

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.03.001

• 临床研究 •

基于真实世界研究中药介入时机对新型冠状病毒肺炎 康复时间的影响^{*}

朱 雪¹ 胡渊龙² 沈 宁¹ 贾新华¹ 张兴彩¹
韩 健¹ 岳 淼³ 袁成民⁴ 邱占军¹ 李 慧¹ 张 伟^{1△}

¹ 山东中医药大学附属医院肺病科, 济南 250011

² 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014

³ 山东省胸科医院中医科, 济南 250001

⁴ 济南市传染病医院中医科, 济南 250001

摘要 目的 探讨中药介入时机对新型冠状病毒肺炎康复时间的影响。**方法** 采用真实世界研究的方法, 回顾性分析来自山东与湖北定点医院已出院的新型冠状病毒肺炎患者资料, 在未调整混杂变量和调整混杂变量的情况下, 分析中药介入推迟时间对病程时间的影响。**结果** 在未调整混杂变量情况下, 中药介入推迟时间与病程时间为正相关关系(回归系数=0.67, 95%置信区间=0.57~0.76, $P < 0.001$), 同时中药介入推迟时间与住院时间(回归系数=0.18, 95%置信区间=0.08~0.28, $P < 0.001$)及核酸转阴时间(回归系数=0.44, 95%置信区间=0.34~0.53, $P < 0.001$)均为正相关关系。在调整年龄和性别的情况下, 中药介入推迟时间与病程时间依然为正相关关系(回归系数=0.65, 95%置信区间=0.60~0.80, $P < 0.001$)。以性别、年龄、临床分期作为分层变量的分层分析显示各亚组中药介入推迟时间与病程时间均为正相关关系(P 均 < 0.01)。**结论** 中药早期介入能够缩短新冠肺炎患者的核酸转阴时间、住院时间和病程。提示在此类公共卫生事件中, 中医药应尽早介入治疗, 使患者更大获益。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 中药; 介入时机; 真实世界研究

中图分类号 R259 **文献标志码** A

Effect of Intervention-timing of Traditional Chinese Medicine on the Recovery Time of COVID-19 Based on Real-world Research

ZHU Xue¹, HU Yuanlong², SHEN Ning¹, JIA Xinhua¹, ZHANG Xingcai¹,

HAN Jian¹, YUE Miao³, YUAN Chengmin⁴, QIU Zhanjun¹, LI Hui¹, ZHANG Wei¹

¹ Department of Pulmonary Disease, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

² First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

³ Department of Traditional Chinese Medicine, Chest Hospital of Shandong Province, Jinan 250001, China

⁴ Department of Traditional Chinese Medicine, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250001, China

Abstract Objective To explore the effect of intervention-timing of traditional Chinese medicine on the recovery time of COVID-19. **Methods** Using the method of real-world study, to retrospectively analyze COVID-19 patients who have been discharged from designated hospitals in Shandong and Hubei provinces. Without adjusting confounding variables and with adjusting confounding variables, to analyze the effect of traditional Chinese medicine intervention delay time on the course of COVID-19. **Results** Without adjusting the confounding variables, there was a positive correlation between the postponement time of traditional Chinese medicine intervention and the

^{*} 山东省重大科技创新工程项目(No. 2020SFXY04-1);泰山学者建设工程项目(No. 201712096)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: huxizhijia@126.com

course of COVID-19($\beta = 0.67, 95\%CI=0.57$ to $0.76, P<0.001$). At the same time, there were positive correlations between the postponement time of traditional Chinese medicine intervention and the time of hospitalization($\beta = 0.18, 95\%CI=0.08$ to $0.28, P<0.001$), and between the postponement time of traditional Chinese medicine intervention and the time of nucleic acid negative conversion($\beta = 0.44, 95\%CI=0.34$ to $0.53, P<0.001$). Under the condition of adjusting age and sex, the postponement time of traditional Chinese medicine intervention was still positively correlated with the course of the disease($\beta = 0.65, 95\%CI=0.60$ to $0.80, P<0.001$). Stratified analysis using gender, age and clinical stage as stratified variables showed that there was a positive correlation between the postponement time of traditional Chinese medicine intervention and the course of the disease in each subgroup(all $P<0.01$). **Conclusion** Early intervention of traditional Chinese medicine can shorten the nucleic acid negative conversion time, hospitalization time and disease duration of patients with COVID-19. Therefore, in such public health events, traditional Chinese medicine should be intervened as soon as possible to get more benefits for patients.

