

清肺化痰通腑方改善脓毒症 ARDS 患者肺纤维化：一项前瞻性单盲随机对照临床试验

程璐 陈明祺 蒋华 陈秋华 鲁俊

210029 江苏南京,南京中医药大学附属医院重症医学科

通讯作者:鲁俊, Email: aztec0403@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.015

【摘要】 **目的** 探讨清肺化痰通腑方对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者氧合的影响以及对肺纤维化的干预作用。**方法** 采用前瞻性随机对照临床试验(RCT),选择2015年7月至2017年2月南京中医药大学附属医院重症医学科(ICU)收治的中重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,并按随机数字表法分为清肺化痰通腑方组(入组后第1天开始鼻饲清肺化痰通腑方,浓煎200 mL,每日1剂,连服7 d)和安慰剂对照组。两组ARDS常规治疗一致。于治疗1、3、7、14、28 d测定患者的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及脯氨酸胺酶(PLD)含量,记录患者机械通气时间、ICU住院时间及60 d生存情况。**结果** 共入选32例ARDS患者,两组各16例,其基线资料均衡可比。两组ARDS患者随时间延长, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均逐渐下降,血清PCⅢ和PLD水平逐渐升高。与安慰剂对照组比较,清肺化痰通腑方组治疗14 d和28 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显升高[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa): 185.81 ± 65.07 比 137.19 ± 55.72 , 250.56 ± 102.72 比 178.25 ± 80.97 , 均 $P < 0.05$],治疗14 d和28 d血清PCⅢ水平明显降低($\mu\text{mol/L}$: 197.13 ± 26.61 比 240.81 ± 45.27 , 169.06 ± 36.34 比 234.75 ± 46.30 , 均 $P < 0.01$),治疗28 d血清PLD水平明显降低(U/L: $1\ 166.31 \pm 304.84$ 比 $1\ 468.81 \pm 387.65$, $P < 0.05$),且机械通气时间(d: 18.20 ± 5.20 比 23.38 ± 7.57)及ICU住院时间(d: 23.7 ± 5.7 比 31.0 ± 7.9)明显缩短(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,清肺化痰通腑方组60 d累积生存率与安慰剂对照组比较差异无统计学意义[81.25% (13/16) 比 68.75% (11/16), $\chi^2 = 0.667$, $P = 0.505$]。**结论** 清肺化痰通腑方可改善ARDS患者氧合,降低血清PCⅢ及PLD含量,抑制肺纤维化,从而改善预后。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 脓毒症; 上皮间质转化; 肺纤维化; 清肺化痰通腑方

基金项目: 国家自然科学基金(81704048);江苏省中医药管理局科技计划项目(YB2017015)

Qingfeihuayutongfu prescription for intervening fibrosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: a prospective single blind randomized controlled clinical trial study Cheng Lu, Chen Mingqi, Jiang Hua, Chen Qiuhua, Lu Jun

