

中医综合疗法治疗新型冠状病毒肺炎恢复期气阴两虚证 30 例临床研究

史锁芳¹ 方祝元¹ 熊侃² 叶德梁² 汪为民³ 吴辉⁴ 陈永昶⁵ 吴迪⁶
李昀泽¹ 张月清⁷ 崔磊³ 陈明祺¹ 王博寒⁸

(1.南京中医药大学附属医院,江苏省中医院,江苏南京210029;2.武汉市江夏区中医院,湖北武汉430200;
3.淮安市中医院,江苏淮安223200;4.武汉市第一医院,湖北武汉430022;5.扬州市中医院,江苏扬州225009;
6.镇江市第三人民医院,江苏镇江212003;7.淮安市淮安医院,江苏淮安223200;
8.南京中医药大学第一临床医学院,江苏南京210023)

摘要 目的:观察中医综合疗法(益气养阴颗粒联合促康复功法)治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)恢复期气阴两虚证的临床疗效。方法:按照分层随机的原则,将90例患者随机分为综合治疗组、中药组和对照组,每组30例。对照组正常饮食,不予任何干预;中药组给予益气养阴颗粒口服;综合治疗组在中药组治疗的基础上加练促康复功法。3组观察周期均为14 d。观察3组患者入组时和14 d后中医症状评分、呼气峰流速值(PEF)及T淋巴细胞亚群表达的变化,并评估中医证候疗效。结果:综合治疗组中医证候总有效率为96.67%,中药组为90.00%,均明显高于对照组的63.33% ($P<0.05$, $P<0.01$)。观察或干预14 d后,3组患者中医症状评分均较入组时明显改善 ($P<0.01$),综合治疗组气短、乏力、语声低微等中医症状评分及总分明显低于中药组和对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$);3组患者PEF均明显高于入组时 ($P<0.05$, $P<0.01$),综合治疗组明显高于中药组、对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$);综合治疗组CD3比值明显高于入组时和对照组观察14 d后 ($P<0.01$),CD4比值明显高于入组时和中药组、对照组观察或干预14 d后 ($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:益气养阴颗粒联合促康复功法能够有效改善COVID-19恢复期气阴两虚证患者中医临床症状,且能较好地改善患者肺功能和免疫功能。

关键词 新型冠状病毒肺炎;气阴两虚;异功散;沙参麦冬汤;气功按摩;吐纳气功;峰值呼气流速;T淋巴细胞亚群

中图分类号 R259.631.4 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 01-0025-04

基金项目 江苏省重点研发计划(BE2020617);江苏省中医药科技专项计划(JSZYJ202002)

由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)在全球蔓延,危及人类健康。由于我国果断采取一系列防控和救治举措,积极运用中西医综合方法治疗,疫情防控取得重大战略成果,但是境外疫情增长态势仍在持续。COVID-19恢复期是中医治疗的重要阶段。资料显示,处于恢复期的COVID-19患者仍存在乏力、气短、肺功能下降、肺部损伤以及免疫功能低下等临床问题^[1-2],甚至出现核酸复阳的情况^[3-4],因此COVID-19患者恢复期的康复治疗已成为业界关注的重要问题。前期临床观察发现,COVID-19恢复期患者大多可辨为肺脾不足和气阴两虚两种证型,针对肺脾不足患者给予健脾养肺(扶土生金法)治疗促康复效果明显^[5]。为了进一步观察中医药疗法

对COVID-19恢复期气阴两虚证患者的临床疗效,我们纳入90例患者,分别予益气养阴颗粒联合促康复功法治疗、单用益气养阴颗粒治疗以及不予干预,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本课题病例来源于2020年4月至5月武汉市江夏区中医院、武汉市第一医院、淮安市中医院、扬州市中医院、镇江市第三人民医院,为符合COVID-19(普通型)出院标准的恢复期患者,中医辨证为气阴两虚证,共纳入90例,按照随机数字表法分为综合治疗组、中药组和对照组,每组30例。综合治疗组男9例,女21例;平均年龄(51.10 ± 11.24)岁。中药组男11例,女19例;平均年龄(50.93 ± 10.83)岁。对照组男11例,女19例;平

均年龄(50.23±10.67)岁。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。伦理批号:2020NL-005-03。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》普通型出院标准^[6]。体温恢复正常3 d以上,呼吸道症状明显好转,肺部影像学显示炎性病变明显改善,连续2次痰、鼻咽拭子等呼吸道标本核酸检测阴性(采样时间间隔至少24 h)。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医诊断学》“气阴两虚证”^[7]拟定。主症:气短,乏力,语声低微,口干,五心烦热。次症:易汗,易感冒,精神欠佳,两颧潮红,咽干,小便短少,大便干结。舌脉:舌质稍红,苔薄干,脉细数。符合主症5条,或主症4条+次症4条,或主症4条+次症3条+舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准;年龄18~65岁;知情同意,志愿受试。

