

复方红景天对重症肺动脉高压体外循环肺损伤的防治作用*

徐克劲 张世范 李庆新 吕国祯 宿华伟 刘惠萍

摘要 目的 探讨复方红景天对重症肺动脉高压体外循环急性肺损伤早期防治的可能性。方法 根据彩超筛选出 76 例重症肺动脉高压患者,随机分为治疗组与对照组。两组一般处理相同,包括术前准备、手术操作及常规用药。治疗组则在术前口服 7~10 天,术后口服 5~7 天复方红景天 4g/d,儿童用量减半。两组按规定时间点进行生命体征、肺通气参数、动脉血气分析、血栓烷族系的检测。结果 治疗组多项指标均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。急性肺损伤发生率和因肺损伤死亡者治疗组分别为 7.5%(3/40) 和 0%(0/3);对照组为 19.4%(7/36) 和 43%(3/7)。结论 复方红景天对体外循环手术并发急性肺损伤有较好的防治作用。

关键词 肺动脉高压 体外循环 急性肺损伤 复方红景天

Preventive and Treatment Effect of Composite Rhodiolae on Acute Lung Injury in Patients with Severe Pulmonary Hypertension during Extracorporeal Circulation XU Ke-jin, ZHANG Shi-fan, LI Qing-xin, et al Department of Cardio-thoracic Surgery, General Hospital of Lanzhou Military Region of PLA, Lanzhou (730050)

Objective: To investigate the possibility of early prevention and treatment of acute lung injury by using composite Rhodiolae (CR) in patients with severe pulmonary hypertension during extracorporeal circulation. **Methods:** Seventy-six patients with severe pulmonary hypertension screened out by color 2D-Doppler ultrasonography were randomly divided into the treated group ($n=40$) and the control group ($n=36$). The general treatment for the two groups, including preoperational preparation, operational procedure and conventional drug therapy, was the same. To the treated group, CR was administered 4 g every day (half the dose in children) at 7~10 day before and 5~7 day after the operation. The life signs, pulmonary ventilation parameters, arterial blood gas analysis were monitored and blood levels of TXB_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ in both groups were determined in the fixed time points. **Results:** The various parameters in the treated group were all better than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$), the occurrence rate of acute lung injury and its mortality in the treated group were 7.5% (3/40) and 0% (0/3) respectively, while in the control group were 19.4% (7/36) and 43% (3/7) respectively. **Conclusion:** CR has good preventive and treatment effect in treating complicated acute lung injury during extracorporeal circulation (cardiopulmonary bypass) in patients with pulmonary hypertension.

Key words pulmonary hypertension, extracorporeal circulation, acute lung injury, Composite Rhodiolae

体外循环(extracorporeal circulation, EPC)及再灌注损伤是合并重症肺动脉高压(severe pulmonary hypertension, SPH)患者术后发生急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的重要因素。近年来,国内外有许多学者在针对防治 EPC 致 ALI 方面做了大量研究,并取得较

大成效^[1-6]。本院地处海拔 1517 米的高原及相对低氧地区,结合地域特点,1997—2002 年,我们选取了复方红景天(composite Rhodiolae)作为研究对象,探讨其在防治 ALI 方面的作用,对 76 例患者进行试验观察,现报告如下。

资料与方法

1 病例选择与分组 合并 SPH 病例依照彩色二维脉冲多普勒超声心动仪(Vingmed-800C, USA)按 Bernoulli PH 法测定肺动脉压进行筛选,共 76 例。本科 2 个手术组轮流收治患者,分别定为治疗组和对照

* 军队“九五”医药卫生科技基金资助项目(No. 96D044)

兰州军区总医院心胸外科(兰州 730050)

通讯作者 徐克劲, Tel: 0931-8975295, E-mail: familyxu@hotmail.

