

## 通腑泻肺法对脓毒症大鼠的肺保护作用研究

蒋华 周江 陈明祺 王醒 鲁俊

(南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】 目的** 观察通腑泻肺法对盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症大鼠的肺保护作用,并探讨其可能机制。**方法** 42只SD大鼠按随机数字表法分为空白对照组( $n=6$ )、模型组( $n=18$ )和通腑泻肺组( $n=18$ )。模型组和通腑泻肺组采用CLP制备脓毒症模型,制模后即刻通腑泻肺组灌胃通腑泻肺颗粒0.01 mL/g,模型组灌胃等量生理盐水,空白对照组不给予任何处理。制模后3、6、12 h经腹主动脉取血行血气分析;经下腔静脉取血检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)含量;行支气管肺泡灌洗留取灌洗液(BALF)检测总蛋白(TP)、总磷脂(TPL)、饱和磷脂酰胆碱(DSPC)含量;取肺组织测定湿/干质量(W/D)比值和肺组织匀浆中髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)含量;光镜下观察肺组织病理学改变。**结果** 与空白对照组比较,模型组制模后pH值、动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )、剩余碱(BE)降低,动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )升高,血清TNF- $\alpha$ 和IL-6逐步升高,BALF中TP升高,TPL、DSPC/TPL降低,肺W/D比值及肺组织MDA、MPO含量升高。与模型组比较,通腑泻肺组pH值在制模后3 h升高( $7.27 \pm 0.04$ 比 $7.18 \pm 0.07$ ,  $P < 0.05$ ), $\text{PaO}_2$  (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)在制模后3、6、12 h升高(3 h:  $128.00 \pm 16.05$ 比 $106.78 \pm 10.73$ , 6 h:  $98.46 \pm 15.97$ 比 $72.80 \pm 16.33$ , 12 h:  $90.70 \pm 9.31$ 比 $74.28 \pm 12.19$ , 均 $P < 0.05$ );血清TNF- $\alpha$  (ng/L)在制模后12 h显著降低( $508.20 \pm 94.08$ 比 $756.60 \pm 138.77$ ,  $P < 0.05$ ),IL-6 (ng/L)在制模后6 h、12 h显著降低(6 h:  $687.80 \pm 35.00$ 比 $849.40 \pm 148.28$ , 12 h:  $728.80 \pm 214.41$ 比 $917.00 \pm 245.96$ , 均 $P < 0.05$ );BALF中TP (g/L)在制模后12 h显著降低( $1.01 \pm 0.23$ 比 $1.60 \pm 0.47$ ,  $P < 0.05$ ),TPL (mg/L)在制模后12 h显著升高( $86.40 \pm 11.33$ 比 $62.40 \pm 16.33$ ,  $P < 0.05$ ),DSPC/TPL在制模后6 h、12 h显著升高(6 h:  $0.58 \pm 0.13$ 比 $0.38 \pm 0.10$ , 12 h:  $0.45 \pm 0.13$ 比 $0.24 \pm 0.07$ , 均 $P < 0.05$ );肺W/D比值在制模后3 h显著升高( $3.84 \pm 0.25$ 比 $2.99 \pm 0.50$ ,  $P < 0.01$ ),制模后12 h显著降低( $3.21 \pm 0.53$ 比 $4.89 \pm 1.14$ ,  $P < 0.05$ );肺组织匀浆中MDA (nmol/mg)在制模后6 h、12 h显著降低(6 h:  $4.04 \pm 2.58$ 比 $8.89 \pm 2.61$ , 12 h:  $11.31 \pm 3.60$ 比 $20.60 \pm 8.10$ , 均 $P < 0.05$ ),MPO (U/g)在制模后12 h显著降低( $4.79 \pm 0.66$ 比 $7.22 \pm 1.76$ ,  $P < 0.05$ )。光镜下通腑泻肺组肺组织水肿、充血、渗出和纤维化等病理变化均较模型组减轻。**结论** 通腑泻肺法治疗脓毒症大鼠能改善低氧血症和代谢性酸中毒,减轻肺水肿和肺组织病理损伤;其肺保护作用机制可能是通过抗氧化、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实现。