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

Corresponding author: Lu Jun, Email: aztec0403@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Qingfeihuayutongfu prescription on oxygenation and pulmonary fibrosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A prospective randomized controlled trial was performed. Patients with moderate to severe ARDS admitted to intensive care unit (ICU) of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from July 2015 to February 2017 were enrolled, and randomly divided into Qingfeihuayutongfu prescription group (observation group, 200 mL of Qingfeihuayutongfu prescription was given through nasal feeding on the first day after admission, one dose per day for 7 days) and placebo control group. Routine treatment of ARDS in both groups was the same. The oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), levels of serum procollagen Ⅲ (PC Ⅲ) and prolydase (PLD) were measured at 1, 3, 7, 14 and 28 days after treatment, duration of mechanical ventilation, the length of ICU stay and 60-day survival rate were recorded. **Results** A total of 32 patients with ARDS were selected, with 16 in each group, and their baseline data were balanced and comparable. As time went on, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in both groups was decreased gradually, and serum levels of PC Ⅲ and PLD were increased gradually. Compared with placebo control group, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly increased at 14 days and 28 days after treatment in observation group [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 185.81 ± 65.07 vs. 137.19 ± 55.72 , 250.56 ± 102.72 vs. 178.25 ± 80.97 , both $P < 0.05$], the levels of serum PC Ⅲ were significantly decreased at 14 days and 28 days after treatment ($\mu\text{mol/L}$: 197.13 ± 26.61 vs. 240.81 ± 45.27 , 169.06 ± 36.34 vs. 234.75 ± 46.30 , both $P < 0.01$), the levels of serum PLD was significantly decreased at 28 days after treatment (U/L: $1\ 166.31 \pm 304.84$ vs. $1\ 468.81 \pm 387.65$, $P < 0.05$), duration of mechanical ventilation (days: 18.20 ± 5.20 vs. 23.38 ± 7.57) and the length of ICU stay (days: 23.7 ± 5.7 vs. 31.0 ± 7.9) were significantly shortened (both $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that there was no significant difference in the 60-day survival rate between the observation group and placebo control group [81.25% (13/16) vs. 68.75% (11/16), $\chi^2 = 0.667$, $P = 0.505$]. **Conclusion** The

Qingfeihuayutongfu prescription may improve oxygenation of ARDS patients, reduce the levels of serum PC III and PLD, and inhibit pulmonary fibrosis, thus improve prognosis.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Sepsis; Epithelial-mesenchymal transition; Pulmonary fibrosis; Qingfeihuayutongfu prescription

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81704048); Science and Technology Planning Project of Jiangsu Provincial Administration of Chinese Medicine (YB2017015)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是感染、创伤、休克、输血等多种原因引起的呼吸困难和低氧血症,为重症医学科(ICU)常见危重症之一,病死率高达40%^[1]。ARDS早期表现为肺泡上皮细胞和內皮细胞损害,肺泡-毛细血管屏障损伤,肺泡和肺间质水肿,透明膜形成;后期表现为纤维组织增生,进行性肺纤维化。研究表明,ARDS一旦发生肺纤维化,病死率将显著升高,且患者呼吸机依赖的发生率明显增加^[2]。早期采取有效手段阻止ARDS患者肺纤维化的发生,对于改善病情及预后具有重要意义。清肺化痰通腑方可清肺平喘、泄热通便、活血化瘀,利肺气以助血行,通腑气以利肺气,肺肠同治,痰热共除。本研究拟观察清肺化痰通腑方对ARDS患者氧合的影响及其对肺纤维化的作用,为中医药治疗ARDS提供新思路和新方法。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准:采用前瞻性单盲随机对照临床试验(RCT),选取2015年7月至2017年2月本院ICU收治的脓毒症相关ARDS患者。

1.1.1 入选标准:①年龄18~80岁;②符合柏林分级诊断标准的中重度ARDS患者^[3],原发病为重症肺炎;③符合“暴喘”的中医证型^[4]。

1.1.2 排除标准:①存在慢性阻塞性肺疾病或特发性肺纤维化病史;②胃肠道功能障碍不能耐受鼻饲给药;③对治疗药物过敏。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会伦理审查(审批号:2014NL-058-02),所有患者和(或)家属均签署知情同意书。

1.2 分组及治疗:按照随机数字表法将入选患者分为清肺化痰通腑方组和安慰剂对照组。所有患

者入组后均给予ARDS常规治疗,包括控制原发病、防治感染、肺保护性通气策略、肺复张及俯卧位通气等。在此基础上,清肺化痰通腑方组经肠内营养泵由鼻胃管/鼻肠管缓慢匀速鼻饲清肺化痰通腑方(由南京中医药大学附属医院煎药室统一煎煮,浓煎200 mL),每日1剂,连用7 d;安慰剂对照组给予1/10浓度的中药。