组。治疗组 40 例,男 22 例,女 18 例,年龄 1.5~51 岁,平均 8.4 岁,其中单纯室间隔缺损(室缺)19 例,单纯房间隔缺损 3 例(房缺),单纯动脉导管未闭 2 例,房缺加室缺 6 例,室缺加动脉导管未闭 3 例,房缺加室缺加动脉导管未闭 5 例,无肺动脉瓣狭窄的右心室双出口 1 例,风湿性二尖瓣重度狭窄 1 例。彩超测得肺动脉收缩压(pressure of pulmonary systole, Pp)与袖带测得周围动脉收缩压(pressure of systmic systole, Ps)之比(Pp/Ps)为 0.72~0.98,与术中所测得 Pp/Ps(0.68~1.04)相比基本吻合($P>0.05$)。对照组 36 例,男 21 例,女 15 例,年龄 2.8~41.0 岁,平均 9.3 岁,其中单纯室缺 13 例,单纯房缺 4 例,单纯动脉导管未闭 1 例,房缺加室缺 9 例,室缺加动脉导管未闭 4 例,房缺加室缺加动脉导管未闭 3 例,风湿性二尖瓣重度狭窄 2 例。Pp/Ps 为 0.70~0.95,与术中所测得 Pp/Ps(0.65~0.97)相比基本吻合($P>0.05$)。均衡检验两组无明显差异($P>0.05$)。

2 治疗方法 两组患者常规治疗相同。术前 3 天均给与硝普钠 $0.5\sim1.0\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,术后 $1.0\sim2.0\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;多巴胺术后 $5\sim10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。另有 7 例(治疗组 2 例,对照组 5 例)因重度低心排应用肾上腺素 $0.05\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。治疗组另加中药复方红景天胶囊(本院自制,其成分为窄叶红景天、丹参、枸杞子及黄芪的提取物,0.5g/粒,每粒红景天甙含量 $>1\text{mg}$)4g/d,分两次口服(10 岁以下儿童减半)。一般术前应用 7~10 天,术后应用 5~7 天为 1 个疗程。手术处理方法相同,均在体外循环直视下行心内畸形矫正或瓣膜置换。心肺机为 Sarns 7400 型 USA 45 例;Jostra 20 型 Germany, 31 例。膜式氧合器 OXIM II-12, 34 Brazil, 48 例;Medtronic Affinity Nt 541 USA, 28 例。阻断循环及转流时间治疗组和对照组分别为 $(43.3\pm17.6)\text{min}$ 、 $(65.6\pm22.1)\text{min}$ 及 $(44.8\pm14.8)\text{min}$ 、 $(67.9\pm21.2)\text{min}$ (1 例 2 次转流除外),差异无显著性($P>0.05$)。所有病例术后均使用呼吸机辅助通气并应用呼气终末加压(PEEP),设定为 $3\sim6\text{cm H}_2\text{O}$ 。

3 观察指标 两组均在入院当日、用药(治疗组)7~10 天后、术后 24h 等时间点记录血压、脉率、呼吸频率(取日平均值)、呼吸机(Siemens 900c Germany)辅助时气道阻力(应用 PEEP 时为气道峰值压-PEEP),监测动脉血气(AVL-OPTI-1 Swiss),并随机抽样监测血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}):药盒由苏州医学院提供。

4 统计学方法 采用 t 检验。

结 果

1 生命体征的变化 见表 1。用药前后两组血压(收缩压)、脉率、呼吸频率参数比较差异无显著性($P>0.05$)。但术后尤其脱离辅助呼吸后的脉率及呼吸频率治疗组和对照组变化差异增大($P<0.05$)。血压应用药物控制,故无统计学意义。

表 1 两组患者手术前后生命体征比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	收缩压(mmHg)	脉率(次/min)	呼吸频率(次/min)
治疗	40	入院当日	92.24 \pm 13.67	98.37 \pm 21.22	18.46 \pm 2.18
		用药后 7~10 日	88.96 \pm 12.44	95.96 \pm 17.86	19.12 \pm 2.86
		术后 24h	92.66 \pm 8.20	110.18 \pm 28.43*	20.96 \pm 4.11*
对照	36	入院当日	91.38 \pm 14.40	100.12 \pm 24.64	19.12 \pm 3.17
		术后 24h	90.73 \pm 6.82	120.26 \pm 30.18	25.46 \pm 3.12

