

• 论著 •

清肺化瘀通腑方对脓毒症相关 ARDS 机械通气患者呼吸力学和炎症指标及免疫功能的影响

程璐 原佳雯 陆沁云 杭宇豪 鲁俊 王德祥

南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

通信作者: 王德祥, Email: wdx0803@163.com

【摘要】目的 观察自拟中药清肺化瘀通腑方对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)机械通气患者氧合指数、呼吸力学参数、炎症指标及免疫功能的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择 2023 年 1 月至 2024 年 1 月南京中医药大学附属医院重症医学科收治的脓毒症相关 ARDS, 中医辨证符合肺热移肠证的 68 例患者作为研究对象。按随机数字表法将患者分为试验组和对照组, 每组 34 例。最终两组各脱落 4 例, 试验组纳入 30 例, 对照组纳入 30 例。两组入院后均给予西医常规治疗, 试验组在西医常规治疗基础上给予清肺化瘀通腑方[组方: 酒黄芩 10 g、桑白皮 10 g、葶苈子 15 g、全瓜蒌 10 g、酒地龙 10 g、桃仁 10 g、丹参 10 g、莪术 6 g、生大黄(后下)3 g、枳实 10 g、厚朴 10 g、炙甘草 3 g]每日 1 剂, 浓煎为每袋 100 mL, 分 2 次鼻饲; 对照组在西医常规治疗基础上给予等量温开水, 每日 2 次鼻饲, 两组均连续治疗 7 d。比较两组患者治疗前后氧合指数、呼吸力学参数、炎症因子及免疫细胞水平的差异。**结果** 两组治疗前氧合指数、呼吸力学参数、炎症指标及免疫细胞水平比较差异均无统计学意义; 治疗后氧合指数、自然杀伤细胞(NK 细胞)水平均较治疗前明显升高, 平台压(P_{plat})、驱动压(ΔP)、超敏 C- 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 均较治疗前明显降低; 试验组治疗后氧合指数、NK 细胞均明显高于对照组[氧合指数(mmHg, 1 mmHg ≈ 0.133 kPa): 331.32 ± 90.89 比 238.64 ± 83.26, NK 细胞: 0.20(0.12, 0.25)比 0.10(0.08, 0.09), 均 $P < 0.05$], P_{plat} 、 ΔP 、hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、TNF- α 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 均明显低于对照组 [P_{plat} (cmH₂O, 1 cmH₂O ≈ 0.098 kPa): 16(15, 19)比 22(19, 24), ΔP (cmH₂O): 11 ± 2 比 14 ± 3, hs-CRP(mg/L): 21.32(11.63, 31.84)比 41.36(17.41, 89.02), PCT(μg/L): 0.13(0.08, 0.21)比 0.45(0.14, 1.35), IL-6(ng/L): 16.25(10.72, 49.96)比 66.70(25.82, 195.64), IL-8(ng/L): 5.48(0.84, 12.60)比 26.23(23.10, 50.16), TNF- α (ng/L): 0.77(0.72, 1.20)比 1.10(0.92, 1.48), CD4 $^+$ /CD8 $^+$: 1.76(1.43, 2.00)比 2.12(1.77, 4.03), 均 $P < 0.05$]。**结论** 清肺化瘀通腑方可有效改善脓毒症相关 ARDS 机械通气患者氧合指数, 降低 P_{plat} 、 ΔP , 减轻炎症反应, 调节免疫功能。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 清肺化瘀通腑方; 氧合指数; 呼吸力学; 炎症因子; 免疫细胞

基金项目: 国家自然科学基金(82074379); 江苏省中医药科技发展计划(QN202004); 南京中医药大学自然科学基金(XZR2021008)

临床试验注册: 国际传统医学临床试验注册平台, ITMCTR 2024000190

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.005

The impact of Qingfeihuayutongfu prescription on respiratory mechanics, inflammatory markers, and immune function in mechanically ventilated patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome

Cheng Lu, Yuan Jiawen, Lu Qinyun, Hang Yuhao, Lu Jun, Wang Dexiang

Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjin 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Dexiang, Email: wdx0803@163.com