1.3 观察指标:于治疗1、3、7、14、28 d,取患者动脉血行血气分析,并计算氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);取静脉血,采取放射免疫法及分光光度法检测血清中Ⅲ型前胶原(PCⅢ)及脯氨酸胺酶(PLD)的含量。记录患者机械通气时间、ICU住院时间及60 d生存情况。

1.4 统计学方法:使用SPSS 23.0软件分析数据。正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;分类变量以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。用Kaplan-Meier生存曲线绘制60 d累积生存率,应用Log-rank法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

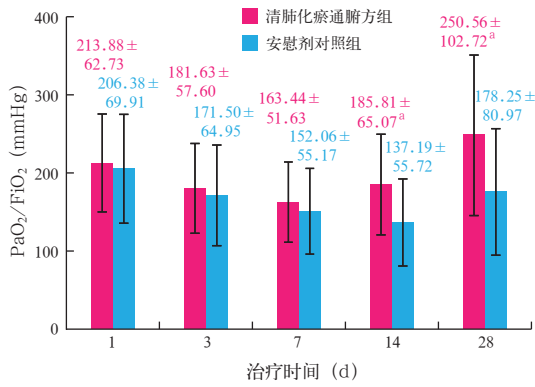
2.1 基本资料(表1):两组患者性别、年龄及入组时急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、血肌酐(SCr)、血小板计数(PLT)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,具有可比性。

2.2 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (图1):随治疗时间延长,清肺化痰通腑方组和安慰剂对照组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 逐渐下降,分别于7 d和14 d达谷值后逐渐升高。清肺化痰通腑方组治疗14 d和28 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显高于安慰剂对照组(均 $P < 0.05$)。

表1 不同治疗方法两组脓毒症相关ARDS患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性					
安慰剂对照组	16	11	5	49.9 ± 14.8	18.5 ± 4.7	8.8 ± 2.1	120.13 ± 66.74	183.25 ± 82.50
清肺化痰通腑方组	16	10	6	54.1 ± 12.3	18.6 ± 4.7	8.6 ± 2.2	132.06 ± 59.09	194.94 ± 87.02
χ^2/t 值		0.139		0.873	0.060	-0.263	0.535	0.390
P 值		0.710		0.399	0.970	0.794	0.596	0.699

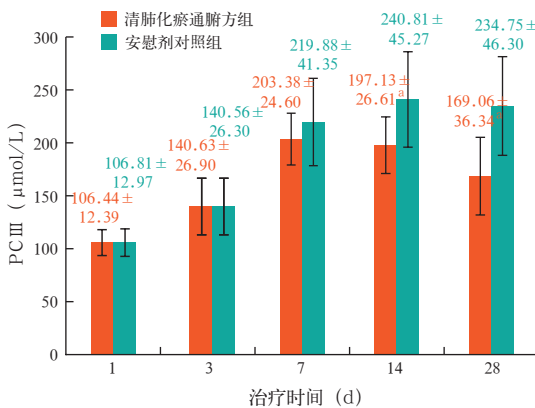
注:ARDS为急性呼吸窘迫综合征,APACHEⅡ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ,SOFA为序贯器官衰竭评分,SCr为血肌酐,PLT为血小板计数



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与安慰剂对照组比较, ^a*P* < 0.05

图 1 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 患者治疗后氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 的变化比较

2.3 血清 PC III (图 2): 随治疗时间延长, 清肺化痰通腑方组和安慰剂对照组患者血清 PC III 水平逐渐升高, 分别于 7 d 和 14 d 达峰值后逐渐下降。清肺化痰通腑方组治疗 14 d 和 28 d 血清 PC III 水平明显低于安慰剂对照组 (均 *P* < 0.01)。



