

# 急性呼吸窘迫综合征炎症反应机制与 中西医结合免疫调理治疗的探讨

陆 峰

急性肺损伤 (ALI) / 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是一种以进行性呼吸困难和顽固性低氧血症为特征的急性呼吸衰竭, 并非独立疾病。两者具有性质相同的病理改变, 作为从轻到重的连续过程, ARDS 是 ALI 发展最严重的极端阶段<sup>(1)</sup>。尽管机械通气等器官支持性治疗进展显著, ARDS 仍然是 ICU 内最严重的肺疾患, 成为危重病医学 (Critical Care Medicine) 的难点和焦点。

## 1 ARDS 与炎症-抗炎症反应

既往认为 ARDS 是感染或创伤等对肺直接打击的结果。近年的研究揭示了 ARDS 与机体自身炎症反应的关系, 认为发病关键是致病因子激活细胞和体液因素, 导致了过度或失控的炎症反应<sup>(2)</sup>, 影响 ARDS 结局的是过度 and 持久的宿主防御反应, 而不是促使损害产生的病因<sup>(3)</sup>。临床发病经过也证实 ARDS 的预后与疾病的诱因并不相关, 而主要与机体炎症反应的强度和持续时间有直接关系<sup>(4)</sup>。全身炎症反应综合征 (SIRS) 是感染或非感染因素刺激宿主免疫系统, 释放体液和细胞介质, 发生炎症过度反应的结果<sup>(5)</sup>。然而, 采用严格双盲、随机和空白对照研究方法的炎症介质拮抗剂多中心大样本临床实验却无一例外地令人失望, 甚至个别研究报道可增加病死率<sup>(6)</sup>。失败发人深省。晚近认为, ALI/ARDS 是机体炎症反应在肺部的表现, 炎症反应包括促炎和抗炎两方面<sup>(7,8)</sup>。Bone 等针对机体遭受打击后可引起一过性细胞免疫功能降低及细胞因子 (cytokine, CK) 释放能力下降、机体对感染的易感性增强和 (或) 无免疫变应性 (anergy) ——“免疫麻痹 (immunoparalysis)”<sup>(9)</sup>, 提出代偿性抗炎反应综合征 (CARS) 和混合性拮抗反应综合征 (MARS) 的新假说<sup>(2,9-11)</sup>。机体在促炎因素作用下启动 SIRS 的同时, CARS 也伴随发生, 形成一种促炎反应和抗炎反应之间的多环节反馈调节机制<sup>(11)</sup>。如果机体的自身调节使两者达到新的动态平衡, 自稳态恢复 (homeostasis), 则不会导致包括 ALI/ARDS 的多器官功能障碍综合征 (MODS); 否则, 当 SIRS 占主导时则可出现心血管损害如休克、细胞凋亡 (apoptosis), 器官功能障

碍, 而 CARS 占优势则出现免疫抑制 (suppressive of the immune system)。促炎反应 (SIRS) 和抗炎反应 (CARS) 在相互作用中不断彼此加强, 最终造成更具损伤性的免疫功能失调 (immunological dissonance), 是引起等器官功能损害的根本原因<sup>(2,12,13)</sup>。后果包括两方面: (1) 使抗炎症介质由保护性作用转变为损伤性作用, 导致局部组织及远隔器官均遭受严重损伤, 形成 MODS; (2) 使机体免疫功能严重受抑制, 炎症过程失控, 诱发或加重 MODS。部分患者可能在炎症和免疫抑制之间摆动, 即 SIRS 和 CARS 并存, 被称为 MARS。

因此, 感染、创伤等因素使各种效应细胞释放多种炎症介质, 机体产生过度炎症反应, 引起肺血管内皮细胞和肺泡上皮广泛破坏而导致 ALI<sup>(14)</sup>。SIRS 初起, 启动或活化 CK 网络、补体系统、凝血和纤溶系统, 生成过量促炎症介质: 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 是导致 ALI/ARDS 最重要的促炎症 CK<sup>(15)</sup>; 同时有中性粒细胞 (PMNs)、单核细胞、内皮细胞和宿主防御系统其他细胞的活化。其中, 受内毒素 (LPS) 刺激, 肺泡巨噬细胞 (M $\phi$ ) 过度激活和异常释放炎症介质而引起异常炎症反应是导致 ALI/ARDS 的根源<sup>(2,7,16)</sup>。ARDS 的发生发展还可能与内源性抗炎症介质释放不足有关。已确认 CARS 中的重要抗炎症介质包括 IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、转移生长因子、集落刺激因子、可溶性 TNF 受体、IL-1 受体拮抗物<sup>(10)</sup>。