**【关键词】** 通腑泻肺法; 脓毒症; 肺保护; 大鼠

**The lung protective effect of Tongfu Xiefei method in rats with sepsis** Jiang Hua, Zhou Jiang, Chen Mingqi, Wang Xing, Lu Jun. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China  
Corresponding author: Wang Xing, Email: wangxing1964@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the lung protective effect of Tongfu Xiefei method (TFXF) in rats with sepsis, and to discuss its possible mechanism. **Methods** Forty-two Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into blank control group ( $n=6$ ), model group ( $n=18$ ) and TFXF group ( $n=18$ ). Sepsis model was reproduced by cecal ligation and puncture (CLP) in rats of model group and TFXF group. After the reproduction of sepsis model, rats in TFXF group received Tongfu Xiefei granules 0.01 mL/g by gavage, while those in model group were given equal dose of normal saline by the same way. The rats in blank control group received no treatment. At 3, 6, 12 hours after CLP, abdominal aorta blood was collected for blood gas analysis and inferior vena cava blood was collected for determination of the concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6). Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected for measurement of concentrations of total protein (TP), total phospholipid (TPL), and desaturated phosphatidyl choline (DSPC). The ratio of wet/dry lung weight ratio (W/D) was measured, and malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) in lung tissues were determined. The pathologic changes in their lungs were observed with light microscopy. **Results** Compared with those in blank control group, the levels of pH value, arterial oxygen partial pressure ( $\text{PaO}_2$ ),  $\text{HCO}_3^-$ , base excess (BE) were lowered, and partial pressure of carbon dioxide of arterial blood ( $\text{PaCO}_2$ ) was increased in model group. The serum concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-6 were gradually increased after the reproduction of sepsis model. Compared with those in blank control group, the levels of TP, TPL, and DSPC/TPL in model group were decreased, while the levels of W/D, MDA and MPO were increased. Compared with those in model group, pH

value was elevated in TFXF group at 3 hours ( $7.27 \pm 0.04$  vs.  $7.18 \pm 0.07$ ,  $P < 0.05$ ).  $\text{PaO}_2$  (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) was improved at 3, 6, 12 hours (3 hours:  $128.00 \pm 16.05$  vs.  $106.78 \pm 10.73$ , 6 hours:  $98.46 \pm 15.97$  vs.  $72.80 \pm 16.33$ , 12 hours:  $90.70 \pm 9.31$  vs.  $74.28 \pm 12.19$ , all  $P < 0.05$ ). The serum concentrations of  $\text{TNF-}\alpha$  (ng/L) in TFXF group were significantly lower than those in model group at 12 hours ( $508.20 \pm 94.08$  vs.  $756.60 \pm 138.77$ ,  $P < 0.05$ ), and the serum concentrations of IL-6 (ng/L) in TFXF group were significantly lower than those in model group at 6 hours and 12 hours (6 hours:  $687.80 \pm 35.00$  vs.  $849.40 \pm 148.28$ , 12 hours:  $728.80 \pm 214.41$  vs.  $917.00 \pm 245.96$ , both  $P < 0.05$ ). Compared with those of model group, the levels of TP (g/L) in BALF in TFXF group were significantly decreased at 12 hours ( $1.01 \pm 0.23$  vs.  $1.60 \pm 0.47$ ,  $P < 0.05$ ), and the levels of TPL (mg/L) in TFXF group were significantly increased at 12 hours ( $86.40 \pm 11.33$  vs.  $62.40 \pm 16.33$ ,  $P < 0.05$ ). The levels of DSPC/TPL in TFXF group were significantly higher than those in model group at 6 hours and 12 hours (6 hours:  $0.58 \pm 0.13$  vs.  $0.38 \pm 0.10$ , 12 hours:  $0.45 \pm 0.13$  vs.  $0.24 \pm 0.07$ , both  $P < 0.05$ ). The levels of W/D in TFXF group were significantly higher than those in model group at 3 hours ( $3.84 \pm 0.25$  vs.  $2.99 \pm 0.50$ ,  $P < 0.01$ ), but lower than those in model group at 12 hours ( $3.21 \pm 0.53$  vs.  $4.89 \pm 1.14$ ,  $P < 0.05$ ). The levels of MDA (nmol/mg) in TFXF group were significantly lower than those in model group at 6 hours and 12 hours (6 hours:  $4.04 \pm 2.58$  vs.  $8.89 \pm 2.61$ , 12 hours:  $11.31 \pm 3.60$  vs.  $20.60 \pm 8.10$ , both  $P < 0.05$ ), while the levels of MPO (U/g) in TFXF group were lower than those in model group at 12 hours ( $4.79 \pm 0.66$  vs.  $7.22 \pm 1.76$ ,  $P < 0.05$ ). Compared with model group, the lungs in TFXF group showed less morphological changes under light microscopy, such as pulmonary edema, congestion, effusion and fibrosis.

