

## · 临床报道 ·

## 加味大承气汤对急性呼吸窘迫综合征患者肺功能及炎症因子的影响

蒲燕 杨林军 汤进 杨军

**【摘要】 目的** 探讨加味大承气汤对急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者肺功能及炎症因子的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月汉市中心医院收治的 84 例 ARDS 患者,根据随机数字表将患者分为观察组 42 例及对照组 42 例,对照组患者按照《ARDS 诊治指南》行常规治疗,观察组在对照组基础上应用加味大承气汤治疗,治疗时间为 7 天,观察两组患者炎症因子水平、肺功能及临床治疗效果。**结果** 观察组患者治疗后 Murray 急性肺损伤评分、急性生理学及慢性健康状况评分 II 低于对照组( $P<0.05$ ),观察组机械通气时间、入住 ICU 时间短于对照组( $P<0.05$ ),死亡率低于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗后肺活量(VC)、肺总量(TLC)、用力呼气肺活量(FVC)、用力呼气肺活量 1 秒量( $FEV_1$ )、用力呼气肺活量 1 秒率( $FEV_1/FVC$ )及一氧化碳弥散量(DLCO)水平较治疗前显著提高( $P<0.05$ ),其中观察组患者治疗后 VC、TLC、RV、FVC、 $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 、DLCO 等肺功能指标较对照组显著提高( $P<0.05$ )。观察组治疗后白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$  及转化生长因子  $\beta_1$  水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 加味大承气汤能有效提高 ARDS 患者临床治疗效果,降低患者病死率,其可能作用机制与其能有效改善患者肺功能及减轻患者炎症反应有关。

**【关键词】** 加味大承气汤; 急性呼吸综合征; 肺功能; 炎症因子

**【中图分类号】** R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.07.034

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是指由各种肺外、肺内因素引起的进行性呼吸衰竭或急性弥漫性肺损伤,患者病情发展快,病死率高<sup>[1]</sup>,以呼吸急促、呼吸困难、紫绀、憋气等为主要临床表现,同时患者伴腹胀、便秘及大肠功能失调等病理性改变。ARDS 发病机制错综复杂,抗炎反应及促炎反应失衡是 ARDS 发病的重要机制<sup>[2]</sup>。通过减轻患者炎症反应,纠正炎症细胞因子失衡将有助于改善 ARDS 患者病情。机械通气是目前 ARDS 常用的辅助治疗手段,对 ARDS 患者行机械通气将有助于纠正机体血氧水平,但过度机械通气会加剧机体炎症反应,进一步损伤肺组织,加重呼吸衰竭<sup>[3]</sup>。近年来,中医药在治疗 ARDS 上具有显著的优势,中医认为肺主一身之气,肺与大肠相表里,泻大肠可清肺热、化痰浊<sup>[4]</sup>。大承气汤具有逐瘀通经、泻热通腑之功效。因此本研究应用加味大承气汤对患者进行治疗,并探讨其对 ARDS 患者肺功能及炎症因子的影响,现报告如下。

作者单位: 723000 汉市中心医院急诊医学科(蒲燕),检验科(汤进),中医科(杨军);汉中市人民医院急诊科(杨林军)

作者简介:蒲燕(1972-),女,本科,副主任医师。研究方向:急诊。E-mail:mmjifp@163.com

通信作者:杨林军(1971-),本科,副主任医师。研究方向:急诊,急救,危重症抢救,突发公共卫生事件的应急处理。E-mail:815446651@qq.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月汉市中心医院收治的 84 例 ARDS 患者,根据随机数字表将患者分为观察组 42 例及对照组 42 例,观察组:男 24 例,女 18 例,年龄 22~75 岁,平均(52.8±3.8)岁,ARDS 诱因:肺部感染 20 例,尿路感染 15 例,感染性休克 4 例,急性有机磷农药中毒 3 例;对照组:男 23 例,女 19 例,年龄 22~74 岁,平均(52.9±3.2)岁,ARDS 诱因:肺部感染 18 例,尿路感染 16 例,感染性休克 5 例,急性有机磷农药中毒 3 例,两组患者基线资料无显著性差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本课题通过本院伦理委员会审核,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 纳入标准

(1)中华医学会呼吸病学分会制定的《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup>中对 ARDS 的诊断标准;(2)ARDS 中医诊断标准及中医辨证分型参照《全国中西医结合急救医学学术会议纪要》(2001 年)相关诊断<sup>[6]</sup>;患者表现为发热、汗出、脐腹硬满、心烦躁动、大便秘结、舌质红、苔黄厚而燥、脉沉数有力,中医辨证为肠热腑实证。(3)无慢性呼吸衰竭病史,如支气管哮喘、支气管扩张、肺结核活动期、肺癌、慢性阻塞性肺病等。