【Abstract】Objective To observe the effects of the traditional Chinese medicine Qingfeihuayutongfu prescription on oxygenation index, respiratory mechanics, inflammatory markers, and immune function in mechanically ventilated patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Sixty-eight patients with sepsis-associated ARDS, who met the TCM syndrome pattern of lung-heat transferring to intestines syndrome, admitted to the department of intensive care unit (ICU) of the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine between January 2023 and January 2024, were enrolled as study subjects. Patients were randomly divided into an experimental group and a control group using a random number table, with 34 patients in each group. Four patients dropped out from each group, resulting in 30 patients being analyzed in each group. Both groups received conventional Western medical treatment after admission. The experimental group additionally received Qingfeihuayutongfu prescription [composition: Scutellaria baicalensis 10 g, Mori Cortex 10 g, Descurainiae Semen 15 g, Trichosanthis Fructus 10 g, Lumbricus 10 g, Persicae Semen 10 g, Salviae

Miltorrhizae Radix 10 g, Curcumae Rhizoma 6 g, Rheum palmatum 3 g (decocted later), Aurantii Fructus Immaturus 10 g, Magnoliae Officinalis Cortex 10 g, Glycyrrhizae Radix praeparata 3 g]. The decoction was concentrated to 100 mL per bag. One dose was administered daily, divided into 2 nasogastric feedings. The control group received an equivalent volume of warm water twice daily via nasogastric tube in addition to conventional Western treatment. Treatment continued for 7 days in both groups. Differences in oxygenation index, respiratory mechanics parameters, inflammatory cytokines, and immune cell levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Prior to treatment, no statistically significant differences were observed between the two groups in oxygenation index, respiratory mechanics parameters, levels of inflammatory cytokines or immune cell counts. Following treatment, both groups exhibited a significant increase in oxygenation index and natural killer cell (NK cell), alongside significant decreases in plateau pressure (Pplat), driving pressure (ΔP), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), interleukins (IL-6, IL-8, IL-1 β), tumour necrosis factor- α (TNF- α), and CD4 $^+$ /CD8 $^+$ ratio compared to baseline. Post-treatment comparison between groups revealed that the experimental group had a significantly higher oxygenation index and NK cell than the control group [oxygenation index (mmHg, 1 mmHg \approx 0.133 kPa): 331.32 \pm 90.89 vs. 238.64 \pm 83.26, NK cell: 0.20 (0.12, 0.25) vs. 0.10 (0.08, 0.19), both $P < 0.05$]. Conversely, the experimental group demonstrated significantly lower values than the control group for Pplat, ΔP , hs-CRP, PCT, IL-6, IL-8, TNF- α , CD4 $^+$ /CD8 $^+$ [Pplat (cmH₂O, 1 cmH₂O \approx 0.098 kPa): 16 (15, 19) vs. 22 (19, 24), ΔP (cmH₂O): 11 \pm 2 vs. 14 \pm 3, hs-CRP (mg/L): 21.32 (11.63, 31.84) vs. 41.36 (17.41, 89.02), PCT (μ g/L): 0.13 (0.08, 0.21) vs. 0.45 (0.14, 1.35), IL-6 (ng/L): 16.25 (10.72, 49.96) vs. 66.70 (25.82, 195.64), IL-8 (ng/L): 5.48 (0.84, 12.60) vs. 26.23 (23.10, 50.16), TNF- α (ng/L): 0.77 (0.72, 1.20) vs. 1.10 (0.92, 1.48), CD4 $^+$ /CD8 $^+$: 1.76 (1.43, 2.00) vs. 2.12 (1.77, 4.03), all $P < 0.05$]. **Conclusion** The Qingfeihuayutongfu prescription can effectively improve the oxygenation index, reduce Pplat and ΔP , mitigate inflammation, and modulate immune function in mechanically ventilated patients with sepsis-associated ARDS.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Qingfeihuayutongfu prescription; Oxygenation index; Respiratory mechanics; Inflammatory factor; Immune cell

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82074379); Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program (QN202004); Natural Science Foundation of Nanjing University of Chinese Medicine (XZR2021008)

Trial Registration: International Traditional Medicine Clinical Trial Registry, ITMCTR 2024000190

