

· 临床论著 ·

复苏合剂联合西医常规治疗急性呼吸窘迫综合征的多中心前瞻性随机对照研究

张松¹ 龙坤兰¹ 钱琳² 肖先华³ 朱静⁴ 陆光兵⁵ 杨义⁶ 刘清海⁷ 丁鹏¹ 高培阳¹

摘要 **目的** 观察复苏合剂联合西医常规治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的临床疗效。**方法** 采用多中心、前瞻性、随机对照研究方法, 将 105 例 ARDS 患者按随机数字表法分为治疗组 (53 例) 和对照组 (52 例)。两组均给予西医常规治疗, 治疗组在此基础上加用复苏合剂, 对照组给予等量的安慰剂。两组疗程均为 14 天。收集两组患者 28、90 天病死率, 中医证候评分、中医疗效评价、呼吸末正压 (PEEP)、氧分压/吸入氧浓度 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、急性生理学及慢性健康状况 (APACHE) II 评分、ICU 住院时间、呼吸机使用时间和不良反应发生情况。**结果** 治疗组 28、90 天全因病死率明显低于对照组 (26.42% vs. 46.15%, 32.08% vs. 55.77%, $P < 0.05$), 中医总有效率优于对照组 (79.25% vs. 61.54%, $P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗 1 周后 APACHE II 评分和 PEEP 值明显下降 (Z 分别为 0.021、0.030, 均 $P < 0.05$)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 改善 ($Z = 0.033$, $P < 0.05$); 治疗组治疗 2 周后中医证候评分和 APACHE II 评分明显下降 (Z 分别为 0.041、0.029, 均 $P < 0.05$)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 持续升高 ($Z = 0.043$, $P < 0.05$); 治疗组机械通气时间和 ICU 住院时间明显缩短 (Z 分别为 2.138、2.096, 均 $P < 0.05$)。**结论** 中西医结合综合方案能降低 ARDS 患者 28 天和 90 天病死率, 且能改善 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 减少呼吸机使用时间和 ICU 住院时间。

关键词 复苏合剂; 急性呼吸窘迫综合征; 28 天病死率; 90 天病死率

A Multi-center, Prospective, Randomized Controlled Trial of Fusu Agent Combined with Conventional Western Medicine in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome ZHANG Song¹, LONG Kun-lan¹, QIAN Lin², XIAO Xian-hua³, ZHU Jing⁴, LU Guang-bing⁵, YANG Yi⁶, LIU Qing-hai⁷, DING Peng¹, and GAO Pei-yang¹ 1 Department of Intensive Medicine, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610072); 2 Department of Oncology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610072); 3 Department of Intensive Medicine, Neijiang Second People's Hospital, Sichuan (641100); 4 Department of Intensive Medicine, Suining City Traditional Chinese Medicine Hospital, Sichuan (629000); 5 Department of Intensive Medicine, Meishan City Traditional Chinese Medicine Hospital, Sichuan (620000); 6 Management College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610072); 7 Department of Intensive Medicine, Chongqing City Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing (400021)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Fusu Agent combined with Western medicine on acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Using a multi-center, prospective, randomized controlled trial method, 105 patients with ARDS were randomly assigned to the treatment group (53 cases) and the control group (52 cases) according to the random digit table. All patients received conventional Western medical treatment, patients in the treatment group additionally took Fusu Agent, and patients in control group

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (No. 2018FZ0059)

作者单位: 1. 成都中医药大学附属医院重症医学科 (成都 610072); 2. 成都中医药大学附属医院肿瘤科 (成都 610072); 3. 内江市第二人民医院重症医学科 (四川 641100); 4. 遂宁市中医院重症医学科 (四川 629000); 5. 眉山市中医医院重症医学科 (四川 620000); 6. 成都中医药大学管理学院 (成都 610072); 7. 重庆市中医院重症医学科 (重庆 400021)

