

对传统中药汤剂用于铜绿假单胞菌感染文献特征分析[△]

李爱君^{1*}, 王君伟², 冯 硕³, 熊 露^{2#} (1. 中国中医科学院广安门医院南区药剂科, 北京 102600; 2. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京 100053; 3. 中国中医科学院广安门医院南区循证医学中心, 北京 102600)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1377-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.021



摘要 目的: 基于文献分析, 探讨传统中药汤剂在抗铜绿假单胞菌感染方面的特征, 为临床应用中药汤剂抗铜绿假单胞菌感染提供参考。方法: 检索中国知网、维普数据库和万方数据库, 筛选传统中药汤剂应用于铜绿假单胞菌感染方面的临床、实验研究相关文献, 检索时间范围为建库至2022年11月。对纳入文献的研究方向、治则、组方、给药途径等进行分析。结果: 共纳入34篇文献, 其中24篇涉及内科感染相关研究, 10篇涉及外科及皮科感染; 研究方向主要为作用机制研究、体外抑菌能力研究和临床疗效研究; 中医治则主要为“祛邪”; 文献涉及中药77种; 16篇临床研究文献涉及病原学, 研究时间平均为12.5 d。结论: 传统中药汤剂抗铜绿假单胞菌感染是有效的, 通过影响自身免疫和作用于细胞膜等多个机制发挥作用, 并减少耐药性产生。但部分文献质量不高, 研究结论的严谨性需要进一步提升, 存在不按照中医辨证规律用药、忽略中医证型变化且缺乏中医证型、仅通过痰培养来判断铜绿假单胞菌感染等问题, 需要更多科学严谨的方证对应研究、疗效机制研究来进一步明确传统中药汤剂在铜绿假单胞菌感染等方面的抗感染作用。传统中药汤剂减少铜绿假单胞菌定植方面还未发现相关研究。

关键词 中药汤剂; 铜绿假单胞菌; 文献特征分析

Literature Characteristics of Application of Traditional Chinese Medicine Decoction for *Pseudomonas Aeruginosa* Infection[△]

LI Aijun¹, WANG Junwei², FENG Shuo³, XIONG Lu² (1. Dept. of Pharmacy, South Campus of Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China; 2. Dept. of Oncology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Centre for Evidence-based Medicine, South Campus of Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the characteristics of the application of traditional Chinese medicine decoction for the anti-infection of *Pseudomonas aeruginosa* based on literature analysis, so as to provide references for clinical application of Chinese herbal decoction for the anti-infection of *P. aeruginosa*. **METHODS:** Clinical and experimental studies of the application of Traditional Chinese medicine decoction for *P. aeruginosa* infection were screened out by retrieving CNKI, VIP and Wanfang Data from base-building to Nov. 2022. The enrolled studies were analyzed in terms of research direction, therapeutic principle, formula, administration route, etc. **RESULTS:** A total of 34 studies were enrolled, of which 24 were related to internal medical infections and 10 studies were related to surgical and dermatological infections; the research direction was mainly on the mechanism of action, in vitro bacterial inhibition and clinical efficacy; the main therapeutic principle of traditional Chinese medicine was to “pathogens eliminating”; 77 categories of traditional Chinese medicines were involved; 16 clinical studies were related to pathogenetics, and the average research duration was 12.5 d. **CONCLUSIONS:** Traditional Chinese medicine decoction is effective against *P. aeruginosa* infections through multiple mechanisms, including influencing autoimmunity, acting on cell membranes and reducing the emergence of drug resistance. However, some of the literature is of low quality, the rigor of the research conclusions needs to be further improved, there are problems such as not using drugs in accordance with the rules of Chinese medicine identification, ignoring the changes of traditional Chinese medicine syndrome and lacking of traditional Chinese medicine syndrome, and determining *P. aeruginosa* infection only by sputum culture, etc. More scientific and rigorous studies with correspondence between formula and evidence and the mechanism of therapeutic efficacy are needed to further define the anti-infective effects of traditional

△ 基金项目: 中国中医科学院广安门医院南区第三批本部专家(熊露)学术经验传承项目; 广安门医院南区所级项目(No. Y2019-17; No. Y2021-18)

* 副主任药师, 主治医师。研究方向: 抗感染临床药学、中药学。E-mail: gamyynqlaj@126.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 经方治疗癌性及感染性疾病。E-mail: jackxionglu@163.com

Chinese medicine decoction against *P. aeruginosa* infection. No relevant studies have been found on the reduction of *P. aeruginosa* colonization by traditional Chinese medicine decoction.