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.005

脓毒症在 2016 年被定义为由宿主对感染反应不平衡而导致的危及生命的器官功能衰竭^[1]。虽然脓毒症的诊断、治疗和管理在逐步完善, 相关指南在不断更新, 但脓毒症的全因病死率仍高达 20%~30%^[2]。在脓毒症导致的器官功能障碍中, 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是较常见且致命的, 约占所有脓毒症病例的 32%^[3]。ARDS 的主要组织学特征是急性、弥漫性、炎症性肺损伤^[4], 通常由肺泡内皮功能障碍和局部炎症驱动, 多表现为以非心源性肺水肿和严重低氧血症为主^[5]。目前小潮气量机械通气作为治疗 ARDS 的基石, 其相关研究近年来日益增多, 对肺保护性机械通气的策略及要求也在不断优化。但对于 ARDS 的药物治疗鲜有提及, 虽然有少量研究表明, 皮质类固醇、前列环素及他汀类药物对 ARDS 治疗可能有益, 但终究受限于各种原因而难以普及^[6-8]。ARDS 的症状与中医“暴喘”病相类似, 其病位主要在肺, 根据“肺与大肠相表里”这一中医经典脏象理论, 本课题组前期的研究表明, 自拟清肺化瘀通腑方可改善患者的氧合功能, 保护肠黏膜屏障, 促进肺与大肠正常生理状态的恢复^[9]。本研

究采用前瞻性单中心随机对照试验, 通过分析清肺化瘀通腑方对接受机械通气脓毒症相关 ARDS 患者呼吸力学、炎症因子及免疫细胞的影响, 进一步探讨清肺化瘀通腑方治疗脓毒症相关 ARDS 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2023 年 1 月至 2024 年 1 月本院重症医学科收治的脓毒症相关 ARDS, 中医辨证符合肺热移肠证的 64 例患者作为研究对象。

1.1.1 诊断标准: ① 脓毒症的诊断参照第三版脓毒症与感染性休克定义的国际共识^[1]; ② ARDS 的诊断参照 2012 年 ARDS 柏林标准^[4]; ③ 中医喘病 - 肺热移肠证的中医证候诊断参照《中药新药临床研究指导原则》。

1.1.2 纳入标准: ① 符合脓毒症、ARDS 诊断标准及中医喘病 - 肺热移肠证的中医证候诊断标准者; ② 氧合指数 <200 mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa) 并接受机械通气者; ③ 年龄 >18 岁者; ④ 急性起病, 病程在 2 d 内者; ⑤ 患者或家属知情同意, 并愿意参与研究者。

1.1.3 排除标准: ① 已参加其他临床试验者; ② 孕

期或哺乳期女性；③ 播散性肿瘤、接受化疗及其他特殊治疗的肿瘤患者；④ 研究开始前 2 h 内使用 2 种血管活性药物收缩压仍 <90 mmHg 者；⑤ 胃肠道功能障碍无法经胃肠道给予中药、对中药过敏或不能耐受者。

1.1.4 脱落标准：因故未能完成本方案所规定的疗程及观察周期的病例。

1.1.5 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，并已通过本院伦理委员会审核（审批号：2021NL-114-04），对患者采取的治疗和检查均获得患者或家属知情同意，并在国际传统医学临床试验注册平台注册（注册号：ITMCTR 2024000190）。

1.2 研究分组：按随机数字表法将患者分为试验组（34 例，给予清肺化瘀通腑方联合西医常规治疗）和对照组（34 例，给予单纯西医常规治疗）。最终两组各脱落 4 例，试验组和对照组均纳入 30 例患者。

1.3 治疗方案：两组均给予脓毒症及 ARDS 的常规治疗。脓毒症的治疗包括控制感染，加强器官功能支持治疗特别是循环系统和呼吸系统支持、代谢支持、肠道营养支持、免疫调理治疗、连续床旁血液滤过，严格控制血糖水平等。ARDS 的治疗包括肺保护性通气策略、个体化呼气末正压通气（positive end expiratory pressure, PEEP）的设置、俯卧位通气等。

1.3.1 对照组：每日用 100 mL 温开水分 2 次鼻饲。连续给药 7 d 为 1 个疗程，共 1 个疗程。

1.3.2 试验组：在西医常规治疗基础上给予清肺化瘀通腑方〔组方：酒黄芩 10 g、桑白皮 10 g、葶苈子 15 g、全瓜蒌 10 g、酒地龙 10 g、桃仁 10 g、丹参 10 g、莪术 6 g、生大黄（后下）3 g、枳实 10 g、厚朴 10 g、炙甘草 3 g〕每日 1 剂，浓煎为每袋 100 mL，分 2 次鼻饲给予。连续给药 7 d 为 1 个疗程，共 1 个疗程。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 一般资料、营养状况、血常规、生化指标：收集患者一般资料〔包括性别、年龄、基础疾病（高血压、糖尿病）、疾病严重程度评分〕、血常规〔包括白细胞计数（white blood cell count, WBC）、血红蛋白（hemoglobin, Hb）、血小板计数（platelet count, PLT）〕、生化指标〔包括丙氨酸转氨酶（alanine transaminase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST）、血肌酐（serum creatinine, SCr）〕水平。