1.4 排除及脱落标准 排除标准:COVID-19未达出院标准、不属于恢复期的患者;精神病、认知能力受限患者及法律规定的残疾患者;合并有严重的原发性心、肝、肾或影响其生存的疾病者;妊娠或哺乳期妇女;已知对本次试验用药物过敏者;在1个月内或正在参加其他药物临床试验者。脱落标准:患者证候改变、自行退出、依从性差、资料不全、失访以及其他原因不能满足本研究条件者。

2 治疗方法

2.1 对照组 除了正常饮食外,不使用其他干预措施。入组时和14 d后分别观察记录症状信息及相应检测指标。

2.2 中药组 予益气养阴颗粒口服。药物组成:炒党参、麦冬、百合、茯苓、炒白术、陈皮、麦芽、合欢皮、地骨皮、炙甘草。由江阴天江药业有限公司制备成颗粒剂。服用方法:每次2包,早晚各服用1次,温开水冲服,疗程为14 d。

2.3 综合治疗组 在中药组治疗基础上,指导患者练习促康复功法。“太极六气功法”:早上起床后,取头部外围一圈、脐穴外围6 cm一圈,顺时针方向,用大拇指按摩6 min。“呼吸吐纳功法”:睡前取卧位或坐位,先用鼻深而慢最大程度地吸一口气至丹田位置(脐下三寸),再用嘴深而慢地呼出全部肺内浊气,如此深慢吐纳练习15 min。疗程为14 d。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症状评分 各组患者于入组时和观察或干预14 d后进行中医症状评分。主症按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分,次症按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分,舌象和脉象按照正常、异常分别记0、2分^[8]。

3.1.2 中医证候疗效 中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。治愈:主症和次症完全消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:主症明显好转,伴或不伴次症,疗效指数 $\geq 70\%$, $<95\%$;有效:主症好转,伴或不伴次症,疗效指数 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效:主症和次症无改善,疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数=(治疗前症状总评分-治疗后症状总评分)/治疗前症状总评分 $\times 100\%$ 。

3.1.3 呼气峰流速值(PEF) 各组患者于入组时和观察或干预14 d后采用呼气峰速仪(上海丸博科技有限公司生产,产品批号191101)自测PEF。晨起测3次,取最大的数值记录。

3.1.4 T淋巴细胞亚群 各组患者于入组时和观察或干预14 d后清晨空腹抽取静脉血5 mL,立即采用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群水平。试剂盒由迈瑞医疗国际股份有限公司提供,仪器为迈瑞Bricyte E6,具体步骤严格按试剂盒说明书操作。

3.1.5 安全性指标 包括肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶)、肾功能(尿素氮、肌酐)、心电图等,同时如实记录服药过程中出现的不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 3组患者入组时与14 d后中医症状评分比较 见表1。

3.3.2 3组患者中医证候疗效比较 见表2。

3.3.3 3组患者入组时与14 d后呼气峰流速值和T淋巴细胞亚群表达比较 见表3、表4。

3.4 安全性观察 各治疗组治疗后未见肝、肾功能及心电图异常变化,治疗过程中未发现与治疗药物、方法有关的不良反应。

表1 综合治疗组、中药组和对照组入组时与14 d后中医症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	总分	气短	乏力	语声低微	口干	五心烦热	易汗
综合治疗组	30	入组时	30.70±8.54	3.26±1.34	3.00±1.26	2.40±1.10	2.87±1.01	2.07±0.37	1.87±0.51
		14 d后	4.23±6.75***▲	0.53±1.04***▲	0.33±0.92***▲	0.07±0.37***▲	0.13±0.51***▲	0.07±0.37***	0.10±0.40***▲
中药组	30	入组时	30.10±9.52	3.27±1.34	2.93±1.26	2.40±1.49	2.80±1.00	2.13±0.73	1.77±0.57
		14 d后	8.53±8.94***	1.40±1.40***	1.13±1.25***	0.53±0.90**	0.73±1.11***	0.33±0.76***	0.47±0.73**
对照组	30	入组时	30.77±9.19	3.87±1.28	3.20±1.45	1.80±1.52	3.27±0.98	2.27±1.01	1.57±0.73
		14 d后	15.83±9.03**	2.33±1.18**	1.93±1.23**	0.60±1.07**	1.67±1.18**	0.93±1.26**	0.73±0.78**
组别	例数	时间	易感冒	精神欠佳	两颧潮红	咽干	小便短少	大便干结	
综合治疗组	30	入组时	1.90±0.80	1.93±0.87	1.33±0.92	0.80±0.96	1.00±0.64	2.00±0.37	
		14 d后	0.57±0.68**	0.23±0.57**	0.10±0.40***	0.13±0.43***	0.10±0.40**	0.13±0.43***	
中药组	30	入组时	1.70±1.12	1.83±1.09	1.30±0.88	1.00±0.91	0.87±0.73	1.77±0.68	
		14 d后	0.57±0.63**	0.27±0.58**	0.23±0.57**	0.23±0.57***	0.13±0.51**	0.30±0.60**	
对照组	30	入组时	1.33±1.35	1.60±0.93	1.33±0.88	1.10±0.71	0.77±0.82	1.70±0.95	
		14 d后	0.47±0.68**	0.57±0.73**	0.40±0.67**	0.77±0.77*	0.27±0.64**	0.60±0.81**	