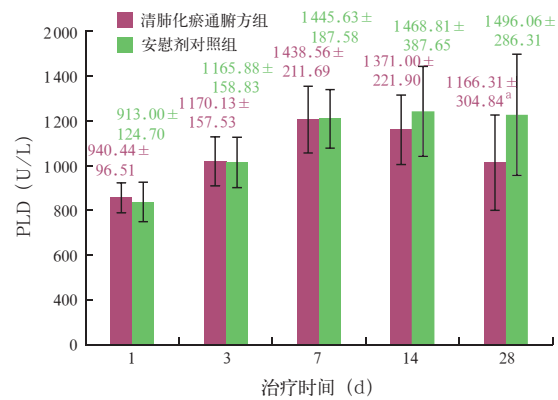
注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 与安慰剂对照组比较, ^a*P* < 0.01

图 2 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 患者治疗后血清 III 型前胶原 (PC III) 变化比较

2.4 血清 PLD (图 3): 随治疗时间延长, 清肺化痰通腑方组和安慰剂对照组患者血清 PLD 水平逐渐升高, 清肺化痰通腑方组治疗 7 d 达峰值后逐渐下降, 而安慰剂对照组则维持在较高水平。清肺化痰通腑方组治疗 28 d 血清 PLD 水平明显低于安慰剂对照组 (*P* < 0.05)。

2.5 机械通气时间和 ICU 住院时间 (表 2): 清肺化痰通腑方组机械通气时间和 ICU 住院时间均较安慰剂对照组明显缩短 (均 *P* < 0.05)。

2.6 60 d 累积生存率 (图 4): Kaplan-Meier 生存曲线显示, 清肺化痰通腑方组 60 d 累积生存率与安慰剂对照组比较差异无统计学意义 [81.25% (13/16) 比 68.75% (11/16), $\chi^2=0.667, P=0.505$]。



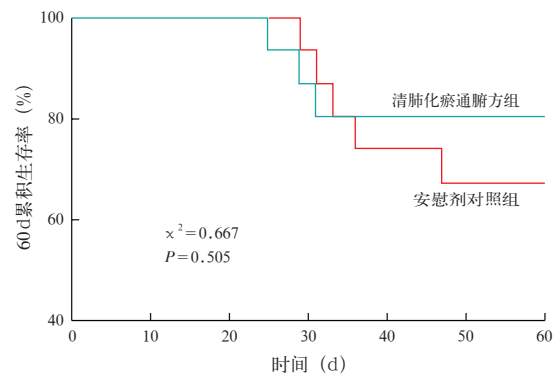
注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 与安慰剂对照组比较, ^a*P* < 0.05

图 3 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 患者治疗后血清脯氨酸胺酶 (PLD) 变化比较

表 2 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 患者机械通气时间和 ICU 住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	机械通气时间 (d)	ICU 住院时间 (d)
安慰剂对照组	16	23.38 ± 7.57	31.0 ± 7.9
清肺化痰通腑方组	16	18.20 ± 5.20	23.7 ± 5.7
<i>t</i> 值		-2.256	-2.997
<i>P</i> 值		0.032	0.006

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ICU 为重症医学科



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征
图 4 不同治疗方法两组脓毒症相关 ARDS 患者 60 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

脓毒症的发病机制涉及早期过度的炎症反应和后期的免疫抑制, 而肺脏是脓毒症早期受损的靶器官, ARDS 是其常见表现, 其发生发展一般分为两个阶段: 第一个阶段为早期急性渗出期, 主要表现为各种炎性介质和细胞因子渗出, 多种蛋白质成分进入肺泡; 第二个阶段为增殖期, 一般在早期损害的 72 h 后开始, 主要表现为纤维母细胞增殖和细胞外基质重建^[2, 5]。近来随着对 ARDS 病理生理的进一步认识, 针对 ARDS 的治疗取得了长足进步, 采用小潮气量结合最佳呼气末正压的肺保护性通气策略及肺开放策略均可改善急性肺损伤 (ALI)/ARDS 患

者的氧合及呼吸力学参数^[6],然而机械通气并不能阻断 ARDS 后期纤维化改变。研究表明,接受机械通气的 ARDS 患者中,53%的肺活检标本可见纤维化^[7],逆转 ARDS 肺纤维化可能成为改善患者预后的重要靶点。

