

体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的疗效观察[△]

黄颖*, 王维#, 肖彩芝, 夏冬琴(重庆大学附属肿瘤医院中医肿瘤治疗中心, 重庆 400030)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0409-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.006

摘要 目的:探讨体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的疗效。方法:选取2018年2月至2020年10月重庆大学附属肿瘤医院收治的鼻咽癌合并肺部感染患者180例,以随机数字表法分为研究组和对照组,每组90例。两组患者均给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗,研究组患者加用体外培育牛黄治疗。观察两组患者的临床疗效、咳嗽停止时间、退热时间、抗菌药物使用时间、免疫功能指标及不良反应发生情况。结果:研究组患者的总有效率为85.56%(77/90),明显优于对照组的56.67%(51/90),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者咳嗽停止时间、退热时间及抗菌药物使用时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后,研究组患者免疫功能指标 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显高于对照组, $CD8^+$ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者恶心的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血清氨基转移酶升高、腹泻和皮疹的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染效果较好,优于单用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗。

关键词 鼻咽癌; 肺部感染; 体外培育牛黄; 疗效观察

Efficacy of Calculus Bovis Cultured *in vitro* in the Adjuvant Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Complicated with Pulmonary Infection[△]

HUANG Ying, WANG Wei, XIAO Caizhi, XIA Dongqin (Cancer Treatment Center of Traditional Chinese Medicine, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of calculus bovis cultured *in vitro* in the adjuvant treatment of nasopharyngeal carcinoma complicated with pulmonary infection. **METHODS:** A total of 180 patients with nasopharyngeal carcinoma complicated with pulmonary infection admitted into Chongqing University Cancer Hospital from Feb. 2018 to Oct. 2020 were extracted to be divided into the study group and the control group, with 90 cases in each group. Both groups were treated with piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection via the random number table, while the study group received bovis cultured *in vitro*. Clinical efficacy, disappearance time of cough and fever, application time of antibiotics, immune function indicators and occurrence of adverse drug reactions of two groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate of the study group was 85.56% (77/90), significantly higher than that of the control group 56.67% (51/90), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The disappearance time of cough and fever, application time of antibiotics in the study group were shorter than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.01$). After treatment, the immune function indicators such as $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of the study group were significantly higher than those of the control group, and $CD8^+$ was significantly lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of nausea in the study group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of elevated serum aminotransferase, diarrhea and skin rash between two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of calculus bovis cultured *in vitro* in the adjuvant treatment of nasopharyngeal carcinoma complicated with pulmonary infection is significant, which is better than piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection alone.

KEYWORDS Nasopharyngeal carcinoma; Pulmonary infection; Calculus bovis cultured *in vitro*; Observation of efficacy

△ 基金项目:中医药科技重点项目(No. ZY201701001)

* 住院医师,硕士。研究方向:中西医结合肿瘤学。E-mail:kyying1989@163.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:中西医结合肿瘤学。E-mail:abbystina98@163.com

鼻咽癌患者首选手术、放化疗等治疗,治疗后常出现免疫功能低下,这时最易合并感染,其中肺部感染最为常见,主要临床表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难和发热等呼吸系统症状^[1-2]。临床上常给予抗菌药物及退热药等进行治疗,但长期应用可能会导致严重的不良反应^[3]。有研究表明,体外培育牛黄具有抗菌消炎、解热镇痛的作用^[4-5]。本研究采用体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的疗效较好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年2月至2020年10月重庆大学附属肿瘤医院收治的鼻咽癌合并肺部感染患者180例。肺部感染诊断标准:符合2014年英国国家卫生与临床优化研究所发布的《成人社区和医院获得性肺炎的诊断和管理指南》的诊断标准^[6]。(1)患者新近出现咳嗽、咳痰、胸闷和胸痛等呼吸道症状,同时合并高热(>38℃);(2)肺部干湿性啰音,血白细胞计数和(或)分类升高;(3)胸部正侧位X线检查或胸部CT检查结果提示肺部感染或痰细菌培养阳性。两组患者在治疗前均进行药物敏感试验,结果显示对注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠均敏感。排除标准:合并严重心力衰竭、冠脉综合征、脑卒中及其他严重感染等危症者。

将患者以随机数字表法分为研究组和对照组,每组90例。研究组患者中,男性57例,女性33例;年龄32~75岁,平均(59.94±9.33)岁;平均体温(38.45±0.25)℃。对照组患者中,男性49例,女性41例;年龄30~72岁,平均(53.70±12.23)岁;平均体温(38.42±0.25)℃。两组患者性别、年龄等资料相似,具有可比性。

1.2 方法

两组患者均接受抗菌药物治疗,使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠[规格:2.25g(C₂₃H₂₇N₅O₇S 2.0g与C₁₀H₁₂N₄O₅S 0.25g)]4.5g,静脉滴注,1日2次,连用7~14d。研究组患者除上述治疗外,还加用体外培育牛黄(规格:每瓶装500g)0.15g,口服,1日2次,连服14d为1个疗程。