KEYWORDS Chinese herbal decoction; *Pseudomonas aeruginosa*; Literature characteristics analysis

从《伤寒杂病论》《温疫论》到《温热论》《温病条辨》，中医药在抗感染方面早有系统的理论发展和方剂运用。多重耐药的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)致死率高，医院感染比较常见。全国细菌耐药监测网数据显示，2021年综合性教学医院的PA分离率居所有分离菌的第4位，居呼吸道标本分离菌的第3位。本研究采用文献特征分析法，对传统中药汤剂在PA感染方面的研究文献进行分析，以了解目前传统中药汤剂在抗PA感染方面的临床和实验研究现状，为传统中药汤剂治疗感染性疾病总结经验，找出不足，并提出下一步需要加强研究的方向和重点。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:传统中药汤剂在PA感染方面应用的临床、实验研究相关文献。(2)排除标准:会议摘要、综述、个案报道;重复发表,保留最近的1篇;学位论文与期刊论文重复,保留毕业论文。

1.2 文献检索策略

检索中国知网、维普数据库和万方数据库,检索时间范围为建库至2022年11月。检索关键词为“铜绿假单胞菌 AND 中药 OR 中医药 OR 方剂”和“绿脓杆菌 AND 中药 OR 中医药 OR 方剂”。

1.3 文献筛选与资料提取

数据库资料筛选过程由2名研究者独立进行,意见不一致时,通过讨论达成一致或者由第三方评判解决。资料提取表内容包括题名、第一作者、发表时间、中药方剂、临床研究对象数量、中医证型、病原学标本类型、中医干预时间、疗效指标以及研究方向等。

1.4 数据分析

对纳入文献的相关内容进行分析,计数资料用百分率表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到文献3 195篇,包括中国知网1 251篇,万方数据库1 748篇,维普数据库196篇。经过筛选,最终纳入文献34篇^[1-34],其中学位论文12篇(占35.3%)。34篇文献中,临床研究涉及2 062例患者,实验研究涉及1 850只实验动物,所有研究均在国内进行。

2.2 文献发表年份及基金资助

从1994年开始出现中药汤剂在PA感染应用方面的研究文献,2020年发表数量最多,达6篇,之后至检索截止日期未检索到相关文献。34篇文献中,有17篇(占50.0%)获得基金资助,其中国家自然科学基金资助8篇^[6,16,19-20,23-24,26,29],国家重大专项支持2篇,其他基金资助7篇。国家自然科学基金资助研究文献中,方剂有萎苕止嗽优化方、扶正解毒化痰汤、玉屏风散、补肺汤、黄连解毒汤、麻杏石甘汤、芪归银方(扶正

透邪方)和泻心汤等。

2.3 纳入研究的治疗病种及给药途径

34篇文献中,有24篇(占70.6%)涉及治疗内科感染,主要用于治疗肺部感染;10篇涉及治疗外科及皮科感染(含1篇回顾性研究)。口服给药有27篇,直肠滴入给药1篇^[14],其他给药途径为浸泡、湿敷、浴足、外洗等。

2.4 治则及组方来源

内科方剂中,自拟方有9个,其余方剂有来源出处;外科方剂全部为自拟方;治则主要为“扶正祛邪”和“祛邪”,其中“扶正祛邪”治则有10篇文献(占29.4%),“祛邪”治则有22篇文献(占64.7%),另2篇不明确,见表1。

2.5 临床研究中涉及的病原学标本类型、对照组药品及研究干预时间

16篇临床研究文献涉及病原学检查,有9篇文献(占56.2%)的病原学标本为痰培养,均为PA肺部感染研究文献,其中7篇在诊断标准中明确了病原学诊断为痰标本,2篇^[15,33]未明确,另有5篇疗效判定有病原学清除的要求;5篇文献(占31.3%)的病原学标本类型为分泌物或脓液;1篇文献(占6.3%)的病原学标本为腹腔渗液;1篇文献(占6.3%)的病原学标本不明确。9篇内科临床研究文献中,8篇的对照组药品有头孢哌酮他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星、亚胺培南西司他丁、美罗培南、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星,1篇未予明确。34篇文献的临床及实验研究的干预时间平均为12.5 d。

