

中药四磨汤在急性呼吸窘迫综合征中的作用研究

王中华 王首红 郭伟新 廖小龙 吴岩 温剑艺 黄道政

梁骏 李洁 李汉彪 覃铁和

510080 广东广州, 广东省人民医院, 广东省医学科学院, 广东省老年医学研究所 ICU

通讯作者: 覃铁和, Email: dr.qin@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.002

【摘要】 目的 观察四磨汤口服液对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)小鼠血清和支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症因子的影响,并探讨其作用机制。**方法** 将 50 只 BALB/c 小鼠按随机数字表法分为正常对照组、ARDS 模型组和小、中、大剂量四磨汤口服液组,每组 10 只。采用气管内滴入脂多糖(LPS)的方法复制 ARDS 模型,正常对照组给予等量生理盐水。小、中、大剂量四磨汤口服液组分别于制模成功后立即给予四磨汤口服液,按 $7.56 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 等效剂量的 1、2、4 倍灌胃,正常对照和 ARDS 模型组制模后不进行干预。给药后 24 h 处死动物,取肺组织观察病理学改变;取血清和 BALF 检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 和 IL-6)水平;同时检测血清超氧化物歧化酶(SOD)的含量。**结果** 肺组织病理学观察显示,正常对照组无明显炎症渗出;ARDS 模型组肺组织炎症渗出明显,血清和 BALF 中 TNF- α (ng/L: 1759 ± 303 比 104 ± 27 , 2506 ± 674 比 507 ± 46)、IL-1 β (ng/L: 209 ± 16 比 114 ± 11 , 7325 ± 826 比 3513 ± 498) 和 IL-6 (ng/L: 144 ± 38 比 47 ± 7 , 126 ± 38 比 15 ± 7) 水平明显增加,血清 SOD 含量(kU/L: 40.26 ± 2.54 比 50.68 ± 3.75) 明显降低(均 $P < 0.05$),说明制模成功。与 ARDS 模型组比较,小、中、大剂量四磨汤口服液呈剂量依赖性抑制肺组织炎症渗出程度,以及血清、BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,增加血清 SOD 含量[血清: TNF- α (ng/L) 为 1642 ± 276 , 1126 ± 154 , 817 ± 102 比 1759 ± 303 , IL-1 β (ng/L) 为 198 ± 12 , 170 ± 11 , 141 ± 13 比 209 ± 16 , IL-6 (ng/L) 为 127 ± 22 , 82 ± 16 , 41 ± 15 比 144 ± 38 , SOD (kU/L) 为 42.11 ± 1.64 , 45.18 ± 1.15 , 48.09 ± 1.23 比 40.26 ± 2.54 ; BALF: TNF- α (ng/L) 为 2479 ± 446 , 1632 ± 330 , 1067 ± 223 比 2506 ± 674 , IL-1 β (ng/L) 为 6939 ± 725 , 5398 ± 625 , 4401 ± 210 比 7325 ± 826 , IL-6 (ng/L) 为 106 ± 30 , 68 ± 13 , 34 ± 10 比 126 ± 38 , 均 $P < 0.05$],且以高剂量组的变化更显著。**结论** 四磨汤口服液可以抑制 ARDS 的炎症反应,降低氧化应激、减少 ARDS 小鼠肺损伤。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 四磨汤口服液; 炎症; 氧化应激; 机制**基金项目:** 广东省中医药局科研项目(20162003); 国家临床重点专科建设项目(2012-649)

A study on effect of traditional Chinese medicine Simo decoction on acute respiratory distress syndrome Wang Zhonghua, Wang Shouhong, Guo Weixin, Liao Xiaolong, Wu Yan, Wen Jianyi, Huang Daozheng, Liang Jun, Li Jie, Li Hanbiao, Qin Tiehe