1.4.2 炎症指标测定：于治疗前及治疗后 7 d 取两组患者外周静脉血，分离血清，采用荧光免疫

层析法检测血清超敏 C- 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT）水平；采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）测定白细胞介素（interleukins, IL-6、IL-8、IL-1 β ）、肿瘤坏死因子 - α （tumour necrosis factor- α , TNF- α ）水平。

1.4.3 动脉血气及呼吸力学参数测定：于治疗前及治疗后 7 d 采用西门子 RAPIDPoint 500 型全自动血气分析仪检测两组患者动脉血气〔包括 pH 值、氧合指数、动脉血二氧化碳分压（arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂）、血乳酸〕；采用哈美顿 HAMILTON-G5 型呼吸机检测呼吸力学指标〔包 PEEP、平台压（plateau pressure, Pplat）、驱动压（driving pressure, ΔP ）〕。

1.4.4 免疫细胞水平测定：于治疗前及治疗后 7 d 取两组患者外周静脉血，采用流式细胞术测定 T 细胞亚群水平〔包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell, NK 细胞）〕。

1.5 统计学方法：使用 SPSS 26.0 统计软件处理数据，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；偏态分布的计量数据以中位数（四分位数）[$M(Q_L, Q_U)$] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以例（频数或百分比）表示，采用 χ^2 检验；所有统计检验采用双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料（表 1）：两组性别、年龄、基础疾病（高血压、糖尿病）、疾病严重程度评分〔急性生理学与慢性健康状况评分 II（acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II）、序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment, SOFA）〕及治疗前血常规、生化指标、炎症指标、动脉血气、免疫细胞、呼吸力学参数等方面比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），说明两组资料均衡，有可比性。

2.2 两组治疗前后氧合指数及呼吸力学参数比较（表 2）：两组治疗前氧合指数、PEEP、Pplat、 ΔP 、Cst 比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。试验组治疗前后 PEEP 及 Cst 比较差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），氧合指数较治疗前明显升高，Pplat 和 ΔP 均较治疗前明显降低（均 $P < 0.05$ ）。对照组治疗前后 PEEP、Pplat、 ΔP 及 Cst 比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），治疗后氧合指数较治疗前明显升高

($P<0.05$)。与对照组同期比较,试验组治疗后氧合指数明显升高,Pplat及 ΔP 均明显降(均 $P<0.05$)。两组治疗后PEEP及Cst比较差异均无统计意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较(表3):两组治疗前hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平均较治疗前明显下降(均 $P<0.05$)。与对照组同期比较,试验组治疗后hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均明显低于对照组($P<0.05$),两组治疗后IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组治疗前后T细胞亚群水平

比较(表4):两组治疗前T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞及CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。试验组治疗后NK细胞较治疗前明显升高,CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 较治疗前明显降低(均 $P<0.05$)。与对照组同期比较,试验组治疗后NK细胞明显升高,CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 明显降低(均 $P<0.05$);两组治疗后T淋巴细胞、B淋巴细胞水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表2 不同治疗方法两组脓毒症相关ARDS机械通气患者治疗前后氧合指数及呼吸力学参数比较

组别	时间	例数 (例)	氧合指数 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PEEP [cmH ₂ O, M(Q _L , Q _U)]	ΔP (cmH ₂ O, Cst(mL/cmH ₂ O, M(Q _L , Q _U))]	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
试验组	治疗前	30	167.04 \pm 52.56	7(6, 8)	20(18, 22)	13 \pm 3	36.08 \pm 8.55
	治疗后	30	331.32 \pm 90.89 ^a	5(5, 6)	16(15, 19) ^a	11 \pm 2 ^a	43.33 \pm 10.59
对照组	治疗前	30	149.90 \pm 37.08	6(5, 8)	21(20, 23)	14 \pm 2	35.24 \pm 7.60
	治疗后	30	238.64 \pm 83.26 ^{ab}	7(5, 7)	22(19, 24) ^b	14 \pm 3 ^b	36.89 \pm 9.53

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与试验组同期比较,^b $P<0.05$;1 cmH₂O \approx 0.098 kPa