**Conclusions** The method of Tongfu Xiefei may improve hypoxemia and metabolic acidosis, alleviate lung edema and ameliorate pulmonary pathological changes in rat sepsis model. Tongfu Xiefei method shows a protective effect in sepsis by the way of reducing peroxidative damage, inhibiting the release of proinflammatory factors and abating degradation of lung surfactant.

**【Key words】** Tongfu Xiefei method; Sepsis; Lung protection; Rat

脓毒症(sepsis)是指感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是现今临床上最具威胁性的并发症,其发病率高、病死率高、治疗费用高和发病率呈逐年上升的特点,已经成为导致重症医学科患者中晚期死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。脓毒症发生加重的关键是胃肠道功能受损,产生内毒素血症,释放多种炎性细胞因子,引起其他器官功能障碍。肺是脓毒症最容易也是最早序贯损伤的器官<sup>[3-5]</sup>,肺功能障碍的同时也会加重胃肠道功能障碍,进而引起恶性循环,最终导致多器官功能衰竭(MOF)。中医认为脓毒症发生时肺肠同病的机制与“肺与大肠相表里”的观点相符<sup>[4]</sup>,因此我们制定了肠肺同治的治疗原则,以通腑、泻肺为具体治法,观察其对盲肠结扎穿孔术(CLP)所致脓毒症模型大鼠的肺保护作用。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物:** SPF 级 SD 大鼠 42 只,雌雄不限,体质量( $200 \pm 20$ )g,购自南通大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(苏)2008-0010。

**1.2 药物与试剂:** 通腑泻肺颗粒组成:大黄 12 g、枳实 12 g、厚朴 9 g、葶苈子 20 g、桑白皮 20 g、青皮 12 g,中药颗粒均由南京中医药大学附属医院中药房提供。生药剂量比例按照文献换算,依照成人单位体质量生药量计算得出大鼠单位体质量生药量。用蒸馏水配置通腑泻肺颗粒(生药浓度 0.89 g/mL)。大鼠髓过氧化物酶(MPO)和丙二醛(MDA)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,大鼠肿瘤坏死因

子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

**1.3 动物分组、模型制备及给药:** 42 只 SD 大鼠,按照随机数字表法分为空白对照组( $n=6$ )、模型组( $n=18$ )和通腑泻肺组( $n=18$ )。采用 CLP 制备脓毒症模型:用乌拉坦 1.25 mg/g 麻醉大鼠后,无菌条件下沿腹中线切 1 cm 开腹,游离出盲肠和肠系膜,结扎盲肠根部,用 9 号注射针头在结扎处远端贯穿盲肠 2 次,针孔间距 3 cm,留置皮片防止闭合,后将结扎盲肠送入腹腔,缝合切口,置笼内自由活动,不禁饮食。模型组和通腑泻肺组均接受 CLP;模型组术后即刻灌胃 0.01 mL/g 生理盐水,通腑泻肺组灌胃 0.01 mL/g 通腑泻肺颗粒混悬液;空白对照组不做任何处理。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.4 标本收集及检测:** 模型组和通腑泻肺组分别于制模后 3、6、12 h 取 6 只大鼠开腹,经腹主动脉取血 1 mL,用血气分析仪(丹麦雷度 ABL77)测定 pH 值、动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )、剩余碱(BE);经下腔静脉取血,离心取血清,测定 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量。分离并结扎右肺支气管,1.5 mL/kg 生理盐水经左主支气管灌入左肺进行肺泡灌洗,反复灌洗 3 次,留取支气管肺泡灌洗液(BALF),灌洗液经双层纱布过滤后计算回收量,离心留取上清液,分装后保存于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱,用于测定总蛋白(TP)、总磷脂(TPL)、