Key words COVID-19; traditional Chinese medicine; timing of intervention; real-world study

自 2019 年底我国首先确诊了新型冠状病毒肺炎,这种由“SARS-CoV-2”(严重急性呼吸综合征冠状病毒 2)所导致的疾病后来被世界卫生组织命名为 2019 冠状病毒病(COVID-19)。中医药的介入治疗对我国新型冠状病毒肺炎疫情的有效控制发挥了重要作用,在此次新冠疫情中,中医药的整体参与度非常高。但由于疫情发生初期各地实际情况的不同,并非所有患者在发病初期能及时接受中医药治疗,那么中医药的延迟介入是否影响患者的康复呢?为了探讨这个问题,本研究采用真实世界研究的方法,回顾性分析了 458 例新型冠状病毒肺炎患者病历资料,旨在明确中医药早期介入治疗新冠肺炎的重要性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集于 2020 年 1 月 17 日—3 月 4 日出院的山东与湖北定点医院确诊的新冠肺炎患者 458 例。患者诊断标准、临床分型标准与出院标准符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》的标准。本研究通过了山东中医药大学附属医院伦理审批,批件号为(2020)伦审第(001)号——KY。

1.2 临床数据收集

设计病例报告表,收集入院患者一般社会人口学信息(年龄、性别)、临床分型信息、发病时间、入院时间、出院时间等。

1.3 相关指标定义

定义:发病时间为首次出现新型冠状病毒肺炎相关症状的时间;病程时间为出院时间与发病时间之差;中药介入推迟时间为首次中药用药时间与发病时间之差;住院时间为出院时间与入院时间之差;核酸转阴时间为 2 次核酸检测阴性中首次检测阴性的时

间与核酸检测阳性的时间之差。

1.4 统计方法

所有分析均由 R 语言(R 3.6.3)和 RStudio(1.2.1335 版本)软件完成。计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以率(%)表示。单变量线性回归分析影响病程、住院时间或核酸转阴时间的变量,包括中药介入推迟时间、性别、年龄、临床分型等。构建多个多变量线性回归,纳入不同混杂变量组合观察自变量回归系数变化。运用分层分析控制混杂因素。运用局部加权回归拟合平滑曲线,观察变量之间是否存在阈值效应。缺失数据运用 mice 包进行多重插补。运用 powerMediation 包进行样本量计算。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者一般资料分析

实际纳入 458 例新冠肺炎患者,其中山东 354 例,湖北 104 例;男性 249 例,女性 209 例;发病年龄 1~97 岁,中位年龄 46 岁。患者中药推迟介入时间平均为(10.97±7.85)天。主要社会人口学信息和临床分型资料见表 1。

2.2 中药介入推迟时间以及混杂变量对病程时间的影响单因素分析

单变量线性回归分析结果显示,中药介入推迟时间、临床分型可以影响病程时间(P 均 <0.01),年龄和性别对病程时间无影响(P 均 >0.05);对于中药介入时间,回归系数 0.67,95%置信区间为 0.57~0.76,结果有统计学意义($P<0.001$);见表 2。局部加权回归拟合的平滑曲线显示,中药介入时间与病程时间之间不存在阈值效应,见图 1A。中药介入每推迟 1 天,则病程时间增加约 0.7 天,见图 1B。同时中药介入推