表1 不同治疗方法两组脓毒症相关ARDS机械通气患者一般情况比较

项目	试验组 (30例)	对照组 (30例)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值	项目	试验组 (30例)	对照组 (30例)	Z/t值	P值
性别[例(%)]			0.290	0.592	炎症指标[M(Q _L , Q _U)]				
男性	18(60.00)	20(66.67)			hs-CRP(mg/L)	97.36(38.25, 152.45)	84.05(50.02, 133.98)	-0.120	0.906
女性	12(40.00)	10(33.33)			PCT(μg/L)	0.76(0.35, 6.60)	1.03(0.59, 4.47)	-0.790	0.429
年龄[岁,M(Q _L , Q _U)]	75(69, 82)	78(69, 86)	-1.130	0.258	IL-6(ng/L)	82.36(49.89, 164.87)	85.40(45.66, 134.48)	-0.020	0.982
基础疾病[例(%)]					IL-8(ng/L)	33.99(21.68, 55.38)	40.16(23.40, 65.25)	-0.780	0.437
高血压	22(73.33)	15(50.00)	3.450	0.063	IL-1β(ng/L)	11.63(6.60, 18.59)	9.60(4.45, 15.07)	-0.920	0.358
糖尿病	15(50.00)	18(60.00)	0.610	0.436	TNF-α(μg/L)	1.15(0.89, 1.75)	1.23(0.81, 1.35)	-0.450	0.654
疾病严重程度评分(分)					动脉血气				
APACHE II评分($\bar{x} \pm s$)	25.17 \pm 2.93	26.10 \pm 3.11	-1.200	0.236	pH值[M(Q _L , Q _U)]	7.43(7.37, 7.46)	7.45(7.41, 7.49)	-1.210	0.228
SOFA评分[M(Q _L , Q _U)]	7.00(6.00, 8.00)	7.00(6.25, 8.00)	-1.000	0.319	氧合指数(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	167.04 \pm 52.56	149.90 \pm 37.08	1.460	0.150
血常规					PaCO ₂ (mmHg, M(Q _L , Q _U))	37.55(32.52, 45.60)	35.25(32.00, 40.38)	-0.640	0.525
WBC [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	12.20 (8.09, 13.52)	11.29 (10.34, 13.20)	-0.160	0.877	血乳酸(mmol/L, M(Q _L , Q _U))	1.50(1.09, 2.42)	1.62(1.08, 2.60)	-0.020	0.988
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	102.10 \pm 20.16	92.27 \pm 24.87	1.680	0.098	免疫细胞				
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	169.43 \pm 87.50	199.80 \pm 100.10	-1.250	0.216	T淋巴细胞($\bar{x} \pm s$)	0.63 \pm 0.13	0.73 \pm 0.12	-1.850	0.075
生化指标[M(Q _L , Q _U)]					B淋巴细胞($\bar{x} \pm s$)	0.12 \pm 0.07	0.07 \pm 0.05	1.660	0.109
ALT(U/L)	32.00(21.00, 58.75)	33.50(23.25, 67.50)	-0.340	0.734	NK细胞[M(Q _L , Q _U)]	0.11(0.12, 0.20)	0.12(0.08, 0.18)	-1.960	0.150
AST(U/L)	23.50 (13.00, 36.25)	23.00 (10.25, 59.00)	-0.070	0.941	呼吸力学参数				
SCr(μmol/L)	91.85 (71.23, 153.42)	97.80 (70.60, 182.52)	-0.430	0.668	PEEP [cmH ₂ O, M(Q _L , Q _U)]	7(6, 8)	6(5, 8)	-0.510	0.610
					Pplat [cmH ₂ O, M(Q _L , Q _U)]	20(18, 22)	21(20, 23)	-0.970	0.330
					ΔP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	13 \pm 3	14 \pm 2	-1.340	0.184
					Cst(mL/cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	36.08 \pm 8.55	35.24 \pm 7.60	0.250	0.803

注:1 mmHg \approx 0.133 kPa, 1 cmH₂O \approx 0.098 kPa

表3 不同治疗方法两组脓毒症相关ARDS机械通气患者治疗前后炎症因子水平比较[M(Q_L, Q_U)]