### 1.3 排除标准

(1)合并心功能不全者;(2)免疫功能紊乱者;(3)无自

主呼吸者;(4)重度肌无力、肌营养不良症;(5)长期吸入糖皮质激素类药物者。

#### 1.4 治疗方法

对照组患者参照《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南》行常规性治疗,包括入院 6 小时内对患者行早期定量复苏,尽早行影像学检查及抗微生物治疗,在确诊 1 小时内行广谱抗生素治疗,在确诊 12 小时内对患者行呼吸机机械通气治疗,气道平台压设定 $<30 \sim 35 \text{ cm H}_2\text{O}$ ,应用氧合法确定最佳呼气末正压。观察组在对照组基础上运用加味大承气汤实施辨证治疗。

观察组患者给予加味大承气汤内服,方药组成如下:厚朴 24 g、大黄 12 g、芒硝 6 g、枳实 12 g、葶苈子 12 g、瓜蒌皮 15 g、苏木 10 g,随症加减;瘀血甚者加入川芎 10 g、桃仁 5 g、丹参 5 g、红花 5 g;热毒甚者加入板蓝根 5 g、黄芩 5 g;乏力甚者加入黄芪 5 g、人参 5 g;阳虚甚者加入附子 10 g;取上方加水煎煮为中药汤剂,按 200 mL/天由输液泵缓慢鼻饲,温度为  $36 \sim 38^\circ\text{C}$ ,治疗时间为 7 天。

#### 1.5 观察指标

(1)记录两组患者治疗前后 Murray 急性肺损伤评分、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、机械通气时间、入住 ICU 时间及死亡率。(2)肺功能:应用德国 JAEGER 公司提供的 MAS TERSCREEN 肺功能检测系统,检测项目包括肺活量(vital capacity, VC)、肺总量(total lung capacity, TLC)、用力呼气肺活量(forced expiratory vital capacity, FVC)、用力呼气肺活量 1 秒量(forced expiratory volume 1 second, FEV<sub>1</sub>)、用力呼气肺活量 1 秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)及一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)。除 FEV<sub>1</sub>/FVC 外,各项指标采用实测值占预计值百分比表示。TLC%

$<80\%$  表示限制性通气功能障碍,FEV<sub>1</sub>/FVC $<70\%$  表示阻塞性通气功能障碍,DLC0% $<80\%$  表示肺弥散性功能下降。(3)炎症因子水平测定:分别于治疗前及治疗后抽取患者静脉血 5 mL,经离心处理后留取上清液,并置于 $-20^\circ\text{C}$ 中待测。应用 ELISA 法测定两组患者治疗前后白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及转化生长因子 $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )水平,IL-6 试剂盒购于上海恒远生化试剂有限公司;IL-8 试剂盒购于上海樊克生物科技有限公司;TNF- $\alpha$  试剂盒购于上海逸峰生物科技有限公司;TGF- $\beta_1$  试剂盒购于上海万疆生物科技有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 19.0 对两组数据进行分析,两组患者治疗前后 Murray 评分、APACHE II 评分、机械通气时间、入住 ICU 时间、肺功能及炎症因子水平采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者预后效果比较

观察患者治疗后 Murray 评分、APACHE II 评分低于对照组,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组机械通气时间、入住 ICU 时间短于对照组,经  $t$  检验,死亡率低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

#### 2.2 两组患者干预前后肺功能指标比较

两组治疗后 VC、TLC、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、DLCO 水平较治疗前显著提高( $P<0.05$ ),其中观察组患者治疗后 VC、TLC、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、DLCO 等肺功能指标较对照组显著提高( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者预后效果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Murray 评分(分)	APACHE II 评分(分)	机械通气时间(天)	入住 ICU 时间(天)	死亡率(%)
观察组	42					
治疗前		8.42 $\pm$ 2.28	23.12 $\pm$ 4.28	—	—	—
治疗后		6.02 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	16.03 $\pm$ 2.22 <sup>a</sup>	3.85 $\pm$ 0.78	5.86 $\pm$ 1.02	0(0.00)
对照组	42					
治疗前		8.32 $\pm$ 2.02	23.42 $\pm$ 4.64	—	—	—
治疗后		7.88 $\pm$ 1.13 <sup>ab</sup>	20.36 $\pm$ 2.30 <sup>ab</sup>	5.13 $\pm$ 1.02 <sup>b</sup>	7.85 $\pm$ 2.02 <sup>b</sup>	4(9.52) <sup>b</sup>