Department of Intensive Care Unit, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Science, Guangdong Provincial Institute of Geriatrics, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Qin Tiehe, Email: dr.qin@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Simo decoction oral liquid on inflammatory in acute respiratory distress syndrome (ARDS) mouse serum and the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and to explore the mechanism. **Methods** Fifty BALB/c mice were divided into normal control group, ARDS model group, small, moderate and large dose Simo decoction oral liquid-treated groups (simplified as Simo groups) according to random number table method ($n=10$, in each group). The ARDS model mice were replicated by lipopolysaccharide (LPS) tracheal instillation, and the mice in normal control group were given the same amount of normal saline. Immediately after the success of modeling, the mice were gavaged with 1, 2, 4 times the equivalent dose Simo decoction oral liquid of $7.56 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ in small, moderate or large dose Simo groups respectively, and there was no intervention in the normal control group or ARDS model group. All the mice were sacrificed at 24 hours after the respective drug amount or normal saline was given in various groups. The lung samples were taken for histologic evaluation, and BALF and serum samples were analyzed for the tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6), and in the mean time the level of serum superoxide dismutase (SOD) was detected. **Results** The pathological observation of lung tissue showed: there was no obvious inflammatory exudation in lung tissue of mice in normal control group; the inflammatory exudation in lung tissue of mice was increased significantly, the level of TNF- α (ng/L: 1759 ± 303 vs. 104 ± 27 , 2506 ± 674 vs. 507 ± 46), IL-1 β (ng/L: 209 ± 16 vs. 114 ± 11 , 7325 ± 826 vs. 3513 ± 498) and IL-6 (ng/L: 144 ± 38 vs. 47 ± 7 , 126 ± 38 vs. 15 ± 7) in serum and BALF were significantly increased, and the content of SOD (kU/L: 40.26 ± 2.54 vs. 50.68 ± 3.75) in serum was significantly decreased in ARDS model group (all $P < 0.05$), indicating that animal model of ARDS was set up successfully. Compared with ARDS model group, in small, moderate and large dose Simo groups, the inflammation exudation in lung tissue of mouse was reduced, the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in serum and BALF were reduced, and the content of SOD in serum was increased [serum: TNF- α (ng/L) was 1642 ± 276 , 1126 ± 154 , 817 ± 102 vs. 1759 ± 303 , IL-1 β (ng/L)

was 198 ± 12 , 170 ± 11 , 141 ± 13 vs. 209 ± 16 , IL-6 (ng/L) was 127 ± 22 , 82 ± 16 , 41 ± 15 vs. 144 ± 38 , SOD (kU/L) was 42.11 ± 1.64 , 48.09 ± 1.23 vs. 40.26 ± 2.54 ; BALF: TNF- α (ng/L) was 2479 ± 446 , 1632 ± 330 , 1067 ± 223 vs. 2506 ± 674 , IL-1 β (ng/L): 6939 ± 725 , 5398 ± 625 , 4401 ± 210 vs. 7325 ± 826 , IL-6 (ng/L): 106 ± 30 , 68 ± 13 , 34 ± 10 vs. 126 ± 38 , all $P < 0.05$], showing the Simo decoction inhibiting the lung inflammation and the above levels of indexes in serum and BALF was in a dose-dependent manner, and the changes in large dose Simo group was the most significant 45.18 ± 1.15 , . **Conclusions** Simo decoction oral liquid can inhibit the inflammatory response of ARDS, reduce the oxidative stress and decrease the lung injury of mice with ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Simo decoction oral liquid; Inflammation; Oxidative stress; Mechanism

