

痰热清注射液对急性肺损伤肺功能和血管内皮的保护作用

杨林江*

(青海省人民医院, 西宁 810001)

[摘要] **目的:**探讨痰热清注射液对急性肺损伤(ALI)肺功能的保护作用及对血管内皮因子的影响。**方法:**124例ALI患者随机分为观察组和对照组各62例,对照组采用常规急救治疗措施,包括静脉通道建立、循环支持、吸氧、抗生素应用及原发创伤处理等;观察组在对照组治疗基础上加用痰热清注射液20 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,1次/d,疗程7 d;观察组血气分析指标,全身炎症反应综合征(SIRS)及健康状况评分(APACHE II评分),检测内皮素-1(ET-1),血管内皮生长因子(VEGF)及血管性假血友病因子(vWF)。**结果:**治疗3,7 d观察组氧分压(PO_2),二氧化碳分压(PCO_2)及氧合指数(PO_2/FiO_2)均较对照组上升更为显著($P < 0.01$);治疗后观察组SIRS及APACHE II评分均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);治疗3,7 d观察组ET-1,VEGF,vWF水平均低于同期对照组($P < 0.01$);观察组发生机械通气例数及肺感染例数少于对照组($P < 0.05$)。**结论:**痰热清能降低血清ET-1,VEGF,vWF水平,减轻了血管内皮的损伤,减轻了肺水肿,保护了肺功能。

[关键词] 痰热清注射液;急性肺损伤;血管内皮生长因子;内皮素-1;血管性假血友病因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0318-03

[doi] 10.11653/zgsyfjxzz2013070318

Protective Effect of Tanreqing Injection on Lung Function and Vascular Endothelial Function in Acute Lung Injury

YANG Lin-jiang*

(Qinghai People's Hospital, Xining 810001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Tanreqing injection in treatment of acute lung injury (ALI) on pulmonary function and protective effects on vascular endothelial growth factor effects. **Method:** One hundred and twenty-four cases of ALI were randomly divided into the observation group and the control group ($n = 62$ each), the control group was received conventional emergency treatment, including venous channel establishment, circulatory support, oxygen supply, antibiotics and primary trauma treatment. On the basis of the measures in the control group, the observation group was given Tanreqing injection (20 mL in 5% glucose intravenous infusion of 250 mL) daily for 7 d. Blood gas indexes, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) were investigated. Endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and von willebrand factor (vWF) were determined. **Result:** After treatment for 3, 7 days PO_2 , PCO_2 and PO_2/FiO_2 in observation group were better than those in the control group significantly ($P < 0.01$). After the treatment SIRS and APACHE II in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$). After 3, 7 days of treatment, ET-1, VEGF and vWF levels in the observation group were lower than those of the same period accordingly in the control group ($P < 0.01$). Patients who needed mechanical ventilation and with pulmonary infection in observation group were less than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tanreqing injection can decrease the serum ET-1, VEGF and vWF levels, reduce endothelial injury, reduce pulmonary edema, so it protects the lung function.

[Key words] Tanreqing injection; acute lung injury; vascular endothelial growth factor; endothelin-1; von Willebrand factor

[收稿日期] 20121119(604)

[通讯作者] * 杨林江,副主任医师,从事胸部肿瘤,胸部创伤的临床工作, Tel: 13897186108, E-mail: 314637560@qq.com

急性肺损伤(ALI)是临床常见危重急症之一,ALI病情复杂、严重,进展较快,常导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生甚至多器官功能障碍综合征出现,临床死亡率极高^[1]。目前无特效治疗手段,多通过原发创伤或疾病治疗,机械通气以及激素应用等急救处理,目前病死率呈下降趋势,但仍然高达50%^[2]。一般认为肺微血管内皮细胞(PMVEC)损伤和血管通透性增加是导致ALI/ARDS重要机制因素之一^[3]。痰热清注射液具有清热、解毒、化痰、平喘功能,临床广泛用于ALI的治疗^[4],本研究重点探讨了其对血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2010年3月-2012年4月收治的急性肺损伤患者124例。采用随机数字表法分为两组。对照组62例,其中男性45例,女性17例,年龄20~62岁,平均(43.5±6.7)岁,急性生理和慢性健康状况评分II(APACHE II)评分(18.6±5.4)分;观察组62例,其中男性47例,女性15例,年龄21~65岁,平均(44.1±7.5)岁,APACHE II评分(18.4±5.7)分。两组患者年龄、性别及APACHE II评分等一般资料比较无显著差异,具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合中华医学会重症医学分会急性肺损伤临床诊断标准^[1];②发病24 h内;③年龄<65岁;④取得知情同意。