饱和磷脂酰胆碱(DSPC)含量。左肺灌洗后,肺组织置 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中速冻,制备肺组织匀浆,用于测定MDA和MPO含量。留取右上肺组织立即称湿质量(W),放入 $80^{\circ}\text{C}$ 恒温箱24 h后称干质量(D),计算湿/干质量比值(W/D)。留取右下肺,经苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察。空白对照组大鼠直接麻醉后取标本进行以上各项检测。

**1.5 统计学处理:**使用SPSS 20.0软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较用 $t$ 检验,多组间比较正态分布变量用方差分析,非正态分布变量用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 动脉血气分析的变化(表1):**与空白对照组比较,模型组和通腑泻肺组制模后各时间点pH值、 $\text{HCO}_3^-$ 和BE均显著下降(均 $P<0.01$ ),制模后6 h、12 h  $\text{PaO}_2$ 显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),制模后3 h  $\text{PaCO}_2$ 显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,通腑泻肺组在制模后3、6、12 h  $\text{PaO}_2$ 均显著升高(均 $P<0.05$ ),制模后3 h pH值显著升高( $P<0.05$ )。

**2.2 血清TNF- $\alpha$ 和IL-6的变化(表1):**模型组和通腑泻肺组制模后各时间点血清TNF- $\alpha$ 和IL-6均显著高于空白对照组(均 $P<0.01$ ),并随时间延

长逐渐升高。通腑泻肺组IL-6自制模后6 h起,TNF- $\alpha$ 制模后12 h显著低于模型组(均 $P<0.05$ )。

**2.3 BALF各指标的变化(表2):**制模后6 h,模型组和通腑泻肺组TP均较空白对照组显著升高,TPL较空白对照组显著降低(均 $P<0.01$ );模型组DSPC/TPL较空白对照组显著降低( $P<0.05$ ),而通腑泻肺组DSPC/TPL显著高于模型组( $P<0.05$ ),且与空白对照组无差异。制模后12 h与空白对照组比较,模型组DSPC/TPL显著降低( $P<0.01$ ),模型组和通腑泻肺组TP均显著升高,TPL均显著降低(均 $P<0.01$ );与模型组比较,通腑泻肺组TP显著降低,TPL、DSPC/TPL显著升高(均 $P<0.05$ )。

**2.4 肺W/D比值和肺组织中MDA、MPO的变化(表2):**制模后3 h,通腑泻肺组W/D比值显著高于模型组( $P<0.01$ )。与空白对照组比较,模型组和通腑泻肺组MDA均显著升高(均 $P<0.05$ )。制模后6 h,模型组肺W/D比值、MDA均显著高于空白对照组(均 $P<0.01$ );通腑泻肺组MDA显著低于模型组( $P<0.05$ )。制模后12 h,模型组肺W/D比值及模型组和通腑泻肺组MDA、MPO均显著高于空白对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而通腑泻肺组肺W/D比值、MDA、MPO均显著低于模型组(均 $P<0.05$ )。

表1 通腑泻肺法对脓毒症大鼠各时间点动脉血气分析指标及血清TNF- $\alpha$ 和IL-6变化的影响( $\bar{x}\pm s$ )