迟时间与住院时间(回归系数=0.18,95%置信区间=0.08~0.28, $P<0.001$)、中药介入推迟时间与核酸转阴时间(回归系数=0.44,95%置信区间=0.34~0.53, $P<0.001$)均为正相关关系,分别见图1C、图1D。即中药介入每推迟1天,则住院时间增加约0.18天,核酸转阴时间约晚0.44天。

2.3 中药介入推迟时间以及性别、年龄对病程时间的影响多因素分析

构建多变量线性回归模型,模型1只调整年龄,

而模型2调整年龄和性别。多变量线性回归结果显示,无论是只调整年龄,还是调整年龄和性别,中药介入推迟时间的回归系数均无明显变化,结果均有统计学意义(P 均 <0.001)。见表3。

2.4 中药介入推迟时间对病程时间的影响分层分析

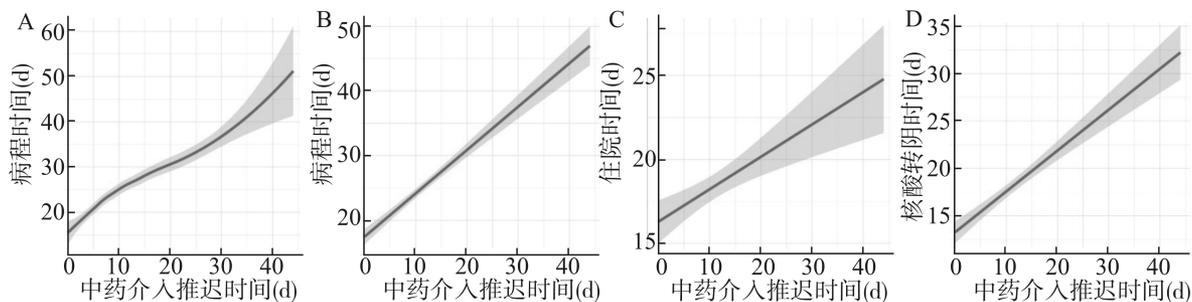
以性别、年龄、临床分期作为分层变量进行分层分析,结果发现,在各亚组中,中药介入推迟时间与病程时间均为正相关关系, P 值均 <0.01 ,结果有统计学意义。见表4。

表1 纳入患者一般资料

变量	性别		年龄				临床分型		
	男	女	≤18	19~39	40~59	≥60	轻型	普通型	重型和危重型
例数	249	209	18	160	181	99	62	320	76
百分比	54.37%	45.63%	3.93%	34.93%	39.52%	21.62%	13.54%	69.87%	16.59%

表2 单因素回归分析

变量	中药介入推迟时间	性别		年龄	临床分型		
		女	男		轻型	普通型	重型和危重型
回归系数	0.67	参考	-0.85	0.05	参考	3.65	8.95
95%置信区间	(0.57,0.76)	参考	(-0.99,2.68)	(-0.01,0.11)	参考	(1.12,6.17)	(5.70,12.19)
P 值	<0.001	—	0.367	0.080	—	0.005	<0.001



A:运用局部加权回归拟合的中药介入推迟时间与病程时间关系的曲线;B:运用线性回归拟合的中药介入推迟时间与病程时间关系的直线;C:运用线性回归拟合的中药介入推迟时间与住院时间关系的直线;D:运用线性回归拟合的中药介入推迟时间与核酸转阴时间关系的直线。

图1 中药介入推迟时间与病程时间、住院时间、核酸转阴时间的关系

表3 多因素回归分析

变量	调整后的模型1		调整后的模型2	
	回归系数(95%置信区间)	P 值	回归系数(95%置信区间)	P 值
中药介入推迟时间	0.66(0.57,0.75)	<0.001	0.65(0.60,0.80)	<0.001
年龄	0.05(0.01,0.10)	0.02	0.05(-0.01,0.10)	0.023
性别(男)	—	—	-0.62(-0.95,2.20)	0.437

