

中药使用时机对重症新型冠状病毒肺炎的治疗效果及预后的影响

张 安¹, 李延萍², 邱 敏³, 刘华宝⁴, 陈中沛⁵, 万 鹏⁶, 陶 杨⁶,
王 辉⁷, 魏大荣⁸, 李群堂⁹, 秦娅蓝¹

¹重庆医科大学附属第二医院重症医学科, 重庆 400010

²重庆市中医院风湿科, 重庆 400021

³重庆市中医院肿瘤科, 重庆 400021

⁴重庆市中医院肝病科, 重庆 400021

⁵重庆市中医院内分泌科, 重庆 400021

重庆市北碚区中医院 ⁶脾胃病科 ⁷肺病科, 重庆 400700

⁸重庆市三峡中心医院中医科, 重庆 404100

⁹重庆市中医院治未病中心, 重庆 400021

通信作者: 李群堂 电话: 023-67983703, 电子邮件: 326809469@qq.com;

秦娅蓝 电话: 023-63693452, 电子邮件: 532039856@qq.com

摘要: **目的** 探索中药治疗重症新型冠状病毒肺炎〔又称2019冠状病毒病(COVID-19)〕的最佳切入时机及其对治疗效果和预后的影响。**方法** 收集2020年1月20日至3月11日重庆市64例联合中药治疗的COVID-19重症患者临床资料,在首次诊断为重型/危重型COVID-19后,3 d以内(包括第3天)开始服用中药患者为早期干预组,在首次诊断为重型/危重型COVID-19后,7 d以后(包括第7天)开始服用中药患者为晚期干预组,比较两组患者的临床疗效及预后。**结果** 入组第14天,早期干预组氧合指数为292.5(252.0, 351.0) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),明显高于晚期干预组的246.0(170.0, 292.5) mmHg($P=0.005$)。早期干预组住院时间[(18.56±1.11) d比(24.87±1.64) d, $P=0.001$]、住ICU时间[(14.12±0.91) d比(20.00±1.53) d, $P=0.000$]及病毒核酸转阴时间[(16.77±1.04) d比(22.48±1.66) d, $P=0.001$]均明显短于晚期干预组。早期干预组气管插管率(7.3%)较晚期干预组(30.4%)更低($P=0.028$)。**结论** 初次诊断为重症COVID-19后3 d以内(早期)予以中药治疗可缩短患者的住院时间、住ICU时间、核酸转阴时间并降低插管率。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 中西医结合治疗; 中药治疗时机; 治疗效果; 预后

中图分类号: R459.9; R243 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2020)04-0521-10

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.12915

Impact of the Timing of Traditional Chinese Medicine Therapy on the Therapeutic Effect and Prognosis of Severe Coronavirus Disease 2019

ZHANG An¹, LI Yanping², QIU Min³, LIU Huabao⁴, CHEN Zhongpei⁵, WAN Peng⁶,
TAO Yang⁶, WANG Hui⁷, WEI Darong⁸, LI Quntang⁹, QIN Yalan¹

¹Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

²Department of Rheumatology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

基金项目: 国家中医药管理局“新型冠状病毒感染肺炎中医药应急专项”(2020ZYLCYJ02-2)和重庆市科学技术局“新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项”(cstc2020jscx-fyzxX0012) Supported by Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Special Project for Chinese Medicine of National Administration of Traditional Chinese Medicine (2020ZYLCYJ02-2), and Novel Coronavirus Pneumonia Epidemic Emergency Project in Chongqing of Chongqing Science and Technology Bureau (cstc2020jscx-fyzxX0012)

³Department of Oncology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

⁴Department of Liver Disease, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

⁵Department of Endocrinology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

⁶Department of Gastroenterology, ⁷Department of Respiratory Medicine, Chongqing Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400700, China

⁸Department of Traditional Chinese Medicine, the Three Gorges Central Hospital of Chongqing, Chongqing 404100, China

⁹Treating Potential Diseases Center, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Corresponding author: LI Quntang Tel: 023-67983703, E-mail: 326809469@qq.com;

QIN Yalan Tel: 023-63693452, E-mail: 532039856@qq.com

ABSTRACT: Objective To explore the optimal therapy time for the treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) by traditional Chinese medicine (TCM) and its influence on the therapeutic effect and prognosis. **Methods** The clinical data, laboratory findings, and outcomes of 64 patients with severe COVID-19 treated with TCM and western medicine in Chongqing from January 20, 2020, to March 11, 2020 were retrospectively analyzed. Patients were divided into early intervention group [TCM was initiated within 3 days (including day 3) after the first diagnosis of severe type/critical type COVID-19] and late intervention group [TCM was initiated after 7 days (including day 7) after the first diagnosis of severe type /critical type COVID-19]. The changes in clinical parameters during the course of disease were compared between the two groups. **Results** On day 14, the oxygenation index was 292.5 (252.0, 351.0) mmHg in the early intervention group, which was significantly higher than that in the late intervention group [246.0 (170.0, 292.5) mmHg] ($P=0.005$). The length of hospital stay [(18.56 ± 1.11) d vs. (24.87 ± 1.64) d, $P=0.001$], duration of ICU stay [(14.12 ± 0.91) d vs. (20.00 ± 1.53) d, $P=0.000$] and time to negativity [(16.77 ± 1.04) d vs. (22.48 ± 1.66) d, $P=0.001$] in the early intervention group were significantly shorter than those in the late intervention group. The intubation rate (7.3%) in the early intervention group was significantly lower than that in the late intervention group (30.4%) ($P=0.028$). **Conclusion** Early TCM therapy within three days after a diagnosis of severe COVID-19 can shorten the length of hospital stay, duration of ICU stay, and time to negativity and decrease intubation rate.

