

• 经验交流 •

# 血必净注射液治疗创伤后急性肺损伤 40 例临床分析

黄善灶<sup>1</sup>, 王静飞<sup>2</sup>

(1. 浙江省宁波市第六医院, 浙江 宁波 315040; 2. 宁波市保黎医院, 浙江 宁波 315031)

【关键词】 肺损伤, 急性; 血必净注射液; 创伤

中图分类号: R242 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)04-0244-02

急性肺损伤(ALI)是指机体遭受严重感染、创伤、休克、酸中毒及有害气体等多种因素打击后, 出现弥漫性肺泡-毛细血管膜损伤所致肺水肿和微肺不张等病理特征, 临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症等。欧美专家定义 ALI 为炎症和通透性增加综合征, 其临床表现、X 线改变和生理异常, 不能用左心房或肺毛细血管高压来解释, 但可复合存在。ALI 最严重阶段为急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 且后者病死率高。因此, 治疗 ALI 显得尤为重要。本文观察血必净注射液对创伤后 ALI 患者呼吸功能及预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 选择 2005 年 9 月—2006 年 8 月收入浙江大学医学院附属第二医院急诊重症加强治疗病房创伤后 ALI 患者 80 例, 男 51 例, 女 29 例; 年龄 14~75 岁, 平均(35.0±12.5)岁; 均有外伤史, 胸痛、胸闷、咳嗽、咯痰或痰中带血、呼吸困难、呼吸频率加快; 烦躁不安、发绀、肺部可闻及湿啰音。所有患者应用 HPM3046A 多参数监护仪(美国惠普公司)监测脉搏、呼吸、血压、血氧饱和度, 并行血常规、血气分析、胸部 X 线或 CT 等检查。均符合 ALI 诊断标准: ①有发病的高危因素; ②急性起病; 呼吸频率加快和(或)呼吸窘迫; ③低氧血症: 氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)≤300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); ④胸部 X 线查两肺浸润阴影; ⑤肺毛细血管楔压(PCWP)≤18 mm Hg 或临床上除外伤源性肺水肿。

**1.2 方法:** 将 80 例患者按随机双盲法基金项目: 天津市科技创新专项基金资助项目(06F22DSH00403)

作者简介: 黄善灶(1970-), 男(汉族), 浙江省人, 主治医师, Email: huangshanzao@sina.com.

表 1 两组患者治疗前一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | APACHE I (分) | RR(次/min)  | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) | PaO <sub>2</sub> (mm Hg) |
|-----|----|--------------|------------|--|--------------------------|
| 对照组 | 40 | 9.12±3.08    | 32.34±3.04 | 205.68±27.42                               | 30.78±2.40               |
| 治疗组 | 40 | 10.97±5.32   | 31.91±2.65 | 206.26±25.15                               | 31.19±1.85               |
| t 值 |    | 1.899        | 1.640      | 0.099                                      | 0.814                    |
| P 值 |    | >0.05        | >0.05      | >0.05                                      | >0.05                    |

表 2 两组患者治疗后各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | X 线胸片变化(分) | RR(次/min)  | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) | PaO <sub>2</sub> (mm Hg) |
|-----|----|------------|------------|--|--------------------------|
| 对照组 | 40 | 2.67±0.41  | 25.38±4.91 | 269.02±68.90                               | 36.43±3.82               |
| 治疗组 | 40 | 1.98±1.27  | 22.99±3.43 | 303.26±57.65                               | 38.03±3.28               |
| t 值 |    | 2.95       | 3.05       | 2.19                                       | 2.34                     |
| P 值 |    | <0.01      | <0.01      | <0.05                                      | <0.05                    |

分为治疗组 40 例, 对照组 40 例。治疗组应用血必净注射液(天津红日药业生产) 100 ml 加入质量分数为 5% 的葡萄糖液 100 ml 静脉滴注(静滴), 每日 2 次, 其他治疗与对照组基本一致: 氧疗、抗炎、激素、联合抗生素、对症支持治疗。对部分呼吸频率(RR)>28 次/min、鼻导管或面罩吸氧(氧流量>6 L/min)、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)<0.94、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)<55 mm Hg 者给予鼻罩无创机械通气。观察期为 7 d, 记录观察期前后患者 RR、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、胸部 X 线片或 CT 变化、病情加重或发展成 ARDS 的例数及死亡例数。评分标准: 0 分为病变进展; 1 分为无改善; 2 分为病变轻度吸收; 3 分为病变明显吸收; 4 分为病变完全吸收。