## 2 中药及其复方的抗炎作用机制

2.1 活血化痰药 丹参能抑制大鼠油酸型 ARDS 肺泡 M $\phi$  过度活化、减少炎症细胞浸润和分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1<sup>(17)</sup>, 改善创伤性家兔 ALI 的动脉血气, 不同程度降低外周血及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 TNF- $\alpha$ 、补体 C-3a、C-5a 和白蛋白含量, 抑制肺、肝、心、肾组织中 TNF- $\alpha$  的蛋白表达, 说明丹参能减少组织及血浆 TNF- $\alpha$  的生成及含量, 减轻创伤性 ALI 中 TNF- $\alpha$  等细胞因子介导的肺部过度急性炎症反应和多脏器组织损伤, 创伤早期给药在一定程度缓解或部分避免 ALI、MODS 的发生发展<sup>(18)</sup>。复方丹参注射液<sup>(19)</sup>也能明显降低家兔油酸型呼吸窘迫综合征的 TNF 活性, 使家兔存活率显著提高。赤芍<sup>(20)</sup>能显著降

低犬油酸型 ARDS 的肺动脉高压和肺循环阻力,减少死腔通气,降低肺分流率及提高肺、血液的氧合能力;川芎嗪对犬油酸型 ARDS<sup>[21,22]</sup>和家兔创伤型肺损伤<sup>[23]</sup>有保护作用,两药作用机制均与抗氧化自由基 (OFRs) 和过度炎症反应所致微血管损伤以及调节前列环素 (PGI<sub>2</sub>) /促血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 平衡等有关。神农 33 注射液(桃仁、红花、川芎、当归、赤芍、丹参等)<sup>[24]</sup>可能通过拮抗大鼠 LPS 型 ALI 血浆血小板激活因子(PAF)而起到肺脏保护作用。水蛭丹参合剂(水蛭、丹参以生药 1:1 制成)<sup>[25]</sup>能改善大鼠油酸型 ALI 的 OFRs、花生四烯酸及肺的病理形态学变化。活血化瘀方(丹参、川芎、当归、黄芪、益母草各 10g)<sup>[26]</sup>能影响 LPS 刺激所诱导的血中内皮素-1、一氧化氮(NO)、TNF- $\alpha$  和超氧化物歧化酶浓度的改变,其在内毒素休克过程中对内皮细胞等靶细胞释放 CK 具有重要调节作用。中药 912 液(黄芪、丹参、川芎等)<sup>[27]</sup>可能通过促进 ALI 修复期的细胞凋亡参与肺组织的保护和重建。

**2.2 清热解毒药** 热毒清(金银花、大青叶、鱼腥草、蒲公英)对 LPS 型家兔 ALI 的病理生理过程有阻止作用,作用机制在于降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8 和 NO 等水平,阻止白细胞和 PMNs 的过度游出、聚集和活化,稳定或减少溶酶体酶、蛋白水解酶等次级炎症介质的过度释放,清除体内 OFRs 和脂质过氧化损伤,保护细胞线粒体<sup>[28]</sup>,从而抑制炎症反应,减轻肺组织损伤。