1.3 观察指标

分别记录两组患者临床症状、咳嗽停止时间,抗菌药物使用时间及退热时间;治疗前、治疗后分别采集患者清晨空腹肘静脉血2ml,比较免疫功能指标CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺水平;统计两组患者恶心、血清氨基转移酶升高、腹泻和皮疹等不良反应发生情况。

1.4 临床疗效评定标准

依据《中医病证诊断疗效评定标准》评定临床疗效:治愈,临床症状消失,体温正常,肺部啰音消失,血常规完全恢复正常,胸部正侧位X线复查结果显示肺部病灶吸收;有效,临床症状及肺部啰音较前好转,胸部正侧位X线复查结果显示

肺部病灶未完全吸收;无效:症状、体征均无改善或恶化^[7]。总有效率=(治愈病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 26软件进行数据分析,对计量数据进行正态性检验,符合正态分布采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,否则采用中位数(四分位数间距)表示;计数资料以例数及率(%)表示;计量资料组间比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法; $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者的总有效率为85.56%(77/90),明显优于对照组的56.67%(51/90),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效	Mann-Whitney U值	P
研究组(n=90)	45(50.00)	32(35.56)	13(14.44)	77(85.56)	2 887.5	<0.01
对照组(n=90)	30(33.33)	21(23.33)	39(43.33)	51(56.67)		

2.2 两组患者咳嗽停止时间、退热时间及抗菌药物使用时间比较

研究组患者咳嗽停止时间、退热时间及抗菌药物使用时间比较明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表2 两组患者咳嗽停止时间、退热时间及抗菌药物使用时间比较[d(中位数和四分位数)]

Tab 2 Comparison of disappearance time of cough and fever, application time of antibiotics between two groups [d (median and quartile)]

组别	咳嗽停止时间	退热时间	抗菌药物使用时间
研究组(n=90)	4.0(3.0,5.0)	3.0(2.0,4.5)	6.5(5.0,7.0)
对照组(n=90)	8.0(6.0,10.0)	7.0(4.5,9.5)	8.0(7.0,12.0)
Mann-Whitney U值	1 330.5	1 396.0	2 091.5
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标水平比较

治疗前,两组患者免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,研究组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,CD8⁺水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者均无严重不良反应,本研究中药物相关不良反应主要有恶心、血清氨基转移酶升高、腹泻和皮疹。研究组患者共出现不良反应12例,对照组患者为29例,经统

表3 两组患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$, %)

Tab 3 Comparison of immune function indicators between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, %)

组别	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=90)	35.20±8.76	41.27±11.13	24.56±7.24	20.33±9.8	1.59±0.75	2.58±1.97
对照组(n=90)	34.84±7.28	35.23±10.03	24.32±8.35	23.90±7.16	1.58±0.61	1.63±0.72
t	0.269	3.614	0.213	-3.240	0.044	4.879
P	0.78	0.00	0.832	0.002	0.965	0.000

计学分析, 研究组患者恶心的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者血清氨基转移酶升高、腹泻和皮疹的发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心	血清氨基转移酶升高	腹泻	皮疹
研究组 ($n=90$)	3 (3.33)	1 (1.11)	3 (3.33)	5 (5.56)
对照组 ($n=90$)	11 (12.22)	7 (7.78)	5 (5.56)	6 (6.67)
χ^2	4.97	—	—	0.10
P	0.03	0.06	0.72	0.76

注: “—”表示采用 Fisher 精确概率法

Note: “—” indicates the use of Fisher's exact probability method

3 讨论

鼻咽癌为耳鼻喉科常见恶性肿瘤, 主要治疗方式有放疗、化疗和靶向治疗等^[8]。现代医学认为, 鼻咽癌患者年龄大、放化疗后机体免疫功能差、住院时间长以及手术、侵入性医疗操作多等是引起肺部感染的重要因素, 其中以革兰阴性菌感染为主, 常见肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌^[9-10]。哌拉西林主要通过作用于细菌细胞壁来杀菌, 他唑巴坦属于 β -内酰胺酶抑制剂, 可抑制多种细菌, 具有高效、广谱抗菌作用^[11]。

肺部感染属中医学“咳嗽”范畴, 其主要致病因素有宿痰内蕴日久化热, 痰热互结; 或外感邪气入里化热上责于肺, 肺气壅塞, 宣降失常, 发为咳嗽之症, 痰热壅肺是主要病机^[12-14]。故临床中医治则应以清热解毒、宣肺祛痰为主。《中华人民共和国药典: 一部》(2015 年版) 中记载了牛黄, 其具有清热、豁痰和解毒等作用, 常可用于“热病神昏, 中风痰迷, 惊痫抽搐, 癫痫发狂, 咽喉肿痛, 口舌生疮, 痈肿疔疮”。临床上将体外培育牛黄用于难治性支原体肺炎, 结果显示具有一定疗效^[15], 现代研究表明, 牛黄具有解热、镇痛、抗炎、提高免疫功能和抗肿瘤等活性^[16]。体外培育牛黄是以牛科动物牛的新鲜胆汁作为母液, 加入去氧胆酸、胆酸及复合胆红素钙等培育而成, 疗效与天然牛黄相当^[17-18]。

