

参附注射液对食管癌根治术单肺通气后炎症反应的影响^{*}

王茂华 段晓霞 刘雪茹

(泸州医学院附属医院麻醉科 四川泸州 646000)

摘要:目的:探讨参附注射液对食道癌根治术所致肺损伤的保护作用。方法:60 例限期行食道癌根治术患者,随机分为参附注射液组($n=30$)和对照组($n=30$)。于麻醉诱导后参附注射液组按 1 mL/kg 静脉给予参附注射液,对照组给予等容量的生理盐水。于单肺通气开始时(T_0)、单肺通气 1 h(T_1)、恢复双肺通气 3 h 时(T_2)各监测时间点抽取动脉血 5 mL,用酶联免疫吸附法(ELISA)法测定血浆中白介素 6(IL-6)、白介素 8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的浓度。结果:两组患者 T_1 、 T_2 时点的血浆 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的水平均较 T_0 明显升高($P<0.05$)。参附注射液组在 T_2 时点的血浆 IL-6、IL-8 水平以及 T_1 、 T_2 时点的血浆 TNF- α 水平均明显低于对照组($P<0.05$)。结论:参附注射液减轻了食道癌根治术单肺通气期间及其后血浆炎症因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的水平,减轻了炎症反应。

关键词:参附注射液;食道癌根治术;单肺通气;炎症反应

Effects of Shenfu Injection on Inflammatory Response After Esophagectomy

WANG Mao-hua, DUAN Xiao-xia, LIU Xue-ru

(Anesthesiology Department, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan 646000)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effects of Shenfu injection (SF) on inflammatory response after esophagectomy. Methods: 60 Patients ready for esophagectomy were divided into two groups randomly, each group consisting of 30 cases. In Shenfu injection (SF) group, patients were given 1 mL/kg Shenfu injection after anesthesia induction. In control group, patients were given normal saline of equal volume after anesthesia induction. Plasma IL-6, IL-8 and TNF- α levels were measured at baseline (T_0), 1 h after one lung ventilation (T_1) and 3 h after lung reinflation (T_2). Results: Compared with baseline level, plasma IL-6, IL-8 and TNF- α levels at T_1 , T_2 point were both increased ($P<0.05$). Compared with the control group, patients in SF group had reduced plasma IL-6, and IL-8 level at T_2 point, and reduced TNF- α at both T_1 and T_2 point ($P<0.05$). Conclusion: Shenfu injection can reduce plasma IL-6, IL-8 and TNF- α levels after esophagectomy while minimizing inflammation.

Key words: Shenfu injection; Esophagectomy; One lung ventilation; Inflammation

中图分类号: R735.1

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.12.002

食管癌手术中常规会实施单肺通气以方便手术操作。肺部并发症是食道癌根治术后主要的并发症,也是造成食道癌手术围术期死亡率高的主要原因。食道癌根治术中单肺通气时,气道压力增高、潮气量过大等肺机械性刺激可激活肺泡巨噬细胞、上皮细胞,激活炎症介质;而随后的肺复张则进一步引发炎症介质释放,导致肺损伤^[1]。参附注射液主要由中药人参、附片提取物组成,其主要有效成分为人参皂甙以及乌头类生物碱。人参皂苷有改善微循环、减轻炎症反应的作用。本研究采用预注参附注射液进行干预,观察其对食道癌根治术患者单肺通气后肺组织损伤的影响,探讨其肺功能保护作用。现报道如下:

1 对象与方法

1.1 一般资料 本试验经医学伦理学委员会审批同意,参与试验的每位患者均签署了临床试验知情同意书。研究对象为拟行择期食管癌手术的患者 60 例,每组 30 例。ASA II~III 级,肿瘤未见其他器官转移,肺、肝、肾功能均未见异常。年龄 45~70 岁,体重 46~70 kg,随机分为参附组和对照组,两组年龄、性别、病程和术式的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 围术期管理 所有患者均采用标准化的麻醉