Fund program: Scientific Research Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine (20162003); National Clinical Key Subject Construction Project (2012-649)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是重症患者出现急性呼吸衰竭(呼衰)的常见原因,常并发于多种肺内和肺外疾病。近年来,尽管在治疗原发病的基础上采用了保护性肺通气策略、强化液体管理等措施^[1],但 ARDS 的病死率仍居高不下^[2],即使是幸存者也往往伴有神经肌肉萎缩、认知障碍等后遗症,导致生活不能自理,给家庭和社会带来巨大负担^[3-4]。ARDS 的治疗难度大,迄今仍没有特效药物。中药四磨汤的主要成分为木香、枳壳、乌药、槟榔等,有破滞降逆、补气扶正的功效,广泛应用于胃肠道功能障碍患者的治疗。ARDS 是一种累及全身多器官功能的临床综合征,胃肠道功能障碍也是其中突出的临床表现之一。肺与大肠相表里是中医脏腑整体观的重要理论观点,四磨汤能否在改善肠道功能的同时对 ARDS 的治疗发挥积极作用目前尚不清楚。本研究观察中药四磨汤对脂多糖(LPS)致 ARDS 小鼠肺组织病理学改变及血清炎症细胞因子的影响,探讨四磨汤治疗 ARDS 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:将 4~6 周龄雄性 BALB/c 小鼠 50 只按随机数字表法分为正常对照组、ARDS 模型组和小、中、大剂量四磨汤口服液组,每组 10 只。

1.2 小鼠 ARDS 模型的复制:BALB/c 小鼠腹腔内注射水合氯醛 4 mg/kg (10 g/L) 麻醉后,采用气管内滴入 LPS (美国 Sigma 公司) 3 mg/kg (2 g/L) 的方法复制 ARDS 模型,正常对照组给予等量生理盐水。

1.3 伦理学:本实验中动物处置方法均符合动物伦理学标准。

1.4 给药方法:ARDS 模型组制模后不进行干预,不同剂量四磨汤口服液组于制模成功后立即给予四磨汤口服液(湖南汉森制药股份有限公司,国药准字 Z20025044),按 $7.56 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 等效剂量的 1、2、4 倍灌胃。各组给予的液体总容量相同。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 肺组织病理学观察:制模后 24 h 处死动物,

取肺组织,经石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理学变化。

1.5.2 炎症因子检测:小鼠麻醉后给予气管切开插管,取 0.5 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)进行支气管肺泡灌洗,重复 3 次,将回收的灌洗液 $800 \times g$ 、4℃离心 7 min 后取上清液,保存于 -70℃ 备检。同时取血清备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定小鼠血清、支气管肺泡灌洗液(BALF)中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)水平,试剂盒均为美国 R&D 公司产品。

1.5.3 血清超氧化物歧化酶(SOD)检测:处死小鼠后取血离心收集血清,用黄嘌呤法检测 SOD 含量,试剂盒购于南京建成生物工程研究所,操作严格按试剂盒说明书进行。

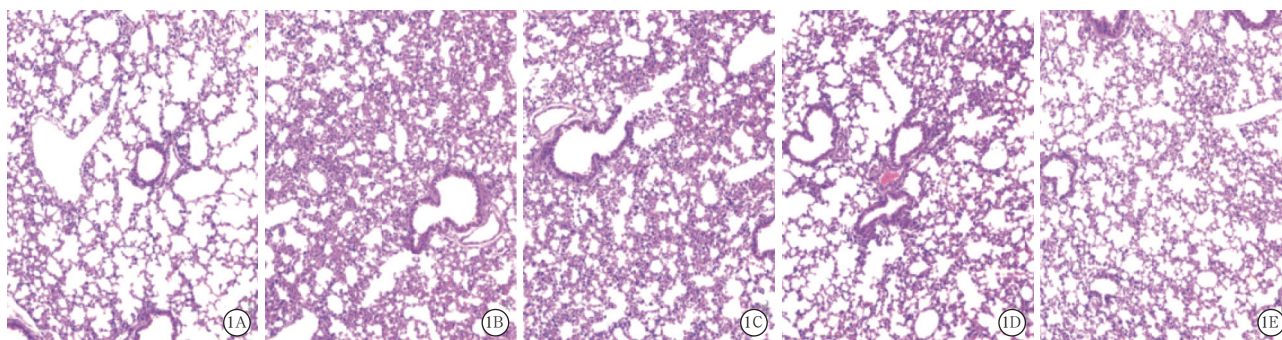
1.6 统计学分析:使用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四磨汤口服液对 ARDS 小鼠肺组织病理学改变的影响(图 1):光镜下显示,正常对照组肺组织形态正常,其余各组均可见不同程度的肺毛细血管充血扩张、肺间质充血水肿以及肺泡炎症细胞浸润。ARDS 模型组和小剂量四磨汤口服液组肺组织病理改变基本相似,中、大剂量四磨汤口服液组肺组织病理学损伤较 ARDS 模型组明显减轻,且大剂量四磨汤口服液组病理学损伤减轻程度较中剂量四磨汤口服液组更明显。