**2.3 通里攻下药** 早期应用大黄能明显防治大鼠肠缺血-再灌注所致的肺损伤,可能是通过抑制 TNF、内源性 NO、磷脂酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 等炎症介质的释放来实现的<sup>[29]</sup>。大黄对 LPS 型 ALI 具有保护作用,其机制可能与抑制 NO 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性有关<sup>[30]</sup>。大黄尚能抑制脓毒症(Sepsis)大鼠肝脏内 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的基因表达<sup>[31,32]</sup>,降低内毒素休克大鼠循环血内 PLA<sub>2</sub> 和 PAF 浓度<sup>[33]</sup>。临床研究证实<sup>[34]</sup>,大黄鼻饲给药和保留灌肠能有效缓解中毒性肠麻痹,降低循环血内 TNF- $\alpha$  浓度,抑制系统循环内 TNF- $\alpha$  基因表达,拮抗严重创伤后 SIRS。大承气汤<sup>[35]</sup>对逆行胰管内注射牛磺胆酸钠建立犬急性出血坏死性胰腺炎所致肺损伤的保护作用,与其降低 LPS、抑制 TNF- $\alpha$  分泌和减轻 TNF- $\alpha$  介导的损伤有关。同时加入大承气汤(去芒硝)可明显降低体外培养的 PMNs 受 LPS 刺激而诱生 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 的能力<sup>[36]</sup>。大陷胸汤加减方(大黄、芒硝、甘遂、杏仁、莱菔子、苏子、桃仁、赤芍、生牛膝)<sup>[37]</sup>能明显改善同种异体大鼠胰组织匀浆腹腔内注射制备的大鼠胰源性肺损伤的肺组织病理损伤,降低死亡率,其作用机制与清除

LPS 和降低 TNF- $\alpha$  介导的损伤有关。牛珀至宝丹(水牛角、琥珀、麝香、菖蒲、大黄等)预处理能明显抑制大肠杆菌内毒素(ET)休克大鼠 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[38]</sup>;依据开闭固脱法则,联合应用牛珀至宝丹和参麦注射液可明显减轻 ET 休克大鼠肺损伤,表现为平均动脉压下降程度减轻,BALF 中白细胞渗出及乳酸脱氢酶释放减少,脂质过氧化损伤及肺组织学改变明显减轻<sup>[39]</sup>。

**3 中西医结合免疫调理策略的探讨** 体内众多炎症介质与 CK 相互作用构成彼此交错的“网络”,在炎症反应和免疫调节中具有相互重叠及多方向性协同或拮抗效应<sup>[11]</sup>。有关内源性抑制物或抗炎性 CK 对炎症瀑布效应和免疫调控异常可能产生的影响及其后果知之甚少<sup>[2,4~11]</sup>。抗炎症介质治疗是把“双刃剑”,在斩断炎症损害的同时也可以抵消其益处:在 ALI/ARDS 的实验性免疫治疗中,以往只重视对促炎反应的调节而未注意抗炎反应变化,是临床试验失败的主要原因<sup>[9,11,13]</sup>。有必要从整体、器官、细胞、分子、基因水平进行多层次综合研究,以精确了解炎性介质或 CK“网络”的关键环节和调控机制,而不能孤立地探讨某个介质或单一因素的效应——SIRS/CARS 的发生绝不是某一种或几种 CK 的增高或降低所能解释,也不会因某个炎性介质的阻断或补充而完全得以纠正<sup>[40]</sup>。当务之急不是致力于搜寻或者说也没有“魔弹”(magic bullet)<sup>[41]</sup>,而应首先辨别患者所处的反应状态:何时 SIRS 占优势,则应用抗炎治疗可能有效;何时 CARS 为主导,则应用免疫刺激药物可能获益;何时两者已达到平衡,则无须干预;何时呈现 MARS 状态,则可试用布洛芬——既是一种抗炎药物,又可阻断合成 PGI<sub>2</sub> 而同时具备免疫刺激作用。

当前,以 ARDS 为代表的 MODS 救治强调防重于治,治“病”而非治“症”<sup>[40,42]</sup>,即加强对创伤、休克、感染等所谓“原发病”的早期处理,以消除或减轻所谓“症”——SIRS/CARS 发生发展的条件。完善 ARDS 的器官支持治疗如“允许性高碳酸血症(permissive hypercapnic)”<sup>[43,44]</sup>和“肺开放(open lung approach)”<sup>[45,46]</sup>等机械通气肺保护策略无疑是重要的。然而,除非能够有效地遏制全身炎症反应的发展,否则一旦病情发展至此,现有的一切治疗手段都显得苍白无力,更难以指望依靠器官支持治疗便能改善预后<sup>[40]</sup>。回顾 ALI/ARDS 的研究历程,不难看出近年来观点的演变反映了一个趋势,即研究的着重点逐渐从感染延伸到机体对感染作出的反应,转向注意机体自身。根据 SIRS 观点进行阻断炎症反应序列的尝试从实验走向临床之所以失败,原因之一是这些治疗干预的“靶”都是外部