1.3 排除标准 ①妊娠及哺乳期妇女;②肿瘤或其他免疫性疾病;③使用免疫抑制药物;④有骨髓或肺移植史;⑤原发或继发性肾上腺疾病。

1.4 治疗方法 对照组患者采用常规急救治疗措施,包括静脉通道建立、循环支持、吸氧、抗生素应用及原发创伤处理等;观察组在对照组治疗基础上加入20 mL痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司)加入5%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,1次/d,疗程为7 d。

1.5 观察指标 ①血气分析指标 包括PO₂,PCO₂,PO₂/FiO₂;②全身炎症反应综合征(SIRS)及APACHE II评分;③血管内皮因子检测 检测内皮素-1(ET-1),血管内皮生长因子(VEGF)及血管性假血友病因子(vWF),采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒由北京北方生物技术研究提供。分别于治疗前、治疗3 d和7 d进行评价。

1.6 统计学处理 数据分析采用SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检

验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血气分析指标比较 两组PO₂,PCO₂及PO₂/FiO₂均明显升高,观察组不同时间上升均较对照组更为显著($P < 0.01$),见表1。

表1 两组患者血气分析指标比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	PO ₂ /mmHg	PCO ₂ /mmHg	PO ₂ /FiO ₂
观察	治疗前	78.6±7.2	28.7±2.8	222.1±19.7
	治疗3 d	91.2±7.7 ¹⁾	35.1±3.2 ¹⁾	295.1±24.6 ¹⁾
	治疗7 d	99.5±8.4 ¹⁾	40.2±3.9 ¹⁾	354.8±50.2 ¹⁾
对照	治疗前	78.1±6.5	28.3±3.1	221.6±20.3
	治疗3 d	85.6±8.4	32.9±3.5	272.4±22.5
	治疗7 d	91.7±8.5	36.1±3.7	304.6±42.8

注:与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.01$ (表3同)。

2.2 两组SIRS及APACHE II评分比较 两组不同时间SIRS及APACHE II评分均呈下降趋势,治疗后观察组同期SIRS及APACHE II评分均低于对照组,差异显著($P < 0.05, P < 0.01$),见表2。

表2 两组患者SIRS及APACHE II评分比较($\bar{x} \pm s, n = 62$) 分

组别	时间	SIRS	APACHE II
观察	治疗前	3.9±1.3	18.4±5.7
	治疗3 d	2.2±1.2 ²⁾	14.9±5.5 ¹⁾
	治疗7 d	1.2±0.9 ²⁾	12.4±4.3 ²⁾
对照	治疗前	3.8±1.5	18.6±5.4
	治疗3 d	2.9±1.4	16.5±5.6
	治疗7 d	2.0±1.1	16.1±5.4

注:与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ 。

2.3 两组血清ET-1,VEGF及vWF水平比较 两组ET-1,VEGF及vWF均呈明显下降趋势,观察组不同时间ET-1,VEGF及vWF水平均低于同期对照组,差异显著($P < 0.01$),见表3。

表3 两组患者血清ET-1,VEGF及vWF水平比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	ET-1/ng·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹	vWF/U·mL ⁻¹
观察	治疗前	46.9±10.3	348.4±75.8	1.62±0.29
	治疗3 d	37.4±9.8 ¹⁾	212.6±64.7 ¹⁾	1.34±0.22 ¹⁾
	治疗7 d	30.8±8.5 ¹⁾	154.2±57.3 ¹⁾	1.21±0.17 ¹⁾
对照	治疗前	46.2±9.2	350.6±79.2	1.65±0.26
	治疗3 d	43.4±8.1	282.9±69.5	1.51±0.24
	治疗7 d	39.6±7.8	224.3±60.1	1.47±0.25

2.4 两组行机械通气率、肺部感染发生率、ARDS发生率和病死率比较 观察组发生机械通气例及肺感染例数少于对照组($P < 0.05$),两组ARDS发生率及死亡率均无显著差异,见表4。

表 4 两组患者行机械通气、肺部感染、ARDS 和死亡例数比较 (n = 62)