注:与对照组同期比较,* $P<0.05$

2 通气指标的变化 辅助通气治疗组平均时间为 $(12.8\pm3.2)\text{h}$,对照组为 $(16.8\pm2.8)\text{h}$,两组比较差异有显著性($P<0.05$);气道阻力治疗组为 $14.8\sim21.8\text{cmH}_2\text{O}$,平均 $(18.3\pm2.2)\text{cmH}_2\text{O}$,对照组为 $17.8\sim25.1\text{cmH}_2\text{O}$,平均 $(22.1\pm3.2)\text{cmH}_2\text{O}$,两组比较差异有显著性($P<0.01$);氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)治疗组 $180\sim450$,平均 310 ± 46 ,对照组 $140\sim380$,平均 280 ± 64 ,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 血气变化 见表 2。用药 7~10 天,治疗组动脉血氧分压(PaO_2)和肺泡动脉血氧分压差(AaDO_2)分别比入院当日升高 10.99mmHg 和降低 8.48mmHg ($P<0.05$, $P<0.01$)。术后的 24h PaO_2 和 AaDO_2 与对照组比较,差异亦有显著性($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 2 两组患者手术前后 PaO_2 与 AaDO_2 比较 (mmHg , $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	PaO_2	AaDO_2
治疗	36	入院当日	59.19 \pm 8.41	22.60 \pm 7.88
		用药后 7~10 日	70.10 \pm 7.56*	14.12 \pm 5.35**
		术后 24h	87.12 \pm 13.10** Δ	33.64 \pm 32.80 $\Delta\Delta$
对照	36	入院当日	61.28 \pm 7.28	24.22 \pm 9.36
		术后 24h	76.42 \pm 18.28	72.84 \pm 28.22

注:与本组入院当日比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组术后 24h 比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

4 血栓烷族系的变化 见表 3。两组共随机抽取 30 例进行检测(治疗组 17 例,对照组 13 例),入院

表 3 两组血 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1 α} 含量变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TXB ₂ (ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}
治疗	17	入院当日	141.28 \pm 28.12	13.26 \pm 0.12	10.7
		用药后 7~10 日	56.12 \pm 8.28*	36.78 \pm 9.12*	1.5*
		术后 24h	349.54 \pm 39.12	168.38 \pm 16.12	2.1
对照	13	入院当日	138.44 \pm 22.68	11.98 \pm 0.24	11.6
		术后 24h	364.12 \pm 21.12	171.43 \pm 20.92	2.1

注:与本组入院当日比较,* $P<0.01$

当日 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。用药后 TXB₂ 治疗组显著低于用药前,而 6-keto-PGF_{1α} 则显著增高 ($P < 0.01$),从而使 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 的比值发生显著变化。但两组手术后 24h 的变化比较差异无显著性。

5 ALI 发生率与病死率 在术后 1 周内发生急性呼吸功能不全、不能脱离呼吸机辅助或需再次气管插管(或气管切开)辅助通气者治疗组 3 例(7.5%) 对照组 7 例(19.4%)。由于 ALI 死亡者:治疗组无,对照组 3 例。由于其他原因两组死亡各 1 例,均系并发急性肾功能衰竭。