信号而不是“靶”向细胞内。以上引发从一个新的角度用哲学原理来指导思索——内因是基础,外因是条件。在战略上立足机体自身,以调节宿主防御反应这一“内因”来抵御各种损伤(insult)等可能导致全身炎症反应的“外因”,在战术上利用当代基础医学中的新成就将研究引向深入,使之既能保持有益的作用又避免不利后果。由此认识到,预防威胁生命器官损害最有效的方法是尽可能早期阻断或消除多种致病因素对宿主异常炎症反应和免疫功能的激活,只有在机体遭受打击后及时通过对炎症、免疫细胞的直接干预以纠正内环境紊乱状态,才能有效阻断或抑制 SIRS/CARS 恶性发展<sup>(42)</sup>。目前已提出“免疫调理”概念来表达正确的治疗思想,但已有的一些措施大多仅处于试探性阶段,希望真正有效地用于临床实践仍存在许多难以逾越的障碍。

SIRS/CARS 理论与阴阳学说——“阴平阳秘,精神乃治;阴阳离决,精气乃绝”。“治病必求于本,本于阴阳”相吻合。在 ARDS 发病中,SIRS 和 CARS 是机体对立的两方面:二者保持平衡,则内环境稳定、免疫功能良好——“阴平阳秘”;二者失衡,如机体发生严重创伤或感染的早期,SIRS 占优势,则炎症反应扩散和失控,其保护作用变为自身破坏作用,损害局部组织细胞(ARDS)和远隔器官(MODS),乃至死亡——“阴阳失调”甚或“阴阳离绝”。概言之,了解自我不是被动的来“祛邪”而是调动机体本身以“扶本”,即主动调节宿主防御反应,恢复机体内环境的动态平衡。根据“调和阴阳、以平为期”的治则,从整体出发,特提出如下中西医结合治疗策略<sup>(47)</sup>。

3.1 扶正固本 王今达提出<sup>(48)</sup>,危重病人及急性衰竭病人并发的急性营养衰竭和急性免疫功能低下等,均属“急性虚证”范畴,其有别于中医传统理论“久病多虚”之虚证;“急性虚证”是危重病人急救成败的重要环节。根据中医辨证,选用相应方药进行扶正固本治疗,可在短期内使“急性虚证”逆转,单用营养疗法则难取速效。如参麦注射液可明显升高 LPS 所致小鼠 SIRS 和 MODS 的低体温和低外周血白细胞数,改善低血糖状态和减轻各脏器病理改变,其保护作用的机制可能与降低 LPS 水平和减少 TNF- $\alpha$  分泌有关<sup>(49)</sup>。

3.2 祛邪安正 通里攻下、活血化瘀、清热解毒等中药及其复方均能显著调节机体免疫系统各组分的平衡,并且有直接拮抗某些介质的能力<sup>(50)</sup>。其中,清热解毒药不单纯在于抗菌、抗病毒等病原微生物,而系对复杂的细胞因子网络进行精密协调,取得同一类型的下调方式使之适量,由此抑制炎症介质的合成与释

放,改善了炎症与组织损害,发挥了免疫调节剂作用<sup>(51)</sup>。以往认为清热解毒药是祛邪以安正,现发现其中含有扶正(免疫调节)以祛邪之深意。晚近研制成功既有强效广谱拮抗 LPS 作用、也有强效拮抗 TNF- $\alpha$  作用的“血必净”注射液,抗生素(伊米配能-西司他丁)与“血必净”注射液并用可起到“细菌-LPS-炎症介质并治”的作用,能非常显著提高重症脓毒病小鼠的存活率<sup>(52)</sup>。雷公藤单体 T<sub>4</sub>(T<sub>4</sub>)可使小鼠 LPS 型 ALI 肺泡 M $\phi$  释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10、NO 均明显下降,且存在剂量相关效应<sup>(53,54)</sup>。此外,T<sub>4</sub> 既抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 和 iNOS 的 mRNA 表达,同时不影响 mRNA 稳定性<sup>(54)</sup>。推测 T<sub>4</sub> 以抑制促炎介质为主,在促炎反应占优势时,对恢复 ALI 的促炎和抗炎平衡可能较地塞米松更为有益<sup>(53)</sup>。