Key words: coronavirus disease 2019; therapy combined the traditional Chinese and western medicine; timing of traditional Chinese medicine therapy; therapeutic effect; prognosis

Acta Acad Med Sin, 2020,42(4):521-530

自 2019 年 12 月以来, 2019 新型冠状病毒 [又称严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)] 在全国各地区甚至全球范围内流行^[1-2], 该病毒侵袭人肺泡上皮细胞引起严重呼吸道疾病, 称为新型冠状病毒肺炎 [又称 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19)]^[3], 目前尚无治疗该病的特效药。已有报道中药对重症 COVID-19 的治疗有积极作用^[4-5], 但目前少有研究提及中医药治疗切入时机对 COVID-19 患者临床疗效及预后的影响。本研究通过回顾性分析中西医结合治疗 64 例重症 (重型和危重型) COVID-19 患者的临床资料, 探索中药最佳使用时机和对重症 COVID-19 的治疗效果及预后的影响。

资料和方法

资料收集 收集 2020 年 1 月 20 日至 3 月 11 日重庆市收治的大部分确诊 COVID-19 重症 (重型和危重型) 病例资料。在电子病历系统提取所有患者流行病学史、人口学资料、临床资料 (既往史、临床症状、氧疗方式、住院时间、住 ICU 时间、核酸转阴时间、临床转归)、实验室检查、影像学检查等资料。

纳入标准 18 岁以上成年人; 确诊为 COVID-19 且临床分型为重型或危重型; 治疗过程中联合中医药治疗, 确诊为 COVID-19 后 3 d 以内 (包括第 3 天) 和 7 d 以后 (包括第 7 天) 服用中药患者; 连续规律

服用中药时间超过 3 d。

COVID-19 诊断符合国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第三版)^[6]及随后更新的各版诊疗方案(以下均简称《诊疗方案》)。重型:成人符合下列任何一条:(1)出现气促,呼吸频率 ≥ 30 次/min;(2)静息状态下,指氧饱和度 $\leq 93\%$;(3)动脉血氧分压/吸氧浓度 ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。危重型:符合以下情况之一者:(1)出现呼吸衰竭,且需要机械通气;(2)出现休克;(3)合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

排除标准 孕产妇;不规律服用、连续服用中药时间小于 3 d 及未服用中药患者。

分组 在首次诊断为重型/危重型 COVID-19 后,3 d 以内(包括第 3 天)开始服用中药患者为早期干预组;在首次诊断为重型/危重型 COVID-19 后,7 d 以后(包括第 7 天)开始服用中药患者为晚期干预组。

实验室检查 所有患者经咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性确诊,住院期间复查咽拭子核酸检测,连续两次(间隔 24 h)阴性提示核酸转阴;诊断为重型/危重型 COVID-19 当天记为 Day1,完善血常规、淋巴细胞分类、降钙素原、C 反应蛋白、肝肾功能、心肌酶谱、血浆 D-二聚体检查及胸部 CT 检查;住院期间根据病情随访上述检查,回顾病历记录 Day1 (D1)、Day7 (D7)、Day14 (D14)上述检测结果(如当日没有相应的检验与检查,则选择 3 d 内时间最接近的一次结果),随访终点为患者出院(好转或治愈)或死亡。

治疗方案

西医治疗:所有入组患者均按照国家卫生健康委员会发布的《诊疗方案》^[6]及《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案》(试行第二版)^[7]进行治疗,根据病情予以抗病毒、抗感染、免疫球蛋白、免疫调节及对症支持治疗。

中医治疗:市级中医专家组在国家版治疗方案的基础上,结合重庆临床实践,讨论确定每例重症患者的个性化中药汤剂处方。最常使用的方剂包括麻杏石甘汤、升降散、《千金》苇茎汤、大陷胸丸、大柴胡汤、小柴胡汤、泽漆汤、茯苓四逆汤、四神煎等,既遵循相对稳定的治疗大法,也随证灵活化裁。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述,比较分析采用 t 检验;非正态分布计量资料用中位数和四分位数 $M (Q1, Q3)$ 进行描述,比较分析采用秩和检验;计数资料用频数及构成比进行统计描述,

比较分析采用卡方检验,当出现某组频数小于 5 时行 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 共筛选 75 例重症 COVID-19 患者,其中 4 例从未予以中药治疗,根据排除标准剔除,7 例开始服用中药时间在诊断重症 COVID-19 后第 4 ~ 6 天,不符合纳入标准,予以剔除,最终纳入 64 例研究对象。男性 36 例 (56.3%)、女性 28 例 (43.7%),平均年龄 (59.7 ± 1.8) 岁。早期干预组共 41 例,男性 24 例 (58.5%)、女性 17 例 (41.5%),平均年龄 (57.4 ± 2.3) 岁。晚期干预组共 23 例,男性 12 例 (52.2%)、女性 11 例 (47.8%),平均年龄 (63.9 ± 2.4) 岁。共有危重型患者 25 例 (39.1%),早期干预组 15 例 (36.6%)、晚期干预组 10 例 (43.5%);重型患者共有 39 例 (60.9%),早期干预组 26 例 (63.4%)、晚期干预组 13 例 (56.5%)。