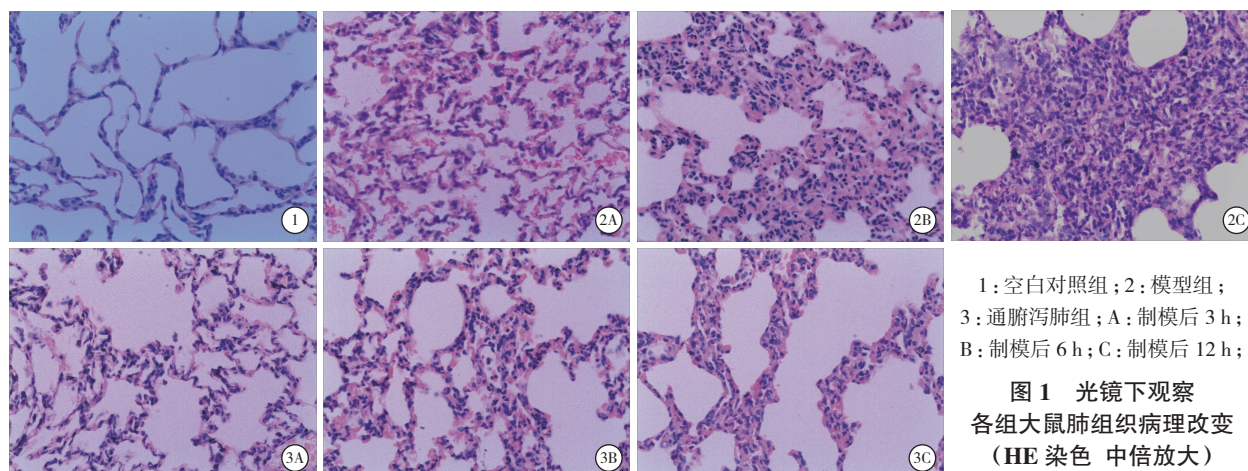
| 组别    | 时间      | 动物数<br>(只) | pH值                 | $\text{PaO}_2$<br>(mmHg) | $\text{PaCO}_2$<br>(mmHg) | $\text{HCO}_3^-$<br>(mmol/L) | BE<br>(mmol/L)     | TNF- $\alpha$<br>(ng/L) | IL-6<br>(ng/L)          |
|-------|---------|------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白对照组 |         | 6          | $7.37\pm 0.36$      | $115.64\pm 10.02$        | $38.06\pm 2.12$           | $23.74\pm 1.71$              | $1.92\pm 0.70$     | $287.00\pm 36.33$       | $310.40\pm 115.42$      |
| 模型组   | 制模后3 h  | 6          | $7.18\pm 0.07^a$    | $106.78\pm 10.73$        | $45.16\pm 5.16^a$         | $16.00\pm 2.20^a$            | $-11.50\pm 3.38^a$ | $564.00\pm 92.43^a$     | $643.20\pm 117.20^a$    |
|       | 制模后6 h  | 6          | $7.25\pm 0.05^a$    | $72.80\pm 16.33^a$       | $43.52\pm 5.52$           | $19.38\pm 2.66^a$            | $-7.90\pm 4.22^a$  | $477.40\pm 76.10^a$     | $849.40\pm 148.28^a$    |
|       | 制模后12 h | 6          | $7.10\pm 0.11^a$    | $74.28\pm 12.19^a$       | $49.30\pm 13.23$          | $15.22\pm 5.20^a$            | $-13.48\pm 8.37^a$ | $756.60\pm 138.77^a$    | $917.00\pm 245.96^a$    |
| 通腑泻肺组 | 制模后3 h  | 6          | $7.27\pm 0.04^{ac}$ | $128.00\pm 16.05^c$      | $40.12\pm 4.11$           | $18.72\pm 2.60^a$            | $-8.26\pm 3.49^a$  | $463.20\pm 67.99^a$     | $684.60\pm 160.25^a$    |
|       | 制模后6 h  | 6          | $7.22\pm 0.09^a$    | $98.46\pm 15.97^{bc}$    | $36.00\pm 9.41$           | $16.40\pm 3.43^a$            | $-11.36\pm 6.33^a$ | $496.80\pm 62.52^a$     | $687.80\pm 35.00^{ac}$  |
|       | 制模后12 h | 6          | $7.12\pm 0.05^a$    | $90.70\pm 9.31^{ac}$     | $54.60\pm 11.42$          | $14.80\pm 3.50^a$            | $-10.56\pm 3.10^a$ | $508.20\pm 94.08^{ac}$  | $728.80\pm 214.41^{ac}$ |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与模型组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;1 mmHg=0.133 kPa