2.2 四磨汤口服液对 ARDS 小鼠血清炎症因子水平的影响(表 1):与正常对照组比较,ARDS 模型组及不同剂量四磨汤口服液组血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均明显升高;各剂量四磨汤口服液组上述指标水平均较 ARDS 模型组降低,以大剂量四磨汤口服液组的降低更显著(均 $P < 0.05$)。

2.3 四磨汤口服液对 ARDS 小鼠 BALF 中炎症因



A 为正常对照组; B 为 ARDS 模型组; C 为小剂量四磨汤口服液组; D 为中剂量四磨汤口服液组; E 为大剂量四磨汤口服液组

图 1 四磨汤口服液对 LPS 诱导的 ARDS 小鼠肺组织病理学变化的影响(HE 染色 中倍放大)

表 1 四磨汤口服液对 ARDS 小鼠血清和 BALF 炎症因子以及血清 SOD 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血清 (ng/L)			BALF (ng/L)			SOD (kU/L)
		TNF- α	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-6	
正常对照组	10	104 $\pm$ 27	114 $\pm$ 11	47 $\pm$ 7	507 $\pm$ 46	3 513 $\pm$ 498	15 $\pm$ 7	50.68 $\pm$ 3.75
ARDS 模型组	10	1 759 $\pm$ 303 ^a	209 $\pm$ 16 ^a	144 $\pm$ 38 ^a	2 506 $\pm$ 674 ^a	7 325 $\pm$ 826 ^a	126 $\pm$ 38 ^a	40.26 $\pm$ 2.54 ^a
小剂量四磨汤口服液组	10	1 642 $\pm$ 276 ^a	198 $\pm$ 12 ^a	127 $\pm$ 22 ^a	2 479 $\pm$ 446 ^a	6 939 $\pm$ 725 ^a	106 $\pm$ 30 ^a	42.11 $\pm$ 1.64 ^a
中剂量四磨汤口服液组	10	1 126 $\pm$ 154 ^{abc}	170 $\pm$ 11 ^{abc}	82 $\pm$ 16 ^{abc}	1 632 $\pm$ 330 ^{abc}	5 398 $\pm$ 625 ^{abc}	68 $\pm$ 13 ^{abc}	45.18 $\pm$ 1.15 ^{abc}
大剂量四磨汤口服液组	10	817 $\pm$ 102 ^{abcd}	141 $\pm$ 13 ^{abcd}	41 $\pm$ 15 ^{abcd}	1 067 $\pm$ 223 ^{abcd}	4 401 $\pm$ 210 ^{abcd}	34 $\pm$ 10 ^{abcd}	48.09 $\pm$ 1.23 ^{abcd}

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与 ARDS 模型组比较,^b $P<0.05$;与小剂量四磨汤口服液组比较,^c $P<0.05$;与中剂量四磨汤口服液组比较,^d $P<0.05$

子水平的影响(表 1):与正常对照组比较,ARDS 组及四磨汤口服液各组 BALF 中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均明显升高;ARDS 模型组和小剂量四磨汤口服液组炎症因子水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),中、大剂量四磨汤口服液组均较 ARDS 模型组明显降低,且以大剂量四磨汤口服液的降低程度更显著(均 $P<0.05$)。