目前临床用于证明肺纤维化的血清学指标较少。Giannini 等^[8]研究表明,血清 PC III 在慢性肝炎发生纤维化时显著增高。Türkbeyler 等^[9]研究表明,PLD 可作为诊断和治疗肺纤维化的指标。国内亦有学者发现,肺纤维化时血清 PC III 及 PLD 含量发生变化,可作为反映肺纤维化的参考指标^[10]。因此,本研究通过观察 ARDS 患者血清 PC III 及 PLD 水平的变化,探讨清肺化痰通腑方对改善 ARDS 患者肺纤维化的作用。结果显示,在 ARDS 病程中后期,患者 PC III 及 PLD 水平明显增高,提示有肺纤维化改变。而清肺化痰通腑方组 14 d PC III 和 28 d PLD 水平均明显低于安慰剂对照组,说明清肺化痰通腑方对肺纤维化有一定改善作用。

ARDS 发生肺纤维化的具体机制尚未完全明了。研究表明,肌成纤维细胞是 ARDS 发生纤维化的初级效应细胞,主要来源于肺泡上皮间质转化(EMT)、定植的成纤维细胞转变及骨髓衍生的原始细胞分化,其中 EMT 是 ARDS 肺纤维化时肌成纤维细胞最重要的来源^[11-12]。而 EMT 的过程涉及转化生长因子- β /Smad、Wnt/ β -catenin、Notch、丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)等多个信号通路,并被肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-22)等许多炎症因子调节^[13]。ARDS 时肺实质细胞发生弥漫性损伤,肺泡屏障和肺泡结构破坏,炎症介质、细胞因子、趋化因子及促纤维化因子等各种因素作用于受损的上皮细胞,损伤的肺泡上皮细胞未能有效修复,引起 EMT,并促进异常修复的发生,最终发展为肺泡结构的异常重建和肺纤维化^[14]。在 EMT 过程中,上皮细胞失去原有的特异表型,获得间充质细胞表型,并且其细胞形态和功能也发生改变,标志 EMT 的完成^[15]。同时,作为 ARDS 主要治疗措施的机械通气,亦会促使 EMT。研究表明,ARDS 时,暴露于机械通气中的肺泡上皮细胞,通过 MK-Notch2-血管紧张素转换酶信号通路诱导产生 EMT,致使胶原沉积,羟脯氨酸水平增加,肺顺应性降低,肺泡结构重构,最终导致肺纤维化^[16-18]。本研究中, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)的患者均应用机械通气治疗,可能成为肺纤维化逐

步加重的因素之一。应用清肺化痰通腑方后,患者机械通气时间明显缩短,肺纤维化程度减轻,提示清肺化痰通腑方可能下调了机械通气与肺纤维化之间的相互作用,但其具体调节机制尚不明确。

中医虽无 ARDS 病名,但根据呼吸窘迫、口唇发绀等临床表现,可将其归于“暴喘”“喘脱”等范畴。肺主宣发肃降,肺与大肠相表里,肺气肃降,则大肠气机通畅,传导功能正常。大肠传导通畅,则肺气才能清肃下降。ARDS 时,痰热壅盛,肺失宣肃,肺气不降则腑气不畅,津液不得布散,糟粕难以下行;反之,腑气不通,浊气上迫,愈使肺气郁闭。正如《证因脉治》曰:“肺气不清,下遗大肠,腹乃胀。”《灵枢集注》曰:“大肠为肺之腑而主大便,邪痹于大肠,故上则为气喘争,故大肠之病,亦能上逆而反遗于肺。”本课题组前期研究结果亦表明,通腑泻肺法可能通过抗氧化、抑制炎症因子表达和释放以及抑制肺表面活性物质降解等途径,改善脓毒症大鼠肺组织水肿、充血、渗出和纤维化,改善低氧血症和代谢性酸中毒^[19]。临床上,ARDS 患者除了胸闷、咳嗽、喘逆上气等肺失宣降表现外,也常伴有大便燥结不通、脘腹痞满疼痛等大肠传导失司的症状。同时,肺朝百脉,肺气郁闭,则血行不利,瘀血阻滞,闭阻肺络,日久破坏正常肺组织,导致肺萎缩不用,这与临床 ARDS 后期患者出现纤维蛋白原沉积、EMT 过度激活的表现相似。