组别	时间	例数 (例)	hs-CRP (mg/L)	PCT (μg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-1β (ng/L)	TNF-α (ng/L)
试验组	治疗前	30	97.36(38.25, 152.45)	0.76(0.35, 6.60)	82.36(49.89, 164.87)	33.99(21.68, 55.38)	11.63(6.60, 18.59)	1.15(0.89, 1.75)
	治疗后	30	21.32(11.63, 31.84) ^a	0.13(0.08, 0.21) ^a	16.25(10.72, 49.96) ^a	5.48(0.84, 12.60) ^a	3.88(0.86, 11.16) ^a	0.77(0.72, 1.20) ^a
对照组	治疗前	30	84.05(50.02, 133.98)	1.03(0.59, 4.47)	85.40(45.66, 134.48)	40.16(23.40, 65.25)	9.60(4.45, 15.07)	1.23(0.81, 1.35)
	治疗后	30	41.36(17.41, 89.02) ^{ab}	0.45(0.14, 1.35) ^{ab}	66.70(25.82, 195.64) ^{ab}	26.23(23.10, 50.16) ^{ab}	5.68(4.11, 11.74) ^a	1.10(0.92, 1.48) ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与试验组同期比较,^b $P<0.05$

表 4 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 机械通气患者
治疗前后 T 细胞亚群水平比较

组别	时间	例数 (例)	T 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s$)	B 淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s$)	NK 细胞 [$M(Q_L, Q_U)$]	$CD4^+/CD8^+$ [$M(Q_L, Q_U)$]
试验组	治疗前	30	0.63±0.13	0.12±0.07	0.11(0.12, 0.20)	2.52(2.12, 3.39)
	治疗后	30	0.66±0.12	0.14±0.05	0.20(0.12, 0.25) ^a	1.76(1.43, 2.00) ^a
对照组	治疗前	30	0.73±0.12	0.07±0.05	0.12(0.08, 0.18)	2.76(1.73, 4.09)
	治疗后	30	0.71±0.14	0.13±0.10	0.10(0.08, 0.19) ^b	2.12(1.77, 4.03) ^b

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与试验组同期比较,^b $P<0.05$

3 讨 论

脓毒症患者的免疫系统通常处于失衡状态,在外部和内部刺激下(如细菌、病毒的侵袭),抗原递呈细胞会激活免疫细胞之间的各种信号通路,导致强大促炎介质和趋化因子(如 TNF、IL-6 和 IL-8)释放,加速血管内皮功能障碍,促进炎症细胞的浸润和效应 T 细胞的激活^[5,10],并形成恶性促炎循环,最终加重和放大炎症反应,从而导致肺毛细血管的通透性增加、肺间质不均一性水肿、屏障功能受损甚至多器官功能衰竭^[11]。

《黄帝内经》云:“肺与大肠相表里”,ARDS 患者除了有呼吸系统损伤所致呼吸窘迫、发绀等症状外,还通常合并便秘、腹胀等体征。现代研究亦表明,肺与肠道均由内胚层演变而来^[12]。因此,根据藏象学理论及 ARDS 的病因病机特点,以清肺通腑、活血化瘀为法,拟清肺化瘀通腑方。方中黄芩、大黄为君,清热燥湿,泻火解毒,肺肠同治,现代药理学研究表明,两药均可抑制脓毒症肺损伤小鼠 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的产生和分泌,同时还可调节免疫功能^[13-14];桑白皮、葶苈子、全瓜蒌、桃仁、地龙、丹参、莪术为臣,增强君药泻肺火的作用,同时还有降气平喘、活血化瘀的功效,枳实、厚朴为佐助药,可增强本方通腑泄热,消积除满的作用;炙甘草调和诸药。

难治性低氧血症是 ARDS 典型表现之一,目前机械通气仍是 ARDS 治疗中保证氧供的关键且有效手段,包括使用肺保护性通气策略、适宜的 ΔP 及个体化 PEEP。PEEP 的设定是为了复张和稳定萎陷的肺泡,荟萃分析倾向于采用更高水平的 PEEP^[15-16],但过高的 PEEP 可导致气压伤,并可影响血流动力学,因此对于 PEEP 的设置需要个体化评估^[17]。此外, P_{plat} 对于防止 ARDS 患者呼吸机相关性肺损伤亦至关重要,且有研究显示,当 $P_{plat}>28\text{ cmH}_2\text{O}$ 时,ARDS 患者的病死率及肺心病的发生率也随之增加^[18]。Villar 等^[19] 分别用 P_{plat} 及 ΔP 来评

