

热毒宁注射液治疗医院获得性肺炎前后的外周血 NLR 和 CRP 的相关性 *

董斌斌¹, 赵普庆², 贾 维^{2△}, 刘欣燕², 李 黎³, 杨沁彤², 沈高翔², 梁蔚蔚⁴

(1. 复旦大学附属华山医院北院, 上海 201907; 2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海 200082;
3. 上海市黄浦区中心医院, 上海 200002; 4. 云南省第一人民医院, 云南 昆明 650032)

摘要: **目的** 探讨热毒宁注射液治疗医院获得性肺炎前、后的外周血 NLR 和 CRP 的相关性。**方法** 入选的 HAP 患者共计 100 例, 在治疗前、后行外周血全血细胞计数及分类检测和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等检查。**结果** (1)入选的 HAP 患者以男性老年人多见, 平均年龄(70.74±15.00)岁, 男:女比为 71:29; (2)入选的 HAP 患者在治疗前、后比较发现外周血 WBC、NC、LC、NLR 和 CRP 均有显著差异(均 $P<0.05$); (3)Spearman 或 Pearson 相关性检验的结果为外周血 NLR 和血清 CRP 呈正相关(r 或 $r_s=0.538$, $P<0.01$)。**结论** 热毒宁注射液治疗 HAP 患者有效, 它不仅具有降低患者机体肺部的炎症反应, 而且外周血 NLR 和血清 CRP 的正相关可能是其取效的关键。

关键词: 医院获得性肺炎; 热毒宁注射液; 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值; C 反应蛋白; 相关性

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)05-0040-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.05.009

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)简称医院内肺炎(nosocomial pneumonia, NP), 是指患者入院时不存在、也不处于感染期, 而是入院超过 48 小时在医院内发生的肺炎, 包括在医院内获得感染而于出院后 48h 时内发病的肺炎。HAP 是临床最常见的医院感染疾病, 发病率为 1.30%~3.45%, 病原体多为细菌、真菌病毒非典型病原体等^[2]。此外, 尽管 HAP 患者的病原体中以细菌多见, 李春辉等^[3]发现艰难梭菌成为 ICU 内医院获得性肺炎当中重要的病原菌之一。但是病毒在病原体的构成比中也达到了 10%~20%, 尤其以巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒和流感病毒多见^[1]。因此, 目前对于病毒在 HAP 致病过程中的作用逐渐得到关注^[4-5]。

另外, Günay E 等^[6]研究发现外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)以及 Biljak VR 等^[7]研究发现 C 反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)均分别参与了诸如 AECOPD 等疾病的气道炎症反应, 并成为一个简易的肺部炎症标志物。此外, 王震等^[8]研究发现 NLR 比值可用于社区获得性肺炎的严重程度评估。

贾维等^[9]研究已发现, 热毒宁注射液治疗社区获得性肺炎具有解热、抗菌和提高免疫力的药理作用, 与抗菌素联用, 不仅能缓解全身炎症反应综合征, 还可以协同抗细菌, 缩短疗程, 减少细菌耐药, 而且安全可靠。但是, 热毒宁注射液治疗 HAP 患者的疗效较少报道。本文旨在探讨热毒宁注射液治疗 HAP 患者前后的外周血 NLR 和 CRP 的相关性, 为日后热毒宁注射液治疗 HAP 患者的安全性提供科学的诊治依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选的 HAP 患者共计 100 例, 均为 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在上海中医药大学附属上海市中西医

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题面上项目(201640098); 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院院级科研项目(2016 年); 虹口区卫生和计划生育委员会医学科研课题(虹卫 1604-02)

收稿日期: 2017-10-18

作者简介: 董斌斌(1980-), 男, 河南安阳人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的中西医结合诊治。

△通信作者: 贾维, E-mail: jia11wei11@sina.com

结合医院呼吸科住院患者。入选的所有患者均符合美国医院感染监测系统(NNIS)提出的诊断标准如下^[3]:

(1)X 线定义为超过 2 次连续性胸部 X 线片显示新的或进展性的和连续性的肺部浸润、空洞或实变(无心肺基础疾病患者 1 次胸片即可)。

(2)临床定义为下列条款之一:①发热超过 38℃ 而无其他明确原因;②白细胞计数(white blood count, WBC)低于 $4 \times 10^9/L$ 或大于 $12 \times 10^9/L$;③对于超过 70 岁老年人,出现意识状态改变而无其他明确原因,另外下列条款超过 2 条:新出现脓痰或痰的性状改变,或呼吸道分泌物增加或需吸引次数增加;新出现或加重的咳嗽,呼吸困难或呼吸频率增加;肺部啰音或支气管呼吸音;气体交换恶化,吸氧需要增加或需要通气支持。