注:与本组入组时比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同时期对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与同时期中药组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

表2 综合治疗组、中药组和对照组中医证候疗效比较 单位:例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
综合治疗组	30	6	21	2	1	96.67**
中药组	30	4	16	7	3	90.00#
对照组	30	0	7	12	11	63.33

注:与对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

表3 综合治疗组、中药组和对照组入组时与14 d后呼气峰流速值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	呼气峰流速值/(L/min)	
		入组时	14 d后
综合治疗组	25	420.00±79.21	554.00±65.00***▲
中药组	20	446.50±102.11	505.00±81.35**
对照组	25	448.00±86.08	457.20±87.85*

注:与本组入组时比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同时期对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与同时期中药组比较,▲ $P<0.05$ 。

表4 综合治疗组、中药组和对照组入组时与14 d后T淋巴细胞亚群表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3/%	CD4/%	CD8/%	CD4/CD8
综合治疗组	30	入组时	64.85±11.13	36.40±8.70	25.42±7.27	1.81±1.15
		14 d后	69.63±8.64***	39.96±8.48***▲	25.91±7.12	1.88±1.21
中药组	30	入组时	61.38±14.09	33.30±9.02	23.96±9.37	1.60±0.78
		14 d后	65.79±8.85**	35.08±6.51	25.43±8.82*	1.61±0.73
对照组	30	入组时	61.41±12.75	33.86±9.24	24.84±8.31	1.50±0.60
		14 d后	60.75±11.23	33.97±9.14	24.57±8.19	1.56±0.63

注:与本组入组时比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同时期对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与同时期中药组比较,▲ $P<0.05$ 。

4 讨论

新型冠状病毒肺炎可归属于中医学“瘟疫”“疫病”范畴。所谓“疫”,即“无问老少强弱,触之者即病”,具有极强传染性。“毒”,一是病毒等致病因子,

传染性、致病力强;二是邪盛即为毒。疫毒上受,首先犯肺,新冠肺炎的病位以肺为中心,“邪之所凑,其气必虚”,肺虚可耗夺脾气以自养,所谓子盗母气,脾虚不能滋肺,则为土不生金,以致脾肺两虚^[9]。又疫毒易于化热损阴(津),尤其在病程后期易出现既耗气又伤阴(津)的特征,形成气阴两虚证^[10]。

对于气阴两虚、津气两伤者,当予补益气阴、健脾顾津复合治法治之,可选《小儿药证直诀》之异功散以益气补中、理气健脾,同时配合《温病条辨》之沙参麦冬汤清养肺胃、生津润燥,以获得益气健脾、滋阴顾津之效。本研究所使用的益气养阴颗粒即化裁自此两方。方中党参健脾益肺,取金土相生之意,麦冬滋阴润肺,二者益气养阴、生津养肺共为君药。炒白术健脾,百合润肺清心,兼能防心火灼伤肺金,共为臣药。茯苓健脾渗湿,陈皮燥湿理气,一者

协助党参、白术健脾助运,更能祛除遗留痰湿;麦芽健脾开胃;合欢皮甘、平,归心、肝、肺经,取其解郁安神、活血消肿作用,用于缓解COVID-19患者焦虑心神不宁症状;疫毒后期易于郁热,补肺急当泻火,故取地骨皮甘寒,泻肺中伏火。上五味共为佐药。使以炙甘草,取调和诸药的作用。全方以补益气阴、健脾润肺为主,兼以解

郁宁心、活血祛瘀,谨遵五行生克制化之理,甚合新冠肺炎恢复期患者的病理特征。本研究结果显示,中药组总有效率为90.00%,该组患者气短、乏力以及口干等症状较对照组明显改善,说明益气养阴颗

粒能够有效缓解COVID-19恢复期患者的临床症状。根据尸体解剖病理检测显示,COVID-19患者小气道存在痰栓、微血栓,提示阴液不足,痰易于燥化难于咯出^[11-12],因此本方在补益气阴、健脾润肺、解郁宁心的基础上,加用麦冬、百合滋阴润燥,更用合欢皮等活血祛瘀药物,便于小气道痰栓的祛除,有其合理性。

