菌的 MIC₉₀ 为 4.0 μg/ml,对金葡菌为 8.0 μg/ml,肺炎链球菌 2.0 μg/ml。但中药抑菌浓度和临床浓度具有天壤之别,如某单味药的抑菌浓度为 0.5 g/ml,在体内 3000 ml ~ 4000 ml 血液中当含有至少 1500 g ~ 2000 g 生药(除去代谢因素和组织液)时方能有效,而根据血浆渗透压原理,这不可能实

现。此外，中医多按君、臣、佐、使组方，根据辨证论治用药，如单味药量有增减则使配伍比例发生改变，虽然药味不变，但其治疗对象就可发生变化。目前研究单味药均有理想的抑菌作用，但若按此药量组成方剂，则药药为君，无君、臣、佐、使可言。反之，若先按中医理论组成方剂，当有些抑菌作用较小的药物达到抑菌浓度时，抑菌作用较大的药物有可能已达中毒剂量。目前，中药药代动力学与血药浓度及抗菌实验研究仍缺乏力度，可能与研究条件和中药研究的复杂性有关。

参考文献

- [1] 穆魁津, 何权瀛. 肺部感染. 第 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 647.
- [2] 康健, 谷永健, 张忠鲁, 等. 当前肺部感染诊治的难点及对策. 中国实用内科杂志, 2001, 21 (7): 385-393.
- [3] American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adult with community acquired Pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 1418-1426.
- [4] 罗雅玲, 赖福才, 耿惠娜. 肺部感染患者 1786 株痰培养细菌分析. 中华传染病杂志, 1999, 17 (1): 126.
- [5] 李燕明, 孙铁英, 刘敏, 等. 呼吸机相关性肺炎的临床研究. 中华结核与呼吸杂志, 2000, 23 (3): 166.
- [6] 李建生. 老年人肺炎特点与治疗. 河南中医, 2000, 20 (6): 1.
- [7] 李建生, 李素云. 老年人肺炎中医治疗. 第 1 版. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 36-37.
- [8] 周福梅. 中医辨证治疗老年肺炎 66 例. 上海中医药杂志, 1995, (5): 6-7.
- [9] 胡素玉, 熊允方. 益气活血标本兼治老年人肺部感染 50 例临床观察. 天津中医, 1994, 11 (4): 11-12.
- [10] 王成祥. 辨证治疗老年风温肺热病 55 例. 中国中医急症, 1992, 1 (1): 33-36.
- [11] 张洪春, 曹恩祥. 浅谈用中医药治疗军团肺炎 30 例的体会. 北京中医药大学学报, 1996, 19 (2): 26-27.
- [12] 和拉萨, 晏云坤. 中西医结合治疗老年性肺炎 36 例. 云南中医中药杂志, 1997, 18 (5): 13-14.
- [13] 李建生, 程龙. 毒素清对老年人细菌性肺炎患者体液免疫功能和 T 淋巴细胞亚群的影响. 中医杂志, 2001, 42 (7): 411.
- [14] 李建生, 童丽, 张杰, 等. 毒素清对老年大鼠肺脏免疫功能的作用. 辽宁中医杂志, 2001, 28 (9): 586.
- [15] 徐杰军. 中西医结合治疗老年人肺部感染伴多器官衰竭 102 例. 陕西中医 1993, 14 (4): 148.
- [16] 黄宝玉, 成秀, 朱维廉. 双黄连注射液治疗肺炎 55 例疗效比较. 陕西中医 1996, 27 (2): 30.
- [17] 董泉珍. 中西医结合治疗感染性休克的探讨. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (10): 638-640.
- [18] 施毅, 宋勇. 现代肺部感染学. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社 1996: 116.
- [19] 沈自尹. 清热解毒药对感染性炎症作用原理的新认识. 中国中西医结合杂志, 1997, 17 (10): 628-629.
- [20] 李忠. 免疫中医学. 第 1 版. 郑州: 河南医科大学出版社, 1996: 45.
- [21] 韩平, 黄永革. 老年人感染性疾病中西医结合诊治探讨. 实用中西医结合杂志, 1991, 4 (5): 269.
- [22] 童明庆, 戴修懿, 赵旺胜. 小鼠细菌性支气管肺炎模型的建立. 南京医学院学报, 1994, 14 (1): 1-3.
- [23] 佟小莺, 吴增强, 张玉润. 卡氏肺孢子虫肺炎动物模型的实验研究. 中国寄生虫病防治杂志, 1997, 10 (3): 201-203.
- [24] 刘忠义, 张国威, 何云志. 解脲脲原体对新生小鼠的致病作用和发病机理研究. 中华儿科杂志, 1996, 34 (4): 270-273.
- [25] 宋志军, Johansen HK, Faber V. 不同剂量的人参水提液皮下注射对大鼠慢性绿脓杆菌性肺炎模型的影响. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (9): 546-549.
- [26] 蔡忠琴, 杨敏. 几种败酱制剂的抑菌作用. 中药材, 1989, 12 (4): 38-40.
- [27] 龚健宁, 杨进, 陆平成. 清肺活血方治疗病毒性肺炎的实验研究. 南京中医药大学学报, 1996, 12 (1): 37-39.
- [28] 董梦久, 涂晋文. 热必宁颗粒剂解热及抗菌、抗病毒作用研究. 中国中医急症, 1996, 5 (1): 31-36.
- [29] 肖冰, 何浩, 章亮厚. 速咳宁抑菌、抗感染的实验研究. 新中医 1996, 28 (12): 48-50.
- [30] 李建生, 孔桂莲, 郭盛典, 等. 毒素清对大肠杆菌肺炎老龄大鼠小肠自由基和前列腺素代谢变化的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8 (3): 146.
- [31] 李建生. 大鼠大肠杆菌肺炎模型自由基和前列腺素代谢变化. 实用老年医学, 2001, 15 (3): 134.
- [32] 李建生. 中医药抗内毒素损伤的实验研究进展 (二). 河南中医. 1999, 19 (4): 66-69.
- [33] 李建生, 程龙, 彭新. 内毒素对老年机体损伤的研究进展. 中国老年学杂志, 2000, 20 (3) 190-191.
- [34] 李建生, 李建国, 任周新, 等. 毒素清对内毒素所致衰老小鼠脏器损伤保护作用的研究. 中国老年学杂志, 1999, 19 (5) 167-169.
- [35] 中华医学会呼吸病学会. 医院获得性肺炎诊断治疗指南. 中华呼吸和结核杂志, 1999, 22 (4): 201-203.
- [36] 姚魁武, 程龙, 李建生, 等. 中医药治疗老年人肺炎临床研究现状. 河南中医, 2000, 20 (5): 70.
- [37] 李建生, 程龙, 中医药治疗老年人肺炎研究状况与思考. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (6): 326.
- [38] 李建生, 姚魁武. 老年人细菌性肺炎免疫功能改变研究进展. 国外医学老年医学分册, 2001, (2): 49.
- [39] Jonsson M, Walder M. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992, 11 (1): 15-21.