2.6 纳入文献的中药使用频次

34篇文献共涉及中药77种,出现频次排序前10位的分别为黄芩18次,炙甘草、黄连各12次,栀子10次,连翘9次,黄柏8次,大黄、桑白皮、瓜蒌各7次,浙贝6次,柴胡、茯苓、知母、桔梗各5次,黄芪、金银花4次,厚朴、陈皮、白芍3次。

2.7 研究方向

34篇文献主要涉及3个研究方向,单篇文献存在研究方向多元或交叉现象。其中,有13篇文献观察中药汤剂对PA的抑菌能力,16篇文献涉及临床疗效研究,11篇文献涉及作用机制研究。在抑菌能力研究方面,主要为2种思路:(1)中药复方汤剂体外对PA的直接抑菌作用;(2)中药复方汤剂与抗菌药物联合应用对PA的抑菌能力以及防耐药突变的观察。临床疗效研究涉及的研究指标有症状积分、降钙素原、C反应蛋白、肺功能、创面面积、分泌物培养转阴时间、细菌学清除时间、急性生理及慢性健康评分、肿瘤坏死因子、血清淀粉样蛋白A、临床肺部感染评分、膀胱压变化和血浆二胺氧化酶等。11篇涉及作用机制研究的文献中,有5篇为传统中药复方汤剂对PA生物膜的影响研究,分别从影响生物膜生成、生物膜代谢、生物膜通透性、生物膜形态变化以及破坏成熟的生物膜等多个角度,研究证实传统中药汤剂可以通过抑制PA生物膜的生成和成熟、改变并破坏生物膜的结构、协同抗菌药物对

表1 传统中药汤剂在抗 PA 感染方面的治则、方药名称及组方来源 (n=34)

Tab 1 Principle of treatment, name of prescription and source of formula of Traditional Chinese medicine decoction for the anti-infection of *P. aeruginosa* (n=34)

治则	方药名称	组方来源	文献数/篇	占总文献数的比例/%
通腑泻热、泻肺平喘	大柴胡汤	大柴胡汤	1	2.9
清热透邪达里、化痰祛湿行气	菱芩止咳方	清金化痰汤+达原饮	1	2.9
清热润肺、化痰止咳	清金化痰汤	清金化痰汤	2	5.9
清热化痰	清瘟解毒汤	自拟方	1	2.9
泻火解毒	泄心汤	自拟方	1	2.9
清泄肺热、化痰止咳、逐瘀排脓	苇茎汤	苇茎汤	1	2.9
扶正、解毒、化瘀	扶正解毒化瘀方	自拟方	1	2.9
扶正、透邪	芪归银方	自拟方	2	5.9
清热解毒、利咽消痰、益肺生津	清瘟解毒汤	自拟方	1	2.9
清热透达	新加达原饮	新加达原饮	1	2.9
清热解毒	黄连解毒汤	黄连解毒汤	4	11.8
清热宣肺、通腑清热	通腑清肺汤	清气化痰丸+小承气汤	1	2.9
清热宣肺、补脾益气	苓连翘皮方	自拟方	1	2.9
补肺纳气、化痰止咳	补肺汤	补肺汤	1	2.9
辛凉宣泄、清肺平喘	麻杏石甘汤	麻杏石甘汤	1	2.9
益气健脾化痰	益气健脾化痰方	陈夏六君汤	1	2.9
益气健脾、清热化痰	益气健脾清热化痰方	自拟方	1	2.9
益气涤痰逐瘀	玉屏风散	玉屏风	1	2.9
清热解毒、疏风散结	清解剂	自拟方	1	2.9
清热解毒	金灵汤	自拟方	1	2.9
清热解毒、凉血化瘀、养血生肌	荆芥连翘汤	自拟方	1	2.9
无	渴疽洗方	自拟方	1	2.9
活血化痰、祛腐生肌	皮愈汤	自拟方	1	2.9
清热解毒、燥湿化痰	清热解暑燥湿方	自拟方	1	2.9
清泻热结、通瘀排毒	清泻通瘀排毒汤	自拟方	1	2.9
清热解暑	白夏汤	自拟方	1	2.9
清热解暑	白草汤	自拟方	1	2.9
收湿敛疮	烧伤3号	自拟方	1	2.9
辨证论治	多个方剂	自拟方+经方	1	2.9

生物膜的穿透等,发挥抗感染及抗耐药作用;有6篇文献^[6,12,18,14,20,33]主要为调节免疫稳态方面的研究,传统中药汤剂通过抑制炎症因子释放的某些通路而减少某些炎症因子的释放以及抑制炎症因子的活性发挥作用。

