

大黄附子汤治疗脓毒症肺损伤的疗效观察

王评 彭晓洪 黄亚秀 黄永莲 陈冬杰 李少萍

北京中医药大学深圳医院(龙岗)重症医学科, 广东深圳 518172

通信作者: 王评, Email: 734020972@qq.com

【摘要】 **目的** 观察大黄附子汤治疗脓毒症肺损伤患者的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 6 月至 2020 年 6 月北京中医药大学深圳医院(龙岗)重症监护病房(ICU)收治的 60 例脓毒症肺损伤患者,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 30 例。所有患者均给予常规治疗。对照组在常规治疗基础上加用枸橼酸莫沙必利片和双歧杆菌三联活性胶囊治疗;治疗组在常规治疗基础上加用大黄附子汤(组成:大黄 12 g,制附子 15 g,细辛 6 g)治疗,每剂煎煮成 200 mL,每日 1 剂,分 3 次服用;两组疗程均为 8 d。观察两组患者治疗前后序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分 II(APACHE II)、胃肠功能障碍评分、肺部超声 B 线评分、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)变化;记录两组患者 28 d 病死率、机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间。**结果** 两组患者治疗 3 d 肺部超声 B 线评分较治疗前略降低,治疗 5 d 和 8 d 肺部超声 B 线评分均较治疗前明显降低,以治疗组降低更明显(分:治疗 5 d 为 12.78±2.13 比 14.32±2.40,治疗 8 d 为 8.59±1.16 比 9.43±1.35,均 $P<0.05$)。随治疗时间延长,治疗组患者治疗 3、5、8 d APACHE II 评分、SOFA 评分、胃肠功能障碍评分均呈明显降低趋势,PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均呈明显升高趋势,且上述指标与对照组同时间点比较差异均有统计学意义,以治疗 8 d 变化最明显[APACHE II 评分(分):15.74±3.62 比 18.21±3.82,SOFA 评分(分):3.43±1.22 比 4.32±1.43,胃肠功能障碍评分(分):6.44±1.49 比 7.37±1.51,PaO₂(mmHg,1 mmHg≈0.133 kPa):86.81±9.87 比 81.76±9.45,PaO₂/FiO₂(mmHg):295.88±57.47 比 265.89±51.64,均 $P<0.05$]。治疗组患者机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间均较对照组明显缩短[机械通气时间(d):7.35±2.52 比 9.32±3.31,ICU 住院时间(d):9.46±4.23 比 12.24±5.18,总住院时间(d):14.39±6.72 比 18.46±7.22,均 $P<0.05$];两组患者 28 d 病死率比较差异无统计学意义[20.00%(6/30)比 33.33%(10/30), $P>0.05$]。**结论** 大黄附子汤能促进脓毒症肺损伤患者胃肠功能恢复,减轻肺水肿,改善呼吸功能,缩短住院时间,缓解病情。

【关键词】 脓毒症肺损伤; 大黄附子汤; 临床疗效; 观察

基金项目: 广东省中医药局项目(20211349);广东省深圳市科创委计划项目(JCYJ20180302150228829)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.001

Therapeutic effect of Dahuang Fuzi decoction in treatment of sepsis lung injury Wang Ping, Peng Xiaohong, Huang Yaxiu, Huang Yonglian, Chen Dongjie, Li Shaoping
Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (Longgang) in Guangdong Province, Shenzhen 518172, Guangdong, China
Corresponding author: Wang Ping, Email: 734020972@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of Dahuang Fuzi decoction in the treatment of patients with sepsis lung injury. **Methods** From June 2018 to June 2020, 60 patients with sepsis lung injury treated in the intensive care unit (ICU) of Shenzhen Hospital (Longgang) of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (TCM) were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each group. Both groups were given conventional treatment. The control group was treated with mosapride citrate tablets and Bifidobacterium triple active capsules on the basis of conventional treatment, while the treatment group was treated with Dahuang Fuzi decoction on the basis of conventional treatment (prescription composition: Rhubarb 12 g, Prepared aconite 15 g, Asarum 6 g), each dose is decocted into 200 mL, take 1 dose daily in 3 times; the course of treatment in the two groups was 8 days. The changes of sequential organ failure score (SOFA), acute physiology and chronic health status score II (APACHE II), gastrointestinal dysfunction score, lung ultrasound B-line score, the changes of arterial oxygen partial pressure (PaO₂), arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO₂) and oxygenation index (PaO₂/FiO₂) were observed in both groups. The patients' 28-day mortalities, mechanical ventilation times, ICU stay times and total hospitalization times in the two groups were recorded. **Results** Compared with those before treatment, on the third day of treatment, the B-line scores of pulmonary ultrasound in the two groups were slightly decreased. On the fifth and eighth day of treatment, the B-line scores of pulmonary ultrasound in both groups were decreased significantly, and the decrease was more obvious in the treatment group (the 5th day: 12.78±2.13 vs. 14.32±2.40, the 8th day: 8.59±1.16 vs. 9.43±1.35, both $P<0.05$). With the prolongation of therapeutic time, on the 3rd, 5th and 8th day of treatment, APACHE II score, SOFA score and gastrointestinal dysfunction score showed a significant downward trend, while PaO₂ and PaO₂/FiO₂ showed an obvious upward trend in the treatment group, and the above indexes had statistical significant differences compared with the control group at the same time point and the most obvious change being on the 8th day of treatment [APACHE II score:

15.74 ± 3.62 vs. 18.21 ± 3.82, SOFA score: 3.43 ± 1.22 vs. 4.32 ± 1.43, gastrointestinal dysfunction score: 6.44 ± 1.49 vs. 7.37 ± 1.51, PaO₂ (mmHg, 1 mmHg ≈ 0.133 kPa): 86.81 ± 9.87 vs. 81.76 ± 9.45, PaO₂/FiO₂ (mmHg): 295.88 ± 57.47 vs. 265.89 ± 51.64, all *P* < 0.05]. The duration of mechanical ventilation, ICU stay and total hospital stay times in the treatment group were significantly shorter than those in the control group [mechanical ventilation time (days): 7.35 ± 2.52 vs. 9.32 ± 3.31, ICU stay time (days): 9.46 ± 4.23 vs. 12.24 ± 5.18, total hospitalization time (days): 14.39 ± 6.72 vs. 18.46 ± 7.22, all *P* < 0.05]; there was no significant statistical difference in the 28-day mortality between the two groups [20.00% (6/30) vs. 33.33% (10/30), *P* > 0.05]. **Conclusion** Dahuang Fuzi decoction can promote the recovery of gastrointestinal function, reduce pulmonary edema, improve respiratory function, shorten the length of hospital stay and alleviate the suffering of patients with sepsis lung injury.

【Key words】 Sepsis lung injury; Dahuang Fuzi decoction; Clinical efficacy; Observation

Fund program: Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine (20211349); Planned Project of Shenzhen Science and Technology Innovation Commission of Guangdong Province (JCYJ20180302150228829)
DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.001

脓毒症是重症监护病房(ICU)常见危重病,具有发病率、病死率、住院费用高及并发症多等特点,也是ICU患者的首要死因,病死率达30%~70%^[1]。由于肺脏滤过全身静脉血液,因而成为脓毒症最易损伤的器官^[2]。目前已证实,肺损伤是脓毒症患者出现最早且最常见的并发症,也是影响其预后的主要因素之一^[3-4]。对于脓毒症肺损伤目前缺乏针对性的治疗手段,主要以抗感染及辅助通气等对症支持治疗为主,对患者临床结局的改善效果尚不明确^[5]。中医学认为“肺合大肠”,许多肺部疾病采用通腑泻下类中药治疗能取得较好疗效^[6]。研究证实,清热通腑中药能减轻脓毒症肺损伤患者的肺水肿,改善肺功能,但对患者远期预后无改善^[7]。本课题组前期研究表明,温阳通腑方能抑制脓毒症患者的炎症反应,缩短病程,改善预后;而扶阳中药能保护脓毒症大鼠受损心肌,降低患者病死率^[8-9]。基于“肺合大肠”“扶阳气”的中医理论,在前期研究基础上,本研究观察大黄附子汤治疗脓毒症肺损伤患者的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:选择北京中医药大学深圳医院(龙岗)ICU 2018年6月至2020年6月收治的60例脓毒症肺损伤患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组30例。

1.1.1 诊断标准:①脓毒症诊断符合2016年脓毒症3.0诊断标准^[10],即感染或可疑感染,序贯器官衰竭评分(SOFA)≥2分;②肺损伤诊断符合2012年急性呼吸窘迫综合征(ARDS)柏林诊断标准^[11],分为轻、中、重度肺部损伤。