入组患者中 17 例 (26.6%) 合并糖尿病,11 例 (17.2%) 合并高血压,6 例 (9.4%) 合并心血管疾病,4 例 (6.3%) 合并慢性阻塞性肺疾病,1 例 (1.6%) 合并病毒性肝炎,2 例 (3.1%) 合并恶性肿瘤,1 例 (1.6%) 合并脑血管意外,1 例 (1.6%) 合并慢性肾病,另有 12 例 (18.8%) 合并其他疾病。7 例 (10.9%) 患者同时合并两种基础疾病,其中早期干预组 3 例 (7.3%)、晚期干预组 4 例 (17.4%);3 例 (4.7%) 患者同时合并至少 3 种疾病,早期干预组 1 例 (2.4%)、晚期干预组 2 例 (8.7%)。患者主要有发热 (47 例,73.4%)、咳嗽 (52 例,81.3%)、咳痰 (24 例,37.5%)、气促 (36 例,56.3%)、肌痛乏力 (18 例,28.1%)、头痛 (8 例,12.5%)、腹泻 (7 例,10.9%) 等症状,其中发热、咳嗽为最常见伴随症状,消化道症状如腹泻可见于少数患者。治疗方面,58 例 (90.6%) 患者采用克力芝联合干扰素抗病毒治疗,4 例 (6.3%) 予以克力芝联合干扰素及利巴韦林治疗,1 例 (1.6%) 予以利巴韦林联合干扰素治疗,1 例 (1.6%) 仅予以干扰素。54 例 (84.4%) 予以抗细菌治疗,14 例 (21.9%) 予以抗真菌治疗 [早期干预组 4 例 (9.8%)、晚期干预组 10 例 (43.5%)],40 例 (62.5%) 使用激素,56 例 (87.5%) 使用免疫调节剂(包括胸腺法新或胸腺五肽),28 例 (43.8%) 予以免疫球蛋白治疗。早期干预组与晚期干预组在合并基础疾病、症状、抗病毒、抗细菌、使用激素、使用免疫调节剂和使用免疫球蛋白方面差异均无统计学

意义 (P 均 >0.05)。而在抗真菌药物使用上, 晚期干预组使用率高于早期干预组 ($P=0.003$)。入组患者持续使用中药治疗的平均时间为 (9.9 ± 0.8) d, 早期干预组与晚期干预组相比差异无统计学意义 ($P=0.993$) (表1)。

表1 早期与晚期干预组患者基本情况

Table 1 General information in the early intervention and late intervention groups

分组 Group	年龄 ($x \pm s$, 岁) Age ($x \pm s$, year)	男性 Male [n (%)]	危重型 Critical [n (%)]	合并基础疾病 Underlying disease [n (%)]					
				高血压 Hypertention	糖尿病 Diabetes	心血管疾病 Cardiovascular disease	脑血管 意外 Stroke	慢性阻塞性 肺疾病 Chronic obstructive pulmonary disease	病毒性 肝炎 Viral hepatitis
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	57.4 $\pm$ 2.3	24 (58.5)	15 (36.6)	5 (12.2)	8 (19.5)	2 (4.9)	0	2 (4.9)	1 (2.4)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	63.9 $\pm$ 2.4	12 (52.2)	10 (43.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (8.7)	0
t/χ^2	-1.813	0.242	0.294	1.998	2.907	2.716	1.811	0.366	0.570
P	0.075	0.622	0.588	0.158	0.088	0.177	0.359	0.614	1.000

分组 Group	合并基础疾病 Underlying disease [n (%)]				
	恶性肿瘤 Malignant tumor	慢性肾病 Chronic nephropathy	其他 Others	合并两种基础疾病 Two underlying diseases	合并至少3种基础疾病 At least three underlying diseases
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	1 (2.4)	1 (2.4)	6 (14.6)	3 (7.3)	1 (2.4)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	1 (4.3)	0	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (8.7)
t/χ^2	0.177	0.570	1.269	1.535	1.291
P	1.000	1.000	0.260	0.240	0.291

分组 Group	症状 Symptoms [n (%)]						
	发热 Fever	咳嗽 Cough	咳痰 Sputum	气促 Shortness of breath	肌痛乏力 Myalgia and fatigue	头痛 Headache	腹泻 Diarrhea
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	31 (75.6)	34 (82.9)	16 (39.0)	23 (56.1)	11 (26.8)	7 (17.1)	4 (9.8)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	16 (69.6)	18 (78.3)	8 (34.8)	13 (56.5)	7 (30.4)	1 (4.3)	3 (13.0)
t/χ^2	0.276	0.211	0.113	0.001	0.095	2.181	0.163
P	0.599	0.646	0.737	0.974	0.758	0.241	0.695