流程,并由同一经验丰富的外科团队施行食管病变切除及食管重建术。术前 10 min 静脉推注长托宁 0.01 mg/kg。入室后开放静脉通道,常规心电监护,并行桡动脉穿刺置管监测术中有创动脉压及术中采血。麻醉诱导及维持:依次静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 3 μ g/kg、丙泊酚 2 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg 行麻醉诱导。靶控输注瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g/(kg $\cdot$ min),丙泊酚 4~12 mg/(kg $\cdot$ h) 维持麻醉,术中间断推注芬太尼维持镇痛以及顺苯磺酸阿曲库铵维持肌松。术中液体维持速度:10 mL/(kg $\cdot$ h),晶体液(乳酸林格氏液):胶体液(菲克血液)以 2:1 的比例输入。根据手术方式、患者性别、体型选择左侧或右侧 Fr 35~39 双腔支气管导管,行双腔支气管导管插管^[2]。经听诊双肺呼吸音并且左右肺分隔好,纤维支气管镜检查双腔管位置良好后,固定导管,接呼吸机行机械通气,侧卧位后再次确认导管位置。呼吸机工作参数设置:吸入氧浓度(FiO_2) 0.8,双肺通气潮气量 (VT) 9 mL/kg,单肺通气潮气量 7 mL/kg。术中调整呼吸频率以维持动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$) 35~45 mmHg。开胸后开始单肺通气,关胸时恢复双肺通气。

^{*} 基金项目:四川省教育厅科研基金(编号:14ZB0151)

四川省泸州市科技局科研基金(编号:2014S45)

• 4 •

1.3 干预方法 参附组麻醉诱导后以 1 mL/kg 剂量静脉滴注参附注射液(国药准字 Z51021920,有效成分含量:人参皂甙>0.8 mg/mL,乌头碱<0.1 mg/mL,每毫升注射液相当于生药:红参 0.1 g,附片 0.2 g),对照组滴注等量生理盐水。

1.4 标本采集与检测 分别于单肺通气前、单肺通气 1 h、恢复双肺通气 3 h 后取桡动脉血 8 mL,在 4℃条件下以 1 000 r/min 的转速离心 15 min。取上层血浆于 -80℃超低温冰箱保存。全部样本留齐后批量测定动脉血中白介素 -6 (IL-6)、白介素 -8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)的水平。

表 1 两组一般资料比较 (X±S) 例

组别	n	年龄(岁)	男	女	BMI(kg/m ²)	吸烟	手术时间(min)	围术期失血量(mL)	术中输血量(mL)
对照组	30	59.3± 9.3	27	3	21.2± 2.2	14	231± 62	258± 74	3 239± 96
参附组	30	60.4± 7.2	25	5	22.0± 2.3	16	245± 53	267± 78	3 337± 102

2.2 血浆 IL-6、IL-8 和 TNF-α 浓度变化 各指标在整个手术过程呈现进行性上升的趋势,其中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 在单肺通气 1 h 后的变化与麻醉诱导后比较,两组差异具有统计学意义(P<0.05)。两组患者血浆 IL-6、IL-8 和 TNF-α 手术过程中均呈上升趋势,但参附组明显低于对照组(P<0.05)。见表 2。

表 2 不同时间点血浆 IL-6、IL-8 及 TNF-α 浓度比较 (X±S) pg/mL

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂
IL-6	对照组	12.5± 6.9	33.3± 8.3	57.4± 11.9
	参附组	13.6± 4.2	29.8± 5.4	39.8± 7.6*
IL-8	对照组	8.5± 4.1	19.3± 7.6	34.6± 10.4
	参附组	10.6± 3.9	15.7± 3.9	28.5± 9.4*
TNF-α	对照组	1.5± 0.9	12.4± 4.1	14.5± 4.3
	参附组	1.6± 1.2	7.3± 2.9*	9.4± 3.7*

注:与对照组比较,*P<0.05。

3 讨论

单肺通气期间,多种机制可激活机体炎症反应,包括手术操作的机械刺激、OLV 导致的肺塌陷及随后的肺复张、高浓度氧气以及通气时的气压伤等^[3]。其中,OLV 导致的肺塌陷及随后的肺复张均可造成肺损伤。有研究表明,促炎细胞因子增加与食道癌术后并发症比如急性呼吸窘迫综合征发生有相关性^[4]。IL-6 因其半衰期长,血液中浓度易于检测,因而一直是手术相关损伤的一个指标^[5]。另外,有研究发现,IL-6 与呼吸机相关肺损伤有明显的相关性,IL-6 常常被选为围术期炎症反应的较可靠的指标^[6]。TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 等炎症因子在单肺通气所致的炎症反应的启动和发展中也起了重要作用^[6]。有临床研究证实,IL-6 和 IL-8 水平与术后急性肺损伤程度呈正相关^[7]。与之前研究结果一致,本试验数据显示,单肺通气引发了炎症反应,表现为单肺通气以及恢复双肺通气后白介素 -6 和白介素 -8 以及 TNF-α 水平的显著增加。而手术开始前预注参附降低了血浆 IL-6、IL-8 以及 TNF-α 水平。