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;治疗后与对照组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 2 两组患者干预前后肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	例数	VC	TLC	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC	DLCO
观察组	42						
治疗前		80.12 $\pm$ 3.48	75.12 $\pm$ 2.98	84.69 $\pm$ 2.56	82.12 $\pm$ 3.45	85.96 $\pm$ 3.85	60.12 $\pm$ 2.45
治疗后		89.12 $\pm$ 3.18 <sup>ab</sup>	88.15 $\pm$ 3.02 <sup>ab</sup>	88.12 $\pm$ 3.48 <sup>ab</sup>	88.25 $\pm$ 4.25 <sup>ab</sup>	95.36 $\pm$ 4.57 <sup>ab</sup>	75.82 $\pm$ 5.44 <sup>ab</sup>
对照组	42						
治疗前		79.96 $\pm$ 3.26	74.98 $\pm$ 2.74	84.36 $\pm$ 2.49	82.39 $\pm$ 3.12	85.78 $\pm$ 3.26	60.22 $\pm$ 2.16
治疗后		85.21 $\pm$ 3.02 <sup>a</sup>	83.26 $\pm$ 2.88 <sup>a</sup>	86.42 $\pm$ 3.02 <sup>a</sup>	85.69 $\pm$ 4.02 <sup>a</sup>	90.22 $\pm$ 4.09 <sup>a</sup>	70.63 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;治疗后与对照组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta_1$
观察组	42				
治疗前		72.25 $\pm$ 7.48	90.48 $\pm$ 8.12	85.25 $\pm$ 5.01	92.22 $\pm$ 5.36
治疗后		30.22 $\pm$ 4.53 <sup>ab</sup>	32.25 $\pm$ 4.02 <sup>ab</sup>	32.48 $\pm$ 4.22 <sup>ab</sup>	32.22 $\pm$ 3.78 <sup>ab</sup>
对照组	42				
治疗前		71.98 $\pm$ 7.26	91.02 $\pm$ 7.96	85.02 $\pm$ 4.96	91.98 $\pm$ 5.19
治疗后		91.02 $\pm$ 7.96 <sup>a</sup>	48.96 $\pm$ 5.36 <sup>a</sup>	52.22 $\pm$ 4.52 <sup>a</sup>	51.22 $\pm$ 4.29 <sup>a</sup>

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;治疗后与对照组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗前 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta_1$  水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组患者治疗后 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta_1$  水平低于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组治疗后 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta_1$  水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 3 讨论

目前大量研究表明<sup>[7-8]</sup>,ARDS 的本质是全身炎症反应,是机体代偿性炎症反应综合症。ARDS 患者机体免疫系统异常会持续放大炎症反应,刺激机体大量释放炎症细胞及炎症介质,从而引起炎症瀑布效应并引起弥漫性肺实质损伤,从而加重患者病情<sup>[9-10]</sup>。IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  是机体中重要的前炎细胞因子,可趋化 T 淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸/碱性细胞等炎症物质释放,促进生物活性物质形成,促进溶酶体酶释放,介导过氧化反应,从而引起瀑布效应,加重炎症对机体病理性损害<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta_1$  主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、结构细胞产生,可直接刺激肺脏细胞基质合成及肺脏成纤维细胞增殖,从而导致肺脏纤维化<sup>[12]</sup>。本研究中两组患者治疗前血清中 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta_1$  水平较高,表明炎症介质水平升高在 ARDS 发病过程中起到重要的作用,相关炎症介质可作用于肺组织并引起肺脏组织损伤。

中医治疗 ARDS 具有显著的优势,肠源性内毒素血症与 ARDS 的相关性与中医“肺与大肠相表里”的机制十分吻合。从中医脏腑理论观点出发,肺入大肠经,大肠实热,可以引起阳明腑实喘满证;从肠论治,通里攻下法可以起到良好效果,故有“肺与大肠相表里”的说法<sup>[13]</sup>。现代医学研究从神经内分泌学说、胚胎学说、黏膜免疫系统学说等方面支持了肺肠同治理论。肠源性毒素可通过淋巴液、血液进入肺毛细血管中,从而刺激巨噬细胞、中性粒细胞分泌炎症因子,并引起肺内组织过度性炎症反应,最终导致 ARDS 发生<sup>[14-15]</sup>。因此本研究运用加味大承气汤对 ARDS 患者进行治疗,以大承气汤为基础方,加用葶苈子、生大黄、瓜蒌皮、苏木进行治疗,从而达到洗涤肠道、促进实邪积滞排出的目的。同时可以防止细菌及内毒素移位,调节机体炎症反应,改善肺脏血流灌注,从而减轻炎症介质对肺脏组织氧化损伤。