3 讨论

3.1 研究中存在的一些问题

34篇文献中,有19篇文献为自拟方研究,没有明确的方剂出处。自拟方大体可分为2种类型:(1)某法指导组方,如活血化瘀,把临床几味活血化瘀药组合在一起;(2)按照西医的病名组方,如呼吸道感染,用黄芩、黄连、金银花等“抗感染”。不按照中医辨证规律用药,尽管经过“试验和临床”,但疗效都是不确切的。

16篇临床研究文献中,4篇^[3-5,11]缺乏中医证型,1篇外科回顾性文献^[32]在研究中提到了中医证型的变化。临床和实验研究的平均时间为12.5d,患者病情变化合并患者体质、年龄以及基础疾病等因素,中医证型在理论上也是变化的,缺乏中医证型、忽略中医证型变化,中医药的临床实际效果将大打折扣。

国内多篇文献显示,痰培养阳性率仅约30%,且相关痰培养文献中均未提到使用抗菌药物前进行痰培养,均未对PA的定植和感染进行讨论。仅1篇关于苇茎汤的文献中提到在研究中痰培养阳性率较低^[15]。仅通过痰培养来判断PA感染,存在很高的误判风险。

3.2 中药汤剂与配方颗粒的一致性评价还有争议

在文献筛选中发现,中医药在抗PA感染研究方面文献较多,但研究药品均选择中药配方颗粒。纳入的34篇文献中,有1篇^[22]提到了对不同批次汤剂进行指纹图谱分析对照,以保证中药煎剂的一致性;1篇^[19]提到了中药品种鉴定和药材质量一致性;其余32篇文献均未有相关说明。2021年4月,国家药品监督管理局批准颁布了第一批中药配方颗粒国家标准,于2021年11月1日起正式实施,当年12月1日起配方颗粒纳入中药饮片管理范畴,在之前长达28年的配方颗粒应用中均没有统一的质量标准。而之前鉴于中药质量的控制特点,饮片与配方颗粒药材来源不同,加工炮制方法不同,给配方颗粒与饮片的一致性评价带来了挑战。杨鹤年等^[35]就目前已有国家标准的配方颗粒,从其制备工艺、质量评价、与传统汤剂的一致性评价等方面进行分析,发现目前汤剂与配方颗粒的一致性依然存在争议。

3.3 传统中药汤剂在外科PA感染中的应用方法

外科PA感染治疗的文献中,有1篇回顾性文献提到了临床辨证使用内服、外用中药(敷药、拖线、蚕食、冲洗、湿敷热烘、垫棉、缠缚等)^[32];有1篇文献报告,清泻通瘀排毒汤直肠滴入干预复杂腹腔感染,可有效改善患者腹内压,缩短患者住院时间,这是对传统中药汤剂用于外科感染的一种创新方法^[14];其余8篇文献均为湿敷洗浴方法治疗皮肤软组织感染。期待更多类似清泻通瘀排毒汤等的研究,将中医药用于危重急

症感染中。

综上所述,文献分析结果表明,传统中药汤剂抗 PA 感染是有效的,通过影响自身免疫和作用于细胞膜等多个机制发挥作用,并减少耐药性产生。但部分文献质量不高,研究结论的严谨性需要进一步探讨。“扶正祛邪”与“祛邪”治则反映了既病防变的治疗思路,而入院后有感染高危因素的患者使用中医药减少细菌及耐药菌定植方面目前还没有检索到相关研究文献,中医药治未病(未感染及定植)也需要更多的研究积累。期待更多的方证对应研究,以及对疗效和机制有更多科学、严谨的研究,使传统中药汤剂真正成为后继中药现代研究的“源头活水”,并加快向现代中药的转型。

参考文献

[1] 车路阳,赵晓东,陈丽萍,等. 黄连解毒汤联合头孢他啶治疗小鼠铜绿假单胞菌肺炎[J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 1057-1061.

[2] 魏常娟. 清金化痰汤对慢性阻塞性肺病伴有急性加重(痰热壅肺证)临床疗效及体外抑菌作用研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.

[3] 任宏娜,孙惠敏,吕志超,等. 芩连翘皮方对老年铜绿假单胞菌性肺炎的疗效观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1461-1464.

[4] 肖中,蔡峰,许靖. 清金化痰汤治疗多重耐药铜绿假单胞菌所致肺部感染的临床研究[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(6): 155-158.