通讯作者: 高培阳, Tel: 028-87766284, E-mail: gaopy930@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211130.227

additionally took same amount of placebo. The course of treatment in both groups was 14 days. Collect the 28-day mortality, 90-day mortality, Chinese medicine (CM) syndrome score, CM efficacy evaluation, positive end-expiratory pressure (PEEP), ratio of partial pressure of oxygen to inspired fraction of oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, ICU hospital stay, ventilator use time and adverse reactions happening. **Results** The 28-day and 90-day all-cause mortality in the treatment group was significantly lower than that in the control group (26.42% vs. 46.15%, 32.08% vs. 55.77%, $P < 0.05$), and the total effective rate of CM was better than that in the control group (79.25% vs. 61.54%, $P < 0.05$). Compared with the control group, the APACHE II score and PEEP value of the treatment group decreased significantly after 1 week of treatment ($Z = 0.021, 0.030, P < 0.05$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ improved ($Z = 0.033, P < 0.05$). After 2 weeks of treatment, the CM syndrome score and Apache II score in the treatment group decreased significantly ($Z = 0.041, 0.029, P < 0.05$), and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increased continuously ($Z = 0.043, P < 0.05$); the treatment group's mechanical ventilation time and ICU hospital stay significantly shortened ($Z = 2.138, 2.096, P < 0.05$). **Conclusion** The integrated program of integrated Chinese and Western medicine can reduce the 28-day and 90-day mortality of ARDS patients, and can improve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, reduce ventilator use time and ICU hospital stay.

KEYWORDS Fusu Agent; acute respiratory distress syndrome; 28-day fatality rate; 90-day fatality rate

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种突发性危险疾病, 患者很难获得足够的氧气^[1]。虽然经过了 50 多年的发展, 有关 ARDS 的认识取得了长足的进步, 但 ARDS 病死率并无明显降低; 2016 年 LUNG SAFE 研究显示, 根据原发病严重程度, ARDS 院内病死率为 40%, 轻、中、重度 ARDS 的在院病死率分别为 34.9%、40.3% 和 46.1%^[2]。来自于中国 20 家 ICU 的调查研究显示, ARDS 的总体住院病死率为 34.0%, 轻、中、重度 ARDS 患者住院病死率分别为 18.8%、32.2% 及 60.0%^[3]。令人遗憾的是, 尚无证据显示针对原发病的药物疗法是有效的, ARDS 管理仍是支持性的肺保护性通气^[4]。因此, 应当加强中医药在危急重症中应用。前期临床观察发现, 中药复苏合剂对于 ARDS 患者具有较好的临床效果, 复苏合剂以“温肾潜阳、回阳救逆”为主要治疗大法^[5], 动物实验证实对改善脓毒症患者毛细血管渗漏有一定作用^[6]。本研究旨在探讨复苏合剂联合西医常规治疗的综合方案对 ARDS 患者的临床疗效, 为临床 ARDS 中医治疗提供证据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 ARDS 诊断参照 2012 年发表的柏林定义^[7]。(1) 时间: 新发的或已知的呼吸系统症状急性发作 ≤ 1 周; (2) 肺部影像学: 双肺浸润影, 不能用胸腔积液、大叶性肺炎/肺不张或结节完全解释; (3) 肺水肿原因: 呼吸衰竭不能完全由心力衰竭或体液过多解释。若无危险因素, 则需要客观评估 (例如超声心动图) 以排除流体静水压型肺水肿;

(4) 氧合情况: 轻度: 氧分压/吸入氧浓度 (arterial oxygen partial pressure/ fraction of inspired oxygen, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): 200~300 mmHg, 且呼气终末正压/持续气道正压 (positive end-expiratory pressure/continuous positive airway pressure, PEEP/CPAP) ≥ 5 cmH₂O; 中度: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 100~200 mmHg, 且 PEEP ≥ 5 cmH₂O; 重度: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: ≤ 100 mmHg, 且 PEEP ≥ 5 cmH₂O。