表 4 分层分析

分层变量	性别		年龄				临床分型		
	男	女	≤18	19~39	40~59	≥60	轻型	普通型	重型和危重型
回归系数	0.61	0.74	0.94	0.74	0.57	0.53	0.63	0.73	0.43
95%置信区间	(0.46,0.76)	(0.61,0.87)	(0.56,1.32)	(0.54,0.94)	(0.41,0.74)	(0.38,0.69)	(0.37,0.90)	(0.61,0.85)	(0.20,0.67)
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

本次新冠肺炎疫情期间,国家大力提倡并强调中医药的参与,全国中医药参与救治新冠肺炎患者的比例在 90% 以上^[1]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》推出的“清肺排毒汤”临床有效率达到了 90% 以上^[2],连花清瘟胶囊^[3]、金叶败毒颗粒^[4]等中成药在临床观察中发现可起到良好的控制病情进展、改善临床症状、抑制机体炎症等作用。因此,可以说中医药对于新冠肺炎的疗效确切,应提倡中医中药不仅要介入新冠肺炎的治疗,而且应当在发病早期及时应用,以阻断疾病进展,促进患者康复。

新冠肺炎属于中医“疫病”范畴,目前普遍认为湿疫内蕴是本次新冠疫情的主要病机,但对其寒热属性的认识仍有分歧^[5]。湿性黏滞,其致病最鲜明的特点即为缠绵性。临床治疗中发现,新冠肺炎病程较其他常见病毒性呼吸道疾病长,如普通病毒性流感病程以 5~7 天较为多见,而新冠肺炎病程则相对较长^[6]。有资料显示,新冠肺炎患者从疾病发作到痊愈出院的中位时间为 22 天,死亡患者的中位时间为 18.5 天,存活患者的中位病毒排毒时间为 20 天,最高可达 37 天^[7]。若出现重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、急性心脏损伤等,均为急危重症^[8-9]。鉴于湿性缠绵以及疫病易于传变的特点,本病治疗的关键在于迅速截断病势,防止传变。《金匱要略》言:“适中经络,未流传脏腑,即治之。”《素问·八正神明论》亦言:“上工救其萌芽。”这都要求医者尽早进行治疗干预。温病初起,正气尚足,病邪尚浅,仅犯肺卫,此时是诊治的关键节点^[10]。及时用药可防其传变至阳明,甚至逆传心包,致使内闭外脱。近期的研究也证实了尽早开始治疗能够延缓新型冠状病毒肺炎的发展并改善预后^[11]。因此中医中药在疾病初起即应用的意义重大。

本研究回顾性分析 458 例出院新冠肺炎患者资料后发现,在控制混杂变量的情况下,患者中药介入推迟时间与病程时间为正相关关系,中药介入每推迟 1 天,则病程时间增加约 0.7 天,住院时间延长 0.18

天,核酸转阴时间延长 0.44 天。这些数据与中医“截断病势”“既病防变”的理论相吻合。有研究显示,高龄和男性是新冠肺炎死亡的危险因素^[12],且与轻症相比,重症患者的核酸转阴时间显著延长。本研究也发现,重型与危重型患者的病程时间更长。多因素回归分析显示,年龄是有统计学意义的混杂变量,但其效应不能明显影响主变量对结局的影响,而性别则无显著效应,因此本研究未发现年龄和性别对新冠肺炎患者的病程时间有影响。

本研究结果显示,中药介入延迟是病程延长的危险因素,中药介入时间越早,患者的核酸转阴更快,且病程和住院时间缩短。这提示了中医中药早期干预治疗新冠肺炎的重要性,进一步肯定了中医药的疗效,提示中医药介入治疗对于患者康复和疫情控制具有重要意义。另外从卫生经济学的角度来看,中医药早期干预可以节省医疗资源、提高医疗资源利用效率以及收治新病患的能力^[13]。因此在此类公共卫生事件中,提倡应当尽早形成中医药的反应机制,及时有效地进行干预。