1.5 统计学处理 MAP、HR 采用重复测量的方差分析,炎症因子的组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),同时,以最小显著性差异法(Least-Significant Difference, LSD) 进行进一步分析。率的比较用 χ² 检验,等级资料的比较用 Kruskal Wallis 检验。所有数据均采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组年龄、性别、体重指数、吸烟与否、手术时间、术中失血、输血量等基础值无统计学差异(P>0.05)。见表 1。

参附注射液作为一种中药制剂,其主要有效成分为人参皂甙以及乌头类生物碱。有研究报道参附注射液中的 人 参 皂 甙 可 以 抑 制 黄 嘌 呤 氧 化 酶, 清 除 氧 自 由 基, 抑 制 机 体 促 炎 性 细 胞 因 子 TNF-α、IL-6、IL-8 的生成和释放,减轻炎症反应。同时,人参皂甙可以通过抑制核转录因子 NF-κb 活性,下调炎症因子的释放。本研究中,单肺通气以及肺复张后炎症因子 IL-6、IL-8 以及 TNF-α 水平均明显上升,与对照组相比,单肺通气前预注参附注射液降低了炎症因子水平,减轻了肺损伤。

本研究采用预注参附注射液的方法,即在炎症反应之前就进行干预,旨在 于 机 体 受 侵 袭 前 抑 制 炎 性 介 质 的 过 度 释 放, 减 轻 炎 症 反 应。在参附组以及对照组,单肺通气时以及肺复张后均观察到血浆 TNF-α、IL-6、IL-8 水平升高,提示单肺通气及肺复张是炎症反应的原因。与对照组相比,参附组的 TNF-α、IL-6、IL-8 明显低于对照组,提示预注参附注射液干预,可抑制单肺通气开胸侧肺萎陷时的炎性介质过度释放,降低炎症反应的病理过程,使炎症反应程度减轻。参附注射液通过对单肺通气后炎症反应的调控,从而减轻致炎因子对肺的损伤,达到对肺组织的保护作用。参附注射液对于食道癌根治术后患者死亡率的影响是我们下一步的研究计划,目前正在大样本研究中。

参考文献

[1]Almakadma YS,Riad TH,Ayad II,et al.Duration of one-lung ventilation stage, POSSUM value and the quality of post-operative analgesia significantly affect survival and length of stay on intensive care unit of patients undergoing two-stage esophagectomy[J].Saudi J Anaesth,2013,7(3):238-243
[2]Abe T,Oka M,Tangoku A,et al.Interleukin-6 production in lung tissue after transthoracic esophagectomy [J].J Am Coll Surg,2001,192(3): 322-329
(下转第 6 页)

0.05, 治疗组疗效明显优于对照组。

2.2 两组间证候疗效比较 治疗组 40 例中,痊愈 8 例,显效 16 例,有效 14 例,无效 2 例,总有效率 95.0%;对照组 40 例中,痊愈 4 例,显效 13 例,有效 9 例,无效 14 例,总有效率 65.0%:两组总有效率比较具有显著性差异, $P<0.05$, 治疗组疗效明显优于对照组。

2.3 两组血脂变化比较 见表 1。

表 1 两组治疗前后血脂变化比较 ($\bar{X}\pm S$) mmol/L				
项目	组别	n	治疗前	治疗后
胆固醇	治疗组	40	5.15± 0.94	4.19± 0.68*
	对照组	40	4.92± 0.89	4.97± 0.83
甘油三酯	治疗组	40	1.64± 0.44	1.18± 0.31*
	对照组	40	1.63± 0.37	1.62± 0.31

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 安全性观察 两组病例血尿粪常规、肝肾功能、电解质、心电图检查均未发现有明显毒副作用。两组患者中治疗前未服用过钙拮抗剂的患者,对照组有 3 例出现不同程度的头痛、潮红、心悸等症状,治疗 4~5 d 后症状减轻或消失。

3 讨论

高血压是心、脑、肾等脏器损害的最常见和最主要的危险因素,血压水平越高,病程越长,靶器官受损越重,治疗过程中需要更大程度地降低血压。单药治疗常力不能及,多数患者需联用多种药物才能使血压达标。而中药通常从患者的具体病证出发,从高血压的病因病机入手,通过联合中药复方,采用辨证论治的方法,达到标本兼顾的治疗效果。