1.1.2 纳入标准:①符合上述脓毒症肺损伤的诊断标准;②年龄18~85岁。

1.1.3 排除标准:①活动性肺结核、肺间质纤维化、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等严重结构性肺病;

②肿瘤晚期;③终末期心、肝、肾衰竭;④严重血液系统疾病;⑤不能实施肠内营养。

1.1.4 剔除标准:①ICU住院时间不足72h;②观察项目不全,缺失重要观察指标项目,造成无法评价疗效和安全性指标;③突发严重合并症,无法继续进行研究。

1.1.5 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经北京中医药大学深圳医院(龙岗)伦理委员会批准实施(审批号:SZLDH2021LSYM-128),所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:所有患者均按照2016年脓毒症指南^[10]进行常规治疗,包括治疗原发病、早期使用抗菌药物、液体复苏、使用血管活性药物及激素、器官功能支持、营养支持、镇痛镇静等,同时给予有创机械通气治疗,设潮气量4~6 mL/kg,控制平台压<30 cmH₂O(1 cmH₂O ≈ 0.098 kPa),维持较高水平呼气末正压通气(PEEP),必要时行肺复张及俯卧位通气,维持适当血浆胶体渗透压,后期行控制性液体治疗等。

1.2.1 对照组:在常规治疗基础上加用枸橼酸莫沙必利片5 mg(江苏豪森药业集团生产,规格:每片5 mg,每盒24片,国药准字H19990315),鼻饲,每日3次;双歧杆菌三联活性胶囊0.42 g(晋城海斯制药有限公司生产,规格:每片0.21 g,每盒36粒,国药准字S19993065),鼻饲,每日3次;疗程为8 d。

1.2.2 治疗组:在常规治疗基础上加用大黄附子汤(组成:大黄12 g,制附子15 g,细辛6 g)治疗,药物由本院药剂科煎煮提供,每剂熬成200 mL,温服或鼻饲,每日3次,疗程为8 d。

1.3 观察指标

1.3.1 肺部超声B线评分:采用迈瑞M7型便携式超声仪,参考文献[12]采用12分区法行肺超声检查:以腋前线、腋后线为体表标志,将每一侧肺分为

前、中、后 3 个区,再将每一区以第 4 肋间隙为界分成上下两部分,双侧肺即分为 12 区。B 线是指探头在肋间隙探查自胸膜线发出且与胸膜线垂直的条状激光束样高回声线, B 线的多少能反映血管外肺水的程度。根据每一区肺部 B 线是否出现及出现的数量进行评分: 0 分为无 B 线或可见 < 2 条单独存在的 B 线; 1 分为超声下出现多条清晰可辨认的 B 线, 相邻 B 线间的距离 ≤ 7 mm; 2 分为多条 B 线融合, 相邻 B 线间的距离 ≤ 3 mm, 甚至出现“白肺”表现; 3 分为肺部出现实质器官超声改变。最终评分为 12 区累积积分, 最高为 36 分。记录治疗前及治疗 3、5、8 d 两组患者肺部超声 B 线评分的变化情况。

1.3.2 疾病严重程度评分: 观察两组治疗前及治疗 3、5、8 d 急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、SOFA 评分。

1.3.3 胃肠功能障碍评分: 参照 2007 年中华医学会制定的标准^[13], 根据肠鸣音减弱或消失、胃潴留、反流、禁食、腹痛、胃肠减压、腹胀、便秘等胃肠功能障碍症状的不同分别赋予 1~2 分, 最高 15 分。记录两组治疗前及治疗 3、5、8 d 胃肠功能障碍评分变化情况。

1.3.4 动脉血气分析: 采用西门子 RAPIDPoint 500 型血气分析仪行动脉血气分析, 检测动脉血氧分压 (PaO₂) 和动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂), 根据吸入氧浓度 (FiO₂) 计算氧合指数 (PaO₂/FiO₂), 比较两组治疗前及治疗 3、5、8 d 上述指标的变化情况。

1.3.5 预后评估: 比较两组 28 d 病死率、机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间。

1.4 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例或率表示, 采用 χ^2 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): 两组患者的性别、年龄、发病时间、疾病严重程度评分、原发感染部位等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。