估 ARDS 患者的死亡风险,发现当 $P_{plat}\geq 30\text{ cmH}_2\text{O}$ 时,患者的病死率与 P_{plat} 呈正相关。气道 ΔP 为气道压力从 PEEP 到 P_{plat} 的变化,相当于潮气量和 Cst 的比值,能更好地反映肺损伤程度^[20]。张温朋等^[21] 和逯珍花等^[22] 研究均发现,中药灌肠可降低 ARDS 机械通气患者的 P_{plat} 及 PEEP,但对于 ΔP 的影响很少有提及。然而在众多呼吸力学参数中, ΔP 却被证明是预测 ARDS 患者 60 d 存活率的可靠变量,将 ΔP 限制在 15 mmH₂O 以下,将更有益于患者^[20]。亦有研究表明,脓毒症相关 ARDS 患者机械通气时联合中药治疗较单纯机械通气对氧合指数的改善程度更加明显^[23]。本研究表明,清肺化瘀通腑方联合西医常规治疗较单纯西医治疗可更大程度改善脓毒症相关 ARDS 患者的氧合指数,降低 P_{plat} 、 ΔP 。

此外,脓毒症相关 ARDS 与机体的免疫功能紊乱及过度炎症反应密切相关,因此,针对脓毒症免疫调节及炎症反应的干预也是救治脓毒症相关 ARDS 的重要措施^[24]。尽管近年来对于 ARDS 炎症免疫调节的研究取得了诸多成果,但基于 ARDS 的高异质性,导致针对 ARDS 的炎症免疫调节指导临床治疗还有一定缺陷。熊翼等^[25] 研究发现,与单纯西医治疗相比,中药联合西医治疗对于降低 ARDS 患者炎症反应更有优势。崔娜等^[26] 应用通腑泻肺汤联合常规方法治疗 ARDS 后发现,通腑泻肺汤可降低 ARDS 患者 PCT、IL-1 β 、IL-8 水平。本研究显示,两组治疗后 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平均较治疗前明显降低,且试验组治疗后 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均明显低于对照组,表明清肺化瘀通腑方可降低患者的炎症因子水平。在免疫系统中,机体维持正常的免疫功能有赖于各种固有免疫细胞,特别是 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞。若免疫细胞缺乏则会导致感染难以控制,但免疫细胞过度反应也会造成炎症反应失控,导致器官功能障碍^[27]。Hiraki 等^[28] 发现,通过增加 NK 细胞的数量和增强其功能,可提高感染性休克小鼠的生存率。因此,恢复和提高 NK 细胞的数量和功能是脓毒症治疗的有效方法。T 淋巴细胞亚群中的 $CD4^+/CD8^+$ 可有效预测脓毒症患者的预后, $CD4^+/CD8^+$ 比值在正常参考值范围代表机体适应性免疫应答处于动态平衡,相关研究显示,

CD4⁺/CD8⁺ 水平与病死率呈正相关^[29]。研究表明, 脓毒症小鼠的T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞均明显降低^[30]。杨薇琳等^[31]发现, 清肺解毒汤可明显提高脓毒症患者T淋巴细胞数量, 改善脓毒症患者免疫功能及预后。田孝瑞等^[32]发现, 中药配合纤维支气管镜肺泡灌洗可提高脓毒症肺损伤患者CD4⁺, 降低CD8⁺水平和CD4⁺/CD8⁺, 从而有效调节患者的免疫功能。本研究显示, 脓毒症相关ARDS患者外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞亦有不同程度降低, 其中NK细胞降低较为明显, 使用清肺化瘀通腑方治疗后, 患者NK细胞较对照组明显增多, CD4⁺/CD8⁺下降, 但两组T淋巴细胞及B淋巴细胞水平比较差异无统计学意义。