1.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[8] 和《中医病证诊断疗效标准》^[9]。(1) 有肺部损伤的致病因素, 如感受邪毒, 或内伤五脏, 失血亡津, 创伤剧痛, 导致气血逆乱, 阴阳耗脱, 肺气衰竭, 发为暴喘。(2) 典型的临床表现为起病急骤, 以痰鸣如吼, 气息喘促, 汗出淋漓, 不能平卧, 胸高胁胀, 面色发暗, 苔黄黏腻, 脉滑数等为主要表现。严重者出现喘脱, 神昏, 谵语, 撮空理线, 表情淡漠等。(3) 胸部 CT、动脉血气分析、肺动脉导管 (漂浮导管) 测定等检查有助于诊断和鉴别诊断。

2 纳入标准 (1) 符合 2012 年欧洲重症医学会重新定制的柏林定义; (2) 符合中医学诊断标准; (3) 年龄 20~80 岁; (4) 患者或其家属签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 发病后, 医生判定其存活周期 < 24 h 者; (2) 无法经肠道给予试验药物者; (3) 妊娠期、哺乳期, 或已知有生育要求者; (4) 对本研究方案中使用的药物有过敏者; (5) 正在参与其他临床试验者。

4 剔除标准及脱落标准 (1) 不符合纳入标准而被误纳入者; (2) 本次试验中无任何试验记录者; (3) 试验期间接受其他药物试验者; 剔除病例应在病

例报告中说明原因。所有填写了知情同意书并筛选合格进入随机试验的受试者，无论何时因退出，只要未完成方案所规定的观察周期的受试者，均为脱落病例，但若虽治疗时间未滿 14 天，症状完全消失而停止治疗方案者，不作为脱落病例。

5 一般资料 根据本试验的前期研究^[5]，治疗组有效率为 65.2%，对照组为 34.8%，根据样本数计算公式：取 α 为 0.05，检验效能 β 为 0.9，以 10% 的脱失病例，共约 106 例，预计 110 例病例。110 例患者均为成都中医药大学附属医院（56 例）、眉山市中医医院（10 例）、内江市第二人民医院（22 例）、遂宁市中医院（22 例）重症医学科于 2018 年 9 月—2019 年 12 月收住的 ARDS 患者，5 例因入院不足 24 h 而死亡，无确切临床资料而被剔除，105 例（分

别为 53、10、22、20）受试者均完成整个试验。所有受试者按照随机数字表法分为治疗组 53 例，对照组 52 例，两组患者性别、年龄、基础疾病、ARDS 诱因和分度、机械通气方式以及各项评分等资料比较（表 1），差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。所有受试者均在确诊为 ARDS 后 24 h 内给与研究药物。本研究符合医学伦理学标准，并经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会批准（No. 2018KL-070）。

6 治疗方法 所有入组患者均参照相关指南^[7-10]，给予标准的西医常规治疗（包括积极治疗原发病、氧疗、肺保护性的机械通气策略、镇静镇痛或肌松、液体管理、适当的营养支持）。治疗组在此基础上给予口服或鼻饲复苏合剂的干预治疗，复苏合剂由制附子 30 g 砂仁 15 g 龟板 30 g 麻黄 10 g

