

防己黄芪汤对单肺通气患者的保护作用

李彬*, 张家衡, 柯有力, 罗东

(武汉市中西医结合医院 心胸乳腺外科, 武汉 430022)

[摘要] **目的:**观察防己黄芪汤对开胸单肺通气患者术中肺再灌注损伤的保护作用。**方法:**46例食道癌择期开胸手术患者,分级属美国麻醉医师协会 I ~ II 级,随机分为 2 组,每组 23 例:A 组为中药干预 + 常规治疗组,术前连续 7 d 口服防己黄芪汤;B 组为常规治疗对照组。术中及术后分别在麻醉诱导后双肺通气时(T_1)、单肺通气后 1 h(T_2)、单肺通气后 2 h(T_3)及术后 2 h(T_4)时段,采外周动脉血 3 mL 进行分析,测定患者动脉氧分压(PaO_2)、动脉氧饱和度(SpO_2)、血浆超氧化物歧酶(SOD)、丙二醛(MDA)及中性粒细胞(PMN)计数的数值。**结果:**A 组 PaO_2 和 SpO_2 在 T_2, T_3, T_4 时段较 B 组高,有显著差异($P < 0.01$)。麻醉后,两组血浆 SOD 均下降,MDA 及 PMN 升高。在 T_1, T_2, T_3, T_4 时段,A 组 SOD 下降的程度明显小于 B 组($P < 0.01$);在 T_2, T_3, T_4 时段,A 组 MDA 升高的程度较小,与 B 组比较有显著差异($P < 0.01$);在 T_1, T_2, T_3, T_4 时段,A 组 PMN 升高的程度较小,与 B 组比较有显著差异($P < 0.01$)。**结论:**中药防己黄芪汤对单肺通气、肺缺血再灌注(LIRI)所致的肺损伤,有较好保护作用。

[关键词] 防己黄芪汤;单肺通气;肺再灌注损伤;保护作用

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0223-04

Protective Effects of Fangji Huangqi Tang on Patients Undergoing One-lung Ventilation

LI Bin*, ZHANG Jia-heng, KE You-li, LUO Dong

(Department of Cardiothoracic and Mammary Surgery, Wuhan Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Wuhan 430022, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Fangji Huangqi tang on arterial blood-gas analysis and cytokines of patients undergoing one-lung ventilation. **Method:** Forty-six patients with esophageal cancer undergoing open thoracic operation, American standards association (ASA) level I - II, were randomly divided into two groups ($n = 23$). Group B, the control group, were given routine treatment, while group A were given the traditional Chinese medicine (TCM) intervention in addition, by taking Fangji Huangqi tang in 7 days preoperational orally. 3 mL peripheral blood samples were taken from the radial artery while bilateral-lungs ventilation after anesthesia induction (T_1), 60 mins after one lung ventilation (OLV) (T_2), 120 mins after OLV (T_3) and 120 mins after the operation (T_4) for PaO_2 , SpO_2 and assay of plasma superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and polymorphonuclears (PMN) value. **Result:** PaO_2 and SpO_2 of group A were significantly higher than group B when T_2, T_3 and T_4 ($P < 0.01$). After anesthesia, the SOD values decreased while the MDA and PMN values increased in both two groups. In T_1, T_2, T_3 and T_4 periods, the decline of SOD value in group A was significantly less than that of group B ($P < 0.01$); while in T_2, T_3, T_4 periods, the increase of MDA value in group A was significantly less than that of the control group ($P < 0.01$); while in T_1, T_2, T_3 and T_4 periods, the increase of PMN value in group A was significantly less than that of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The TCM intervention of Fangji Huangqi tang can effectively protect the lung function from

[收稿日期] 20110925(004)

[基金项目] 湖北省卫生厅项目(鄂卫字 2007-56 号)

[通讯作者] * 李彬, Tel: 13367285526, E-mail: libin017@126.com

the damages caused by OLV and ischemia reperfusion injury lung (LIRI).