根据 ARDS 的病因病机特点,以清肺通腑、活血化瘀为法,拟清肺化痰通腑方,临床上取得了较好的效果。本方以生石膏清泄肺热;黄芩清泻肺火;杏仁宣肺止咳;葶苈子泻肺降气,祛痰平喘;四药同用,清肺化痰平喘。大黄泻下攻积,清热泻火,凉血解毒;枳实破气除痞,消积导滞,消痰散结;厚朴下气平喘;共起通腑泄热,消积除满的作用。桃仁活血祛瘀,止咳平喘,润肠通便;莪术活血散瘀,防止瘀阻肺络。炙甘草调和诸药。本研究结果显示,与安慰剂对照组比较,清肺化痰通腑方可明显改善 ARDS 患者的氧合,阻断肺纤维化的进展,缩短 ICU 住院时间,但患者 60 d 累积生存率未见明显差异,可能与样本量较小有关,有待后期进一步研究。

综上,本研究显示,清肺化痰通腑方可提高脓毒症相关 ARDS 患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,降低血清 PC III 及 PLD 含量,抑制 ARDS 相关的肺纤维化,缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,但未能明显改善患者 60 d 生存率。

参考文献

[1] Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (12): 1932-1941. DOI: 10.1007/s00134-011-2380-4.

[2] Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2009, 75 (12): 730-740.

[3] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

[4] 周仲英. 哮喘辨治心法 [J]. *中医文献杂志*, 1995, 13 (4): 23-24. Zhou ZY. Heart method of differentiating and treating sudden asthma [J]. *J Trad Chin Med Literature*, 1995, 13 (4): 23-24.

[5] Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (1): 276-285. DOI: 10.1183/09031936.000196412.

[6] 宋邵华, 田惠玉, 杨秀芬, 等. 气道压力释放通气应用于急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.004. Song SH, Tian HY, Yang XF, et al. The clinical effect of airway pressure release ventilation for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.004.

[7] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (3): 755-762. DOI: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30.

[8] Giannini E, Caglieris S, Ceppa P, et al. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (2): 137-141. DOI: 10.1097/00042737-200102000-00008.

[9] Türkbeyler I, Demir T, Pehlivan Y, et al. Prolidase could act as a diagnosis and treatment mediator in lung fibrosis [J]. *Inflammation*, 2012, 35 (5): 1747-1752. DOI: 10.1007/s10753-012-9493-y.

[10] 王佑娟, 罗炎杰, 陶冶. 肺纤维化患者血清Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原及脯氨酸酶含量的改变 [J]. *四川医学*, 2001, 22 (5): 428-429. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2001.05.006. Wang YJ, Luo YJ, Tao Y. Changes of the blood levels of type III procollagen, type IV collagen and prolidase in patients with pulmonary fibrosis [J]. *Sichuan Med J*, 2001, 22 (5): 428-429. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2001.05.006.

[11] Li LF, Chu PH, Hung CY, et al. Lumican regulates ventilation-induced epithelial-mesenchymal transition through extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. *Chest*, 2013, 143 (5): 1252-1260. DOI: 10.1378/chest.12-2058.

[12] 季雨, 卢国勋, 戴岳. 上皮-间质转化及其在肺纤维化中的作用 [J]. *医药前沿*, 2013, 3 (17): 372-372. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2013.17.440. Ji Y, Lu GX, Dai Y. Epithelial-mesenchymal transition and its role in pulmonary fibrosis [J]. *J Front Med*, 2013, 3 (17): 372-372. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2013.17.440.

