

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.011

❖ 论著 ❖

# 复苏合剂对急性呼吸窘迫综合征患者机械通气的影响

张松, 丁鹏, 许美馨, 王萌, 张晓云, 高培阳

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

**【摘要】目的:** 观察复苏合剂联合西医基础治疗对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者机械通气的影响。**方法:** 使用随机数字表法, 将 50 例 ARDS 患者随机分为治疗组与对照组, 每组各 25 例。纳入患者均给予西医基础治疗 (积极控制原发病、肺保护性的机械通气策略、合理选择抗菌药物、循环支持、营养支持及镇静药物等), 治疗组在此基础上加用复苏合剂, 使用疗程 14 d。比较两组患者使用研究药物后复测的动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>)、氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 的变化, 所需呼吸机支持时间, ICU 和总住院时间。**结果:** 两组患者治疗后 PaCO<sub>2</sub> 变化比较, 差异无统计学意义; 但 PaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 与治疗前比较均改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组患者呼吸机支持时间、ICU 住院时间和总住院时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者在治疗过程中均未发生严重不良反应。**结论:** 中药复苏合剂可改善 ARDS 患者机械通气情况, 延缓病情进展, 改善患者预后。

**【关键词】** 复苏合剂; 急性呼吸窘迫综合征; 机械通气

**【中图分类号】** R563.8 **【文献标志码】** A

## Effect of Fusu Mixture on mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome

ZHANG Song, DING Peng, XU Mei-xin, WANG Meng, ZHANG Xiao-yun, GAO Pei-yang

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the effect of Fushu Mixture combined with conventional western medicine treatment on mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** 50 patients with ARDS were randomly divided into treatment group and control group with 25 cases in each group. All patients were given basic medical treatment (active control of primary disease, lung protective mechanical ventilation strategy, reasonable selection of antibacterial drugs, circulatory support, nutritional support and sedative drugs, etc.), and the treatment group added resuscitation mixture on this basis. It was expected to use the course for 14 days. Compared the changes in arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>), oxygenation index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), the required ventilator support time, ICU, and total hospitalization time in the two groups after using the study drug. **Results:** There was no significant difference in PaCO<sub>2</sub> after treatment between the two groups of patients, but PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> improved compared with before treatment ( $P < 0.01$ ). The ventilator support time, ICU hospital stay, and total hospital stay of the treatment group were shorter than those of the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). No serious adverse reactions occurred during the treatment of the two groups of patients. **Conclusion:** The Chinese medicine resuscitation mixture can improve the mechanical ventilation of patients with ARDS, delay the progression of the disease, and improve the prognosis of patients.

**【Key words】** Fusu Mixture; Acute respiratory distress syndrome; Mechanical ventilation

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 为没有心衰依据, 却以低氧血症与胸部影像学提示双肺渗出为临床表现的综合征<sup>[1]</sup>。ARDS 主要病理特征是肺微小血管通透性增高, 肺泡腔渗出富含蛋白质的液体, 进而导致肺水肿及透明膜的形成<sup>[2]</sup>。肺保护性的机械通气仍然是 ARDS

最主要的治疗措施, 其他的措施包括: 镇痛镇静、神经肌肉阻滞剂、俯卧位、液体管理、营养支持等。然而令人遗憾的是, Meta 分析结果显示, 使用神经肌肉阻滞剂对无通气天数没有明显影响 (连续结果的加权平均差, 0.55; 95% CI, -0.46 ~ 1.57;  $P = 0.29$ )<sup>[3]</sup>; 是否使用右美托咪定在无呼吸机天数方

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2018FZ0059)

作者简介: 张松 (1985 -), 男, 博士, 主治医师。E-mail: zhangyuer2000@163.com

通讯作者: 高培阳。E-mail: Gaopy930@163.com

面比较,无显著差异<sup>[4]</sup>;一项回顾了5项成人俯卧通气的随机对照试验的研究<sup>[5]</sup>显示,有4项试验均未观察到呼吸机天数的显著减少。因此,积极探讨中医药在ARDS中的应用,提升中医药治疗危重病的能力值得关注。最近的一项Meta分析<sup>[6]</sup>结果显示,与西医基础治疗相比,加用中药治疗能降低病死率,提高临床治疗有效率,减少平均机械通气时间,改善氧合指数。通过本研究组前期的基础研究<sup>[7-8]</sup>,已经证实了使用复苏合剂能减轻脓毒症相关性ARDS大鼠的肺组织损伤,促进已损伤肺组织恢复,从而最终改善ARDS大鼠预后。本研究旨在观察复苏合剂对ARDS患者机械通气的临床影响。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年8月至2019年9月成都中医药大学附属医院ICU收治的ARDS患者50例,使用数字表法将其随机分成治疗组和对照组,每组各25例。治疗组中,男性15例,女性10例;年龄35~77岁,平均(58.3±11.5)岁;急性生理与慢性健康II(APACH II)评分(25.5±4.3)分。对照组中,男性13例,女性12例;年龄42~75岁,平均(56.9±9.7)岁;APACH II评分(24.6±5.1)分。两组患者性别、年龄、诱因情况等资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