2.4 四磨汤口服液对 ARDS 小鼠血清 SOD 水平的影响(表 1):与正常对照组比较,ARDS 模型组及不同剂量四磨汤口服液组血清 SOD 水平均降低;各剂量四磨汤口服液组上述指标水平均较 ARDS 模型组升高,且以大剂量四磨汤口服液的升高程度更明显(均 $P<0.05$)。

3 讨论

ARDS 因其病死率和致残率均较高,已成为重症医学领域诊治的重点和难点。ARDS 柏林定义强调早期诊断,为及时治疗提供了依据^[5]。在柏林定义的指导下,有学者发现高肺损伤预测评分和高乳酸血症是急诊脓毒症患者发展为 ARDS 的高危因素^[6]。同样,接受肝移植的患者术后持续高胆红素血症更容易发生 ARDS^[7]。在对 ARDS 患者预后因素进行分析时,有研究指出,血管外肺水的动态变化是疾病预后的重要指标之一^[8]。由于 ARDS 在不同年龄段患者中发病的临床特点及预后均存在差异,使 ARDS 临床治疗的复杂性进一步增加^[9]。

ARDS 的主要病理改变为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞受损、通透性增加,使血液中蛋白和细胞碎屑等物质进入肺泡腔内引起急性呼吸衰竭^[10]。这些病理改变可能与血管生成素分泌异常有关^[11]。ARDS 的病理发展过程涉及多种细胞、分子和信号通路,存在复杂的网络调控系统,其形成机制复杂,包括氧化应激、炎症反应、凝血功能紊乱、细胞凋亡及水通道蛋白功能异常等,给 ARDS 的诊治带来了巨大挑战^[12-16]。目前西药在治疗 ARDS 方面仍无特效药物,希望能在中医药治疗中寻找突破。

ARDS 突出的临床表现为呼吸窘迫、腹部胀满等,属中医学“暴喘”“结胸”和“腑实”等范畴,因此中医学将 ARDS 归属于暴喘证^[17]。近年来相关研究表明,多种中药制剂对治疗 ARDS 有显著疗效^[18]。其中,益气通腑利水中药可通过调节炎症因子释放减轻 ARDS 的肺损伤^[19]。小青龙汤联合西医常规治疗能显著降低 ARDS 的炎症损伤,减轻肺水肿,提高肺顺应性^[20]。同样,董晨明等^[21]用复方大黄制剂治疗 ARDS 患者,结果显示,患者机械通气时间明显缩短,肺气压伤减少,病死率降低。另外,还有研究发现,中药血必净可改善 ARDS 预后,这可能与其调节机体免疫功能有关^[22]。国内有专家比较了多个中药方剂在 ARDS 治疗中的作用,结果表明,个别方剂对 ARDS 有着很好的疗效^[23]。上述研究结果为中医药在 ARDS 治疗中的应用带来曙光。

四磨汤传统上主要用于气滞、食积证的治疗,具有改善脾胃功能的作用。有研究显示,四磨汤能促进胃肠道内促胃动素、胆囊收缩素的分泌,从而改善肠蠕动;对改善腹部手术后肠胃功能紊乱、促进肠胃功能恢复、减少术后肠梗阻的发生等有积极作用;其作用机制推测是四磨汤作用于平滑肌 M3 受体从而促进肠道的收缩^[24-28]。还有研究表明,四磨汤联合肠道微生态制剂可以改善阿尔茨海默症患者的认知功能^[29]。另外,四磨汤还能减轻哮喘豚鼠气道阻力,增加肺顺应性^[30],提示四磨汤对肠道外的器官功能有积极影响,但其对 ARDS 是否有效及其作用机制目前尚不明确。

本研究显示,ARDS 小鼠肺组织毛细血管充血扩张、渗出明显、大量炎症细胞浸润;血清及 BALF TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均明显升高,而血清 SOD 水平则显著减低,表明本研究动物模型符合典型 ARDS 病理学表现。通过使用四磨汤干预后,小鼠肺组织病理学改变随四磨汤剂量增加呈现不同程度的减轻,血清及 BALF 炎症因子水平也随着四磨汤剂量的增加呈现不同程度降低,血清 SOD 水平随着四磨汤剂量的增加而升高,剂量梯度分组之间差异有统计学意义;说明四磨汤可减少 ARDS 小鼠肺部的炎性渗出,对 ARDS 肺损伤有保护作用,且剂量越大作用越明显。