2.2 肺部超声 B 线评分 (表 2): 两组患者治疗 3 d 肺部超声 B 线评分较治疗前均无明显降低 (均 *P* > 0.05); 治疗 5 d 和 8 d, 两组患者肺部超声 B 线评分均较治疗前明显降低 (均 *P* < 0.01), 且治疗组明显低于对照组 (*P* < 0.05)。

表 1 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的一般资料比较

| 组别 | 例数 (例) | 性别 (例) | | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 发病时间 (h, $\bar{x} \pm s$) | APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$) |
|-----|--------|--------|----|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | 男性 | 女性 | | | |
| 治疗组 | 30 | 17 | 13 | 64.65 ± 18.87 | 7.36 ± 2.55 | 27.54 ± 7.61 |
| 对照组 | 30 | 16 | 14 | 65.43 ± 19.71 | 7.28 ± 2.69 | 27.36 ± 7.57 |

| 组别 | 例数 (例) | SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$) | 原发感染部位 (例) | | | | |
|-----|--------|-------------------------------|------------|-----|----|------|----|
| | | | 呼吸道 | 泌尿道 | 腹腔 | 血液系统 | 其他 |
| 治疗组 | 30 | 10.84 ± 3.63 | 17 | 6 | 4 | 2 | 1 |
| 对照组 | 30 | 10.91 ± 3.72 | 16 | 6 | 3 | 3 | 2 |

注: 对照组采用常规西医治疗, 治疗组采用大黄附子汤治疗; APACHE II 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

表 2 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的肺部超声 B 线评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 (例) | 肺部超声 B 线评分 (分) | | | |
|-----|--------|----------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 3 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d |
| 治疗组 | 30 | 17.69 ± 4.21 | 16.12 ± 3.73 | 12.78 ± 2.13 ^{ab} | 8.59 ± 1.16 ^{ab} |
| 对照组 | 30 | 17.78 ± 4.18 | 16.67 ± 3.98 | 14.32 ± 2.40 ^a | 9.43 ± 1.35 ^a |

注: 对照组采用常规西医治疗, 治疗组采用大黄附子汤治疗; 与治疗前比较, ^a*P* < 0.01; 与对照组比较, ^b*P* < 0.05

2.3 疾病严重程度评分 (表 3): 两组患者治疗 3、5、8 d APACHE II 评分和 SOFA 评分均较治疗前明显降低, 且以治疗组降低更为明显 (均 *P* < 0.05)。

表 3 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的疾病严重程度评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 (例) | APACHE II 评分 (分) | SOFA 评分 (分) |
|-----|--------|--------|----------------------------|---------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 27.54 ± 7.61 | 10.84 ± 3.61 |
| | 治疗 3 d | 30 | 20.63 ± 4.79 ^{ac} | 6.33 ± 2.17 ^{ac} |
| | 治疗 5 d | 30 | 17.28 ± 4.31 ^{ac} | 4.82 ± 1.50 ^{ac} |
| | 治疗 8 d | 30 | 15.74 ± 3.62 ^{ac} | 3.43 ± 1.22 ^{ac} |
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 27.36 ± 7.57 | 10.91 ± 3.72 |
| | 治疗 3 d | 30 | 24.02 ± 5.03 ^b | 7.74 ± 2.76 ^a |
| | 治疗 5 d | 30 | 20.12 ± 4.76 ^a | 6.06 ± 2.29 ^a |
| | 治疗 8 d | 30 | 18.21 ± 3.82 ^a | 4.32 ± 1.43 ^a |

注: 对照组采用常规西医治疗, 治疗组采用大黄附子汤治疗; APACHE II 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; 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.01, ^b*P* < 0.05; 与对照组同期比较, ^c*P* < 0.05

2.4 胃肠功能障碍评分 (表 4): 治疗 3 d, 治疗组胃肠功能障碍评分较治疗前明显降低, 且明显低于对照组 (均 *P* < 0.05); 治疗 5 d 和 8 d, 两组患者胃肠功能障碍评分均较治疗前明显降低, 且以治疗组降低更为明显 (均 *P* < 0.05)。

2.5 动脉血气分析指标 (表 5): 两组患者 PaCO₂ 水平持续升高, 治疗 5 d 后逐渐降低, 治疗 8 d 时均降至正常水平, 两组同时时间点 PaCO₂ 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后, 两组患者 PaO₂/FiO₂