分组 Group	抗病毒方案 Antiviral protocol [n (%)]				抗菌药物 Antibiotics [n (%)]	抗真菌药物 Antifungal drug [n (%)]
	方案1 Protocol 1	方案2 Protocol 2	方案3 Protocol 3	方案4 Protocol 4		
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	36 (87.8)	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (2.4)	36 (87.8)	4 (9.8)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	22 (95.7)	0	1 (4.3)	0	18 (78.3)	10 (43.5)
t/χ^2	1.068	0.570	0.222	0.570	0.419	9.804
P	0.406	1.000	1.000	1.000	0.707	0.003

分组 Group	使用激素 Hormonotherapy [n (%)]	使用免疫调节剂 Immunomodulator [n (%)]	使用免疫球蛋白 Immunoglobulin [n (%)]	持续使用中药时间 Duration of traditional Chinese medicine ($x \pm s$, d)
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	25 (61.0)	35 (85.4)	16 (39.0)	9.9 $\pm$ 0.8
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	15 (65.2)	21 (91.3)	12 (52.2)	9.9 $\pm$ 1.6
t/χ^2	0.113	0.475	1.035	0.009
P	0.737	0.700	0.309	0.993

抗病毒方案: 方案1: 克力芝 + 干扰素; 方案2: 利巴韦林 + 干扰素; 方案3: 干扰素 + 克力芝 + 利巴韦林; 方案4: 干扰素
antiviral protocols: protocol 1: aluvia combining interferon-alpha; protocol 2: ribavirin combining interferon-alpha; protocol 3: aluvia combining interferon-alpha
and ribavirin; protocol 4: interferon-alpha alone

早期与晚期干预组诊断为重型/危重型 COVID-19 后第 1 天生化指标比较 两组患者诊断为重型/危重型 COVID-19 第 1 天生化指标统计, 入组所有病例的降钙素原、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、D-二聚体轻度升高, 而氧合指数、淋巴细胞、T 细胞总数、CD4 + T 细胞及 CD8 + T 细胞低于正常水平, 白细胞、白蛋白、氨基转移酶、肌酐、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶为正

常水平。早期干预组淋巴细胞计数低于晚期干预组 ($P=0.033$), 其余生化指标两组比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05) (表 2)。

早期与晚期干预组诊断为重型/危重型 COVID-19 后第 7 天生化指标比较 两组患者诊断为重型/危重型 COVID-19 后第 7 天, 两组患者降钙素原、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、D-二聚体均较正常值升高, 其中乳酸

表 2 早期与晚期干预组诊断重型/危重型 COVID-19 第 1 天生化指标比较
Table 2 Comparison of the biochemical indexes in Day1 diagnosed severe type/critical type COVID-19 between early intervention and late intervention groups

分组 Group	氧合指数 Oxygenation index [M (Q1, Q3), mmHg]	白细胞 White blood cells ($x \pm s$, $\times 10^9$ /L)	中性粒细胞比例 Proportion of neutrophils ($x \pm s$, %)	淋巴细胞 Lymphocyte ($x \pm s$, $\times 10^9$ /L)	淋巴细胞比例 Lymphocyte proportion ($x \pm s$, %)	降钙素原 Procalcitonin [M (Q1, Q3), ng/ml]
早期干预组 Early intervention group ($n = 41$)	237.0 (172.0, 316.0)	5.96 $\pm$ 0.52	77.64 $\pm$ 1.45	0.72 $\pm$ 0.06	15.36 $\pm$ 1.11	0.080 (0.050, 0.215)
晚期干预组 Late intervention group ($n = 23$)	198.0 (143.0, 300.0)	6.52 $\pm$ 0.59	76.67 $\pm$ 2.21	0.93 $\pm$ 0.08	16.66 $\pm$ 1.70	0.090 (0.040, 0.180)
$t/M-W$	406.500	-0.681	0.382	-2.175	-0.670	457.000
P	0.363	0.499	0.704	0.033	0.505	0.839

分组 Group	C 反应蛋白 C-reactive protein [M (Q1, Q3), mg/L]	白蛋白 Albumin [M (Q1, Q3), g/L]	胆红素 Bilirubin ($x \pm s$, μ mol/L)	丙氨酸氨基转移酶 Alanine aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]	门冬氨酸氨基 转移酶 Aspartate aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]	肌酸激酶同工酶 Creatine kinase-MB ($x \pm s$, U/L)
早期干预组 Early intervention group ($n = 41$)	74.61 (60.10, 82.40)	35.9 (33.3, 38.8)	13.93 $\pm$ 1.32	31.0 (20.1, 47.5)	34.0 (25.3, 45.9)	12.75 $\pm$ 0.92
晚期干预组 Late intervention group ($n = 23$)	74.61 (55.80, 74.61)	37.0 (31.4, 40.3)	12.40 $\pm$ 1.11	31.0 (22.5, 48.5)	35.0 (26.6, 45.2)	12.42 $\pm$ 0.90
$t/M-W$	402.000	453.500	0.785	453.000	416.000	0.236
P	0.322	0.801	0.436	0.796	0.437	0.814

分组 Group	肌酸激酶 Creatine kinase [M (Q1, Q3), U/L]	乳酸脱氢酶 Lactate dehydrogenase [M (Q1, Q3), U/L]	D-二聚体 D-dimer [M (Q1, Q3), mg/L]	肌酐 Serum creatinine [M (Q1, Q3), μ mol/L]
早期干预组 Early intervention group ($n = 41$)	129.0 (46.0, 192.2)	347.5 (308.0, 355.0)	0.91 (0.31, 1.35)	67.0 (52.0, 76.3)
晚期干预组 Late intervention group ($n = 23$)	77.4 (51.0, 156.0)	347.5 (320.0, 348.0)	0.62 (0.45, 1.25)	59.0 (49.4, 73.0)
$t/M-W$	436.500	456.000	444.500	402.000
P	0.624	0.826	0.705	0.331