表 1 两组患者一般资料比较

项目	治疗组 (53 例)	对照组 (52 例)	统计量	P 值
性别 [例 (%)]			1.179	0.278
男	26 (49.06)	31 (59.62)		
女	27 (50.94)	21 (40.38)		
年龄 [岁, M (QL, QU)]	62.00 (54.00, 69.00)	58.50 (46.00, 67.75)	1.578	0.115
基础疾病 [例 (%)]			6.642	0.243
2 型糖尿病	16 (30.19)	8 (15.38)		
高血压病	15 (28.30)	9 (17.31)		
慢性肺部疾病	2 (3.77)	7 (13.46)		
冠心病	5 (9.43)	3 (5.77)		
慢性肾脏病	3 (5.66)	1 (1.92)		
脑梗死	4 (7.55)	5 (9.62)		
诱因 [例 (%)]			4.911	0.449
肺部感染	35 (66.04)	38 (73.08)		
非肺源性感染	4 (7.55)	0 (0.00)		
误吸	4 (7.55)	4 (7.69)		
创伤	2 (3.77)	1 (1.92)		
手术	3 (5.66)	2 (3.85)		
急性胰腺炎	5 (9.43)	7 (13.46)		
分度 [例 (%)]			0.275	0.783
轻度	13 (24.53)	15 (28.85)		
中度	27 (50.94)	20 (38.46)		
重度	13 (24.53)	17 (32.69)		
机械通气方式 [例 (%)]			1.374	0.502
有创	39 (73.58)	43 (82.69)		
无创	10 (18.87)	7 (13.46)		
未用	4 (7.55)	2 (3.85)		
呼吸末正压 [cmH ₂ O, M (QL, QU)]	8 (8, 10)	8 (8, 10)	0.220	0.826
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	152.00 \pm 58.08	145.55 \pm 55.87	0.580	0.563
中医证候评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	17.28 \pm 4.07	18.56 \pm 4.24	1.571	0.119
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	20.02 \pm 5.09	19.35 \pm 5.04	0.681	0.497

干姜 10 g 甘草 12 g 组成,均由成都中医药大学附属医院药剂科制作成颗粒剂,以上药物为一剂用量,每天 1 剂(制作后药物共 20 g),分 3 次给药,每次 20 g,服用前用温开水 50 mL 融化。对照组在西医综合治疗的基础上给予与复苏合剂等量的安慰剂,安慰剂亦由成都中医药大学附属医院药剂科提供(1/20 原药加淀粉、糊精以及色素制成)预计整个疗程为 14 天。本研究对参与患者诊疗的医护人员和患者设盲,事后由课题负责人和分中心负责人统一揭盲。

7 观察指标及检测方法

7.1 主要结局指标 28 天病死率:在治疗第 28 天后,观察患者存活状态,分析死亡原因,确定是否是由于 ARDS 导致的死亡。随访 90 天病死率:在治疗第 90 天后,观察患者存活状态,分析死亡原因。

7.2 次要结局指标 (1) 每日记录患者的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、急性生理学及慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分^[11]、PEEP^[12],每周评估中医证候评分^[13],中医证候评分按照发热、呼吸困难、痰量、意识障碍、PEEP 值、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和胸片的严重程度分为 0~4 分^[13],治疗后每周评估 1 次。(2) 中医疗效评价^[8,9]:中医症状总疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[8](试行)制定及中华中医药学会发布《中医病证诊断疗效标准》^[9]制定;治愈:临床症状、体征消失或基本消失,实验室检查明显好转,中医证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善,实验室检查明显改善,中医证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征好转,实验室检查有改善,中医证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征未改善或恶化者,中医证候积分减少 $<30\%$;根据中医证候积分分级量化指标治疗前后的变化情况采用尼莫地平法,积分减少(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$;总有效率(%)=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(3) 呼吸机使用时间和 ICU 住院时间:分别统计两组患者的 ICU 住院时间,因医保报账需要,连续多次住院患者,应该算作 1 次。

7.3 治疗情况 记录患者试验过程中使用激素用量(按照甲泼尼龙琥珀酸钠等量换算),肌松剂量,俯卧位通气的时间,肠内营养能量,第 1 个 24 h 内液体正负平衡的情况、累计液体平衡量。