纳入标准:签署知情同意书;诊断符合2012年发表的“ARDS的柏林定义”;患者及家属充分知情同意并签署知情同意书;年龄为18~80岁患者。排除标准:预计住院时间<24h的患者;妊娠期或哺乳期妇女;怀疑对方案中的试验药物过敏者;合并有肝肾、造血系统、代谢内分泌系统等严重疾病导致器官功能不全的患者。本研究符合伦理学要求,并经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会同意(2018-KL070),所有治疗方案与检测方法均取得患者家属同意。

表1 两组患者一般资料比较[( $\bar{x}\pm s$ ),n(%)]

资料	治疗组(n=25)	对照组(n=25)
男性	15(60.0)	13(52.0)
年龄(岁)	58.3±11.5	56.9±9.7
APACH II评分(分)	25.5±4.3	24.6±5.1
诱因(肺部感染)	19(76.0)	21(84.0)

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予西医基础治疗,根据2017ATS/ESICM/SCCM成人ARDS患者的机械通气指

南<sup>[9]</sup>,给予积极治疗原发病、肺保护性的呼吸支持策略、合理选择抗菌药物、循环支持、营养支持及镇静药物等。治疗组加用复苏合剂(颗粒):制附子30g(先煎1h)、砂仁15g、龟板30g(先煎30min)、麻黄10g、干姜10g、炙甘草12g。由成都中医药大学附属医院药剂科熬制,每剂药制成60g,病例诊断明确后24h内给予研究用药,每日1剂,一次20g(加温开水50mL融化),采取鼻饲的方式分3次给药,疗程为14d。

### 1.3 观察指标

(1)收集两组患者一般资料,包括:性别、年龄、ARDS诱因。(2)动脉血气分析指标:收集两组受试者研究前后的氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ ),并以此测得 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。(3)两组受试者治疗后所需的呼吸支持时间、ICU住院时间和总住院时间。(4)观察并记录两组不良反应。

### 1.4 统计学分析

所有数据使用SPSS22.0统计软件进行统计分析。计量资料使用正态性检验,对于符合正态分析的使用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组比较采用 $t$ 检验进行;不符合正态分布的使用中位数和四分位数间距表示,两组比较采用非参数检验进行。计数资料以百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后动脉血气分析指标比较

两组患者 $\text{PaCO}_2$ 变化比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较治疗前均明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组治疗前后动脉血气分析指标比较[( $\bar{x}\pm s$ ),mmHg]

时间	治疗组(n=25)	对照组(n=25)	$t$ 值	$P$ 值
治疗前				
$\text{PaO}_2$	67.18±6.75	63.40±6.47	0.904	0.392
$\text{PaCO}_2$	37.20±7.92	36.80±8.07	0.079	0.939
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	118.0±28.03	138.40±38.75	-0.954	0.368
治疗后				
$\text{PaO}_2$	83.80±8.35*	71.71±3.77	2.943	0.019
$\text{PaCO}_2$	38.90±3.11	37.90±5.47	0.355	0.731
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	284.12±47.55**	173.14±23.31	4.686	0.002

\* $P=0.001$ ,\*\* $P=0.002$ ,与本组治疗前后比较。

### 2.2 两组患者所需呼吸支持时间和住院时间比较

治疗组患者呼吸支持时间、ICU住院时间和总住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $t$ 值分

别为 -2.235、-3.416、-3.047, 均  $P < 0.05$ 。见表 3。

表 3 两组患者呼吸支持时间和住院时间比较 [ ( $\bar{x} \pm s$ ), d]

项目	治疗组 (n=25)	对照组 (n=25)	t 值	P 值
机械通气时间	6.48 ± 1.67	10.40 ± 2.13	-2.235	0.012
ICU 住院时间	9.01 ± 2.21	14.40 ± 2.74	-3.416	0.009
总住院时间	14.51 ± 1.32	20.75 ± 4.39	-3.047	0.031