既往研究仅从抗炎治疗角度阐明了中药及其复方某些方面的作用机制。但是,中药及其复方制剂治疗 ARDS 可能不是对某一致病因素的简单拮抗,而是整体调节。上述研究已具备中西医结合免疫调理治疗的雏形。“整体观念”在临床辨证中,近似现代“黑箱理论”,即不注重箱内细节(炎症介质)如何变化,而是根据黑箱输出的信号(“证候”)输入适当的反应信号(辨证论治)若结合现代进展加以立法、组方、用药,则选择余地更广阔,极有可能找到一个系列中医治法<sup>(55)</sup>。从目前对免疫机制的了解中可看出,调节 SIRS/CARS 的各种细胞平衡可能需要几种药物联合应用<sup>(42)</sup>。这需要充分发挥现代 ICU 综合救治的对抗性治疗优势,并通过辨证论治,有机地联合应用上述中医治法,充分发挥中医药学保护性治疗的一切优势,力求优势互补<sup>(56)</sup>。一般在早期以通里攻下、清热解毒法为主,活血化瘀法为辅,病情缓解、通下成功后,减少通里攻下药,继用清热解毒药,逐步转向将益气、回阳、救阴、开窍、活血等治法进行交叉联合应用;凉血化瘀、清热解毒药尤宜早期、长期应用,出现并发症时加大用量<sup>(47)</sup>。今后,如何将辨证和辨病有机结合,并从全身和整体的观念加以考虑,更为全面地发挥中药的免疫调理作用,为 ARDS 的病因治疗奠定基础,是我国 ARDS 防治研究的特色,更可能是希望之所在。

## 参 考 文 献

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Am J Respir Care Med 1994;149:818—824.