表2 通腑泻肺法对脓毒症大鼠各时间点BALF和肺组织指标变化的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 时间      | 动物数<br>(只) | BALF                |                       |                  | 肺组织               |                      |                     |
|-------|---------|------------|---------------------|-----------------------|------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
|       |         |            | TP(g/L)             | TPL(mg/L)             | DSPC/TPL         | 肺W/D比值            | MDA(nmol/mg)         | MPO(U/g)            |
| 空白对照组 |         | 6          | $0.27\pm 0.10$      | $210.00\pm 27.23$     | $0.67\pm 0.20$   | $3.43\pm 0.61$    | $3.03\pm 2.14$       | $3.73\pm 0.58$      |
| 模型组   | 制模后3 h  | 6          | $0.45\pm 0.24$      | $179.40\pm 21.00$     | $0.54\pm 0.24$   | $2.99\pm 0.50$    | $8.89\pm 4.70^b$     | $3.68\pm 0.71$      |
|       | 制模后6 h  | 6          | $0.83\pm 0.31^a$    | $102.40\pm 16.82^a$   | $0.38\pm 0.10^b$ | $10.17\pm 2.85^a$ | $8.89\pm 2.61^a$     | $4.37\pm 1.64$      |
|       | 制模后12 h | 6          | $1.60\pm 0.47^a$    | $62.40\pm 16.33^a$    | $0.24\pm 0.07^a$ | $4.89\pm 1.14^b$  | $20.60\pm 8.10^a$    | $7.22\pm 1.76^a$    |
| 通腑泻肺组 | 制模后3 h  | 6          | $0.49\pm 0.23$      | $187.00\pm 63.41$     | $0.60\pm 0.26$   | $3.84\pm 0.25^d$  | $6.26\pm 0.84^b$     | $3.80\pm 0.90$      |
|       | 制模后6 h  | 6          | $0.75\pm 0.18^a$    | $96.00\pm 16.55^a$    | $0.58\pm 0.13^c$ | $8.76\pm 1.39^a$  | $4.04\pm 2.58^c$     | $3.82\pm 0.36$      |
|       | 制模后12 h | 6          | $1.01\pm 0.23^{ac}$ | $86.40\pm 11.33^{ac}$ | $0.45\pm 0.13^c$ | $3.21\pm 0.53^c$  | $11.31\pm 3.60^{ac}$ | $4.79\pm 0.66^{bc}$ |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与模型组同期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$



**2.5 肺组织病理学观察(图 1):**空白对照组肺组织未见明显异常。模型组制模后 3 h 出现毛细血管扩张、充血,肺泡间隔增宽,部分有透明膜形成,伴有出血及炎性细胞浸润;制模后 6 h,肺泡炎症、渗出有所减轻,局部胶原纤维排列不规则,不同程度增生;制模后 12 h 肺组织弥漫性肺纤维化,大量胶原和纤维蛋白沉积,肺泡融合成片,形成纤维疤痕组织,肺泡塌陷,出现代偿性肺气肿。通腑泻肺组肺组织病理演变过程与模型组相似,但病变程度相对较轻。

### 3 讨论

脓毒症时感染、炎症反应、休克或氧供不足均可直接导致机体内环境紊乱,继而损伤肠黏膜,减弱屏障功能,引起内毒素血症,释放多种体液介质和炎性细胞因子;肠道缺血/缺氧反过来又加重肠黏膜屏障损伤,并直接或间接引起受损器官的功能障碍或衰竭,因此,胃肠道功能受损是脓毒症发生、加重的关键<sup>[6]</sup>。临床研究发现,脓毒症出现胃肠道功能受损时往往最先序贯损伤肺,引起急性肺损伤(ALI),严重者甚至出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[7]</sup>,其机制可能是由于肠道是人体内最大的细菌、内毒素产生和储存库。肠黏膜屏障损害可致肠腔内细菌与毒素繁殖并吸收入血,经静脉回流系统到达肺脏引起病变。细菌和内毒素也能经门静脉和肠系膜入血,形成肠源性内毒素血症和细菌移位,激发机体出现炎症反应,释放大炎症细胞因子和介质,引起持续性 SIRS<sup>[8]</sup>。大量中性粒细胞、单核/巨噬细胞等向炎症区域趋化和聚集,肺脏效应细胞引起“呼吸爆发”,出现肺泡塌陷、动静脉分流和顽固性的低血氧症,导致 ALI 或 ARDS<sup>[9]</sup>。因此,在脓毒症早期尽快恢复肠道功能,抑制内毒素释放,避免肺及多个器官功能障碍的发生是治疗的重点;同时对于序贯损