[**Key words**] Fangji Huangqi tang; one lung ventilation; lung ischemia reperfusion injury; protective effects

全世界每年约 30 万人死于食道癌,我国是食道癌高发国家,也是死亡率最高的国家^[1],这其中就有许多患者死于食道癌的手术并发症。食道癌手术采用双腔插管单肺通气(one lung ventilation, OLV)麻醉,能使术侧肺组织充分塌陷,手术视野开阔、操作方便、干扰减少,为手术创造良好条件,在临床中得到广泛应用。但是单肺通气可由于肺泡通气血流比例失调、低氧血症、手术牵拉挤压等多种原因,尤其是肺缺血再灌注损伤(lung ischemia reperfusion injury, LIRI),导致肺组织不同程度的损伤,引起各种术后并发症,甚至引起急性肺损伤(ALI)及呼吸窘迫综合征(ARDS)。现将作者 2006 年 1 月—2009 年 12 月 46 例开胸手术单肺通气患者,围手术期预防性应用中药防己黄芪汤对肺缺血再灌注损伤的影响及观察进行介绍。

1 资料与方法

1.1 一般资料 46 例胸外科择期手术食道癌病人,其中男 35 例,女 11 例,年龄 35 ~ 78 岁,平均 62 岁;中下段食道癌 33 例,贲门胃底部 13 例。所选观察病例均经电子胃镜活检病理学确诊,术前诊断明确。治疗前均常规检查血常规、肝肾功能、心电图、心脏及腹部彩超、胸部 CT、钡餐等,无严重心、肺、脑、肝、肾等重要脏器疾病,分级为美国麻醉医师协会(ASA) I ~ II 级。随机分为 2 组($n = 23$),A 组为口服防己黄芪汤干预组,B 组为常规治疗对照组。

1.1.1 食道癌诊断标准 食管癌病理诊断标准参照《WHO classification tumours of the digestive system》^[2]。

1.1.2 纳入标准 ①心功能分级 I ~ III 级;②无慢性阻塞性肺病史,肺功能基本正常;③肝肾功能正常;④无感染性疾病, $T < 38\text{ }^{\circ}\text{C}$,白细胞正常;⑤胸部 CT 检查证实无渗出性疾病。其他化验检查在正常范围;⑥ASA 分级 I ~ II 级。

1.1.3 排除标准 肿瘤明显外侵,有穿入邻近脏器征象和远处转移;有严重心肺功能不全,不能承受手术者;恶病质。

1.2 术前用药 A 组在术前 7 d 开始口服防己黄芪汤(防己 12 g,黄芪 15 g,白术 9 g,甘草 6 g),水煎,取药汁 200 mL,每日 1 剂,分 2 次口服;B 组常规作术前准备。

1.3 麻醉 所有患者术前 30 min 肌注哌替啶 50 mg、东莨菪碱 0.3 mg。入手术室后开放静脉通路,按体重及生命体征计算输液量 $5 \sim 10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$;行桡动脉穿刺,连接监测设备(Datex -Ohmeda AS/3 监测仪,美国)。两组均采用静吸复合麻醉,诱导采用静脉注射咪唑安定 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、芬太尼 $5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、维库溴铵 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。双腔气管插管,纤支镜定位准确后固定。维持吸入 1.0% ~ 2.0% 异氟烷。间断应用维库溴铵 $0.02 \sim 0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $0.1 \sim 0.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。两组均用麻醉机控制呼吸频率(RR) 12 ~ 18 次/min,潮气量 $8 \sim 10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,吸呼比 1:1.5。根据呼气末二氧化碳($P_{\text{ET}}\text{ CO}_2$, 35 ~ 45 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)调节呼吸参数,单肺通气后根据动脉血 PaCO_2 调节呼吸参数。根据麻醉深度指数(CSI, 38 ~ 60)及生命体征调节麻醉药用量,使平均动脉压(MAP)的波动幅度在术前基础值的 20% 以内。若出现舒张压(DBP) $< 90\text{ mmHg}$,则静注麻黄素 5 ~ 10 mg;若出现收缩压(SBP) $> 160\text{ mmHg}$ 或 DBP $> 100\text{ mmHg}$,则静注乌拉地尔 10 mg;如出现 HR < 50 次/min,则静注阿托品 0.3 ~ 0.5 mg。

