

清肺汤对急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中一氧化氮和 8-异前列腺素的影响

邵峰^{1△} 陈建荣² 高想² 唐艳芬² 顾言¹ 李虹² 徐志华¹

摘要 目的 研究中药清肺汤治疗急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者呼出气冷凝液(EBC)中一氧化氮(NO)和 8-异前列腺素(8-isoprostane, 8-isoPG)水平变化的临床意义。**方法** 48 例 ICU 行机械通气的 ARDS 患者,按照随机数字表法分为清肺汤组和对照组。在诊断 ARDS 第 1 天及第 5 天采用改进的德国 JAEGER 公司 Ecoscreen 呼出气冷凝液收集器收集 EBC 标本。采用 ELISA 法测定 EBC 中 NO 和 8-isoPG 浓度。同时记录氧合指数、APACHE II 评分。**结果** (1) 清肺汤组病死率(8.3%, 2/24)低于对照组(37.5%, 9/24),差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2) 治疗后,清肺汤组患者 EBC 中 NO [(34.49 ± 5.67) μmol/L] 和 8-isoPG [(30.09 ± 7.89) ng/L] 低于对照组 [(39.78 ± 9.27) μmol/L、(35.65 ± 8.90) ng/L], 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。(3) 治疗后,清肺汤组患者氧合指数改善值(120.88 ± 35.16)高于对照组(101.50 ± 37.70) ($P < 0.05$); APACHE II 评分 [(6.21 ± 3.51) 分] 低于对照组 [(10.26 ± 4.33) 分] ($P < 0.05$)。**结论** 中药清肺汤治疗 ARDS 患者有助于控制炎症反应,减轻肺损伤,提高临床疗效。

关键词 清肺汤;急性呼吸窘迫综合征;呼出气冷凝液;一氧化氮;8-异前列腺素

Effect of Qingfei Decoction on Nitric Oxide and 8-isoPG in Exhaled Breath Condensate of ARDS Patients SHAO Feng¹, CHEN Jian-rong², GAO Xiang², TANG Yan-fen², GU Yan¹, LI Hong², and XU Zhi-hua¹ 1 Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu (226001), China; 2 Department of Respiratory Disease, Nantong Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu (226001), China

ABSTRACT Objective To observe the clinical significance of nitric oxide (NO) and 8-isoprostane (8-isoPG) changes in exhaled breath condensate (EBC) of acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients after treated by Qingfei Decoction (QD). **Methods** Totally 48 ARDS patients receiving mechanical ventilation were equally assigned to the QD treatment group and the control group by random digit table. EBC specimens were collected by modified Ecoscreen breath condensate collector (German JAEGER Company) on the first day and the fifth day after confirmed diagnosis of ARDS. Concentrations of NO and 8-isoPG in EBC were measured by ELISA. The oxygenation index and APACHE II scores were recorded at the same time. **Results** (1) The fatality rate in the QD treatment group was lower than that in the control group (8.3% vs 37.5%, $P < 0.05$). (2) After treatment NO and 8-isoPG concentrations in EBC were lower in the QD treatment group (34.49 ± 5.67 μmol/L, 30.09 ± 7.89 ng/L) than in the control group (39.78 ± 9.27 μmol/L, 35.65 ± 8.90 ng/L; $P < 0.05$). (3) After treatment improved oxygenation index value was higher in the QD treatment group than in the control group (120.88 ± 35.16 vs 101.50 ± 37.70, $P < 0.05$). After treatment APACHE II scores was lower in the QD treatment group than in the control group (6.21 ± 3.51 vs 10.26 ± 4.33, $P < 0.05$). **Conclusion** Treatment of ARDS patients by QD was favora-

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目(No.LZ11157); 2012 年南通市第四期“226 工程”培养对象科研项目(No. 通委组发[2012]153 号)

作者单位:1.南通大学第二附属医院急诊科(江苏 226001); 2.南通市中医院呼吸科(江苏 226001)

通讯作者:陈建荣, Tel: 13706291312, E-mail: Drchenjr@163.com

△ 现工作于南通市第三人民医院急诊科(江苏 226001)

DOI: 10.7661/CJIM.2015.05.0541

ble in controlling inflammation, alleviating lung injury, and improving clinical efficacy.