参 考 文 献

- [1] 张永华,孟意琳. 中西医结合 共战新冠肺炎[J]. 浙江中西医结合杂志,2020,30(3):177-178.
- [2] 何清湖,刘应科,孙相如,等. 国家卫生健康委员会、国家中医药管理局推荐使用“清肺排毒汤”的意义与作用[J]. 中医杂志,2020,61(10):829-832.
- [3] 陈超武,李晓良,刘亚峰,等. 连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎临床研究[J]. 中西医结合研究,2021,13(1):1-4.
- [4] 许啸虎,董慧,涂胜豪,等. 金叶败毒颗粒和连花清瘟胶囊治疗普通型新型冠状病毒肺炎的回顾性分析[J]. 中西医结合研究,2020,12(6):383-386,389.
- [5] 阮永队,范登脉,谢炎烽,等. 从寒湿疫论治新型冠状病毒肺炎思路探讨[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(6):1003-1007.
- [6] 陈远彬,林杏华,林琳,等. 92 例流感病毒性肺炎住院患者的中医证候分析[J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2342-2344.

II 评分显著低于对照组,说明清胰陷胸汤能有效改善 SAP 患者呼吸功能,减少呼吸窘迫和低氧血症的发生,其原因可能与减轻炎症反应程度、改善多器官功能障碍有关。

综上所述,清胰陷胸汤能够有效减轻 SAP 合并 ALI 患者腹胀、腹痛等临床症状,恢复胃肠功能,减轻肺损伤,提高氧分压及血氧水平;此外还能降低机体炎症因子水平,减轻全身炎症反应,促进机体免疫平衡恢复,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Tanaka T, Sakai A, Shiomi H, et al. An autopsy case of severe acute pancreatitis induced by administration of pazopanib following nivolumab [J]. *Pancreatology*, 2021, 21(1):21-24.
- [2] Ibadov RA, Arifjanov AS, Ibragimov SK, et al. Acute respiratory distress-syndrome in the general complications of severe acute pancreatitis [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019, 23(4):359-364.
- [3] 尚丽,李秀丽,马少未,等. 加减大陷胸汤保留灌肠对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 与白介素-6 及白介素-10 水平影响研究 [J]. *四川中医*, 2017, 35(9):44-47.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治

指南(2014) [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2015, 9(2):86-89.

- [5] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014 年,天津) [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(4):460-464.
- [6] 张劲松. ARDS 临床诊治的又一里程碑:ARDS 柏林标准问世 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9):937-938.
- [7] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案) [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12):1004-1010.
- [8] 张娟娟,胡仕祥. 重症急性胰腺炎的中医病机及后期治疗的临床分析 [J]. *中医临床研究*, 2019, 11(22):62-65.
- [9] 苟鑫,黄晓丽,封凯旋,等. Notch/Hes1 信号转导通路在重症急性胰腺炎并发急性肺损伤中的作用机制 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(5):488-494.
- [10] 李兆霞,许才明,罗亚岚,等. 大黄对重症急性胰腺炎肠道屏障保护的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(4):732-734, 752.
- [11] 肖成,李燕,赵志民. 大陷胸汤对大鼠急性胰腺炎时 TNF- α 和 IL-6 改变的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(7):1102-1103.
- [12] 郭思景. 加味柴胡陷胸汤为主治疗急性胰腺炎 56 例 [J]. *陕西中医*, 2004, 25(1):23-24.

(收稿日期:2020-12-27)

(上接第 148 页)

- [7] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [8] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [9] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Res Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [10] 张荣珍,毕梦非,张媛,等. 截断气分传变治疗新型冠状病毒肺炎的救治思路 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(7):1133-

1134, 1139.

- [11] Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease(COVID-19) [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):128-138.
- [12] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7):934-943.
- [13] 张文新,张博恒,张渊. 缩短平均住院日有效地提高医院的效率和效益 [J]. *中国卫生经济*, 2007, 26(7):36-37.

(收稿日期:2020-12-28)