### 2.3 不良反应

两组患者在研究用药过程中均无不良反应的发生。

## 3 讨论

随着对 ARDS 的诊断不断完善, ARDS 在 ICU 的确诊率越来越高。目前, 对 ARDS 病理生理学的研究已取得了一系列的进展, 小潮气量联合适宜的高呼吸末正压的肺保护性机械通气策略能显著改善患者氧合, 降低了患者的死亡率<sup>[10]</sup>。本研究期望使用中医药能与当前的西医治疗措施产生协同作用, 从而进一步减少患者肺泡液渗出或增加吸收, 改善患者呼吸状态, 改善患者预后。近年来, 随着人们使用中医药治疗 ARDS 的临床研究的增多<sup>[11-13]</sup>, 显示出中医药在治疗 ARDS 方面的独特优势, 为临床医生使用中医药治疗 ARDS 提供了一定的参考意义。

中医学中并无 ARDS 相应的病名, 根据其临床特征, 与《黄帝内经》中的“肺病者, 喘息鼻张”相似; 《金匱要略》亦云“上气面浮肿, 肩息”, 与 ARDS 发病时的呼吸困窘相符。中医学多将其归属为“暴喘”“喘促”“肺衰”等范畴<sup>[14]</sup>。ARDS 的发生是在内外致病因素共同作用下发生的, 其病位主要在肺, 随着病情的发展可涉及大肠、肾、心、脾、肝等, 疾病发展过程中离不开热、毒、瘀、痰、湿等致病因素<sup>[15]</sup>。认为其发病常为多种致病因素所致, 外邪侵犯或内生杂病损及机体, 导致肺主气司呼吸、肾主纳气之生理机能紊乱, 在实多为邪气暴盛而伤阳、在虚多是肾府元阳不足, 终成阳气不足、津液失化之局面; 阳气不足以摄纳, 则人体之津液不受约束而乱窜, 溢于脉外, 最终聚集于肺脏而发为暴喘。及至肺不助心行血、肾水不能上济心阴, 则心之气血阴阳进一步受损, 脏腑功能严重失调, 严重者心肾阳气俱虚, 阳虚欲脱, 终至喘脱危候<sup>[16]</sup>。因此, 将疾病遏制在肺部, 不使其向其他脏腑发展, 成为“从肺论治”的主要关注点。

当前研究<sup>[17]</sup>认为, 肺泡内皮损伤和毛细血管渗漏是 ARDS 发生的中心环节, 减轻内皮细胞损伤及毛细血管渗漏是治疗 ARDS 的关键。一项回顾性研

究<sup>[18]</sup>表明, 使用复苏合剂(加味潜阳丹)治疗, 有缩短带呼吸机时间的趋势, 使患者的 28 d 的病死率得到下降, 取得了较为满意的临床效果。复苏合剂是以潜阳丹为主方加减而成, 出自清·郑钦安的《医理真传》, 用于治疗肾阳不足、阴邪弥漫者。方中以附子、生牡蛎温肾潜阳, 干姜温中, 助附子温肾阳; 肺为水之上源, 以麻黄开宣肺气, 通调水道, 以助水液归于常道; 炙甘草调和诸药, 共奏温肾潜阳、纳气平喘、通调水道之功效; 故复苏合剂通过温肾潜阳, 补心、肺、脾、肾虚衰, 调节三焦水道, 温化、固摄水液, 从而发挥临床作用<sup>[19]</sup>。

本研究表明, 复苏合剂能改善患者 PaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 减少 ARDS 患者呼吸机支持时间、ICU 住院时间和总住院时间, 显示出比单纯使用西医基础治疗更好的临床效果。结果提示复苏合剂通过改善 ARDS 患者非毛细血管渗漏情况, 延缓病情发展, 改善患者临床预后。然而, 本研究为单中心、小样本量研究, 可能影响试验结果准确性; 且观察时间短, 未能对患者做出院后的随访。我们期待进一步开展大规模、多中心、随机对照临床研究。

### 参考文献

- [1] Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* [J]. *The Lancet*, 2016, 388 (10058): 2416-2430.
- [2] 施卉, 任成山. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征基础及临床研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(4): 350-355.
- [3] Zheng Z, Jiang L, Zhang S, et al. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 23.
- [4] Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, et al. Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1321-1328.
- [5] Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of ARDS With Prone Positioning [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 215-224.
- [6] 万茂婷, 李雁, 梁旭, 等. 中西医结合治疗急性呼吸窘迫综合征临床疗效的 Meta 分析 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(2): 315-320.
- [7] Gao PY, He CS, Zhang CT, et al. Preventive effect on endothelial surface layer damage of Fusu agent in LPS-induced acute lung injury in rats [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2019, 450(1-2): 113-123.
- [8] Gao PY, Zhao ZY, Zhang CT, 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.
- [9] Fan E, Del SL, 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.
- [10] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment [J]. *JAMA The Jour-*