KEYWORDS Qingfei Decoction; acute respiratory distress syndrome; exhaled breath condensate; nitric oxide; 8-isoprostane

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由心源性以外各种肺内、外致病因素导致的急性低氧性呼吸衰竭, 是危重患者死亡的重要原因之一^[1]。研究表明, 炎症反应是其重要的发病机制之一。呼出气冷凝液 (exhaled breath condensate, EBC) 成分测定是近年来出现的评价气道炎症和氧化应激程度的新技术, 具有简便、易行、重复性好等优点^[2]。本研究通过监测 ARDS 患者清肺汤治疗前后 EBC 中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和 8-异前列腺素 (8-isoprostane, 8-isoPG) 水平的变化, 评价清肺汤治疗 ARDS 患者的临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准 参照 2012 年欧洲柏林 ARDS 诊断标准^[3]。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合诊断标准, 均由患者或患者直系亲属签署知情同意书。排除标准: 肺源性心脏病、急性心功能不全, 严重心律失常、风湿免疫性疾病、长期吸入糖皮质激素药物。

3 一般资料 48 例均为 2011 年 6 月—2012 年 11 月南通大学第二附属医院重症监护病房 (Intensive Care Unit, ICU) 行机械通气的 ARDS 患者, 其中轻度 29 例、中度 14 例、重度 5 例。原发病: 肺部感染 11 例, 腹外伤合并骨折 9 例, 颅骨骨折 8 例, 脑出血、脑梗死和有机磷农药中毒各 4 例, 败血症和甲亢危象各 2 例, 溺水、糖尿病酮症酸中毒、剖宫产术后和急性化脓性胆管炎各 1 例。按照随机数字表法, 将患者分为清肺汤治疗组 (清肺汤组) 和对照组。清肺汤组 24 例, 男 15 例, 女 9 例, 年龄 (60.9 ± 13.3) 岁, 轻度 16 例、中度 6 例、重度 2 例; 对照组 24 例, 男 17 例, 女 7 例, 年龄 (66.0 ± 10.5) 岁, 轻度 13 例、中度 8 例、重度 3 例; 两组患者性别、年龄、ARDS 分级比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 药物、试剂及仪器 中药清肺汤由炙麻黄 6 g 黄芩 20 g 金荞麦 30 g 鱼腥草 30 g 葶苈子 20 g 熟大黄 12 g 组成, 均为江阴天江药业有限公司生产的中药配方颗粒。上海西唐生物科技有限公司提供酶免疫测定法 (ELISA) 试剂盒: 一氧化氮 (NO, 批号: 1205054); 8-异前列腺素 (8-isoPG, 批号: 1206106)。呼出气冷凝液收集器 (德国 JAEGER 公

司, 型号: EcoScreen)。

5 治疗方法 两组患者基础用药均衡, 治疗原则一致, 均采用原发病治疗、保护性肺通气策略、呼吸循环支持、接受广谱抗生素、综合支持和对症等治疗。清肺汤组在此基础上, 联用中药清肺汤, 将清肺汤颗粒剂溶解于 50 mL 水中, 置于微波炉低火 1 min 完全溶解, 每日分 2 次鼻饲, 疗程为 5 天。

6 EBC 标本的收集 两组患者在治疗前后收集 EBC 标本。收集前 15 min 避免气道内注入生理盐水湿化吸痰的护理操作, 收集时将管道更换为干燥的灭菌呼吸机螺纹管, 脱开加温湿化器, 将改装后的 EcoScreen 冷凝器串联接入呼吸机管道呼气端和呼吸机之间^[2]。每次收集 20 min, 可获得 2~4 mL EBC。EBC 标本置于 -70°C 低温冰箱内保存。ICU 环境稳定, 温度控制在 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$, 湿度 45%~50%。