和 PaO₂ 水平持续升高,且以治疗组改善更为明显(均 $P < 0.05$)。

表 4 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的胃肠功能障碍评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | 胃肠功能障碍评分(分) | | | |
|-----|-------|--------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 3 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d |
| 治疗组 | 30 | 12.41 ± 2.37 | 10.35 ± 2.10 ^{ab} | 8.29 ± 1.84 ^{ab} | 6.44 ± 1.49 ^{ab} |
| 对照组 | 30 | 12.52 ± 2.33 | 11.62 ± 2.26 | 9.53 ± 1.97 ^a | 7.37 ± 1.51 ^a |

注:对照组采用常规西医治疗,治疗组采用大黄附子汤治疗;与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 5 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的动脉血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数(例) | PaO ₂ (mmHg) | PaCO ₂ (mmHg) | PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) |
|-----|--------|-------|----------------------------|---------------------------|---|
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 55.65 ± 5.52 | 32.61 ± 3.44 | 178.49 ± 24.62 |
| | 治疗 3 d | 30 | 63.55 ± 6.78 ^{ac} | 39.24 ± 6.69 ^a | 210.70 ± 34.43 ^{ac} |
| | 治疗 5 d | 30 | 74.73 ± 7.76 ^{ac} | 47.38 ± 8.55 ^a | 253.45 ± 42.66 ^{ac} |
| | 治疗 8 d | 30 | 86.81 ± 9.87 ^{ac} | 42.24 ± 7.44 ^a | 295.88 ± 57.47 ^{ac} |
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 55.71 ± 5.49 | 33.28 ± 4.37 | 175.96 ± 23.77 |
| | 治疗 3 d | 30 | 59.57 ± 6.28 ^b | 40.39 ± 6.73 ^a | 193.63 ± 29.36 ^b |
| | 治疗 5 d | 30 | 70.57 ± 7.34 ^a | 47.78 ± 8.67 ^a | 230.85 ± 38.73 ^a |
| | 治疗 8 d | 30 | 81.76 ± 9.45 ^a | 41.39 ± 7.50 ^a | 265.89 ± 51.64 ^a |

注:对照组采用常规西医治疗,治疗组采用大黄附子汤治疗;PaO₂为动脉血氧分压,PaCO₂为动脉血二氧化碳分压,PaO₂/FiO₂为氧合指数;与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与对照组同期比较,^c $P < 0.05$;1 mmHg ≈ 0.133 kPa

2.6 临床转归(表 6):治疗组患者机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间均较对照组明显缩短(均 $P < 0.05$),但两组患者 28 d 病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 不同治疗方式两组脓毒症肺损伤患者的临床转归比较

| 组别 | 例数(例) | 机械通气时间(d, $\bar{x} \pm s$) | ICU 住院时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 总住院时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 28 d 病死率[% (例)] |
|--------------|-------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------|
| 治疗组 | 30 | 7.35 ± 2.52 | 9.46 ± 4.23 | 14.39 ± 6.72 | 20.00 (6) |
| 对照组 | 30 | 9.32 ± 3.31 | 12.24 ± 5.18 | 18.46 ± 7.22 | 33.33 (10) |
| t/χ^2 值 | | 2.594 | 2.277 | 2.260 | 1.364 |
| P 值 | | 0.012 | 0.026 | 0.028 | 0.243 |

注:对照组采用常规西医治疗,治疗组采用大黄附子汤治疗;ICU 为重症监护病房

3 讨论

脓毒症常继发多器官功能障碍,其中肺损伤最为常见,可导致急性肺损伤(ALI)或 ARDS。研究表明,约 25% ~ 50% 的脓毒症患者继发 ALI,其病死率高达 40%^[14]。另有报道约 75% 的 ARDS 患者由脓毒症引起,其中 59% 为肺部感染,16% 为肺外感染^[15]。肺部感染所致直接肺损伤,病原菌直接激活肺泡内巨噬细胞产生免疫应答,引起单核细胞等聚