有研究表明,木香能抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)的表达,从而减轻炎症反应;乌药能减少急性酒精性肝损伤模型大鼠核转录因子- κ B(NF- κ B)、IL-1 β 、TNF- α 的释放,增加血清及肝组织中 SOD 的活性^[31-33]。而木香、乌药均为四磨汤组方中的主要中药,故我们推测四磨汤减轻肺损伤的机制可能主要通过减少炎症介质释放、增加 SOD 表达而减轻氧化应激损伤两个方面实现。本研究结果也证实了这些推测。

人体依靠各器官之间的精密功能调节维持生命,胃肠道与肺脏之间的功能联系无法割裂。ARDS 是累及全身多器官的临床综合征,各器官之间的功能相互影响、错综复杂。综上所述,四磨汤对胃肠道和肺脏损伤均有积极保护作用,但四磨汤对两个系统间功能的调节机制尚未明确。四磨汤在分子水平上,通过哪些信号通路发挥上述作用值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Rittayamai N, Brochard L. What's new in ARDS (clinical studies) [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (11): 1731-1733. DOI: 10.1007/s00134-014-3457-7.
- [2] Máca J, Jor O, Holub M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review [J]. *Respir Care*, 2017, 62 (1): 113-122. DOI: 10.4187/respcare.04716.
- [3] Walkey AJ, Sumner R, Ho V, et al. Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches [J]. *Clin Epidemiol*, 2012, 4: 159-169. DOI: 10.2147/CLEP.S28800.
- [4] Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al. What's next after ARDS: long-term outcomes [J]. *Respir Care*, 2016, 61 (5): 689-699. DOI: 10.4187/respcare.04644.
- [5] Aisiku IP, Yamal JM, Doshi P, et al. The incidence of ARDS and associated mortality in severe TBI using the Berlin definition [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80 (2): 308-312. DOI: 10.1097/TA.0000000000000903.
- [6] 乔良, 刘志. 按柏林新标准分析急诊脓毒症患者发生急性呼吸窘迫综合征的危险因素 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (7): 558-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.004. Qiao L, Liu Z. Analysis of the risk factors of acute respiratory distress syndrome of Berlin new definition in patients with sepsis in emergency department [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (7): 558-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.004.
- [7] 赵蔚, Xia VW. 胆红素对成人肝移植术后急性呼吸窘迫综合征的影响 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2 (4): 230-234. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.04.006. Zhao W, Xia VW. The impact of bilirubin for acute respiratory distress syndrome in post-liver transplantation adults [J]. *Pract J Organ Transplant (Electron Version)*, 2014, 2 (4): 230-234. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.04.006.
- [8] 孙丽晓, 高心晶, 李智伯, 等. 血管外肺水指数对急性呼吸窘迫综合征患者预后的评价 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.009. Sun LX, Gao XJ, Li ZB, et al. The prognostic value of extravascular lung water index in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.009.
- [9] 李缺缺, 张久之, 万献尧. 老年与中青年急性呼吸窘迫综合征患者的特点及预后相关危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (11): 794-798. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.006. Li QQ, Zhang JZ, Wan XY. Analysis of characteristics and related risk factors of prognosis in elderly and young adult patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (11): 794-798. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.006.
- [10] Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (8): 2731-2740. DOI: 10.1172/JCI60331.
- [11] 龚艳杰, 魏明, 涂玲, 等. 输血相关急性肺损伤对大鼠血浆和肺组织血管生成素-2 表达的影响 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015. Gong YJ, Wei M, Tu L, et al. Expression of angiopoietin-2 in plasma and lung tissue of rats with transfusion-related acute lung injury [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- [12] Laffey JG, Matthay MA. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome. Biology and potential therapeutic value [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (3): 266-273. DOI: 10.1164/rccm.201701-0107CP.
- [13] Wang G, Song Y, Feng W, et al. Activation of AMPK attenuates LPS-induced acute lung injury by upregulation of PGC1 α and SOD1 [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (3): 1551-1555. DOI: 10.3892/etm.2016.3465.
- [14] Miyoshi S, Ito R, Katayama H, et al. Combination therapy with sivelestat and recombinant human soluble thrombomodulin for ARDS and DIC patients [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 1211-1219. DOI: 10.2147/DDDT.S68030.
- [15] Dong H, Li J, Lv Y, et al. Comparative analysis of the alveolar macrophage proteome in ALI/ARDS patients between the exudative phase and recovery phase [J]. *BMC Immunol*, 2013, 14: 25. DOI: 10.1186/1471-2172-14-25.
- [16] Fan Q, Zhao P, Li J, et al. 17 β -Estradiol administration attenuates seawater aspiration-induced acute lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24 (6): 673-681. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.07.002.
- [17] 陈天琪. 浅谈中医对急性肺损伤的认识 [J]. *贵阳医学院学报*, 2006, 28 (5): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2006.05.003.