(3)微生物学(任选):阳性培养(1 种):血液(无其他相关原因)、胸液、BALF 或 PSB 定量培养、BALF 含胞内菌细胞数超过 5%。所有患者在入院后均给予吸氧、祛痰和抗炎等综合治疗。

排除标准为:患者有严重心脑血管并发症(如心力衰竭、心房颤动、不稳定型心绞痛、心肌梗死、脑梗死、脑栓塞和脑出血等)和精神疾病;患者合并活动性肺结核、肺间质纤维化、弥漫性泛细支气管炎及真菌感染;对热毒宁过敏症;年龄<18 岁者;排除妊娠、哺乳期者和恶性肿瘤等。

入选患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料

全部入选患者均有详细的病史记录,包括姓名、性别、年龄、血压等。

1.2.2 临床生化指标测定

全部入选患者在就诊时或入院当日即使用 EDTA 管采集全血标本,1h 内送检,全自动血细胞分析仪行治疗前、后的全血细胞计数及分类检测,包括:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LC)、NLR、血红蛋白(Haemoglobin, Hb)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。

1.2.3 治疗方法

所有入选的 HAP 患者在入院后予留取痰液标本及咽拭子培养后,根据临床情况给予化痰、镇咳治疗,体温>38.5℃时给予复方氨基比林注射液 2mL 肌

肉注射,并适当给予补液治疗后,给予热毒宁针剂,20mL/次,以 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 250mL 稀释后使用,1 次/d,共 3d;同时抗生素选用哌拉西林-他唑巴坦(青霉素皮试阴性后)2.5g,以 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 100mL 稀释后使用,2 次/d。或莫西沙星(患者主诉青霉素阳性或青霉素皮试阳性后)0.4g,以 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 250 毫升稀释后使用,1 次/d,共 7~10d 不等^[10-11]。

1.3 统计学分析

入选患者的全部数据均陆入 SPSS20.0 软件行统计分析。如果计量资料分析呈正态分布时,用均数±标准差表示,用独立样本 *t* 检验比较两组间均数;如果呈非正态分布,采用中位数表示,用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)比较两组间均数。计数资料用百分率表示,用 χ^2 检验比较治疗前后的两组。如果外周血 NLR 和血清 CRP 比较两组间有统计学意义后,将血清 CRP 和外周血 NLR 行相关分析:假设双变量呈正态分布时行 Pearson 相关性检验;单变量或双变量呈非正态分布时行 Spearman 相关性检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者的基线临床特征

HAP 患者入选后的临床资料基线特征,包括年龄、性别和血压等情况,见表 1。

表 1 HAP 患者临床资料基线特征

项目	$\bar{x} \pm s$
年龄/岁	70.74±15.00
男/女	71/29
收缩压/mmHg	129.00±16.78
舒张压/mmHg	77.27±11.73

2.2 入选患者治疗前、后的临床特征

入选患者的外周血 WBC、NC、LC、NLR 和 CRP 在热毒宁治疗前、后比较均有显著差异($P<0.05$);而外周血 Hb 在治疗前、后比较无显著差异($P>0.05$),见表 2。

2.3 外周血 NLR 和血清 CRP 的相关分析

Pearson 或 Spearman 相关性检验的结果为外周血 NLR 和血清 CRP 呈正相关(r 或 $r_s=0.538$, $P<0.01$),见表 3。

表 2 HAP 治疗前、后临床特征的比较

项目	治疗前	治疗后	P
WBC / (10 ⁹ · L ⁻¹)	7.59 ± 3.50	6.70 ± 2.63	0.017
NC / (10 ⁹ · L ⁻¹)	69.33 ± 13.32	61.89 ± 10.96	0.000
LC / (10 ⁹ · L ⁻¹)	21.59 ± 11.62	27.33 ± 10.96	0.000
NLR / (mg · L ⁻¹)	5.31 ± 5.20	2.85 ± 1.81	0.000
Hb / (g · L ⁻¹)	125.84 ± 20.17	122.02 ± 20.67	0.132
CRP / (mg · L ⁻¹)	46.14 ± 5.86	12.42 ± 1.48	0.000