分组 Group	CD4 + T 细胞 CD4 + T cells [M (Q1, Q3), /mm ³]	CD8 + T 细胞 CD8 + T cells [M (Q1, Q3), /mm ³]	CD4 + /CD8 + 比值 CD4 + /CD8 + ratio [M (Q1, Q3)]	T 细胞总数 Total T cells [M (Q1, Q3), /mm ³]
早期干预组 Early intervention group ($n = 41$)	252.2 (175.0, 280.5)	172.1 (125.0, 172.1)	1.58 (1.28, 1.87)	441.0 (311.0, 443.5)
晚期干预组 Late intervention group ($n = 23$)	252.2 (252.2, 338.0)	172.1 (121.0, 228.0)	1.58 (1.35, 2.30)	441.0 (425.0, 604.0)
$t/M-W$	373.500	399.500	455.000	357.500
P	0.162	0.304	0.814	0.103

1mmHg = 0.133 kPa

脱氢酶较 D1 下降 ($F=18.852$, $P=0.000$), D-二聚体较 D1 上升 ($F=6.815$, $P=0.010$); 早期干预组的降钙素原较晚期干预组更低 ($P=0.041$)。氧合指数、淋巴细胞、T 细胞总数、CD4 + T 细胞及 CD8 + T 细胞仍低于正常水平, 但早期干预组氧合指数高于晚期干预组 ($P=0.003$)。其余指标处于正常水平。早期干预组与晚期干预组其余生化指标比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05) (表 3)。

早期与晚期干预组诊断为重型/危重型 COVID-19 后第 14 天生化指标比较 诊断为重型/危重型 COVID-

19 后第 14 天, 两组患者乳酸脱氢酶较第 1 天明显下降 ($F=38.659$, $P=0.000$), 较正常值轻度升高; 氧合指数 ($F=6.203$, $P=0.014$)、T 细胞总数 ($F=5.707$, $P=0.018$) 及 CD4 + T 细胞 ($F=8.834$, $P=0.004$) 较第 1 天升高, 但稍低于正常水平。两组患者 D-二聚体仍高于正常水平且较第 1 天升高 ($F=13.534$, $P=0.000$)。其余指标处于正常水平。早期干预组氧合指数明显高于晚期干预组 ($P=0.005$); 其余指标两组比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05) (表 4)。

表 3 早期与晚期干预组诊断重型/危重型 COVID-19 第 7 天指标比较

Table 3 Comparison of the biochemical indexes in Day7 diagnosed severe type/critical type COVID-19 between early intervention and late intervention groups

分组 Group	氧合指数 Oxygenation index [M (Q1, Q3), mmHg]	白细胞 White blood cells ($x \pm s$, $\times 10^9/L$)	中性粒细胞比例 Proportion of neutrophils ($x \pm s$, %)	淋巴细胞 Lymphocyte ($x \pm s$, $\times 10^9/L$)	淋巴细胞比例 Lymphocyte proportion ($x \pm s$, %)	降钙素原 Procalcitonin [M (Q1, Q3), ng/ml]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	276.0 (190.5, 338.5)	7.62 $\pm$ 0.53	79.85 $\pm$ 1.54	0.83 $\pm$ 0.07	12.52 $\pm$ 1.11	0.050 (0.035, 0.130)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	198.0 (155.0, 261.0)	8.33 $\pm$ 0.86	82.70 $\pm$ 2.02	0.86 $\pm$ 0.11	10.96 $\pm$ 1.41	0.080 (0.060, 0.280)
$t/M-W$	260.500	-0.742	-1.118	-0.189	0.859	326.000
P	0.003	0.461	0.268	0.851	0.393	0.041

分组 Group	C 反应蛋白 C-reactive protein [M (Q1, Q3), mg/L]	白蛋白 Albumin [M (Q1, Q3), g/L]	胆红素 Bilirubin ($x \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基转移酶 Alanine aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]	门冬氨酸氨基转移酶 Aspartate aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	62.7 (51.6, 76.4)	32.9 (30.0, 35.4)	17.71 $\pm$ 1.75	28.2 (19.1, 56.5)	24.0 (18.0, 31.6)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	62.7 (47.7, 62.7)	31.7 (29.2, 34.0)	19.50 $\pm$ 2.12	33.6 (18.0, 65.9)	25.3 (17.1, 41.0)
$t/M-W$	410.500	435.500	-0.633	433.500	436.000
P	0.386	0.614	0.529	0.595	0.619

分组 Group	肌酸激酶同工酶 Creatine kinase-MB ($x \pm s$, U/L)	肌酸激酶 Creatine kinase [M (Q1, Q3), U/L]	乳酸脱氢酶 Lactate dehydrogenase [M (Q1, Q3), U/L]	D-二聚体 D-dimer [M (Q1, Q3), mg/L]	肌酐 Serum creatinine [M (Q1, Q3), $\mu\text{mol/L}$]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	11.88 $\pm$ 2.40	41.0 (24.5, 72.0)	262.3 (231.0, 286.0)	2.35 (1.15, 2.35)	62.0 (51.3, 77.5)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	16.12 $\pm$ 3.79	44.0 (24.0, 86.5)	262.3 (205.0, 262.3)	2.35 (1.52, 2.35)	60.0 (49.0, 66.0)
$t/M-W$	-0.989	415.500	448.000	423.500	397.000
P	0.327	0.433	0.739	0.668	0.297