- Chen TQ. Talk of acute lung damage of traditional Chinese medicine [J]. J Guiyang Coll TCM, 2006, 28 (5): 7-8. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2006.05.003.
- [18] 王宏飞, 王勇强, 李寅, 等. 中医辨证治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能障碍的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.06.
- Wang HF, Wang YQ, Li Y, et al. The clinical effect of traditional Chinese medicine dialectical therapy for treatment of gastrointestinal dysfunction in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome undergoing mechanical ventilation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (6): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.06.
- [19] 陈健, 许玲, 吕书勤. 益气通腑利水中药对 ARDS 大鼠肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10 影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22 (4): 1009-1010. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.04.104.
- Chen J, Xu L, Lyu SQ. Experimental study on effects of Yiqitongfulishui recipe on tumor necrosis factor- α and interleukin-10 of ARDS rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22 (4): 1009-1010. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.04.104.
- [20] 刁雅静. 小青龙汤结合西医常规治疗对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- Diao YJ. Clinical Study on treating acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) with Xiaqinglong decoction and conventional modern medical therapy [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [21] 董晨明, 宋瑞霞, 张红松, 等. 自拟复方大黄制剂治疗急性呼吸窘迫综合征的临床作用探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (6): 337-339. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.006.
- Dong CM, Song RX, Zhang HS, et al. A clinical study on effects of self-made compound rhubarb preparation for treatment of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18 (6): 337-339. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.006.
- [22] 郑瑞强, 陈齐红, 林华, 等. 血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者免疫功能及预后影响的多中心随机对照临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (1): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.01.006.
- Zheng RQ, Chen QH, Lin H, et al. A multicenter randomized clinical research of impact of Xuebijing injection treatment on immune function and prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2012, 19 (1): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.01.006.
- [23] 崔乃杰, 任新生, 曹书华, 等. 急性呼吸窘迫综合征的治疗: 另辟蹊径 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (3): 129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.001.
- Cui NJ, Ren XS, Cao SH, et al. Another way to treat acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (3): 129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.001.
- [24] 蔡 CX, 刘 BY, 尹 J, et al. Simotang enhances gastrointestinal motility, motilin and cholecystokinin expression in chronically stressed mice [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17 (12): 1594-1599. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1594.
- [25] 张敏. 对行腹部手术的患者在术后使用四磨汤促进其胃肠功能恢复的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14 (23): 32-33.
- Zhang M. Observations on the effect of Simo decoction on postoperative recovery of gastrointestinal function in patients undergoing abdominal surgery [J]. Contemp Med Sym, 2016, 14 (23): 32-33.