表 3 外周血 NLR 和血清 CRP 的相关性分析

临床指标	外周血 NLR	
	r 或 r _s	P 值
血清 CRP	0.538	0.000

3 讨论

目前研究发现, 尽管 HAP 通过全面检测致病因素, 但仍然有一部分患者很难明确病原学的诊断, 其中区分病毒性肺炎或细菌性肺炎比较困难, 二者的临床症状和特征变化很大且相互交叉。因此, 除了病原学检查外, 还需要依赖诸如白细胞计数、CRP 和降钙素原等其他指标帮助临床医生进行鉴别, 但是目前令人困惑的是缺少设计很好的临床试验探讨病毒性肺炎的临床鉴别途径及其治疗效果^[12]。

热毒宁注射液是一种新型中药制剂, 其主要成分为青蒿、金银花和栀子, 具有清热、解毒、疏风等作用, 临床用于外感风热所致感冒、上呼吸道感染及急性支气管炎等, 已成为国内治疗病毒性疾病的一线用药^[13]。

方中的青蒿具有清热截疟、退虚热、凉血、解暑等功效, 研究发现青蒿及其有效成分对金黄色葡萄球菌、卡他球菌和流感病毒等病原体均有不同程度的抑制作用, 并同时具有抗内毒素作用。金银花具有清热解毒等功效, 对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、变异链球菌、肺炎双球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、腺病毒、流感病毒和 I 型疱疹病毒等病原体均有不同程度的抑制作用, 抑菌的主要成分为绿原酸及异绿原酸。此外, 金银花具有抗炎作用, 不仅能够抑制机体感染病原体后的炎性渗出, 又能抑制炎性增生, 并能同时退热降温及促进机体白细胞的吞噬功能, 促进机体炎症反应好转。栀子具有清热利湿、凉血解毒、泻火除烦等功效, 对金黄色葡萄球菌、卡他球菌、脑膜炎双球菌等均有抑制作用, 同时栀子能够明显抑制实验性动物的炎症反应, 对动物软组织损伤性炎症有较好的治疗作用^[14]。另外, 李宁等^[15]研究发现上海地区成人 HAP 的常见病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿

假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和金葡菌, 其中 MRSA 约占 65.4%, 而罗仁等^[16]研究发现 HAP 的常见病原菌依次分别为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、金葡菌等, 而且 HAP 患者的病原菌不仅种类较多, 且容易产生耐药性。热毒宁发挥的治疗效果, 一方面与抗生素直接作用于上述细菌, 另一方面热毒宁与抗生素发挥协同作用并延缓耐药性的发生有关。

本研究结果发现, HAP 患者不仅在热毒宁治疗前、后比较发现外周血 WBC、NC、LC、NLR 和 CRP 均有显著差异 (P<0.05), 而且外周血 NLR 和血清 CRP 呈正相关 (r 或 r_s=0.538, P<0.01)。提示热毒宁注射液治疗 HAP 患者有效, 不仅具有降低患者机体肺部的炎症反应, 而且外周血 NLR 和血清 CRP 的正相关可能是取效的关键所在。因此, 治疗前、后血清 CRP 水平的下降说明肺炎治疗后有效。另外, 外周血 NLR 比值下降往往说明治疗前中性粒细胞的水平偏高, 同时伴有淋巴细胞的水平偏低, 经治疗后逆转为中性粒细胞的水平轻度降低并伴有淋巴细胞水平的逐渐上升。此外, 唐鸿等^[18]研究发现热毒宁注射液联合头孢西丁钠治疗社区获得性肺炎的疗效优于单用头孢西丁钠; 栾禹博等^[18]研究发现, 哌拉西林舒巴坦钠、左氧氟沙星联合热毒宁治疗社区获得性肺炎临床疗效的结果均优于单纯抗生素治疗; 陈勇等^[19]研究热毒宁可以有效辅助抗生素治疗低龄患儿的肺炎; 周蔚华等^[20]研究祛痰生新针法可有效改善卒中相关性肺炎症状。上述研究均从侧面反映热毒宁和抗生素联合应用可以发挥协同作用。但是, 热毒宁注射液治疗 HAP 患者有效的分子生物学和免疫学机制值得深入研究。同时热毒宁注射液辅以中医传统治疗方法在临床应用中的作用机理, 需进一步研究。

参考文献:

[1] 王辰, 王建安. 内科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 61-87.