讨 论

合并重症肺动脉高压患者心脏术后并发 ALI 几率较高。近年来随着分子生物学、创伤免疫学研究的进展,对其发病机理有进一步的认识。Kirklin 于 1983 年首先提出 EPC 诱发全身性炎症反应这一全新概念^[1]。其机制是血液接触非生理性管道后激活补体、白细胞和血小板系统,释放细胞因子、内皮素及血栓素等炎性物质,从而导致一系列脏器的病理生理改变。肺是最易受其影响的重要器官之一,表现为白细胞聚集,上皮和内皮细胞肿胀、坏死,肺组织充血、出血,肺间质水肿,顺应性下降等。ALI 另一创伤机制:肺热缺血—再灌注损伤^[2]。机理是阻断腔静脉血流后肺未得到充分降温而处于缺氧、高代谢状况,导致肺血管内皮细胞损伤,出现肺血管通透性增加,血细胞及液体渗出,肺组织出血、间质水肿,肺泡上皮细胞损伤后释放表面活性物质减少,引起肺泡不张,恢复肺循环后产生大量氧自由基,进一步加剧肺损害。在这些研究基础上,针对 EPC 引发 ALI 的防治方法应运而生,如大剂量抑肽酶、前列腺素 E₁ 的应用,白细胞滤过^[3]、经肺动脉灌注三磷酸腺苷(ATP)^[4]、低温离体肺保养液(UCLA)^[5,6] 等,取得较好结果。本组临床观察结果表明:ALI 发病治疗组 3 例(7.5%),对照组 7 例(19.4%);由于 ALI 死亡治疗组无,对照组 3 例,结合有关的检测指标则明确显示前者优于后者,提示复方红景天在 EPC 大手术中对心肺等重要器官有一定的保护作用。

红景天的化学成分较复杂,主要有黄酮类、小麦黄素及红景天甙等,具有极强的活血、化瘀、耐缺氧、耐疲劳、抗衰老、抗肿瘤、抗病毒、扩张冠脉等多方面药理作用^[7]。有关该药的作用机理尚未完全清楚,但已有研究证明红景天甙在缺氧环境下,可明显抑制肺动脉平滑肌的增殖及 DNA 合成促进作用^[8],从而降低肺循环阻力,提高氧含量,起到保护肺的作用,本研究动脉血

气及通气资料可充分证明这一点。鉴于红景天所具有的活血、化瘀、耐缺氧特点,可以推测它在减轻肺热缺血—再灌注损伤方面也有作用。

TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 为代表的 AA 代谢产物是迄今所知最强烈的血管、支气管收缩/舒缓物质,在严重的创伤打击下参与 ALI 的发生、发展^[9]。应用复方红景天后可见到 TXB₂ 明显下降,而 6-keto-PGF_{1α} 含量明显上调,使 TXB₂ 与 6-keto-PGF_{1α} 比值下降,这与该药能够降低肺动脉压、改善血粘度有密切关系。

最近有报道中药 β-七叶皂甙钠具有消炎、抗渗出、抗氧化、改善微循环、清除氧自由基等作用^[10],这些特点在防治 ALI 应当有益。然而它与红景天之间是否具有协同作用,尚待进一步实验证明。

参 考 文 献

- 1 Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:845—857.
- 2 Fridman M, Sellke FW, Wang SY, et al. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. Circulation 1994; 90(5):262—270.
- 3 Morioka K, Muraoka R, Chiba Y, et al. Leukocyte and platelet depletion with a blood separator: effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111(1):45—54.
- 4 Fineman JR, Crowley MR, Soifer SJ. Selective pulmonary vasodilation with ATP-MgCl₂ during pulmonary hypertension in lambs. J Appl Physiol 1990; 69(5):1836.
- 5 Hachida M, Morton DL. A new solution(UCLA formula) for lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:513—520.
- 6 王 强,刘迎龙,龙 村,等.低温保护液对重度肺动脉高压患者体外循环时的肺功能保护作用.中华心血管病杂志 2001; 29(8):482—485.
- 7 阴 健主编.中药现代研究与临床应用(3).北京:中医古籍出版社,1997:349.
- 8 赵贺玲,林树新,贾 斌,等.红景天甙抑制兔缺氧性肺动脉平滑肌细胞增殖的作用.第四军医大学学报 2000; 21(2):186—189.
- 9 Li Zhichao, Lin Shuxin, Yan Xiangpeng, et al. Effects of altitude hypoxia on contents of TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} and L-enk and their correlation with lung injury induced by pyroseptemina. J Med Coll PLA 1996; 11(1):18—21.
- 10 李 毅.β-七叶皂甙钠治疗烧伤 100 例临床观察.中国中西医结合杂志 2002; 22(10):751—753.

(收稿 2003-05-14 修回 2003-05-28)