- [26] Yang Y, Zuo HQ, Li Z, et al. Comparison of efficacy of simo decoction and acupuncture or chewing gum alone on postoperative ileus in colorectal cancer resection: a randomized trial [J]. Sci Rep, 2017, 7: 37826. DOI: 10.1038/srep37826.
- [27] 奥沛源, 罗勋, 傅江涛, 等. 四磨汤口服液对稳定性胸腰椎骨折胃肠功能障碍的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (21): 4115-4117. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.21.032.
- Ao PY, Luo X, Fu JT, et al. Effect of Simo decoction oral liquid on gastrointestinal dysfunction of patients with stable thoracolumbar fractures [J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15 (21): 4115-4117, 4077. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.21.032.
- [28] Dai C, Liu N, Chen W, et al. Simo decoction promotes contraction of anal circular smooth muscle mainly via muscarinic M3 receptor [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144 (2): 270-276. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.008.
- [29] 王晓东, 李先强. 四磨汤联合肠道微生态制剂对阿尔茨海默病患者认知功能的影响 [J]. 河南中医, 2015, 35 (8): 1810-1812. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2015.08.0762.
- Wang XD, Li XQ. The influence of Simo decoction in combination with intestinal tract micro-ecosystem preparation on cognitive function of patients with alzheimer disease [J]. Henan TCM, 2015, 35 (8): 1810-1812. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2015.08.0762.
- [30] 蔡木禹, 林朝仙, 饶理强, 等. 四磨汤对过敏性哮喘豚鼠肺动态顺应性和气道阻力影响的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9 (24): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.24.002.
- Cai MY, Lin CX, Rao LQ, et al. Effect of Simo decoction on pulmonary dynamic compliance and airway resistance in allergic asthma model cavy [J]. China Med Her, 2012, 9 (24): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.24.002.
- [31] 吴秀荣, 梅全喜, 林焕泽, 等. 白木香叶提取物对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞炎症因子的影响 [J]. 今日药学, 2012, 22 (8): 471-473.
- Wu XR, Mei QX, Lin HZ, et al. Experimental research of aquilaria sinensis peel extract on RAW264.7 cells stimulated by LPS [J]. Pharm Today, 2012, 22 (8): 471-473.
- [32] 王军伟, 胡培阳, 陈昕昶. 乌药对急性酒精性肝损伤模型大鼠炎症因子的影响 [J]. 中华灾害救援医学, 2014, 2 (7): 373-376. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2014.07.00.
- Wang JW, Hu PY, Chen XY. Effect of *Lindera Aggregata* (Sims) Kosterm on inflammation-related factors in rats with acute alcoholic liver injury [J]. Chin J Disaster Med, 2014, 2 (7): 373-376. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2014.07.00.
- [33] 陈卓亮, 王军伟, 谭明明, 等. 乌药水提物与醇提物对急性酒精性肝损伤模型大鼠抗氧化作用的比较研究 [J]. 浙江中医杂志, 2015, 50 (6): 414-415.
- Chen ZL, Wang JW, Tan MM, et al. Compare the antioxidant effects of aqueous extract and ethanol extract of *Lindera Aggregata* (Sims) Kosterm on rat model of acute alcoholic liver injury [J]. Zhejiang J TCM, 2015, 50 (6): 414-415.

(收稿日期: 2017-09-18)

• 书讯 •

《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行

南方医科大学附属深圳宝安医院急诊医学科张文武教授组织主编的《急诊内科手册》第 2 版由人民卫生出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 53.0 元/本。

《急诊内科手册》是一部急诊内科学方面的工具书, 共 16 章约 83 万字。分别叙述了常见内科急症症状的诊断思路与处理原则, 休克、多器官功能障碍综合征、急性中毒、水电解质与酸碱平衡失调, 内科各系统疾病急诊的诊断与治疗措施等, 并较详细地介绍了内科常用急救诊疗技术。内容丰富, 资料新颖, 实用性强, 是急诊医师、内科医师和社区医师必备的工具书, 并可作为急诊医学教学和进修的参考读物。