伤的肺进行尽早干预,减弱其对炎症反应的放大作用,同样有利于缩短脓毒症的病程和改善预后。

中医认为脓毒症的发病机制与“肺与大肠相表里”理论相符。《素问·咳论》曰:“肺咳不已,则大肠受之。大肠咳状,咳而遗矢。”表明肺与大肠在病理上存在相互影响的关系,肺病或肠病日久均可以相互传变<sup>[10-11]</sup>。脓毒症发生时肠腑先病,腑气不通,浊气上逆犯肺,肺失宣发肃降功能;而肺气不利,治节失常,气机不和,影响大肠传导功能,加重腑气不通。因此,脓毒症的中医治疗原则应坚持肠肺同治原则。考虑脓毒症早期多以实证和热证为主<sup>[5]</sup>,因此我们以通腑、泻肺为主要治法。方中选用的大黄、厚朴和枳实均具有通腑泄热的功效,能调节腹腔感染并发脓毒症时的免疫状态,减少肠屏障功能损伤及并发症的发生<sup>[12]</sup>;葶苈子、桑白皮和青皮合用,具有泻肺平喘、利水消肿和疏肝理气的功效,能止咳平喘、强心、利尿和促进胃肠道运动、利胆等<sup>[13]</sup>。整个方药组成也体现了中医“治未病”的理念,在脓毒症肠病刚起时,尽早干预,防止肠病传变至肺。

本研究结果显示,通腑泻肺法能明显改善脓毒症时肺的氧合,明显提高大鼠  $\text{PaO}_2$  水平。而体现肺通气功能的指标  $\text{PaCO}_2$  是氧代谢的最终产物,与预后相关。有研究发现,死亡组患者  $\text{PaCO}_2$  显著高于存活组<sup>[14]</sup>。虽然本研究中通腑泻肺组和模型组的  $\text{PaCO}_2$  没有统计学差异,但通腑泻肺组  $\text{PaCO}_2$  整体低于模型组。此外,通腑泻肺组 pH 值在制模后 3 h 高于模型组,提示通腑泻肺颗粒还能纠正酸中毒,其机制可能与纠正缺氧、改善外周氧代谢有关。

肺泡表面活性物质(PS)缺乏和活性下降是 ALI/ARDS 的主要发病机制,PS 的主要成分是磷脂,而磷脂中主要起到降低肺泡表面张力作用的成分是

DSPC, 因此测定 TPL、DSPC 和两者的比值, 可以反映 PS 的含量和功能<sup>[15]</sup>。W/D 比值和 TP 是反映肺组织水肿和渗出的指标<sup>[16]</sup>。本研究发现模型组和通腑泻肺组制模后 W/D 比值、TP 逐步增高, 6 h 达到峰值后回落, 12 h 恢复到接近空白对照组水平, 而 TP 持续升高, 这与光镜下观察的病理结果相符, 早期以肺组织充血、水肿为主, 逐步发展炎症和渗出有所减轻, 局部组织增生, 最后大量胶原沉积, 肺组织广泛纤维化。本研究发现, 通腑泻肺组在部分时间点 TPL、DSPC/TPL 高于模型组, W/D 比值、TP 低于模型组, 推测通腑泻肺颗粒可能具有抑制 PS 降解作用, 并能降低肺毛细血管通透性, 减轻肺水肿。光镜下显示通腑泻肺组的病理改变较轻也与文献结果相符。脓毒症时脂质氧化和抗氧化的失衡也是引起序贯性肺损伤的机制之一, MDA 和 MPO 含量可预示脂质过氧化作用水平<sup>[17]</sup>。本研究发现, 脓毒症时肺组织匀浆中 MDA 和 MPO 含量均显著升高, 提示氧化应激反应参与了肺损伤。通腑泻肺组 MDA 和 MPO 含量在制模后 12 h 低于模型组, 提示通腑泻肺颗粒对氧化应激反应有一定的抑制作用。