2. Bone RC. Toward a therapy regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome: What we do and not do know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996 ;24 : 163—172.
3. Pinski MR, Vincet JL, Devivere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock Relation to Multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993 ;103:565—575.
4. Headley AS, Tolley E, Meduri GU, et al. Infection and inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997 ;111( 56 ):1306—1321.
5. Koch T. Origin and mediators involved in sepsis response syndrome. *Kidney Int* 1998 ;53( Suppl 64 ):S66—S69.
6. Astiz ME, Rackow EC. Sepsis shock ( Seminar ). *Lancet* 1998 ;351( 16 ):1501—1505.
7. Meduri GU. The role of the host defence response in the progression and outcome of the ARDS: pathophysiological correlations and glucocorticoid treatment. *Eur Respir J* 1996 ;9 : 2650—2670.
8. Bone RC, Gordzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997 ;112 : 235—243.
9. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome ( SIRS ) and the multiple organ dysfunction syndrome ( MODS ). *Ann Intern Med* 1996 ;125:680—687.
10. Bone RC. Sir Issac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996 ;24:1125—1128.
11. Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996 ;276( 7 ):565—566.
12. Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med* 1995 ;21:S250—S257.
13. Meduri GU, Headley AS, Tolley E, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998 ;280:159—165.
14. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996 ;20:406—410.
15. Shapiro L, Gelfand JA. Cytokine and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horizons* 1993 ;1:13—22.
16. Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horizon* 1995 ;3:257—266.
17. 卢青, 孙中吉. 丹参对 ARDS 大鼠肺损伤的治疗保护和肺泡巨噬细胞分泌 CK 的调节作用. *中国急救医学* 1999 ;19 ( 7 ):389—391.
18. 虎晓眠, 尹文, 梁继河, 等. 丹参对创伤性急性肺损伤治疗作用的实验研究. *中国危重病急救医学* 2000 ;12( 9 ):515—518.
19. 沈炳玲, 徐燕燕, 齐虹. 复方丹参注射液对兔油酸型呼吸窘迫综合征影响的实验研究. *天津医药* 2000 ;28( 5 ):293—294.
20. 黄志勇, 余金甫, 熊桂先. 赤芍对油酸致成人呼吸窘迫综合征治疗作用的观察. *中国危重病急救医学* 1995 ;7( 5 ):257—260.
21. 彭书峻, 毕好生, 金士翱. 川芎嗪治疗成人呼吸窘迫综合征的实验研究. *中华麻醉学杂志* 1990 ;10( 2 ):88—90.
22. 冯长顺, 田英麟, 姚汉德, 等. 丹参、川芎嗪对油酸型呼吸窘迫综合征预防作用的实验研究. *中西医结合杂志* 1989 ;9 ( 4 ):220—224.
23. 郑素琴, 董淑云, 张连元, 等. 休克肺的发生和川芎嗪的防治效应. *中国中医药科技* 1996 ;3( 3 ):19—20.
24. 王学谦, 胡晓翌, 李瑾, 等. 血浆血小板激活因子与急性肺损伤相关性及其“神农 33”注射液对其影响的观察. *中国危重病急救医学* 1999 ;11( 2 ):105—107.
25. 王火, 黄良生, 赵若华, 等. 水蛭丹参合剂预防急性肺损伤中的实验研究. *中国危重病急救医学* 1998 ;10( 2 ):89—91.
26. 杨海贤, 白景文, 张宏, 等. 活血化瘀药对内毒素休克大鼠细胞因子释放的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2001 ;8 ( 1 ):6—8.
27. 王颖, 张淑文, 王宝恩, 等. 中药“912”液对急性肺损伤大鼠干预作用的实验研究. *中国中西医结合急救杂志* 2000 ;7 ( 6 ):336—340.
28. 刘红菊, 李元桂, 毛文光. 中药热毒清对兔急性肺损伤的保护作用. *中国中西医结合杂志* 1996 ;16( 11 ):679—680.
29. 李新宇, 景炳文, 陈德昌, 等. 大黄对大鼠肠缺血-再灌注所致肺损伤过程肿瘤坏死因子、一氧化氮和磷脂酶 A<sub>2</sub> 的影响. *中国危重病急救医学* 1999 ;11( 2 ):71—75.
30. 李春盛, 桂培春, 何新华, 等. NO 和 iNOS 在内毒素诱导的大鼠急性肺损伤的作用及大黄对其的影响. *中国急救医学* 2000 ;20( 2 ):68—68.
31. 陈德昌, 李红江, 杨兴易, 等. 大黄对烫伤大鼠肝脏内肿瘤坏死因子受体基因表达的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2000 ;7( 1 ):5—13.
32. 陈德昌, 李红江, 景炳文, 等. 大黄对烫伤大鼠肝脏内细胞因子基因表达的影响. *中国危重病急救医学* 1999 ;11( 10 ):587—590.
33. 陈建东, 陈德昌, 景炳文, 等. 大黄抗内毒素休克大鼠炎症介质作用的实验研究. *中国危重病急救医学* 1998 ;10( 8 ):470—473.
34. 陈德昌, 景炳文, 李红江, 等. 大黄对危重症患者系统炎症反应治疗作用的临床研究. *中国危重病急救医学* 2000 ;12 ( 10 ):584—587.
35. 夏庆, 蒋俊明, 龚旭, 等. 通下法抗急性坏死性胰腺炎肺损伤的实验研究. *中国中西医结合外科杂志* 1997 ;3( 5 ):336—339.
36. 田在善, 沈长虹, 李东华, 等. 大承气汤对内毒素引起肺损伤保护作用的实验研究. *中国实验方剂学杂志* 1997 ;3( 1 ):