7 观察指标及方法 两组患者治疗前 (诊断 ARDS 第 1 天)、治疗后 (治疗第 5 天) 检测下列指标。

7.1 APACHE II 评分测定 两组患者治疗前后评价 APACHE II 评分^[4]。

7.2 NO 和 8-isoPG 浓度测定 两组患者治疗前后收集 EBC 2~4 mL, 采用 ELISA 法测定 EBC 中 NO 和 8-isoPG 浓度。严格按照说明书操作。

7.3 氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 测定 两组患者治疗前后采桡动脉处血 2 mL 进行动脉血气分析, 测定 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。

7.4 病死率 比较两组病死率情况。

8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 两组患者治疗前后观察指标的均数比较, 采用 t 检验; 两组患者病死率比较, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者病死率比较 清肺汤组患者病死率 8.3% (2/24), 对照组患者病死率 37.5% (9/24), 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者病死原因为呼吸衰竭 6 例, 肺部感染 3 例、多脏器功能衰竭 1 例。

2 两组患者治疗前后 EBC 中 NO、8-isoPG 水平比较 (表 1) 治疗后, 清肺汤组 EBC 中 NO 和 8-isoPG 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 EBC 中 NO 和 8-isoPG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO ($\mu\text{mol/L}$)	8-isoPG (ng/L)
清肺汤	24	治疗前	45.91 $\pm$ 8.31	42.66 $\pm$ 8.98
		治疗后	34.49 $\pm$ 5.67 *	30.09 $\pm$ 7.89 *
对照	24	治疗前	45.69 $\pm$ 9.24	42.96 $\pm$ 9.53
		治疗后	39.78 $\pm$ 9.27	35.65 $\pm$ 8.90

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$

3 两组患者治疗前后氧合指数、APACHE II 评分比较(表 2) 治疗后,清肺汤组氧合指数的改善绝对值(120.88 $\pm$ 35.16) 优于对照组(101.50 $\pm$ 37.70) ($P < 0.05$);清肺汤组 APACHE II 评分低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后氧合指数、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	氧合指数	APACHE II 评分 (分)
清肺汤	24	治疗前	173.21 $\pm$ 41.32	18.38 $\pm$ 4.46
		治疗后	294.08 $\pm$ 57.94	6.21 $\pm$ 3.51 *
对照	24	治疗前	167.75 $\pm$ 42.61	18.16 $\pm$ 4.81
		治疗后	269.25 $\pm$ 42.49	10.26 $\pm$ 4.33

注:与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$

讨 论

ARDS 是一个序贯事件,诊断标准应从危险因素、临床表现、氧合指标、影像学变化甚至生物标记物等综合考虑。2011 年 10 月德国柏林欧洲重症医学年会上 Ranieri 教授代表 ARDS 定义工作组提出了新的诊断标准——“柏林标准”^[3],该标准从起病时间、氧合指数、肺水肿的来源和胸片的表现 4 个方面对 ARDS 进行诊断,敏感性和特异性均比较高,临床医师可依据诊断对患者的预后进行初步的评价。因此,本研究选择该诊断标准进行分组研究,并以炎症因子作为判断治疗效果和预后的指标之一。

ARDS 的病理机制与肺内炎症反应的过度及失控表达有关,其中中性粒细胞、肺泡巨噬细胞和内皮细胞在介导 ARDS 的发生发展中起重要的作用。在炎症反应过程中,肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞合成和释放多种因子,如 NO、8-isoPG 等,均参与和介导了炎症反应^[5,6]。

NO 由内皮细胞、上皮细胞及炎症细胞等产生,在体内很快就与血红蛋白结合而被灭活,代谢产物为亚硝酸盐和硝酸盐,而大剂量的 NO 却可产生细胞毒性作用,损伤正常组织细胞,产生致病作用。ARDS 时