7.4 不良反应 观察患者使用研究用药后出现的不良反应,详细问诊和查体,必要时复查相关检查,排除与用药相关可能。

8 统计学方法 所有研究数据均应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计量资料采用正态性检验,符合正态分布的连续型计量资料用表示,采用独立样本 t 检验进行统计学分析;不符合正态分布的连续型计量资料以中位数(四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,采用秩和检验(Mann-Whitney 检验)进行统计学分析。计数资料统计以例(百分比) $[\text{例}(\%)]$ 表示,分类计数资料使用卡方检验进行分析;等级计数资料,统计分析作非参数检验(Wilcoxon 秩和检验)。使用 COX 回归分析计算两组患者的风险比。使用 Kaplan-Keier 法估计生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况(图 1) 110 例患者符合纳入及排除标准,5 例患者因入院不足 24 h 死亡而被剔除,105 例受试者完成试验,最终纳入分析治疗组 53 例,对照组 52 例。

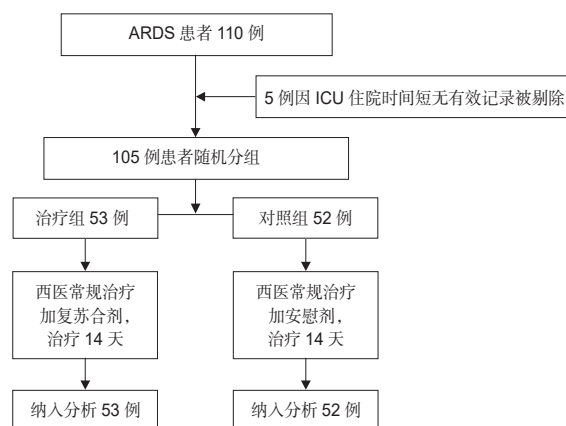


图 1 病例流程图

2 两组主要结局指标比较(图 2、3) 第 28 天,治疗组病死率为 26.42% (14/53),对照组病死率为 46.15% (24/52),两组比较,差异有统计学意义($P=0.035$)。随访 90 天后,治疗组病死率为 32.08% (17/53),对照组病死率为 55.77% (29/52),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.986, P=0.014$)。使用 Kaplan-Meier 法绘制出两组患者生存曲线,发现治疗组患者的病死率明显高于对照组。

3 次要结局指标

3.1 两组中医疗效比较(表 2) 治疗组总有效率为 79.25% 高于对照组的 61.54% ($\chi^2=3.955, P < 0.05$)。

3.2 两组治疗后 APACHE II 评分、中医证候评分、PEEP 值和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比较(表 3) 与对照组比较,治疗组治疗 1 周后 APACHE II 评分和 PEEP 值下降