集并释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症因子,导致肺泡、肺部毛细血管损伤,肺泡膜通透性增加,肺水渗出,形成脓毒症 ALI 或 ARDS^[16]。此外,由于缺氧及炎症因子的作用导致肠黏膜损伤,以致肠黏膜通透性增高,肠道细菌或内毒素移位入血,促使炎症反应扩大加重,对机体形成“二次打击”^[17]。肺外感染所致间接性肺损伤与脓毒症发生后肠道缺血及肠黏膜损伤诱发的肠源性毒血症相关^[7]。肠道是危重病患者应激的中心器官和启动器官^[18]。目前已证实,肠功能障碍参与多种肺部疾病的发病过程^[19]。关注脓毒症的治疗和胃肠功能的改善,有可能减轻机体肺脏等器官的损伤,进而改善患者预后。这一诊疗思路与现代医学提出的“肺-肠轴”理论^[6]及中医学“肺与大肠相表里”理论相契合。本研究显示,脓毒症肺损伤患者胃肠功能障碍评分显著升高,与肺部超声 B 线评分变化趋势一致,与 PaO₂/FiO₂、PaO₂ 水平变化趋势相反,提示脓毒症患者出现胃肠功能障碍较为普遍,肺损伤程度与胃肠功能障碍程度密切相关。

弥漫性肺间质及肺泡水肿是脓毒症肺损伤的特征性改变。血管外肺水的增加是导致 ARDS 患者病死率高的主要因素,减少血管外肺水、减轻肺水肿是 ARDS 患者治疗的重要方向。对血管外肺水客观有效的监测有助于液体管理及疗效判断。近年来,超声因其无创、检查简便、可重复性强等优点广泛应用于血管外肺水的监测。有研究显示,肺部超声能有效评估 ARDS 患者的病情严重程度,指导个体化治疗,预测预后^[20]。本研究中,两组患者治疗 3 d 时肺部超声 B 线评分均无明显改善,治疗 5 d 和 8 d,两组患者超声 B 线评分均明显降低,以治疗组降低更明显;治疗 3、5、8 d,两组患者 PaO₂/FiO₂ 和 PaO₂ 水平均明显升高,APACHE II 评分和 SOFA 评分均明显降低,以治疗组上述指标改善更显著。可见,患者 PaO₂/FiO₂、PaO₂ 水平及病情的总体改善情况与血管外肺水变化趋势一致,肺部超声能有效评估患者的病情,但在治疗前期敏感性不高,分析原因可能与影像学改变滞后于临床表现有关,需要更多研究证实。

脓毒症肺损伤属于中医学“暴喘”“喘脱”等范畴,传统中医认为热瘀互结、肺气上逆是其基本病机,治疗多采用清热活血、宣肺通腑等法^[21]。然而笔者发现,此类患者肢体浮肿、手足厥冷、小便不利、脉微细等阳虚证候多见,伴发多器官功能障碍

者阳虚尤甚。《内经》云：“阳气者，若天与日，失其所，则折寿而不彰。”脓毒症发病在于正气亏虚、毒邪亢盛，若不能及时控制，邪气入里化热，“壮火食气”，以致阳气耗竭，气化不利，水湿、痰浊、瘀血内停，壅滞经络，发为喘促等证。治疗当“扶阳气”，“扶阳气”当补命门之火，概因命门乃阳气之根。此外，热毒内陷易与肠道糟粕互结，伤津耗气，影响气机升降而成腑实之证。治疗遵《伤寒论》急下之旨以“急下存阴”，正所谓“存一分津液，便有一分生机”。基于“肺合大肠”理论，以“扶阳气”“急下存阴”为基本治则，本研究对大黄附子汤的临床疗效进行观察。大黄附子汤出自《金匮要略》，由大黄、制附子、细辛组成，具有补火助阳、宣肺化饮、通腑降浊之功效。其中大黄通腑泻下，活血通络，使邪有去路；制附子补火助阳、散寒除湿，使用剂量仅为原方剂量的 1/3，取“少火生气”之意，即扶阳气，又制约大黄使其寒性去而泻下之力得存；细辛散寒止痛、温化痰饮、宣肺通窍。诸药合用，培补命门之火，涤荡肠中热毒积滞，宣肺化饮，活血通络，直切病机所在。现代药理研究证实，附子具有改善机体微循环、抗休克、镇痛、抗炎等作用^[22]；大黄对肠道细菌具有良好的杀菌作用，能促进肠道蠕动^[23]；细辛具有改善心肌缺血、强心、升压等作用。研究显示，大黄附子汤能改善脓毒症胃肠功能障碍患者的临床症状，减轻炎症反应，促进肠功能恢复，维持肠道菌群平衡，缩短 ICU 住院时间，改善预后^[24]。