分组 Group	CD4 + T 细胞 CD4 + T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]	CD8 + T 细胞 CD8 + T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]	CD4 + /CD8 + 比值 CD4 + /CD8 + ratio [M (Q1, Q3)]	T 细胞总数 Total T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	262.8 (163.0, 267.9)	164.0 (98.5, 164.5)	2.29 (1.36, 12.28)	415.7 (256.0, 415.7)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	262.8 (113.0, 262.8)	164.0 (73.0, 164.0)	3.80 (1.89, 12.28)	415.7 (221.0, 415.7)
$t/M-W$	445.000	415.000	411.000	469.000
P	0.701	0.413	0.381	0.971

表 4 早期与晚期干预组诊断重型/危重型 COVID-19 第 14 天指标比较

Table 4 Comparison of the biochemical indexes in Day14 diagnosed severe type/critical type COVID-19 between early intervention and late intervention groups

分组 Group	氧合指数 Oxygenation index [M (Q1, Q3), mmHg]	白细胞 White blood cells ($x \pm s$, $\times 10^9/L$)	中性粒细胞 比例 Proportion of neutrophils ($x \pm s$, %)	淋巴细胞 Lymphocyte ($x \pm s$, $\times 10^9/L$)	淋巴细胞比例 Lymphocyte proportion ($x \pm s$, %)	降钙素原 Procalcitonin [M (Q1, Q3), ng/ml]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	292.5 (252.0, 351.0)	6.83 $\pm$ 0.46	71.40 $\pm$ 1.24	1.62 $\pm$ 0.16	17.29 $\pm$ 1.03	0.420 (0.050, 2.200)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	246.0 (170.0, 292.5)	8.87 $\pm$ 0.95	73.81 $\pm$ 4.04	3.95 $\pm$ 2.75	13.92 $\pm$ 1.90	0.110 (0.040, 2.200)
$t/M-W$	270.000	-1.938	-0.572	-0.848	1.703	455.000
P	0.005	0.061	0.572	0.405	0.094	0.813

分组 Group	C 反应蛋白 C-reactive protein [M (Q1, Q3), mg/L]	白蛋白 Albumin [M (Q1, Q3), g/L]	胆红素 Bilirubin ($x \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基转移酶 Alanine aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]	门冬氨酸氨基转移酶 Aspartate aminotransferase [M (Q1, Q3), U/L]	肌酸激酶同工酶 Creatine kinase-MB ($x \pm s$, U/L)
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	74.2 (54.1, 74.2)	35.1 (33.2, 39.1)	14.73 $\pm$ 0.93	37.8 (21.6, 47.2)	28.2 (16.6, 47.0)	8.85 $\pm$ 0.79
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	74.2 (49.1, 74.2)	34.9 (31.4, 37.4)	17.60 $\pm$ 2.51	37.0 (19.0, 78.0)	33.0 (21.9, 50.0)	23.15 $\pm$ 9.75
$t/M-W$	452.000	384.000	-1.070	450.000	356.000	-1.461
P	0.778	0.219	0.294	0.763	0.105	0.158

分组 Group	肌酸激酶 Creatine kinase [M (Q1, Q3), U/L]	乳酸脱氢酶 Lactate dehydrogenase [M (Q1, Q3), U/L]	D-二聚体 D-dimer [M (Q1, Q3), mg/L]	肌酐 Serum creatinine [M (Q1, Q3), $\mu\text{mol/L}$]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	53.0 (26.0, 75.8)	241.0 (186.0, 246.5)	2.96 (1.57, 2.96)	69.0 (56.4, 72.4)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	45.0 (33.0, 174.0)	246.5 (190.0, 260.0)	2.96 (1.44, 4.97)	59.3 (48.0, 75.8)
$t/M-W$	399.500	409.500	544.000	380.500
P	0.310	0.374	0.372	0.201

分组 Group	CD4 + T 细胞 CD4 + T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]	CD8 + T 细胞 CD8 + T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]	CD4 + /CD8 + 比值 CD4 + /CD8 + ratio [M (Q1, Q3)]	T 细胞总数 Total T cells [M (Q1, Q3), $/\text{mm}^3$]
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	343.2 (340.1, 343.2)	232.2 (216.0, 232.2)	1.89 (1.85, 1.89)	576.7 (576.7, 576.7)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	343.2 (196.0, 425.0)	223.0 (106.0, 242.0)	1.89 (1.40, 2.29)	576.7 (287.0, 659.0)
$t/M-W$	423.000	399.500	459.500	397.500
P	0.478	0.478	0.860	0.279

早期与晚期干预组急性生理学及慢性健康状况评分 II 及序贯器官衰竭评分比较 早期干预组与晚期干预组患者急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)

及序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分在 D1 差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。诊断重型/危重型 COVID-19 后第 7 天, 早期干预组 APACHE II 评分及 SOFA 评分均较晚期干预组低 ($P =$