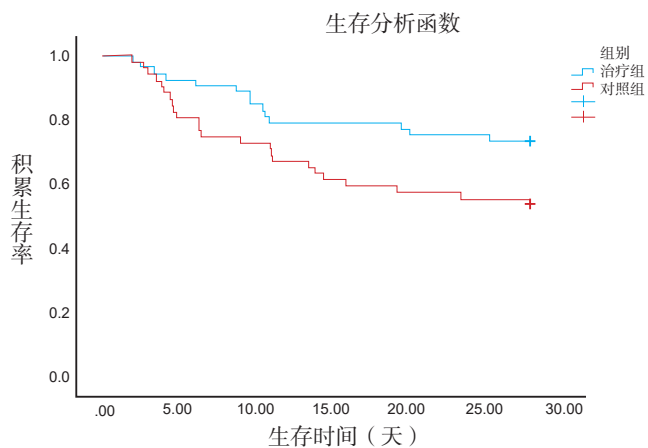


图 2 两组患者 28 天生存曲线

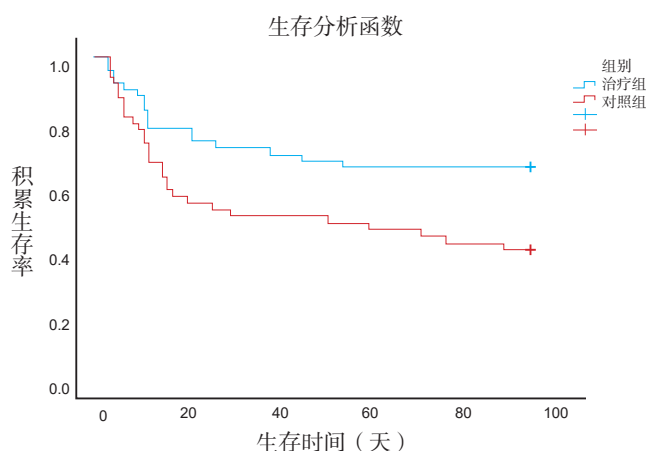


图 3 两组患者 90 天生存曲线

表 2 两组患者中医疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	53	10 (18.87)	20 (37.74)	12 (22.64)	11 (20.75)	42 (79.25)*
对照	52	5 (9.62)	9 (17.31)	18 (34.62)	20 (38.46)	32 (61.54)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

表 3 两组治疗后 APACHE II 评分、中医证候评分、PEEP 值和 PaO₂/FiO₂ 比较 [M (QL, QU)]

组别	例数	时间	中医证候评分	APACHE II 评分	PEEP	PaO ₂ /FiO ₂
治疗	53	第 1 周	10 (7.25, 16.75)	11 (8.25, 18.00)*	8 (5.00, 10.00)*	232.10 (192.40, 289.75)*
		第 2 周	10 (6.00, 18.00)*	10 (8.00, 12.00)*	8 (5.00, 9.00)	290.74 (233.30, 372.35)*
对照	52	第 1 周	14 (10.00, 17.00)	15 (13.50, 21.25)	7 (6.00, 12.00)	199.50 (154.00, 280.00)
		第 2 周	15 (10.25, 21.75)	13 (9.00, 20.00)	7.50 (5.00, 8.50)	258.40 (169.00, 307.95)

注：与对照组同期比较，* $P < 0.05$

表 5 两组患者接受治疗情况比较 [M (QL, QU)]

组别	例数	激素剂量 (mg)	肌松剂量 (mg)	俯卧位时间 (h)	肠内营养能量 (kcal)	第 1 个 24 h 液体量 (mL)	累计液体平衡量 (mL)
治疗	53	180.00 (89.00, 290.00)	60.00 (35.00, 104.00)	25.00 (12.00, 61.75)	983.50 (850.00, 1350.00)	780.00 (-177.50, 1259.50)	-500.00 (-1515.80, 1115.00)
对照	52	480.00 (240.00, 600.00)	120.00 (60.00, 220.00)	51.50 (27.38, 105.13)	933.90 (776.79, 1275.00)	500.00 (-102.65, 1168.75)	776.00 (-381.50, 2223.25)
统计量		3.062	1.877	1.813	0.855	0.868	2.522
P 值		0.002	0.061	0.070	0.393	0.385	0.012

(Z 分别为 0.021、0.030, 均 $P < 0.05$)、PaO₂/FiO₂ 升高 ($Z = 0.033, P < 0.05$), 两组间中医证候评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗 2 周后中医证候、APACHE II 评分明显下降 (Z 分别为 0.041、0.029, 均 $P < 0.05$)、PaO₂/FiO₂ 持续升高 ($Z = 0.043, P < 0.05$), PEEP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组机械通气时间和 ICU 住院时间比较 (表 4) 与对照组比较, 治疗组机械通气时间和 ICU 住院时间缩短 (Z 分别为 2.138、2.096, 均 $P < 0.05$)。

表 4 两组呼吸机使用时间和 ICU 住院时间比较 [h, M (QL, QU)]

组别	例数	呼吸机使用时间	ICU 住院时间
治疗	53	114.00 (73.25, 235.00)*	182.00 (122.50, 315.50)*
对照	52	210.75 (90.00, 302.38)	328.00 (128.50, 476.00)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