本研究表明，脓毒症肺损伤患者在西医治疗基础上配合大黄附子汤，与单纯西医治疗相比能更有效地降低胃肠功能障碍评分、肺部超声 B 线评分、APACHE II 评分和 SOFA 评分，并上调 PaO₂/FiO₂ 和 PaO₂ 水平，缩短机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间，提示大黄附子汤能有效促进机体胃肠功能恢复，减轻肺水肿，改善呼吸功能，进而缓解病情。两组患者 28 d 病死率比较差异无统计学意义，但考虑到本研究纳入样本量偏少，大黄附子汤对脓毒症肺损伤患者的远期预后是否有改善作用需更大样本研究予以证实。后续研究可通过增加样本量明确大黄附子汤能否改善脓毒症肺损伤患者的远期预后以及降低病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (3): 486–552. DOI:

10.1097/CCM.0000000000002255.

[2] Hwang JS, Kim KH, Park J, et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation [J]. J Biol Chem, 2019, 294 (2): 608–622. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004638.

[3] Wang J, Gong SH, Wang FZ, et al. Granisetron protects polymicrobial sepsis-induced acute lung injury in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508 (4): 1004–1010. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.031.

[4] Mehaffey JH, Charles EJ, Schubert S, et al. *In vivo* lung perfusion rehabilitates sepsis-induced lung injury [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155 (1): 440–448. e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.124.

[5] Zhao HY, Chen HG, Meng XY, et al. Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis [J]. Inflammation, 2019, 42 (2): 426–439. DOI: 10.1007/s10753-018-00952-5.

[6] 时晨, 林丽丽, 谢彤, 等. 基于“肺-肠”轴探讨肺、肠微生态对肺部疾病的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36 (2): 168–173. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0168.

[7] 胡星星, 刘绛云, 朱瑾, 等. 大承气汤对脓毒症肺损伤患者肺保护作用的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29 (5): 463–467, 488. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.05.002.

[8] 王评, 彭晓洪, 黄亚秀, 等. 茯苓四逆汤对脓毒症大鼠心肌损伤及免疫麻痹的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 88–91. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.025.

[9] 王评, 彭晓洪, 黄亚秀, 等. 温肾暖脾通下方对严重脓毒症患者炎症反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (28): 3134–3136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.28.018.

[10] Barrier KM. Summary of the 2016 international surviving sepsis campaign: a clinician's guide [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2018, 30 (3): 311–321. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.04.001.

[11] Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (1): 52–59. DOI: 10.1164/rccm.201503-0584OC.

[12] 李嘉舟, 蒋丽娜, 孟青, 等. 肺部超声在急性呼吸窘迫综合征严重程度评估中的应用 [J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20 (8): 531–534. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2018.08.008.

[13] 李芳, 梁旭. 脓毒症肠功能障碍与中医虚实证候及预后相关性的回顾性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (8): 1566–1568. DOI: CNKI:SUN:LNZY.0.2011-08-037.

[14] 张莉, 张传涛, 高培阳. 非编码 RNA 在脓毒症致急性肺损伤发病机制中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (6): 644–647. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.06.021.

[15] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.

[16] Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40 (1): 19–30. DOI: 10.1055/s-0039-1684049.

[17] Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment [J]. Infection, 2018, 46 (6): 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5.

[18] Armacki M, Trugenberger AK, Ellwanger AK, et al. Thirty-eight-negate kinase 1 mediates trauma-induced intestinal injury and multi-organ failure [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (11): 5056–5072. DOI: 10.1172/JCI97912.

[19] Wang J, Li FQ, Tian ZG. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases [J]. Sci China Life Sci, 2017, 60 (12): 1407–1415. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.

[20] 姚玉龙, 孙玉霞, 雷鸣. 肺部超声在急性呼吸窘迫综合征患者中的应用研究 [J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2020, 19 (1): 41–46. DOI: 10.7507/1671-6205.201902053.

[21] 高培阳, 何成诗, 赵文, 等. 温肾潜阳法对脓毒症相关性 ARDS 大鼠肺组织的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 488–491. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.010.

[22] 张序晴, 李赛, 彭兰, 等. 基于网络药理学探究附子温阳作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42 (2): 143–148. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.02.010.

[23] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37 (1): 121–126. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200027.

[24] 李雄辉, 张东山. 大黄附子汤治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究 [J]. 河北中医, 2017, 39 (3): 356–360. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2017.03.009.

(收稿日期: 2020-10-13)