**1.3 统计学方法:** 计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间均值比较用 t 检验; ARDS 发生率及病死率比较用  $\chi^2$  检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较(表 1):** 治疗前两组患者的性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分、RR、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 比较差异均无统计学意义(P 均>0.05), 有可比性。

**2.2 两组患者治疗后各指标变化(表 2, 表 3):** 两组患者的 RR、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、X 线胸片变化、ARDS 发生率、病死率比较差异均有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表 3 两组患者治疗后 ARDS 发生及死亡情况比较 例(%)

| 组别         | 例数 | 发生 ARDS  | 死亡       |
|------------|----|----------|----------|
| 对照组        | 40 | 10(25.0) | 4(10.0)  |
| 治疗组        | 40 | 19(47.5) | 11(27.5) |
| $\chi^2$ 值 |    | 4.39     | 4.02     |
| P 值        |    | <0.05    | <0.05    |

## 3 讨论

创伤引起 ALI 的主要机制<sup>[1]</sup>: ①创伤后肠缺血/再灌注造成肠黏膜屏障作用衰竭, 肠黏膜通透性改变和肠道常驻菌群移位。内毒素入血激活宿主免疫炎症性机制而导致自体中毒及组织损伤, 合成和释放大量的肿瘤坏死因子(TNF)。TNF 可促进其他细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、血小板活化因子(PAF)、前列腺素(PG)、白细胞三烯(LT)等生成, 引起中性粒细胞(PMN)和内皮细胞活化, 急性蛋白生成和凝血途径启动。②创伤后炎症反应诱发单核/

巨噬细胞合成和释放大量 TNF- $\alpha$ , 后者是在 ALI 发病过程中起重要作用的细胞因子。TNF- $\alpha$  对肺血管内皮细胞(EC)的直接损伤作用, 与 IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、PAF 等细胞因子相互作用引发和加重 ALI; 还能抑制肺泡 II 型细胞表面活性物质的合成; 通过激活补体系统和凝血系统促进肺内全身炎症反应综合征(SIRS)的进一步恶化。③创伤后炎症过程中, PMN 聚集、贴壁、黏附。PMN 可进入肺泡腔损伤的 II 型上皮细胞, 引起肺泡炎症。内皮和上皮细胞受损后肺泡膜通透性增加, 使富含蛋白的液体漏入间质和肺泡腔。肺泡 II 型上皮细胞具有 Na<sup>+</sup> 通道, 可主动运输 Na<sup>+</sup> 与肺泡内液体, 有利于肺泡内水肿液吸收, 当肺泡 II 型上皮细胞损伤后, 可使液体吸收速度减慢而加重肺水肿。④在创伤、失血、感染等情况下, 肺组织产生的大量应激因子和炎症因子, 如 IL-1、加压素、转移因子及 TNF 等可刺激气管黏膜与上皮细胞、支气管上皮细胞、Clara 细胞、肺泡 II 型上皮细胞、肺泡巨噬细胞、腺体、交感神经节、肺血管内皮细胞等产生大量内皮素(ET)。ET 是中度肺动脉收缩剂, 高浓度时可增加肺血管阻力。ET 本身不改变毛细血管的通透性, 但可导致肺水肿, 其严重程度与血浆和肺组织 ET 水平的变化相一致。⑤创伤后肺组织巨噬细胞内的诱生型一氧化氮合酶(iNOS) 可被炎症反应释放的内毒素脂多糖(LPS)和细胞因子(如 TNF- $\alpha$ )等激活而合成大量一氧化氮(NO)。NO 可调节血管张力和血压、抑制血小板和白细胞与内皮细胞的黏附和聚集、抑制血管平滑肌细胞增殖、参与神经细胞间的信息传递、调节细胞黏附分子的表达、参与机体防御功能等众多生理效应。但 NO 又有明显的毒性作用, 是组织损伤诱发因子和各种病变的增强因子。可以影响细胞呼吸及能量代谢, 抑制 DNA 合成; NO 与 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 反应可生成 ONOO<sup>-</sup>, ONOO<sup>-</sup> 是一种强氧化剂, 能跨膜扩散, 影响邻近靶细胞, 参与多种原因造成的肺损伤, 与急性感染肺内液体及其平衡紊乱有关; NO 在一定条件下可释放 HO $\cdot$  (是一种极强的氧自由基), 对细胞有损伤作用。目前认为, 感染、创伤后的全身炎症反应是导致 ARDS 的根本原因。控制原发病, 遏制其诱导的全身失控性炎症反应, 是