1.4 手术操作 单肺通气,使术侧肺组织充分塌陷,便于手术操作。46 例食道癌手术,均经左胸后外侧切口进胸,其中弓上吻合 11 例,弓下吻合 35 例。全部病例均采用胃代食道,胃底与食道后端使用吻合器吻合。手术结束后,患者意识清楚、咳嗽反射活跃、呼吸恢复(潮气量 $> 6\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,呼吸频率 > 10 次/min, $P_{\text{ET}}\text{ CO}_2 < 45\text{ mmHg}$)后拔除气管导管,送麻醉恢复室,面罩吸氧并进行常规监测。术后均未发生出血、梗阻、痿、纵隔感染等严重并发症。

1.5 监测指标及方法 患者行桡动脉穿刺肝素帽留置,监测设备连接完毕后,连续监测血压(BP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、氧饱和度(SpO_2)、心电图(ECG)、CSI 和 $P_{\text{ET}}\text{ CO}_2$ 。分别在麻醉诱导后双肺通气时(T_1)、单肺通气 60 min 时(T_2)、单肺通气 120 min 时(T_3)和术后 120 min(T_4)时,采外周动脉血 3 mL,检测 PaO_2 , SpO_2 , 血浆 SOD, MDA, PMN 值,其中 SOD 采用硫代巴比妥法,MDA 采用黄嘌呤氧化酶法测定。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件包对数据进行处理,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内、组间比较采用方差分析,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组各时间点血气分析比较 单肺通气时, PaO_2 在麻醉后有所增加,单肺通气后较双肺通气时降低(仍高于麻醉前),A 组 PaO_2 较 B 组高,有显著差异($P < 0.01$); SpO_2 在单肺通气后,较双肺通气

时有所降低,但 A 组降低不明显,与 B 组比较有显著差异(表 1)。

2.2 两组各时间点 SOD, MDA, PMN 麻醉后, 两组血浆 SOD 均下降,MDA 及 PMN 升高。在 T_1, T_2, T_3, T_4 时段,A 组 SOD 下降的程度明显小于 B 组($P < 0.01$);在 T_2, T_3, T_4 时段,A 组 MDA 升高的程度较小,与 B 组比较有显著差异($P < 0.01$);在 T_1, T_2, T_3, T_4 时段,A 组 PMN 升高的程度较小,与 B 组比较有显著差异($P < 0.01$,表 2)。

表 1 两组血气各时间点变化比较($\bar{x} \pm s, n = 23$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
PaO_2/mmHg	A	420.3 ± 89.4	256.3 ± 54.9 ¹⁾	327.5 ± 61.3 ¹⁾	92.6 ± 4.9 ¹⁾
	B	412.6 ± 85.9	167.3 ± 54.8	235.9 ± 65.4	79.2 ± 3.5
$\text{SpO}_2/\%$	A	99.55 ± 1.65	98.33 ± 1.66 ¹⁾	97.85 ± 1.52 ¹⁾	96.40 ± 1.73 ¹⁾
	B	99.54 ± 1.59	98.04 ± 1.47	96.77 ± 1.67	94.20 ± 1.02