本研究中观察组患者治疗后 Murray 评分、APACHE II 评分低于对照组,观察组机械通气时间、入住 ICU 时间短于对

照组,死亡率低于对照组,这表明肺肠同治法能缩短 ARDS 患者机械通气时间,减轻机械通气时间过长引起的炎症反应,有利于促进肺部病变恢复,降低患者病死率。本研究中观察组患者治疗后肺功能指标较对照组显著改善,且血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta_1$  水平较对照组显著下降。考虑可能原因为:加味大承气汤方中大黄为君药,具有清理胃肠,排便排毒之功效;芒硝为臣药,具有软坚润燥、通便泄热之功效;枳实可行气散结,可助大黄、芒硝之力;葶苈子滑润而香,专泻肺气;瓜蒌皮走肺肠,功可清肺化痰、滑肠通便;苏木性微寒凉,功可活血、开泄大便,全方宣肃肺气,调畅气机,体现“脏腑合治”之法,共奏清肺化痰、攻下腑实之效,可促使胃肠气机通降下行,活血化瘀,增强肺泡通气功能及增加肺血流量,改善肺微循环,减轻机体炎症损伤的作用。

综上所述,加味大承气汤的遣方用药体现出肺肠同治之法,能有效提高 ARDS 患者临床治疗效果,降低患者病死率,其作用机制可能与其改善患者肺功能及减轻患者炎症反应有关。

### 参 考 文 献

- [1] 王秀岩,徐思成,刘光明,等. 有创-无创序贯性机械通气治疗急性呼吸窘迫综合症的时机探讨[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(5): 330-334.
- [2] 李昕,李雁,刘丽杰,等. 益气化痰解毒方对急性呼吸窘迫综合征大鼠 NF- $\kappa$ B/p38MAPK 通路的影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(3): 275-279.
- [3] 乔莉,张劲松,张华忠,等. 氧合指数对有创机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征患者预后的评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(3): 257-260.
- [4] 王宏飞,王勇强,高红梅,等. 大承气汤在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者机械通气治疗中的应用[J]. 山东医药, 2015, 4(12): 33-34.
- [5] 中华学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断和治疗指南[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-711.
- [6] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2001 年全国中西医结合急救医学学术会议纪要[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(12): 766.
- [7] 田雨,李杨. ARDS 患者全身炎症反应及其治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 340-342.
- [8] Retamal J, Sørensen J, Lubberink M, et al. Feasibility of (68)Ga-

- labeled Siglec-9 peptide for the imaging of acute lung inflammation: a pilot study in a porcine model of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 6(1): 18-31.
- [9] Guldner A, Braune A, Ball L, et al. Comparative Effects of Volutrauma and Atelectrauma on Lung Inflammation in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2016, 31(4): 85-86.
- [10] Nakao A, Ishii H, Igata F, et al. Disseminated tuberculosis with acute respiratory distress syndrome lacking granuloma formation in the lung[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 5(4): 86-90.
- [11] Preira P, Forel JM, Robert P, et al. The leukocyte-stiffening property of plasma in early acute respiratory distress syndrome (ARDS) revealed by a microfluidic single-cell study: the role of cytokines and protection with antibodies[J]. *Crit Care*, 2016, 12(4): 86-90.
- [12] Aeffner F, Bolon B, Davis IC3, et al. Mouse Models of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of Analytical Approaches, Pathologic Features, and Common Measurements[J]. *Toxicol Pathol*, 2015, 43(8): 1074-1092.
- [13] 尤莉莉, 刘燕, 杨铁柱, 等. “肺肠同治”在骨创伤后 ARDS 患者呼吸与肠屏障功能障碍中的应用及疗效评价[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(3): 399-401.
- [14] 任珏辉, 陈建荣, 高想, 等. 清肺汤治疗 ARDS 疗效观察及对 ET-1 和 8-iso-PG 水平的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(4): 323-326.
- [15] 黄瑞音, 李雁, 李昕, 等. 益气化痰解毒方治疗内毒素致 ARDS 大鼠的炎症作用研究[J]. *环球中医药*, 2017, 10(2): 141-145.

(收稿日期: 2016-03-15)

(本文编辑: 王馨瑶)