组别	机械通气/例	肺部感染/例	ARDS/例	死亡/例
观察	6 ¹⁾	6 ¹⁾	3	2
对照	15	16	7	4

注:与对照组同期比较¹⁾P < 0.05。

3 讨论

ALI 发病机制尚不完全清楚,除了与基础疾病的直接损伤有关外,更重要的是炎症细胞及其释放的递质和细胞因子的作用。在 ALI 早期由于炎症因子和一些细胞因子对内皮细胞(EC)的损伤,气血屏障的破坏,富含蛋白的液体进入肺间质和肺泡,引起肺水肿,肺顺应性下降^[3]。VEGF 是一种促进内皮通透性增加和细胞分裂的因子,具有诱导新生血管形成作用,由肺泡上皮 II 型细胞和肺泡腔巨噬细胞表达。低氧刺激诱导其表达增加,与 ET-1 有协同作用,在 ALI 早期肺水肿形成中起关键作用^[5]。有研究表明,血浆 VEGF 水平逐渐下降的 ALI 患者的死亡率为 12%,而血浆 VEGF 水平逐渐上升的 ALI 患者死亡率高达 78%^[6]。ET-1 主要由 PMVEC 合成与释放的血管活性肽,具有强缩血管作用。因微循环缺,氧 ALI 中 ET-1 明显升高,导致微循环血管收缩而形成酸中毒^[7]。vWF 是由血管内皮细胞(VEC)和巨噬细胞合成的糖蛋白多聚体,是目前公认的内皮细胞损伤标志物,它可以反映内皮细胞的功能状态,ALI 早期即可大量释放入血,引起局部血管内血小板聚集和红细胞瘀滞,进一步加深 VEC 损伤,形成恶性循环^[8]。ALI/ARDS 患者血浆 vWF 含量呈动态变化,发病后即升高,且各时段逐渐升高,因此动态血浆 vWF 水平可以作为 ALI/ARDS 的预测及预后指标^[9]。

现代医学治疗 ALI 的临床疗效尚不理想。近来自学者在传统医学理论和现代药理研究的指导下,从实验和临床方面探讨了单味中药和复方中药在救治 ALI 中的疗效与机制,取得了一定成效^[10-11]。ALI 急救治疗目的是阻止病情发展至 ARDS,而其中关键是早期有效控制机体过度炎症反应。研究表明^[12]痰热清能降低 ALI 血清炎症因子 TNF- α , IL-6, IL-8 的水平,能缓解 SIRS 的进展,能改善通气,缓解呼吸窘迫。

本组资料显示,观察组 PO₂, PCO₂, PO₂/FiO₂ 均较对照组明显升高,说明了痰热清能改善 ALI 患者的呼吸功能,对肺有保护作用。观察组 SIRS 及 APACHE II 评分均低于对照组,提示痰热清控制了

炎症反应,抑制了 ALI 恶化。本组资料显示观察组治疗 3,7 d 后,ET-1, VEGF, vWF 水平均低于同期对照组,提示了痰热清降低 ALI/ARDS 早期过度泛滥的炎性递质 ET-1, VEGF, vWF,降低了血管通透性,减轻了肺水肿;观察组中发生机械通气例及肺感染例数少于对照组,从临床的角度说明了痰热清可改善肺的通气/换气功能,减轻炎症反应。综上,痰热清降低血清 ET-1, VEGF, vWF 水平,减轻血管内皮的损伤,减轻肺水肿,保护了肺功能。

[参考文献]

[1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706.

[2] 宋振举, 白春学. 我国急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征临床和实验研究进展[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(6): 496.

[3] 潘纯, 邱海波. 肺血管内皮通透功能在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病中的损伤机制[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(6): 358.

[4] 阳世雄, 赵永亮, 曾建业. 痰热清注射液在急性肺损伤中应用近况[J]. 内科, 2009, 4(6): 918.

[5] Liu L X, Lu H, Lou Y X, et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia inducible factor1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(4): 908.

[6] 杨颖乔. 血管内皮生长因子与急性肺损伤[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(23): 4436

[7] 崔青松, 金明根. 细胞因子及炎性介质在急性呼吸窘迫综合征中的作用研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2009, 32(1): 67.

[8] Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, et al. Endothelial markers and adhesion molecules in ischemic stroke-sequential change and differences in stroke subtype[J]. Atherosclerosis, 2002, 161(1): 161.

[9] 陆骏灏, 陆士奇, 赵益明, 等. 严重肺挫伤患者血浆 vWF 因子的动态变化及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2010, 48(17): 37.

[10] 巫莉萍, 邓时贵, 黄海定. 大黄对 LPS 损伤肺泡 II 型上皮细胞水通道蛋白 AQP-1 及 AQP-5 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 213.

[11] 庄先飞, 俞苏岚, 樊梦霖, 等. 中药复方防治急性肺损伤的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 326.

[12] 阳世雄, 赵永亮, 曾建业, 等. 痰热清注射液对创伤性急性肺损伤肺保护作用的临床研究[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(3): 412.

[责任编辑 何伟]