注:同 B 组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 两组 SOD, MDA 及 PMN 各时间点变化比较($\bar{x} \pm s, n = 23$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
$\text{SOD}/\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	A	78 ± 15 ¹⁾	8 ± 10 ¹⁾	65 ± 11 ¹⁾	72 ± 13 ¹⁾
	B	72 ± 12	53 ± 11	49 ± 7	55 ± 8
$\text{MDA}/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	A	2.9 ± 0.8	3.3 ± 0.8 ¹⁾	3.5 ± 0.7 ¹⁾	3.4 ± 0.5 ¹⁾
	B	3.3 ± 0.7	5.2 ± 0.4	5.7 ± 0.5	5.3 ± 0.3
$\text{PMN}/\times 10^9/\text{L}$	A	4.1 ± 1.3 ¹⁾	5.2 ± 2.0 ¹⁾	5.9 ± 2.3 ¹⁾	10.5 ± 2.8 ¹⁾
	B	4.7 ± 2.1	7.8 ± 2.4	8.5 ± 2.7	14.2 ± 2.5

3 讨论

单肺通气(OLV)因有利于手术操作而被广泛地应用,但可能发生并发症而影响患者术后康复,主要是术后可能发生急性肺损伤(ALI)和呼吸窘迫综合征(ARDS)。主要原因包括^[3] ① 缺氧或低氧血症:OLV 时,流经无通气肺的血液没有得到充分氧合便回到左心,造成通气/血流值失调、 Qs/Qt 增加,静脉血掺杂、 PaO_2 降低。虽然缺氧性肺血管收缩(HPV)效应可使非通气肺血流减少并转向通气肺,减少了肺内分流,但仍有约 9% ~ 27% 的患者可发生显著低氧血症^[4-6]; ② 炎性因子释放:通过分子生物学和细胞学效应对肺组织产生损伤^[7]; ③ 缺血再灌注损伤(LIRI):无通气侧肺因通气血流比值改变,以及继发的缺氧性肺血管收缩效应,导致无通气肺经历缺血再灌注损伤; ④ 机械通气及手术牵拉引起肺损伤。另外,对侧肺因过度通气,体位(侧卧)和纵隔压迫、手术操作挤压等,易导致气道压力过高,造成肺泡或小气道损伤,这也是影响术后肺功能的重要因素。其病理变化过程包括:肺毛细血管通

透性增加,肺间质及肺泡内渗出增多,肺水增多,呼吸功能受损、障碍,甚至衰竭。

PMN 增多引起机体炎症反应,不仅对机体有保护作用,也可损伤组织,如中性粒细胞被募集入肺,释放对组织具有损伤作用的介质^[8]。肺缺血再灌注引起的损伤以中性粒细胞(PMN)在肺内聚集和肺微血管通透性增加等为主要特征。在此过程中,以 PMN 为主的多种细胞释放的炎症介质、氧自由基、蛋白水解酶等毒性物质参与了肺超微结构的损伤过程,并且主要通过引起组织的脂质过氧化损伤,释放弹性蛋白酶、溶酶体酶等,损伤和破坏肺组织结构,导致肺水肿。在活体中直接测试氧自由基比较困难,MDA 是氧自由基致脂质过氧化的中间代谢产物,测试 MDA 的含量可间接反应氧自由基对细胞的损伤程度。而 SOD 存在于有氧代谢的细胞内,构成体内第一道抗氧化酶防御体系,是体内唯一清除超氧阴离子的抗氧化酶^[9],能清除氧自由基,减轻细胞受损伤的程度。因此 SOD 活性的高低可间接反应机体清除氧自由基的能力。于此同时,PMN 计

数也侧面反映了炎症损伤的程度高低。

目前,针对单肺通气时对肺组织及肺功能的保护已经得到了临床和麻醉医师的共同重视。除了在手术和麻醉过程中连续监测血气,稳定患者内环境,改善缺氧及低氧血症,手术操作也应尽量轻柔、避免粗暴,及时清理术侧气道内分泌物、避免倒流至健侧肺等、如何在围手术期预防性使用药物,从细胞水平减少氧自由基数量、保护肺毛细血管、减少肺水滞留,已经成为新的研究和努力方向。