[5] 周卫军,李宇青,肖磊. 通腑清肺汤联合西药治疗多重耐药铜绿假单胞菌相关性肺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(11): 2028-2030.

[6] 李杰,吴童,于子洋,等. 萎芩止咳化痰方对铜绿假单胞菌感染机体免疫失衡的调控[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(9): 754-761.

[7] 梁洪文,谭福柱,刘凯,等. 清瘟解毒汤对广泛耐药铜绿假单胞菌相关性重症肺炎的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 44-46, 50.

[8] 王玲. 中医益气健脾清热化痰法治疗脑梗死后多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 56-59.

[9] 石玮,宋虎杰. 大柴胡汤加味治疗脑出血后肺部多重耐药菌感染临床观察[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1331-1336, 1342.

[10] 李晏乐. 清热解毒燥湿方足部抑菌作用的体外抑菌实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.

[11] 查朱青. 白夏汤渍对创面铜绿假单胞菌感染的干预作用及临床疗效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[12] 夏飞,张雅芳,胡光照,等. 黄连解毒汤干预铜绿假单胞菌密度感应系统调控毒力因子和生物膜的作用初探[J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1307-1311.

[13] 周芳芳,杨温仪,王蕾. 黄连解毒汤对 100 株临床多重耐药菌的体外抑菌效果研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3061-3065.

[14] 卢彦. 清泻通腑排毒汤干预治疗复杂性腹腔感染及相关肠屏障功能损伤临床观察[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2018.

[15] 吕继帆. 苇茎汤加味治疗支气管扩张症痰热壅肺证临床疗效观

察及对 IL-17A 的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[16] 马洁,刘国星,徐红日,等. 扶正透邪解毒化痰方联合抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌体外抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2574-2577.

[17] 徐莉,邱芳华,王媛媛,等. 左氧氟沙星联合清解剂抑制产生铜绿假单胞菌耐药菌的作用研究[J]. 中国热带医学, 2017, 17(6): 622-624.

[18] 张涛,伍君锋,肖新云,等. 三黄地榆散对多重耐药铜绿假单胞菌的抑制作用研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8): 823-826.

[19] 彭静,陈静,田守征,等. 玉屏风散加味方对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道 3 种细菌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18): 123-126.

[20] 段强军. 鱼腥草素钠联合补肺汤对铜绿假单胞菌致慢性支气管炎肺气虚证大鼠免疫功能的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.

[21] 杨沛群,陈朝俊,毕小丽,等. 益气健脾化痰法治疗脑梗死后多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1444-1445.

[22] 刘畅,李宛珊,孙路路,等. 新加达原散体外延缓铜绿假单胞菌耐药的实验研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2017-2020.

[23] 王业梅,程惠娟,朱小明. 麻杏石甘汤对铜绿假单胞菌生物被膜的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 2961-2963.

[24] 朱小明,杨家卿,张昌峰,等. 黄连解毒汤抗铜绿假单胞菌生物被膜及与阿奇霉素协同抗菌作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 155-158.

[25] 冯卫华. 白草洗液湿敷治疗小腿铜绿假单胞菌感染创面的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.

[26] 孔令博,刘清泉,邱泽计,等. 扶正透邪方联合抗生素体外干预多重耐药铜绿假单胞菌研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 582-584.

[27] 宁增恩. 金灵汤的体外抑菌试验及稳定性观察[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2010.

[28] 傅强. 渴疽洗方对糖尿病足感染局部创面处理的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.

[29] 谭波,于丽华,韩志芬,等. 泻心汤的抗菌作用研究[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(2): 48-49.

[30] 刘学清. 皮愈汤促愈小腿慢性溃疡实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2006.

[31] 兰海梅. 荆芥连翘汤促愈小腿溃疡临床与实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2006.

[32] 唐汉钧,陈红凤,程亦勤,等. 合并绿脓杆菌感染的难愈性创面的中医治疗——附 72 例临床资料分析[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(4): 26-28.

[33] 陈丽华. 清瘟败毒饮治疗医院获得性肺炎临床观察及其部分作用机理的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.

[34] 易传勋,辛时林,张一鸣,等. 烧伤三号抗绿脓杆菌感染的实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1994(S1): 70-73.

[35] 杨鹤年,张津铨,吴宿慧,等. 中药配方颗粒制备工艺、质量评价、与传统汤剂一致性的研究现状分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 266-274.

(收稿日期:2023-07-05 修回日期:2023-08-05)