本研究为单中心研究, 样本量偏小, 期待未来进行更大规模的多中心随机对照研究延伸清肺化瘀通腑方的应用内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Genga KR, Russell JA. Update of sepsis in the intensive care unit [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9 (5): 441–455. DOI: 10.1159/000477419.
- [3] Gong HK, Chen Y, Chen ML, et al. Advanced development and mechanism of sepsis-related acute respiratory distress syndrome [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1043859. DOI: 10.3389/fmed.2022.1043859.
- [4] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [5] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
- [6] Wu CM, Hou DN, Du CL, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 643. DOI: 10.1186/s13054-020-03340-4.
- [7] Haeberle HA, Calov S, Martus P, et al. Inhaled prostacyclin therapy in the acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled multicenter trial [J]. *Respir Res*, 2023, 24 (1): 58. DOI: 10.1186/s12931-023-02346-0.
- [8] Nagendran M, McAuley DF, Kruger PS, et al. Statin therapy for acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (5): 663–671. DOI: 10.1007/s00134-016-4649-0.
- [9] 程璐, 陈明祺, 蒋华, 等. 清肺化瘀通腑方改善脓毒症ARDS患者肺纤维化: 一项前瞻性单盲随机对照临床试验 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (6): 578–582. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.015.
- [10] Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306 (8): L709–L725. DOI: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- [11] Mehta Y, Dixit SB, Zirpe K, et al. Therapeutic approaches in modulating the inflammatory and immunological response in patients with sepsis, acute respiratory distress syndrome, and pancreatitis: an expert opinion review [J]. *Cureus*, 2021, 13 (9): e18393. DOI: 10.7759/cureus.18393.
- [12] Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
- [13] 周易, 陈广, 董若兰. 黄芩及其有效成分治疗脓毒症急性肺损伤机制研究进展 [J]. 中西医结合研究, 2024, 16 (1): 57–60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4616.2024.01.015.
- [14] 付晨菲, 梁群, 李建龙. 中药单体治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40 (2): 219–225. DOI: 10.13463/j.cnki.cczy.2024.02.021.
- [15] Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303 (9): 865–873. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
- [16] Dianti J, Tsiminetzky M, Ferreyro BL, et al. Association of positive end-expiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (11): 1300–1310. DOI: 10.1164/rccm.202108-1972OC.
- [17] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49 (7): 727–759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7.
- [18] Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33 (3): 444–447. DOI: 10.1007/s00134-007-0552-z.
- [19] Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): 843–850. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002330.
- [20] Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (8): 747–755. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639.
- [21] 张温朋, 程勤丽. 清热补气通腑汤保留灌肠在急性呼吸窘迫综合征合并腹腔高压患者中的应用效果 [J]. 中国中医急症, 2022, 31 (2): 330–332. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.02.039.
- [22] 逯珍花, 梁波涛, 吴佳, 等. 肺外源性急性呼吸窘迫综合征伴腹腔高压患者益气解毒通腑汤保留灌肠对血气、呼吸、腹压及胃肠功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (5): 48–51. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.05.012.
- [23] 曾倩柔, 吴铁军, 钟平, 等. 加味宣白承气汤联合机械通气治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37 (5): 96–98. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20221021.
- [24] 付绪哲, 王煜. 脓毒症肺损伤的机制及治疗展望 [J]. 中国临床研究, 2023, 36 (10): 1445–1448. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.001.
- [25] 熊翼, 江峰, 陈鹏. 宣肺调肠法治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2022, 31 (6): 1071–1073. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.06.038.
- [26] 崔娜, 赵亚娟, 李伟, 等. 通腑泄肺汤对急性呼吸窘迫综合征肠黏膜屏障功能、炎症因子及肺动态顺应性的影响 [J]. 中国中医急症, 2022, 31 (2): 304–307. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.02.031.
- [27] 胡梓菡, 谢剑锋, 杨毅. 自然杀伤细胞在脓毒症免疫功能障碍中的研究进展 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5 (2): 194–198. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.020.
- [28] Hiraki S, Ono S, Kinoshita M, et al. Neutralization of IL-10 restores the downregulation of IL-18 receptor on natural killer cells and interferon-γ production in septic mice, thus leading to an improved survival [J]. *Shock*, 2012, 37 (2): 177–182. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31823f18ad.
- [29] 冀威臣, 赵红亮. T淋巴细胞亚群在脓毒症中的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36 (22): 3813–3816. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.22.008.
- [30] Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, et al. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity [J]. *J Immunol*, 2018, 200 (5): 1543–1553. DOI: 10.4049/jimmunol.1701618.
- [31] 杨薇琳, 梁瑞, 王茜. 清肺解毒汤治疗脓毒症临床观察 [J]. 光明中医, 2022, 37 (23): 4287–4290. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2022.23.024.
- [32] 田孝瑞, 李晓召, 朱娟, 等. 通腑益气活血汤配合肺泡灌洗治疗肺炎脓毒症的疗效及对患者T淋巴细胞亚群、线粒体损伤指数的影响 [J]. 海南医学, 2024, 35 (1): 29–34. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2024.01.007.