- 12—15.
37. 李 伟, 罗彦英, 李继坤. 内毒素及肿瘤坏死因子在大鼠肺源性肺损伤发病过程中的作用及下法对其的影响. 中国中西医结合外科杂志 1998 ;4(3):180—182.
  38. 马超英, 耿 耘, 彭仁才, 等. 牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$  和血清转氨酶活性的影响. 中医杂志 1999 ;40(3):472—473.
  39. 刘世坤, 谭 琛, 钟 英, 等. 牛珀至宝丹及参麦液对内毒素性休克大鼠肺损伤的保护作用. 中国中医急症 1999 ;8(2):77—79.
  40. 盛志勇, 姚咏明. 脓毒症研究的现状与展望. 解放军医学杂志 1999 ;24(2):79—82.
  41. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1994 ;271:226—233.
  42. 姚咏明. MODS 抗炎治疗的反思. 中国危重病急救医学 1999 ;11(8):456—458.
  43. ATS. Round table conference. Acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1998 ;158(2):675—679.
  44. Balk A. Permissive hypercapnic and alternative ventilatory mode for the management of acute lung injury and acute airway obstruction. Clin Pul Med 1997 ;4:29—33.
  45. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Beneficial effect of the "open lung approach" with low distending pressure in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995 ;152:1835—1846.
  46. Lu Q, Vieira SRR, Richecoeur J. et al. A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999 ;159:275—282.
  47. 陆 峰, 李大可, 蒋继强. 急性呼吸窘迫综合征中医治疗的现代认识. 中国中医急症 2001 ;10(3):160—162.
  48. 王今达. 中西医结合危重病急救医学研究的进展. 中西医结合杂志 1988 ;8(特Ⅱ集):85—86.
  49. 魏育林, 李亚俊, 刘 轩, 等. 参麦注射液对内毒素所致小鼠全身炎症反应综合征和多器官功能失常综合征保护作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 2001 ;21(1):47—50.
  50. 沈自尹. 清热解毒药对感染性疾病作用原理的新认识. 中国中西医结合杂志 1997 ;17(10):628—629.
  51. 陆 峰, 张东超, 阎 琴. 我国中医药防治急性呼吸窘迫综合征实验研究概况. 中国中西医结合急救杂志 1999 ;6(11):520—522.
  52. 王今达, 雪 琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策. 中国危重病急救医学 1998 ;10(6):323—325.
  53. 邱海波, 陈德昌, 潘家绮, 等. 急性肺损伤的炎症反应机制和药物治疗探讨. 中国危重病急救医学 1999 ;11(11):678—680.
  54. 邱海波, 陈德昌, 潘家绮, 等. 雷公藤单体  $T_4$  对小鼠肺泡巨噬细胞释放细胞因子的影响. 中华医学杂志 1999 ;79(3):232—233.
  55. 李荣成. 中医药对感染性全身炎症反应综合征作用的研究与思考. 中西医结合实用临床急救 1999 ;8(6):243—244.
  56. 陆付耳, 李鸣真, 叶望云. 论内毒素血症的治疗对策. 中国危重病急救医学 2000 ;12(10):579—580.

(收稿 2000-06-09 修回 2001-06-25)

## 第七届全国农村基层中西医结合学术暨工作交流会征文通知

通过学术交流、继续医学教育, 培养农村基层中西医结合人才, 提高农村基层中西医结合医疗水平, 是我会肩负的重要使命之一。今年 10 月中旬, 我会在上海市华夏宾馆举办“第七届全国农村基层中西医结合学术暨工作交流会”。会议将安排特邀报告、大会发言及专题讨论; 会议还将同时举办上海市继续医学教育项目“基层中医药适宜技术学习班”, 授予继续医学教育 I 类学分 5 分。现将征文有关事宜通知如下。

1 征文内容 农村常见病、多发病的中西医结合防治经验; 农村常见急重症的中西医结合抢救经验; 农村开展中西医结合科研经验或科研论文; 开展中西医结合工作思路与方法; 农村中西医结合工作的组织管理经验; 农村西医学习中医的经验等。

2 征文要求 (1) 论文必须实事求是, 具有一定的科学性、逻辑性、创造性和实用性。(2) 来稿请寄全文 (3000 字以内) 和摘要 (800~1000 字) 各 1 份, 摘要应包括“目的、方法、结果、结论”4 部分。(3) 来稿请打印并附软盘。如手抄, 须字迹工整, 一律用方格稿纸誊写。(4) 来稿请注明作者姓名、单位及邮政编码。稿件需单位同意并盖公章。请自留底稿, 不退稿。

3 截稿日期 2002 年 8 月 31 日 (以邮戳为准)。

4 来稿请寄 200040 上海市北京西路 1623 号上海市中西医结合学会, 周群收, 信封注明“农村基层学术会议征文”字样, 电话 021-62581714, 021-62565939-1206