NO 产生增多,但呼出气 NO(eNO)值较低,可能与伴发的氧化应激反应,产生过氧化亚硝基阴离子时与超氧阴离子反应消耗了 NO 有关^[5]。

8-isoPG 存在于各种体液和组织中,迄今为止尚未完全明确 8-isoPG 的调节、释放和降解机制。当氧化损伤后,细胞膜上酯化的 8-isoPG 增加,导致细胞膜完整性遭到破坏,流动性发生改变,使细胞结构和功能受损,甚至可能导致细胞死亡。在 EBC 及支气管肺泡灌洗液(BALF)中可以检测到 8-isoPG。因此,8-isoPG 是监测 ARDS 患者气道氧化应激反应的良好和稳定指标之一^[6]。

呼出气冷凝液检测是通过收集患者呼出气冷凝液并对其中的多种生物标记物进行检测的无创技术,可评价气道炎症或氧化应激水平。是近年来国内外进行肺代谢研究热点之一^[2,7,8],特别对机械通气的患者,通过特殊连接装置收集 EBC,简单、方便和安全,并能动态监测气道炎症、评估药物疗效、预测预后,值得临床研究。目前,EBC 中 NO 和 8-isoPG 已被公认为是反映气道氧化应激状态的较好指标,同时也是 EBC 中研究较多的标记物之一^[9]。

ALI/ARDS 属于中医“爆喘”、“喘脱”范畴,在疾病的不同阶段,有着不同的临床特征,中医病机特点符合温热病卫、气、营、血的传变规律。在早期,患者有明显呼吸喘促,伴有恶寒、发热等症,病在肺卫,中医辨证属风热闭肺,肺失宣降;中期阶段,低氧血症不易纠正,急性呼吸衰竭持续存在,中医辨证属气分热盛,痰热内蕴;疾病进一步进展,此时或伴高凝状态,凝血指标异常等,中医辨证当属热毒内陷、瘀热饮停,病在营血。因此,在疾病早、中期即运用宣肺泄热,化痰通腑,活血利水方药急挫热势,阻止邪毒由外犯内,实现病情的“截断扭转”。笔者前期通过研究“血必净”治疗 ARDS 患者,观察 EBC 中相关炎症指标的变化,取得了初步成果^[10]。在此基础上,选用由麻黄、黄芩、金荞麦、鱼腥草、熟大黄、葶苈子组成之清肺汤,方中麻黄宣肺解表,使邪从卫分而出,并能平喘利水;黄芩、金荞麦、鱼腥草清泄肺热,化痰解毒;大黄清热解暑,通腑泻热,盖肺与大肠相表里,釜底抽薪,通腑泻热而清泄肺热,尚能化瘀活血,也是治疗营血瘀热之良药;葶苈子利水化痰平喘,用于痰浊水饮停滞之喘证。全方共奏宣肺泄热,清肺化痰,化痰利水之功,与 ALI/ARDS 的病理变化规律颇为合拍。本研究结果显示:清肺汤组病死率(8.3%) 低于对照组(37.5%);治疗后清肺汤组 EBC 中 NO 与 8-isoPG 水平和 APACHE II 评分低于对照组,氧合指数改善值(治疗前后差值) 优于对