[2] Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, et al. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia[J]. J Bras Pneumol, 2013, 39(3): 339-348.

[3] Li C, Duan J, Liu S, et al. Assessing the risk and disease burden of Clostridium difficile infection among patients with hospital-acquired pneumonia at a University Hospital in Central China[J]. Infection, 2017, 45(5): 621-628.

[4] American Thoracic Society, Infectious Disease Society of

- America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.
- [5] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adults lower respiratory tract infections: summary [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17: 1.
- [6] Günay E, Sarınc Ulaslı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study [J]. Inflammation, 2014, 37(2): 374-380.
- [7] Biljak VR, Rumora L, Cepelak I, et al. Gamma-glutamyl-transferase and C-reactive protein in stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Coll Antropol, 2013, 37(1): 221-227.
- [8] 王震, 史金英, 宋宁. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对社区获得性肺炎严重程度的评估价值 [J]. 河北医药, 2015, 37(8): 1211-1212.
- [9] 贾维, 金忠富, 成旭明. 热毒宁注射液联合莫西沙星治疗社区获得性肺炎 45 例 [J]. 福建中医药, 2011, 42(2): 42-43.
- [10] 周新, 万欢英, 朱惠莉, 等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗医院获得性肺炎的多中心临床研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(1): 20-23.
- [11] 曹江红, 李光辉. 美国感染病学会和美国胸科学会 2016 年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 209-213.
- [12] 王辰. 呼吸与危重症医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 106-113.
- [13] 徐秀, 朱桂花, 唐杰, 等. 热毒宁的药理作用与临床应用 [J]. 社区医学杂志, 2011, 19(1): 23-24.
- [14] 颜正华. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 148-150.
- [15] 李宁, 程齐俭, 韩立中, 等. 上海地区成人医院获得性肺炎易患因素、病原学及预后分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5): 339-343.
- [16] 罗仁, 牟文玉. 医院获得性肺炎患者的病原学及流行病学特征分析 [J]. 医学前沿, 2017, 7(24): 22-23.
- [17] 唐鸿. 热毒宁注射液联合头孢西丁钠治疗社区获得性肺炎临床观察 [J]. 山西中医, 2015, 31(8): 17-18.
- [18] 栾禹博, 侯嘉娜. 哌拉西林舒巴坦钠、左氧氟沙星联合热毒宁治疗社区获得性肺炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(13): 1448-1450.
- [19] 陈勇, 蒋宇桐, 杨慧敏. 热毒宁治疗儿童社区获得性肺炎的随机对照双盲试验研究 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(4): 73-77.
- [20] 周蔚华, 黄汝成, 赵贝贝. 祛痰生新针法治疗卒中相关性肺炎的临床疗效观察 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(2): 53-54.
- (编辑: 徐建平)

Correlation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio(NLR) and C-reactive Protein(CRP) in Treating Hospital-acquired Pneumonia(HAP) Patients with Reduning Injection before and after Therapy

DONG Binbin¹, ZHAO Puqing², JIA Wei², LIU Xinyan², LI Li³, YANG Qintong², SHENG Gaoxiang², LIANG Weiwei⁴

(1. Huashan Hospital North Affiliated to Fudan University, Shanghai 201907, China;

2. Shanghai Traditional Chinese Medicine Integrated Hospital Affiliated to Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200082, China;

3. Shanghai Huangpu District Central Hospital, Shanghai 200002, China;

4. The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the correlation of NLR and CRP in treating HAP patients with Reduning injection before and after therapy. **Methods** One hundred HAP patients were enrolled. Peripheral blood of White blood count (WBC) and classification detection and CRP test were performed before and after therapy. **Results** (1) It was more common in the men aged (average age was 70.74±15.00 years old, male-female ratio was 71 to 29). (2) Peripheral blood of WBC, neutrophil count(NC), lymphocyte count(LC), neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and C-reactive Protein(CRP) in hospital-acquired pneumonia patients were significant difference before and after therapy(all $P<0.05$). (3) Spearman or Pearson correlation analysis showed that NLR had positive correlation with CRP(r or $r_s=0.538$, $P<0.01$). **Conclusion** Reduning injection could treat HAP patients effectively after therapy, which reflected it could lower pulmonary inflammation of the patients, and the positive correlation of NLR and CRP could further illustrate the key to the therapy.

KEY WORDS: hospital-acquired pneumonia (HAP); Reduning injection; neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); C-reactive protein(CRP); correlation