4 两组患者接受治疗情况比较 (表 5) 在第 14 天, 与对照组比较, 治疗组患者使用了更少剂量的激素, 且治疗组达到了液体负平衡, 对照组为正平衡, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组使用肌松剂剂量少、俯卧位通气时间短、肠内营养能量相当, 但差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

5 不良反应 研究中治疗组出现恶心 5 例、呕吐 10 例、腹泻 8 例, 对照组出现恶心 3 例、呕吐 4 例、腹泻 10 例。两组患者不良反应比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.632, P > 0.05$)。

讨 论

现代医学关于 ARDS 的治疗是基于肺保护通气

(小潮气量、高 PEEP、限制平台压), 限制性液体管理, 神经肌肉阻滞剂和俯卧位通气的原则。ARDS 的支持疗法侧重于控制进一步肺损伤, 联合应用以下两项措施达到这一目的: 通过肺保护性通气预防呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI), 以及通过保守液体疗法预防肺水肿形成并促进肺水肿吸收^[14]。尽管使用了肺保护性的通气策略, 但 VILI 的发生仍在临床上较为常见。小潮气量的使用增加了二氧化碳潴留和呼吸性酸中毒的发生率, 高 PEEP 的使用导致肺泡过度扩张、肺内分流增加、死腔增加以及肺血管阻力升高导致的肺心病, 因此临床医生需要合理设置 PEEP 值^[10]。俯卧位也是治疗 ARDS 的有效手段, 但它所带来不良反应仍不可忽视, 例如人工气道移位的风险, 操作时所需的大量医生和护士, 分泌物管理困难, 肠内营养支持暂停, 以及皮肤破损等^[15]。尽管有病理生理学的理论基础和部分临床试验前的数据, 但是 $\beta 2$ 受体激动剂^[16] 和他汀类药物^[17, 18] 仍无法在 ARDS 患者的治疗中扮演真正的角色。

现代多数医家将本病归属中医学“暴喘”范畴。目前研究发现, 中医药治疗 ARDS 具有抗氧化、调节免疫功能、保护内皮以及调节凝血/纤溶系统等作用^[19]。中药复苏合剂是由潜阳丹加味而成, 潜阳丹出自清代郑钦安的《医理真传》^[20], 由砂仁、附子、龟板、甘草组成, 复苏合剂是在潜阳丹基础上添加了麻黄和干姜。在本方中西砂仁因其行气、安胎之功效, 故能宣中宫一切阴邪, 又能纳气归肾, 气归于肾, 则呼吸摄纳正常, 气息匀和; 附子补火助阳, 补肾中之火, 助肾中之真阳, 肾火乃是君火, 君相归位则疾病得安; 龟板滋阴潜阳, 能通阴以助真阳来复; 甘草补中, 补后天之脾土以滋先天之肾水。加入干姜, 与附子、甘草组成四逆汤, 增强回阳救逆之功效; 又加入麻黄, 增强宣肺平喘、利水消肿之能力。全方温中有补, 以复肾阳为基, 纳气为根, 平喘为辅, 兼以通调水道, 复水液代谢之常态, 而共奏救逆平喘之功效。基础研究证实: 复苏合剂可能通过抑制乙酰肝素酶 1 (heparanase1, HPA1) 的表达而在 LPS 诱导的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) ALI 模型大鼠和人脐静脉内皮细胞中发挥其治疗作用, 并因此通过维持线粒体跨膜电位和减轻细胞损伤而发挥生存作用^[21]; 另一项研究结果显示: 使用中药复苏合剂预处理后, 大鼠体内 TNF- α 和细胞间黏附分子-1 显著降低, 从而抑制了 ALI 中炎症细胞的流入和中性粒细胞的黏附, 这些发现为中药治疗 ARDS/ALI 的临床应用提供