有临床研究结果发现, 体外培育牛黄对慢性病合并肺部感染的高热疗效显著^[5]; 其可减轻模型小鼠肺组织的炎症性病理损伤, 具有呼吸兴奋、扩张支气管、祛痰和调节体温等作用, 可以很好地改善呼吸道症状, 还可通过调节外周血 T、B 淋巴细胞比例和肺组织炎症细胞因子的表达改善机体的免疫功能, 加速恢复, 减少不良反应的发生^[19-21]。本研究结果发现, 体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的疗效确切, 在咳嗽停止时间、抗菌药物使用时间、退热时间及不良反应发生率等方面, 研究组患者均优于对照组; 研究组患者治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组, CD8⁺ 水平低于对照组。表明体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染, 在提高免疫功能同时, 可缩短病情缓解时间, 提高治疗效果, 降低不良反应发生率。

综上所述, 体外培育牛黄辅助治疗鼻咽癌合并肺部感染的效果较好, 优于单用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗。

参考文献

[1] 蒋静婷, 江小好, 汤露. 超声电导经皮给药辅助治疗恶性肿瘤并

发肺部感染的疗效及护理成效分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(11): 99-102.

[2] 徐秋平. 58 例鼻咽癌伴院内感染患者标本中细菌培养及药敏结果对抗菌药物使用的影响[J]. 抗感染药学, 2020, 17(3): 342-345.

[3] 马东阳, 郭选贤, 胡彦辉, 等. 清肺化痰汤治疗恶性肿瘤合并肺部感染的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 168-171.

[4] 程丽丹, 韩勇, 戚本玲. 体外培育牛黄联合利巴韦林治疗急性上呼吸道感染 45 例[J]. 临床急诊杂志, 2014, 15(7): 426-427.

[5] 姚爱玲, 李青. 牛黄制剂应用于高热中的临床观察[J]. 河北医药, 2011, 33(4): 637.

[6] 焦洋, 黄怡. 《2014NICE 临床指南: 成人社区和医院获得性肺炎诊断和管理》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 411-413.

[7] 王丽丽, 王斌. 穴位按摩联合中药贴敷治疗小儿风热闭肺型咳嗽效果观察[J]. 新中医, 2016, 48(10): 128-130.

[8] 杨保庆. 局部晚期鼻咽癌治疗现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 337-341.

[9] 吴明铭, 杨海涛, 林万尊, 等. 恶性肿瘤患者医院感染的特点及危险因素分析[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(1): 48-52.

[10] Inthasot V, Bruyneel M, Muylle I, et al. Severe pulmonary infections complicating nivolumab treatment for lung cancer: a report of two cases[J]. Acta Clin Belg, 2020, 75(4): 308-310.

[11] 梁开丽, 黄玉仕. 哌拉西林-他唑巴坦与阿米卡星联用对支气管扩张伴感染患者的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(18): 81-83.

[12] 王颖, 刘俊俊, 李建来. 肺炎支原体感染的中医研究[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(6): 1194-1197.

[13] 李高阳, 马锦地, 李建生, 等. 现代名老中医诊治肺炎的病因病机分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(10): 1-4.

[14] 张春霞, 卢晓敏, 陈慧, 等. 清热宣肺方治疗社区获得性肺炎痰热壅肺证的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2515-2518.

[15] 刘小雪, 王莹, 陈鹏, 等. 体外培育牛黄联合甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂治疗难治性支原体肺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 960-964.

[16] 张程亮, 向东, 刘东. 牛黄的现代研究(一): 回顾与展望[J]. 医药导报, 2017, 36(1): 1-8.

[17] 李喜平, 张程亮, 刘东. 牛黄的现代研究(四): 药理作用[J]. 医药导报, 2017, 36(4): 355-360.

[18] 刘淑, 徐晨霞, 孟亚飞, 等. 牛黄降压胶囊中体外培育牛黄的替代使用研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1544-1547.

[19] 贺雯茜, 张程亮, 向东, 等. 基于血清药理学技术研究体外培育牛黄抑制肝细胞脂质沉积的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3780-3785.

[20] 赵荣华, 孙静, 郭姗姗, 等. 体外培育牛黄对人冠状病毒肺炎病毒袭肺证小鼠病证结合模型的效用特点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 43(1): 1-11.

[21] 方彩梅. 体外培育牛黄联合阿奇霉素对难治性支原体肺炎患儿免疫功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(2): 87-89.

(收稿日期: 2020-07-31)