0.006, $P=0.004$); 诊断重型/危重型 COVID-19 后第 14 天, 早期干预组的 APACHE II 及 SOFA 评分均明显低于晚期干预组 ($P=0.002$, $P=0.008$) (表 5)。

早期与晚期干预组氧疗方式比较 诊断重型/危重型 COVID-19 第 1 天, 两组患者主要予以鼻导管吸氧, 少数患者予以经鼻高流量吸氧或无创机械通气, 无患者予以有创机械通气, 氧疗方式两组比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。诊断重型/危重型 COVID-19 后第 7 天, 早期干预组与晚期干预组相比氧疗方式差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。诊断重型/危重型 COVID-19 后第 14 天, 晚期干预组有创及无创

机械通气患者明显多于早期干预组 ($P=0.002$, $P=0.043$), 而鼻导管吸氧患者少于早期干预组 ($P=0.004$) (表 6)。

早期与晚期干预组临床结局比较 病毒核酸转阴方面: 所有入组患者病毒核酸均在住院期间转阴。早期干预组病毒核酸确诊至转阴间隔时间短于晚期干预组 ($P=0.001$)。插管率比较: 早期干预组气管插管率明显低于晚期干预组 ($P=0.028$)。住院时间及住 ICU 时间比较: 早期干预组住院时间及住 ICU 时间均明显少于晚期干预组 ($P=0.001$, $P=0.000$)。两组患者病死率比较差异无统计学意义 ($P=0.291$) (表 7)。

表 5 诊断重型/危重型 COVID-19 不同时间点早期干预组和晚期干预组 APACHE II 及 SOFA 评分比较 [M (Q1, Q3), 分]

Table 5 Comparison of the APACHE II and SOFA scores at different time points diagnosed severe type/critical type COVID-19 between early intervention and late intervention groups [M (Q1, Q3), score]

时间 Time	APACHE II	SOFA
第 1 天 Day 1		
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	7.50 (5.00, 9.00)	3.00 (2.00, 4.00)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	8.00 (6.00, 10.00)	3.00 (2.00, 3.00)
M-W	395.000	424.500
P	0.350	0.498
第 7 天 Day 7		
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	7.00 (2.75, 10.00)	2.00 (1.00, 3.00)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	9.50 (6.75, 13.25)	3.50 (2.75, 5.00)
M-W	238.500	232.000
P	0.006	0.004
第 14 天 Day 14		
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	5.00 (3.00, 7.00)	2.00 (1.00, 2.50)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	9.50 (5.00, 16.25)	3.00 (2.00, 5.00)
M-W	137.000	163.000
P	0.002	0.008

APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分 II; SOFA: 序贯器官衰竭评分

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment

表 6 诊断重型/危重型 COVID-19 不同时间点早期干预组和晚期干预组氧疗方式比较 [n (%)]

Table 6 Comparison of the oxygen therapy at different time points diagnosed severe type/critical type COVID-19 between early intervention and late intervention groups [n (%)]

时间 Time	未吸氧 Without oxygen	鼻导管 Nasal tube	经鼻高流量 High-flow nasal cannula	无创机械通气 Noninvasive mechanical ventilation	有创机械通气 Invasive mechanical ventilation
第 1 天 Day 1					
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	7 (17.1)	30 (73.2)	1 (2.4)	3 (7.3)	0
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	3 (13.0)	15 (65.2)	2 (8.7)	3 (13.0)	0
χ^2	0.181	0.447	1.291	0.569	/
P	1.000	0.504	0.291	0.658	/
第 7 天 Day 7					
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	2 (4.9)	18 (43.9)	13 (31.7)	7 (17.1)	1 (2.4)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	0	15 (65.2)	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.7)
χ^2	1.158	2.680	2.737	0.181	1.291
P	0.532	0.102	0.136	1.000	0.291
第 14 天 Day 14					
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	7 (17.1)	31 (75.6)	2 (4.8)	0	1 (2.4)
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	1 (4.3)	9 (39.1)	3 (13.0)	3 (13.0)	7 (30.4)
χ^2	2.181	8.366	1.364	5.611	10.558
P	0.241	0.004	0.341	0.043	0.002

表 7 早期干预组和晚期干预组患者临床结局比较

Table 7 Comparison of the outcome between early intervention and late intervention groups

分组 Group	核酸转阴率 Nucleic acid turning negative rate (%)	病死率 Case fatality rate (%)	插管率 Intubation rate (%)	住院时间 Length of stay ($\bar{x} \pm s$, d)	住 ICU 时间 ICU period ($\bar{x} \pm s$, d)	病毒核酸确诊至 转阴间隔时间 Interval of nucleic acid confirming to turning negative ($\bar{x} \pm s$, d)
早期干预组 Early intervention group ($n=41$)	100	2.4	7.3	18.56 $\pm$ 1.11	14.12 $\pm$ 0.91	16.77 $\pm$ 1.04
晚期干预组 Late intervention group ($n=23$)	100	8.7	30.4	24.87 $\pm$ 1.64	20.00 $\pm$ 1.53	22.48 $\pm$ 1.66
χ^2/t	/	1.291	5.973	-3.620	-4.234	-3.350
P	/	0.291	0.028	0.001	0.000	0.001