高血压病属于中医学“眩晕、头痛”范畴,《素问·至真要大论》中对其病因病机的认识为“诸风掉眩,皆属于肝”,指出眩晕与肝有关。金·刘完素《素问玄机原病式·五运主病》载:“所谓风气甚,而头目眩晕者,由风木旺,必是金衰不能制木,而木复生火,风火皆属阳,多为兼化,阳主乎动,两动相搏,则为之旋转。”主张眩从“火”立论,并进一步认识到火的形成与肝密切相关。肝为刚脏,体阴而用阳,主疏泄、调情志、畅气机。生理状态下,肝的疏泄功能正常,则气机畅达、血行无阻、气血调畅,血压自可保持正常。若素体阳旺或饮食不节,脏腑积热内蕴,复加五志过极、情志失调、内外相引,可导致脏腑功能失常,肝失

实用中西医结合临床 2014 年 12 月第 14 卷第 12 期
疏泄、气郁化热生火,即朱丹溪“气有余便是火”。肝火炽盛,母能令子实,引动心火,二者相激相助,使脏腑气机愈加逆乱,气火属阳,甚则阳动而风生,风火阳冲逆于上头目,清窍不利,遂发高血压病。可见,脏腑功能失调、心肝火旺是高血压病的重要病理基础^①。治以清肝泻火、清心平肝立法。方中夏枯草味辛、苦,性寒,清肝经之内热,补肝气,开肝郁,能治一切热郁肝经之证,《本草征要》言:“清肝火,防薄厥。阳浮于上,眩晕欲跌。”黄连苦寒,入心、肝二经,《本草新编》:“黄连,入心与胞络,最泻火,亦能入肝,大约同引经之药,俱能入之,而入心,尤专经也。”两药苦寒直折火势,泻肝清心共为君药;黄芩泻火燥湿,栀子清热泻火、除烦利胆,以助夏枯草清肝泻火;淡竹叶利尿清热助黄连清心,三药合用针对心肝火热之邪,共为臣。当归甘温补血活血,《中药学》中描述“能补血以养肝”;白芍酸、微寒,养血、柔肝敛阴、平抑肝阳,二药合用滋阴养血,以顺应肝的生理特性,使邪去而不伤正,故以为佐。菊花甘苦、微寒,清金气、平木火;钩藤性味甘凉,通心包于肝木,清热平肝息风;石决明平肝潜阳、除热明目;三药合用清热平肝、熄风潜阳,用亦为佐。“木郁达之,火郁发之”,柴胡疏肝解郁,并能清肝胆之热,亦为佐;生甘草调和诸药,为使药。诸药合用,泻火而兼养阴,清肝而兼疏肝,平肝而兼敛肝,共奏清肝泻火、平肝清心之功,使心肝火清,阳亢得平,肝风得息,阴阳平衡,诸症自止。本研究表明,治疗组总有效率为 92.5%,明显优于对照组的 72.5%, $P<0.05$ 。且联合中药治疗能改善眩晕、头痛、急躁易怒等症状,在降压的同时具有多环节综合调节的作用,降低血脂,调节机体代谢,而且安全可靠,无明显毒副反应。说明泻肝清心汤联合西药治疗能产生协同降压作用,增强疗效,减少西药副作用,达到治疗高血压的目的。

参考文献

[1]余振球,马长生,赵连友,等.实用高血压病学[M].第 2 版.北京:科学出版社,2002.22
[2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.74-77
[3]李运伦.清肝宁心泻火解毒法治疗高血压病的探讨[J].山东中医药大学学报,2002,26(1):20-21

(收稿日期:2014-07-09)

(上接第 4 页)

[3]Tsukada K,Hasegawa T,Miyazaki T,et al.Predictive value of interleukin-8 and granulocyte elastase in pulmonary complication after esophagectomy[J].Am J Surg,2001,181(2):167-171
[4]Yamada T,Hisanaga M,Nakajima Y,et al.Serum interleukin-6, interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery[J].World J Surg,1998,22(8):783-790
[5]Dreyfuss D,Rouby JJ.Mechanical ventilation-induced lung release of

cytokines: a key for the future or pandora's box[J]?Anesthesiology, 2004,101(1):1-3
[6]Komatsu Y,Yamamoto H,Tsushima K,et al.Increased interleukin-8 in epithelial lining fluid of collapsed lungs during one-lung ventilation for thoracotomy[J].Inflammation,2012,35(6):1 844-1 850
[7]Raymondos K,Martin MU,Schmudlach T,et al.Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma[J].Injury,2012,43(2):189-195

(收稿日期:2014-08-26)