- nal of the American Medical Association,2018,319(7):698.
- [11] 黄梅,何进,郑惠之.清肺化痰汤联合机械通气对急性呼吸窘迫综合征(饮停挟热证)患者肺通气功能及血清 NT-proBNP、PCT 水平的影响[J].中国中医急症,2019,28(2):314-317.
- [12] 尚俊,白福云,郑嘉泉.宣白承气汤佐治急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合的疗效观察[J].中医临床研究,2019,11(20):6-9.
- [13] 雷亚军,苏建平,陈志强,等.乌司他丁与宣白承气汤单用及联用治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的疗效[J].中国老年学杂志,2019,39(14):3409-3412.
- [14] 骆长永,王双,李雁.从“毒、瘀、虚”论治急性呼吸窘迫综合征探析[J].中国中医急症,2017,26(5):823-826.
- [15] 苏景深,刘恩顺,赵鑫民.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展[J].吉林中医药,2019,39(5):142-146.
- [16] 张松,周媛,丁鹏,等.急性呼吸窘迫综合征的临床及中医证候特点分析[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(5):547-550.
- [17] 信文启,李新宇.毛细血管渗漏综合征治疗进展[J].现代生物医学进展,2010,10(14):2760-2762.
- [18] 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.
- [19] 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.

(收稿日期:2019-12-05)

学术编辑:雷泉)

## (上接第 210 页)

综上,丙泊酚对兔肺缺血再灌注损伤的保护机制可能与减少自由基的产生、中性粒细胞肺内积聚,减轻了脂质过氧化反应、炎症反应、肺组织细胞凋亡、肺组织水肿等有关。本研究采用不同剂量的丙泊酚处理后,相关检测指标随着用药剂量的增加保护作用逐渐增强,可供临床合理用药参考。

## 参考文献

- [1] 阎朝阳,李振光,王鹏飞,等.缺血性卒中患者的睡眠障碍:病理生理学机制和治疗[J].国际脑血管病杂志,2016,24(11):1039-1044.
- [2] 郑志雄,彭雪梅,席露,等.乳化氟碳联合川芎嗪对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用[J].南方医科大学学报,2016,36(2):250-254.
- [3] Zhang XY,Chen C,Zhang YB,et al. Role of Toll-Like Receptor 3 in Lung Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Shock,2016,46(4):405-411.
- [4] Kurt A,Tumkaya L,Kalkan Y,et al. Is adalimumab protective in ischemia-reperfusion injury in lung[J]. Iran J Basic Med Sci,2015,18(11):1093-1099.
- [5] 孙雷,李文雅,刘文科,等.缺血后处理对肺缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J].中国组织工程研究,2015,19(27):4271-4276.
- [6] 李师阳,牧杰,姚伟瑜,等.小剂量辣椒素对大鼠肺缺血再灌注损伤的作用及其机制[J].中华医学杂志,2015,95(14):1104-1107.
- [7] 孙建芳,赵志英,霍东升.乳化异氟醚预处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国医药科学,2013,3(1):40-42.
- [8] 马婕,董志.丙泊酚脑保护作用研究进展[J].临床心身疾病杂志,2016,35(4):92-95.
- [9] 周婷,李雅兰.丙泊酚脑保护作用机制研究进展[J].临床心身疾病杂志,2016,22(4):128-131.
- [10] 张殷,高伟忠,但伶.丙泊酚对大鼠肝缺血再灌注致急性肺损伤时 NRF2 和 HO-1 表达的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(13):3126-3128.
- [11] 王曾庚,杨春丽,聂祥碧,等.丙泊酚对急性肺损伤大鼠血红素氧合酶-1 表达的影响[J].江西医药,2014,49(5):385-387.
- [12] 刘超,韩建阁.体外循环术后认知功能障碍的机制和相应预警指标的研究展望[J].中国医学科学院学报,2015,37(1):101-107.
- [13] Gielis JF,Beckers PAJ,BriedéJJ,et al. Oxidative and nitrosative stress during pulmonary ischemia-reperfusion injury: From the lab to the OR[J]. Ann Transl Med,2017,5(6):131.
- [14] 樊宗兵,童旭辉,李言,等.丙泊酚保护脑缺血再灌注损伤可能与缝隙连接功能的抑制相关[J].南方医科大学学报,2015,35(12):1678-1682.
- [15] 殷阔琦,贾莉莉,喻文立.丙泊酚对幼鼠肝缺血再灌注致脑损伤时 NR2B/CaMK II  $\alpha$  信号通路的影响[J].中华麻醉学杂志,2018,38(12):1460-1463.
- [16] 朱梅,万绍华.丙泊酚对肺缺血再灌注损伤大鼠炎症反应机制的影响[J].长江大学学报(自然科学版),2014,11(36):108-109,115.

(收稿日期:2019-11-26)

学术编辑:杨小霖)