经典方剂防己黄芪汤来源于《金匱要略》,主要作用为益气祛风,健脾利水。现代研究有以下作用^[10]①补气利湿,增强免疫:黄芪改善免疫功能的作用已经在大量研究中得到证实,其不但可从细胞免疫和体液免疫两方面共同作用,还能通过增强巨噬细胞吞噬功能的途径发挥其调节免疫的作用;②祛风行水作用:防己祛风利水,白术补气健脾,运化水湿,加之甘草调和,可减轻肺瘀血、肺水肿,改善呼吸功能;③保护细胞膜及细胞亚结构^[11];④保护气道黏膜及毛细血管,降低毛细血管通透性;⑤抗气化作用,抗菌抑制病毒。特别是对急性肺损伤有较好保护作用^[12];对肺再灌注损伤有较好的保护作用^[13]。白玉新等^[14]认为黄芪有减轻脂质过氧化、清除自由基、增强 ATP 酶活性、抑制肿瘤坏死因子- α 等作用。

本研究表明,术前应用中药防己黄芪汤,患者术中单肺通气麻醉过程中内环境稳定,无 CO₂ 潴留,中药干预组较对照组拥有更高的动脉氧分压和氧饱和度,提示可有效预防术中低氧血症,减轻由于缺氧导致的一系列炎性因子释放及氧自由基攻击导致的肺损伤。中药干预组 SOD 降低程度小于对照组,MDA 及 PMN 升高程度也明显低于对照组,证实了上述效应。综上所述,防己黄芪汤可减轻肺毛细血管遭受氧自由基攻击的程度,改善术中低氧血症,保护肺毛细血管,从而可较好预防或减轻因单肺通气、肺缺血再灌注损伤导致的肺损伤,对单肺通气患者起到了一定的保护作用。

[参考文献]

[1] 李高峰,李桂生,杨春旭,等. miR-9 前体分子抑制食道癌细胞株 TE6 中 NF- κ B1 的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):179.
[2] Stanley R,Hamilton Lauri A,Aaltonen. WHO

classification tumours of the digestive system [M]. International Agency for Research on Cancer,2000:9.
[3] 黎阳,黄冰. 胸科手术后急性肺损伤与单肺机械通气 [J]. 医学综述,2007,13(20):1582.
[4] Fujiwara M, Abe K, Mashimo T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia [J]. J Clin Anesth,2004,13(7):473.
[5] Aschkenasy S V, Hoter C K, Zalunardo M P, et al. Patterns of changes in arterial PO₂ during one-lung ventilation: a comparison between patients with severe pulmonary emphysema and patients with preserved lung function [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2005, 19(4):479.
[6] Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation [J]. Anesthesiol Clin, 2008, 26: 241.
[7] Zhang H, Downey G P, Suter P M, et al. Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar average induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator induced lung injury in patients with ARSD [J]. Anesthesiology, 2002, 97(6):1426.
[8] 王守富,张慧俭,李建生,等. 毒素清颗粒对细菌性肺炎老龄大鼠多器官损伤炎性因子的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2011,17(6):168.
[9] 王君明,崔瑛,王峥涛,等. 超氧化物歧化酶参与肝损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):265.
[10] 陈国辉,黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2008,17(17):1482.
[11] 黄玫,曲晶,李晓天,等. 黄芪化学成分及对心血管系统作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2009,29(11):1451.
[12] 李燕玉,徐丽梅,刘又宁. 黄芪的药理作用及其在呼吸系统疾病中的应用[J]. 空军总医院学报,2007,23(2):99.
[13] 崔和勤,李占军,杨秋,等. 黄芪对肠缺血再灌注损伤过程中肺表面活性物质 LPO 含量的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2000,19(4):270.
[14] 白玉新,傅亮,高进. 黄芪对缺血性急性肾功能衰竭的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(7):75.

[责任编辑 邹晓翠]