讨 论

本研究为多中心回顾性研究，共纳入 64 例患者，男女比例基本持平，总体病死率 4.7%，相较于 Chen 等^[8]研究结果，总体死亡率有降低趋势。本研究两组患者年龄、性别、合并基础疾病、初始生化指标、初始 APAHE II 评分、SOFA 评分、治疗方案及氧疗方式差异均无统计学意义，具有可比性。治疗后，相较于晚期干预组，早期干预组明显改善患者氧合，住院时间、住 ICU 时间及病毒核酸转阴时间更短，插管率更低。

COVID-19 由 SARS-CoV-2 引起，病理变化为弥漫性肺泡损伤，主要包括肺泡渗出、肺水肿伴出血以及肺间质纤维化^[9-10]，容易合并急性呼吸窘迫综合征。该病无特异性抗病毒药物，根据《诊疗方案》^[6]，治疗上通常予以一般治疗、呼吸支持、抗病毒、抗感染以及中药治疗。林举择等^[11]按照经典温病的卫气营血辨证和脏腑辨证的传变规律发展，通过中西医结合治疗 1 例 COVID-19 患者取得良好治疗效果。胡美霖等^[12]报道中西医结合成功治疗 1 例重症 COVID-19 患者。这可能与中药对病毒感染后整体紊乱失衡的调节、抑制过度免疫反应、诱导免疫细胞迁移抗病毒、抑制过度炎症反应相关。林桂仪和张莹^[13]基础研究证实这一观点：中药处方可通过调节机体免疫功能、降低机体炎症因子水平、增强巨噬细胞吞噬能力改善脓毒症患者预后。

COVID-19 属急性病，中西医均认为及早治疗是关键。西医认为呼吸窘迫、缺氧是重症 COVID-19 患者的主要问题，故采用呼吸支持技术改善通气及氧合。中医则将该病归属于“疫病”范畴，《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》（试行第六版）^[14]中，重型 COVID-19 有疫毒闭肺、气营两燔两个证型，危重型的证型为内

闭外脱，重庆中医专家组在国家版方案的基础上，作了进一步的探索，认为水饮痰浊壅塞于肺是重型 COVID-19 患者的核心病机，及时荡涤肺部水饮痰浊，对阻止病情进一步恶化有重要的意义。

综上，本研究显示在诊断重症 COVID-19 后 3 d 内使用中药治疗能显著改善 COVID-19 患者氧合及缩短治疗时间，同时明显缩短病毒核酸转阴时间。而在前期数据分析中，笔者将诊断重症 COVID-19 后第 7 天作为时间点分为早期干预组（7 d 内）及晚期干预组（7 d 后），结果得出两组在氧合改善、住院时间、住 ICU 时间上差异无统计学意义。故本研究提出，初次明确诊断为重症 COVID-19 后 3 d 内服用中药可能是中药治疗的最佳切入时机，这对 COVID-19 的治疗及疫情的防控有重大意义。

但本研究仍存在不足之处。虽然本研究纳入了重庆市两个最大的集中收治点的病例，其收治患者数量占重庆全部确诊患者的 80% 以上，具有一定代表性，但总样本量仍有限，需要更大的样本量以减小偏倚。在今后的研究中，希望能扩大研究范围，收集更多中心的病例、更详实的数据，以进一步探讨中医药对 COVID-19 的治疗价值。

参 考 文 献

- [1] Lu H, Stratton CW, Tang YW, et al. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle [J]. J Med Virology, 2020, 92(4):401-402. DOI: 10.1002/jmv.25678.
- [2] Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, et al. Potential for global spread of a novel coronavirus from China [J]. J Travel Med, 2020, 27(2):taaa011. DOI:10.1093/jtm/taaa011.
- [3] Zhu N, Zang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med,

- 2020, 382(8):727-733. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)》[EB/OL]. (2020-01-22). [2020-03-12]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.
- [5] 邹璐, 喻晓, 吴雨沁, 等. 中医药防治重症新型冠状病毒肺炎的分析和思考[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2):11-16. DOI:10.16306/j.1008-861x.2020.02.002.
- [6] 陈莉莉, 葛广波, 荣艳, 等. 中药在新冠肺炎防治中的应用和研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(3):1-8. DOI:10.16306/j.1008-861x.2020.03.001.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)》[EB/OL]. (2020-02-14). [2020-03-12]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5497892.htm.
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [9] Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): pulmonary fibrosis and vascular changes including microthrombosis formation [J]. Preprints, 2020. DOI:10.13140/RG.2.2.22934.29762.
- [10] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4):420-422. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [11] 林举择, 兰小和, 王昌俊. 基于卫气营血辨证和脏腑辨证相结合治疗新型冠状病毒肺炎验案1则[J]. 天津中医药, 2020, 37(3):251-254. DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2020.03.04.
- [12] 胡美霖, 董若兰, 陈广, 等. 中西医结合治疗重症新型冠状病毒肺炎临床病例1例[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2):228-230. DOI:10.7661/j.cjim.20200204.065.
- [13] 林桂仪, 张莹. 千金苇茎汤加味联合西医治疗对接受机械通气的重症肺炎患者呼吸力学、Th17与Treg细胞因子失衡及动脉血气分析指标的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(4):41-47. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2018.04.009.
- [14] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》[EB/OL]. (2020-02-18). [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

(收稿日期: 2020-04-29)