照组。表明 ARDS 患者在常规治疗基础上加用清肺汤,能减轻机体炎症反应,一定程度上改善病情和预后。

清肺汤的作用机制可能与抑制体内中性粒细胞的聚集、降低趋向性,使脱颗粒能力下降,抑制炎症细胞在支气管黏膜上的聚集,减少炎症因子的释放等有关^[11]。其中麻黄能抑制炎症反应,调节人体免疫力^[12];黄芩中的黄芩苷、黄芩茎叶总黄酮通过抑制诱导型 NO 合酶(iNOS),减少毛细血管内皮细胞释放 NO,抑制炎症介质 NO 的合成,而起到抗炎的作用^[13];金荞麦具有抗菌、抗氧化、减少促炎因子释放的作用^[14];鱼腥草的主要成分鱼腥草素能降低体内炎症细胞因子,抑制多种细菌生长,改善机体免疫功能^[15,16];葶苈子主要成分为毒毛旋花子配基、葶苈苷,具有强心、利尿、止咳、化痰、平喘等作用,可改善 ARDS 患者心脏功能,降低肺毛细血管渗漏和减轻肺水肿,改善氧合^[17];大黄则较多应用于危重症,除了其抗炎作用,还与其抑制胃肠道细菌移位,改善预后有关。全方从多个环节控制 ARDS 的炎症反应,其有效作用靶点有待进一步研究。

本研究通过观察清肺汤治疗前后 ARDS 患者 EBC 中 NO 和 8-isoPG 水平和临床指标的变化,评价清肺汤的治疗效果,是一个有益的探索。由于时间较短,病例数较少,下一步需要增加临床病例的研究。采用 EBC 收集及检测炎症因子技术,研究 ARDS 患者的发病机制和评价治疗效果,是一个有较好应用前景的新方法,值得研究和推广。

参 考 文 献

- [1] Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management[J]. Crit Care, 2008, 12(1): R30.
- [2] 张文彬, 陈建荣. 改装 EcoScreen 冷凝器收集机械通气患者呼出气冷凝液的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 391-395.
- [3] Ranieri V, Rubenfeld GD, Thompson B, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [4] 卢树标, 欧春泉, 蔡绍曦, 等. 应用 APACHE II 评估急性呼吸窘迫综合征的效果[J]. 广东医学, 2012, 33(9): 1257-1258.
- [5] Silkoff PE, Erzurum SC, Hunt JF, et al. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(2): 131-145.
- [6] Kirschvink N, Martin N, Fievez L, et al. Airway inflammation in cadmium-exposed rats is associated with pulmonary oxidative stress and emphysema[J]. Free Radic Res, 2006, 40(3): 241-250.
- [7] 蒋云书, 陈建荣, 张文彬, 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中血管内皮生长因子 A 检测的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(2): 135-138.
- [8] Cessner C, Dihazi H, Brettschneider S, et al. Presence of cytokeratins in exhaled breath condensate of mechanical ventilated patients[J]. Respir Med, 2008, 102(2): 299-306.
- [9] 张扬, 陈建荣, 陶一江, 等. 检测呼出气冷凝液中一氧化氮和 8-异前列腺素对慢性阻塞性肺疾病的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(2): 160.
- [10] 薛垒喜, 陈建荣, 陶一江, 等. 血必净对 ALI/ARDS 患者呼出气冷凝液中 NO 和 VEGF-A 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 766-769.
- [11] Kaner RJ, Ladetto JV, Singh R, et al. Lung overexpression of the vascular endothelial growth factor gene induces pulmonary edema[J]. Am J Respir Cell Molec Biol, 2000, 22(6): 657-664.
- [12] 张连茹, 邹国林, 杨天鸣, 等. 麻黄水溶性多糖的提取及其清除氧自由基作用的研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2000, 22(3): 24-26.
- [13] 李岩, 邝枣园, 李明, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导巨噬细胞一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响[J]. 广东医学, 2013, 31(6): 675-677.
- [14] 董六一, 汪春彦, 吴常青, 等. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织中 TLR2/4, MyD88 mRNA 和 I κ B- α 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 200-203.
- [15] Qu W, Liang JY, Li MR. Chemical constituents from *Houstonian cordata* [J]. Chin J Nat Med, 2009, 7(6): 425-427.
- [16] 胡汝晓, 肖冰梅, 谭周进, 等. 鱼腥草的化学成分及其药理作用[J]. 中国药业, 2008, 17(8): 23-24.
- [17] 贡济宇. 葶苈子的化学成分及药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 2(24): 39-40.

(收稿: 2013-12-09 修回: 2015-02-25)