了药理基础^[22]。

本研究表明, 复苏合剂联合西医综合治疗方案能降低 ARDS 患者的 28、90 天病死率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组在中医证候积分和中医疗效、APACHE II 评分、PEEP 值和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、呼吸机使用时间、ICU 住院时间等方面疗效优于对照组。这与大多数中医药研究的结果相似, ARDS 作为呼吸系统的常见危重疾病, 全世界的 ICU 医生、呼吸治疗师都在努力如何降低患者病死率, 改善患者的生活状态。蒋嘉尧等^[23] 研究显示: 使用血必净注射液联合连续性血液净化治疗 ARDS 患者, 与治疗前比较, 两组治疗后 APACHE II 明显降低, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显升高, 且治疗后 CBP 联合血必净的变化较单纯 CBP 组更显著。戴甜等^[24] 研究显示: 中药凉膈散治疗 ARDS 后, 两组氧合指数较治疗前明显升高, PEEP 较治疗前明显降低, 且中药组治疗后变化较对照组更显著。笔者分析了本研究中导致患者病死率增加的因素, 一方面可能因患者长时间的机械通气、ICU 住院时间的延长、广谱抗生素的使用等, 导致院内感染增加有关; 另一方面, ARDS 作为一种危及患者生命的疾病, 对患者产生极大的伤害, 即使患者能康复出院, 但其生活质量、肺功能情况在短时间内难以恢复, 导致再次发生呼吸衰竭, 甚至因此死亡。

综上所述, 复苏合剂联合西医综合治疗方案对 ARDS 患者疗效较好, 但其作用机制为何, 仍需要进一步的动物实验或细胞实验阐明。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Stevens JP, Law A, Giannakoulis J. Acute respiratory distress syndrome[J]. JAMA, 2018, 319 (7): 732.
- [2] 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.
- [3] 邱海波. 急性呼吸窘迫综合征 50 年: 中国与世界[J]. 中华重症医学电子杂志, 2016, 2 (4): 225-230.
- [4] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2018, 319 (7): 698-710.

- [5] 高培阳, 王春霞, 郑翔鸿. 中西医结合治疗急性呼吸窘迫综合征疗效评价 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17 (9): 73.
- [6] 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.
- [7] The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533.
- [8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-56.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 11-12.
- [10] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (9): 1253-1263.
- [11] Song M, Liu Y, Lu Z, et al. Prognostic factors for ARDS: clinical, physiological and atypical immunodeficiency[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20 (1): 102.
- [12] Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (11): 1429-1438.
- [13] 郭留学. 中西医结合综合方案治疗脓毒症致 ARDS 的疗效评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [14] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 377 (6): 562-572.
- [15] Chiumello D, Coppola S, Froio S. Prone position in ARDS: a simple maneuver still underused[J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (2): 241-243.
- [16] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379 (9812): 229-235.
- [17] McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (18): 1695-1703.
- [18] 陈明祺, 鲁俊, 陈秋华, 等. 他汀类药物治疗 ALI/ARDS 的系统回顾和 Meta 分析: 基于国际数据库的结果 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (1): 51-56.
- [19] 谷鑫. 中医药治疗急性呼吸窘迫综合征的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 (35): 132-135.
- [20] 清·郑钦安撰. 医理真传 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 45-46.
- [21] Gao P, Zhao Z, Zhang C, et al. The therapeutic effects of traditional Chinese medicine Fusu agent in LPS-induced acute lung injury model rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3867-3878.
- [22] Gao P, He C, Zhang C, et al. Preventive effect on endothelial surface layer damage of Fusu agent in LPS-induced acute lung injury in rats[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 450 (1-2): 113-123.
- [23] 蒋嘉尧, 李生奇, 宋佳音, 等. 血必净注射液联合连续性血液净化治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 282-286.
- [24] 戴甜, 曹书华, 杨晓龙. 凉膈散对急性呼吸窘迫综合征的治疗作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (1): 33-35, 48.

(收稿: 2020-07-09 在线: 2022-03-04)

责任编辑: 白 霞