COVID-19恢复期患者多免疫功能低下,有再次感染风险,我们在补益气阴、健脾润肺、解郁宁心、活血祛瘀的基础上,加用促康复功法练习,能够调节机体气血,愉悦心情,通畅三焦气机,有利病情恢复。其中“太极六气功法”,遵《内经》三阴三阳开阖枢原理,通过锻炼促进机体阳气开阖运动,利于气机升降出入,从而调节机体阴阳气血正常运行;“呼吸吐纳功”通过最大程度吐故纳新,吸入大自然清气,呼出肺内浊气,也能锻炼呼吸肌功能。COVID-19主要靶器官为肺脏及免疫系统。病理检查结果提示本病患者肺部病变均表现为弥漫性肺泡损伤及液体渗出,患者出院后会出现肺功能不同程度的损害^[13]。本研究结果提示,综合治疗组患者临床症状缓解最为明显,总有效率达96.67%,明显优于对照组及中药组,14 d后3组患者肺功能均较入组时有明显改善,综合治疗组较对照组、中药组改善更为明显,说明中医综合康复方案能显著促进患者临床症状和肺功能的恢复。

T淋巴细胞在胸腺中发育成熟,能有效发挥免疫调节作用,介导细胞免疫,其不仅为免疫反应的效应细胞,也是免疫调节细胞。其中T淋巴细胞亚群在机体免疫调节中发挥重要作用^[10]。正常情况下,亚群间相互拮抗达到平衡,当免疫失衡,细胞数及其比值发生紊乱,易引发疾病^[14]。当机体免疫力低下,细胞免疫功能受到抑制时,会出现CD3、CD4百分比降低,CD4/CD8值降低。本研究结果表明,给予益气养阴颗粒联合康复功法治疗2周后,COVID-19恢复期患者CD3、CD4百分比较治疗前明显升高,也显著高于同时期对照组和中药组,提示中医综合康复方案能够提升COVID-19恢复期患者的免疫力。

在今后的研究中,可增加免疫调节作用机制及药效学内容,并进一步探索中药及康复功法对病毒性肺炎患者肺损伤病理修复的机制。

参考文献

[1] ZHANG G, HU C, LUO L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. J Clin Virol, 2020, 127: 104364.

[2] 史锁芳,刘清泉.从“江夏方舱中医模式”探讨中医药在新型冠状病毒肺炎治疗中的价值[J].江苏中医药, 2020, 52(4): 11.

[3] QU Y M, KANG E M, CONG H Y. Positive result of Sars-Cov-2 in sputum from a cured patient with COVID-19[J]. Travel Med Infect Dis, 2020, 34: 101619.

[4] CHEN D, XU W, LEI Z, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: a case report[J]. Int J Infect Dis, 2020, 93: 297.

[5] 史锁芳,方祝元,熊侃,等.扶土生金康复方治疗COVID-19恢复期肺脾不足证患者临床观察[J].南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 281.

[6] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J].江苏中医药, 2020, 52(4): 1.

[7] 李灿东,吴承玉.中医诊断学[M].3版.北京:中国中医药出版社, 2012: 158, 160.

[8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002: 29.

[9] 薛博瑜.新型冠状病毒肺炎的中医药辨治思路[J].南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 157.

[10] 龚新月,魏大荣,龚雪,等.重庆市万州区80例新型冠状病毒肺炎患者临床特征及证治分析[J].中国中医药信息杂志, 2020, 27(7): 24.

[11] 冯缤,陈正贤,金龙伟,等.基于COVID-19“痰栓”本质的治疗思考[J].今日药学, 2020, 30(4): 220.

[12] 周森,何延忠,闫五玲,等.基于尸体解剖检验病理探讨新型冠状病毒肺炎危重型病因病机[J].河南中医, 2020, 40(6): 822.

[13] 胡晶晶,童瑾.通过与SARS和MERS的比较探索COVID-19远期并发症及防治措施[J].基础医学与临床, 2020, 40(7): 887.

[14] 胡家光,蒋忠胜,李旭,等.新型冠状病毒肺炎患者16例外周血T淋巴细胞亚群的变化及意义[J].广东医学, 2020, 41(8): 781.

第一作者:史锁芳(1962—),男,医学博士,教授,主任中医师,博士研究生导师,主要从事中医药治疗呼吸系统疾病及急性呼吸道传染病的研究。

通讯作者:方祝元,医学博士,教授,主任中医师,博士研究生导师,岐黄学者。jsszyfzy@163.com

收稿日期: 2020-08-27

编辑:吴宁