多种促炎细胞因子介导的失控性肺部炎症反应是 ALI/ARDS 的病理生理基础<sup>[17]</sup>, 其中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 起重要作用<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  来源于刺激单核/巨噬细胞等, 对肺有强烈的毒性作用, 当肠源性感染后, 血清 TNF- $\alpha$  在 24 h 内迅速增加, 肺及 BALF 中 TNF- $\alpha$  先缓慢增加而后增速明显, 诱导肺毛细血管内皮细胞损伤、毛细血管渗漏、水肿液积聚等, 妨碍肺组织的灌注和氧合<sup>[19]</sup>。血浆中 IL-6 是脓毒症和其他炎症性疾病中细胞因子被激活的重要标志, 能预示 MOF 的发生。有研究发现, 血清 IL-6 峰值浓度与 TNF- $\alpha$  峰值浓度相关, 与死亡率的增加也相关<sup>[20]</sup>。本实验结果显示, IL-6 与 TNF- $\alpha$  浓度在制模后均持续上升, 通腑泻肺组的升高趋势整体低于模型组, 通腑泻肺组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  在制模后 12 h 低于模型组, 提示通腑泻肺颗粒可能能够抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6, 减轻炎症反应对机体的损伤。本研究中并未发现 IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度有回落或“双峰”现象<sup>[21]</sup>。究其原因, 一方面可能研究时间短, 没有观察到炎症反应的整个过程; 另一方面可能本研究不同于 LPS 致脓毒症的大鼠模型, CLP 术后腹腔感染持续存在, 炎性因子持续处于较高水平<sup>[22]</sup>。

综上所述, 通腑泻肺法治疗脓毒症大鼠能改善低氧血症和代谢性酸中毒, 减轻肺水肿和肺组织病理损伤, 其机制可能是通抗过氧化、抑制炎性因子表

达和释放以及抑制 PS 降解途径, 来减轻肺组织的损伤。本研究结果也论证了“肺与大肠相表里”理论在脓毒症治疗中的指导意义, 为临床上防治脓毒症相关性肺损伤提供了新方法。

## 参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165-228.
- [2] Marik PE. Surviving sepsis: going beyond the guidelines [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1 (1): 17.
- [3] Ahmed A, Kojicic M, Herasevich V, et al. Early identification of patients with or at risk of acute lung injury [J]. Neth J Med, 2009, 67 (9): 268-271.
- [4] 王仲霞. “肺与大肠相表里”的理论及临床研究进展 [J]. 北京中医药, 2006, 25 (7): 438-440.
- [5] 韩磊, 任爱民. 脓毒症胃肠功能损伤机制及保护修复的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (5): 314-317.
- [6] 李志军, 王东强, 田永超, 等. 2010 德国脓毒症指南解读——关于脓毒症的预防、诊断、治疗及后续护理 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (5): 257-262.
- [7] Parker JC, Townsley ML. Evaluation of lung injury in rats and mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286 (2): L231-246.
- [8] 李兰, 陈立, 黄瑞峰, 等. 直肠滴入通腑理肺汤对严重脓毒症/多器官功能障碍综合征患者胃肠功能调节作用的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (4): 209-212.
- [9] 郭玉琴. “肺与大肠相表里”的理论联系与临床应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10 (1): 17-18.
- [10] 刘文导, 向伟能, 鲁尧. “肺合大肠”的理论研究及临床应用 [J]. 中医研究, 2005, 18 (8): 5-6.
- [11] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644.
- [12] 胡森, 段美丽, 夏斌, 等. 通腑颗粒对犬缺血/再灌注损伤小肠黏膜血液灌流和通透性的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (6): 331-334.
- [13] 吴镇印, 谢红. 葶苈子治疗肺心病的理论依据 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24 (6): 562-563.
- [14] Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns [J]. Crit Care, 2008, 12 (2): 130.
- [15] 许峰, 何勇, 匡凤梧, 等. 急性肺损伤大鼠肺表面活性物质及肺表面活性物质蛋白的研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29 (2): 131-133.
- [16] Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155 (4): 1187-1205.
- [17] 郑贵军, 李银平. 组织因子和组织因子途径抑制物与脓毒症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (2): 126-128.
- [18] 姚咏明, 梁樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (9): 517-519.
- [19] Meduri GU, Headley S, Tolley E, et al. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS [J]. Chest, 1995, 108 (5): 1315-1325.
- [20] 杜斌, 陈德昌, 潘家琦, 等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14 (8): 474-477.
- [21] 陈明祺, 鲁俊, 程璐, 等. 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 188-192.
- [22] Futamura Y, Kajikawa S, Kaga N, et al. Protection against preterm delivery in mice by urinary trypsin inhibitor [J]. Obstet Gynecol, 1999, 93 (1): 100-108.

(收稿日期: 2014-12-05)(本文编辑: 李银平)