防治 ALI/ARDS 的必要根本措施<sup>[2]</sup>。

血必净注射液主要由赤芍、川芎、丹参、红花和当归等活血化瘀药组成。现代药理证明, 活血化瘀中药能改善微循环, 增加血流量, 减少血小板的黏附和聚集, 抑制纤维母细胞合成胶原, 使肥大细胞增加, 减少急性炎症毛细血管的通透性, 减少炎性渗出, 改善局部血液循环, 促进炎症吸收, 并使炎症病灶局限化, 抑制炎症性肉芽肿形成, 同时能增强网状内皮细胞的吞噬功能和吸附能力, 使血肿和其他坏死组织易被吸收, 从而促进病变的修复和治愈<sup>[3]</sup>。经过长期大量的基础和临床验证, 血必净注射液具有活血化瘀、行气止痛、清热解毒、菌毒并治等功效。研究显示, 血必净注射液具有对抗内毒素及多种炎症介质的作用, 能拮抗 TNF- $\alpha$ 、LPS<sup>[4]</sup>及 IL-6 的释放<sup>[5]</sup>, 增强单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达, 促进免疫功能恢复<sup>[6]</sup>。王今达等<sup>[7]</sup>提出, 抗生素并用血必净治疗, 即细菌、内毒素、炎症介质并治有显著提高多器官功能障碍综合征(MODS)患者存活率的作用。

临床实践证实, 血必净注射液还可通过防止血小板及白细胞的中毒性损害, 部分抑制血栓素的爆发释放, 保护血管内皮正常释放前列环素, 减轻细胞超微结构损伤, 从而防止了凝血机制紊乱和微循环障碍的发生<sup>[8-9]</sup>。作为活血化瘀中药的代表制剂, 血必净注射液能明显提高实验性脓毒症和 MODS 模型动物的存活率, 可达到细菌、内毒素、炎症介质并治的效果<sup>[7]</sup>。

同时, 川芎嗪还可以使组织缺氧时 Ca<sup>2+</sup> 内流, 产生扩血管作用。研究证明, 血必净注射液具有强效抗内毒素作用, 也有强效拮抗内毒素诱导单核/巨噬细胞产生的内源性炎症介质失控性释放作用, 增加血小板、纤维蛋白原含量和血小板聚集力, 改善弥散性血管内凝血(DIC)的凝血机制异常, 提高超氧化物歧化酶活性, 同时能够调节过高或过低的免疫反应, 保护和修复应激状态下受损的脏器<sup>[6, 10]</sup>。

关于 ALI 的治疗, 目前尚无统一特别有效的治疗方案。本组结果表明, 治疗后治疗组的 RR 较对照组明显降低, 胸片病变明显改善, 说明血必净具有活血化瘀, 行气止痛, 清热解毒, 菌毒并治等

功效。血必净注射液具有对抗 LPS 及发病有关的多种炎症介质的作用, 可能减轻了肺组织的炎症反应程度、肺的缺血/再灌注损伤, 减轻了肺充血和渗出程度, 肺的顺应性改善, 在临床上表现为 RR 减慢和过度通气的改善。血气分析证实, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 明显上升, X 线胸片证实肺部病变吸收好转。在预后方面, 治疗后治疗组 ARDS 发生率及病死率较对照组明显降低, 说明血必净不仅能改善 ALI 患者呼吸功能, 而且还能改善 ALI 患者的预后。在目前还没有特别有效治疗方法的情况下值得临床应用。

#### 参考文献

- 王祥瑞, 杭燕南. 急性肺损伤(基础与临床)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 182-183.
- 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): 706-710.
- 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 73-75.
- 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药理学观察[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(12): 720-722.
- 曹书华, 高红梅, 王永强, 等. “神农 33”对多器官功能障碍综合征大鼠细胞因子的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(2): 94-96.
- 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 21-23.
- 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10(6): 323-325.
- 曹书华, 高红梅, 王永强, 等. 肝移植术后多器官功能障碍综合征中西医结合治疗的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 263-266.
- 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 489-491.
- 王学谦, 胡晓型, 李瑾, 等. 血浆血小板激活因子与急性肺损伤相关性及其“神农 33”注射液对其影响的观察[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(2): 105-108.

(收稿日期: 2007-07-24)

(本文编辑: 李银平)