[13] 沈鹏. 肺纤维化疾病的治疗新策略: 上皮间质转化 [J]. *中国处方药*, 2016, 14 (6): 14-15. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.06.008. Shen P. A new strategy for the treatment of pulmonary fibrosis: epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Chin Pres Drug*, 2016, 14 (6): 14-15. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.06.008.

[14] Yanagi S, Tsubouchi H, Miura A, et al. Breakdown of epithelial barrier integrity and overdrive activation of alveolar epithelial cells in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome and lung fibrosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 573210. DOI: 10.1155/2015/573210.

[15] Zhang YQ, Liu YJ, Mao YF, et al. Resveratrol ameliorates lipopolysaccharide-induced epithelial mesenchymal transition and pulmonary fibrosis through suppression of oxidative stress and transforming growth factor-β1 signaling [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (4): 752-760. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.014.

[16] Zhang R, Pan Y, Fanelli V, et al. Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (3): 315-323. DOI: 10.1164/rccm.201412-23260C.

[17] Cabrera-Benitez NE, Parotto M, Post M, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (2): 510-517. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822f09d7.

[18] Li LF, Liu YY, Kao KC, et al. Mechanical ventilation augments bleomycin-induced epithelial-mesenchymal transition through the Src pathway [J]. *Lab Invest*, 2014, 94 (9): 1017-1029. DOI: 10.1038/labinvest.2014.75.

[19] 蒋华, 周江, 陈明祺, 等. 通腑泻肺法对脓毒症大鼠的肺保护作用研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (3): 248-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.006. Jiang H, Zhou J, Chen MQ, et al. The lung protective effect of Tongfu Xiefei method in rats with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (3): 248-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.006.

(收稿日期: 2018-02-01)

• 科研新闻速递 •

社区获得性脓毒症患儿的流行病学调查

脓毒症是非选择性入住小儿重症加强治疗病房(PICU)的主要原因之一,但有关影响脓毒症患儿预后因素的有关研究较少。为此,有研究人员对社区获得性脓毒症患儿进行了研究调查,旨在筛选出影响其预后的危险因素。研究数据收集自一个多中心队列研究,该研究旨在评估脓毒症易感性和(或)严重程度的遗传决定因素。研究对象为2012年7月至2016年1月收住于7个欧洲国家52个PICU的795例社区获得性脓毒症患儿。主要评价指标为患儿院内病死率;其他次要评价指标包括28d非PICU住院天数、总住院天数及后遗症情况。结果显示:有35%的脓毒症患儿(n=278)无确定的原发性感染灶,23%(n=182)为脑膜炎/脑炎,19%(n=149)为肺炎。在428例确诊为细菌感染的患儿中,脑膜炎奈瑟菌(n=131, 31%)和肺炎链球菌(n=78, 占18%)是主要病原体。患儿总病死率为6%(51/795),脓毒性休克患儿病死率升至10%(45/466)。在存活患儿中,31%在出院时合并有后遗症。肺炎链球菌感染[病死率优势比(OR)=4.1, 95%可信区间(95%CI)=1.1~16.0, P=0.04; 病残率OR=5.4, 95%CI=1.8~15.8, P<0.01]和疾病严重程度(儿童死亡指数评分2, PIM2; 病死率OR=2.8, 95%CI=1.3~6.1, P<0.01; 病残率OR=3.4, 95%CI=1.8~6.4, P<0.001)是患儿病死率、病残率的独立危险因素。研究人员据此得出结论,尽管人们已经开展了广泛的免疫预防接种运动,但侵入性细菌性疾病仍然是发达国家重症儿童死亡和致残的主要原因之一。在收住PICU治疗的脓毒症幸存者中,有近1/3在出院时合并后遗症。研究人员认为需要进一步研究此类患儿的远期预后情况以更好地确定干预靶点。

罗红敏, 编译自《Crit Care》, 2018, 22(1): 143