

桑菊清解汤预先给药对单肺通气肺损伤的影响及机制研究

夏莹 罗梦思 王冲

(中山市中医院, 广东 中山 528400)

[摘要] 目的: 研究桑菊清解汤预先给药对单肺通气肺损伤的影响及机制。方法: 选取中山市中医院 2022 年 1 月至 2022 年 12 月行心胸外科手术中需行单肺通气患者 60 例, 采用随机数字表法, 将患者分为对照组和观察组, 各 30 例。对照组患者给予常规处理, 观察组患者于术前 3 d 给予桑菊清解汤口服, 比较两组患者疗效差异。结果: 两组患者在麻醉诱导前血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 及 IL-10 水平, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者在麻醉诱导后 5 min 时血清 TNF- α 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者在诱导后 5 min 时血清 IL-8 水平高于对照组, IL-10 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者在体外循环 (CPB) 即刻时 TNF- α 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者在 CPB 即刻时血清 IL-8 水平高于对照组, IL-10 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CPB 结束即刻时观察组患者血清 TNF- α 、IL-10 低于对照组, IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CPB 结束 2 h 时观察组患者血清 TNF- α 、IL-10 低于对照组, IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者麻醉后恢复室 (PACU) 机械通气时间、气管带管时间、停留时间明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 桑菊清解汤预先给药可以有效降低单肺通气肺损伤程度。

[关键词] 单肺通气; 肺损伤; 桑菊清解汤; 预先给药

[中图分类号] R 619 **[文献标识码]** B

单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 可能导致呼吸机相关性肺损伤 (ventilator-associated lung injury, VALI), 增加肺部并发症和死亡风险^[1]。OLV 引起的 VALI 极大可能导致肺部并发症甚至死亡率增高, 对此已引起临床的广泛关注^[2]。OLV 引起肺损伤的机制主要与以下因素有关: (1) 缺血缺氧性损伤: 在 OLV 时, 未通气的肺组织血流灌注明显减少, 导致术侧肺出现低氧血症和非通气肺的缺氧性肺血管收缩, 由于术侧肺没有充分通气, 导致肺内氧分压下降, 刺激局部肺血管收缩反应, 进而引起缺氧性肺血管收缩^[3]。(2) 生物性损伤: 肺泡巨噬细胞可能是介导通气引起肺损伤的主要细胞类型, 肺泡巨噬细胞的活化可导致核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放, 加重肺损伤^[4]。(3) 中性粒细胞 (neutrophil, PMN) 相关损伤: 激活的 PMN 是导致 VALI 组织学损伤的主要效应细胞, 激活的 PMN 释放大量的细胞因子和炎症因子, 引发炎症反应级联效应。除此之外, 通过释放溶酶体和弹性蛋白酶, 导致肺组织的蛋白水解性破坏^[5]。本研究拟通过临床试验评价桑菊清解汤预先给药对单肺通气肺损伤的保护作用并初步探讨其机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取中山市中医院 2022 年 1 月至 2022 年 12 月行心胸外科手术中需行单肺通气患者 60 例, 采用随机数字表法, 将患者分为对照组和观察组, 各 30 例。对照组男性 15 例, 女性 15 例, 年龄 19~63 岁, 平均年龄 (41.0 \pm 1.3) 岁, 体质指数 22~25 kg \cdot m⁻²; 观察组男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (41.0 \pm 1.3) 岁, 体质指数 22~25 kg \cdot m⁻²。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 术前心电图检查未见异常; (2) 患者无放疗或化疗史; (3) 术前 1 周无感染; (4) 患者均对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 冠心病患者; (2) 慢性阻塞性肺疾病患者; (3) 慢性炎症性疾病患者; (4) 恶性肿瘤患者; (5) 糖尿病患者; (6) 风湿活动反复发作患者; (7) 肝肾功能不全患者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 术前常规禁饮禁食。入室后常规监护局部麻醉下行桡动脉穿刺置管测压。麻醉诱导: 靶

[收稿日期] 2023-06-21

[基金项目] 中山市卫生健康局医学科研项目 (2022A020537)

[作者简介] 夏莹, 女, 主治医师, 主要研究方向是单肺通气肺损伤机制及保护策略。

控输注 (target-controlled infusion, TCI) 异丙酚, 靶浓度为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 静脉注射舒芬太尼 (宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字 H20050580) $0.5 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和罗库溴铵 [福安药业 (集团) 股份有限公司, 国药准字 H20123439] $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, TCI 异丙酚 (西安力邦制药有限公司, 国药准字 H20010368) 靶浓度为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 静脉注 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和罗库溴铵 $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。双频谱指数 (bispectral index, BIS) 降到 55 时, 插入双腔气管导管, 纤维支气管镜下确定导管位置, 然后行机械通气, 潮气量 $8 \sim 10 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 呼吸频率 $10 \sim 12 \text{次} \cdot \text{min}^{-1}$, 吸入氧浓度 (fraction of inspired oxygen, FiO_2) 100%, 维持呼气末二氧化碳 (end-tidal carbon dioxide, PETCO_2) $35 \sim 40 \text{mmHg}$ 。单肺通气期间上述参数不变。麻醉维持: TCI 异丙酚, 血浆靶浓度 $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 必要时静脉注射舒芬太尼, 根据 TOF (train-of-four) 值静脉给予罗库溴铵。静脉注射托烷司琼 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20050534) 和地塞米松 (遂成药业股份有限公司, 国药准字 H41021038) 预防术后恶心呕吐, 根据术中血流动力学变化和 Narcotrend 脑电监测指数调整舒芬太尼和异丙酚的输注速率。术中静脉输注羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液, 补液速率 $3 \sim 5 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 发生高血压 (收缩压 $> 140 \text{mmHg}$) 时, 静脉注射乌拉地尔 (西安远大德天药业股份有限公司, 国药准字 H20070161) $10 \text{mg} \cdot \text{次}^{-1}$, 发生低血压时 (收缩压 $< 80 \text{mmHg}$), 静脉注射麻黄碱 (陕西永寿制药有限责任公司, 批准文号 H21022412) $5 \text{mg} \cdot \text{次}^{-1}$ 或多巴胺 (国药集团国瑞药业有限公司, 国药准字 H20041357) $1 \text{mg} \cdot \text{次}^{-1}$, 心率低于 $50 \text{次} \cdot \text{min}^{-1}$, 静脉注射阿托品 (广东南国药业有限公司, 国药准字 H44025273) 0.5mg 。当 4 个成串刺激比大于 0.9, 恢复足够的自主呼吸, 对指令能做出足够的反应时拔管, 不吸痰, 拔管后置患者头高 30° 仰卧位。转入麻醉后恢复室 (postanesthesia care unit, PACU), 呼吸室内空气, 血氧饱和度低于 90% 时给予面罩给氧。单肺通气时间 $>$

2 h, 术中出现喉痉挛或支气管痉挛, 剔除出本研究。

1.3.2 观察组 于术前 3 d 给予桑菊清解汤口服 (批准文号粤 Z20071015), $2 \text{次} \cdot \text{d}^{-1}$, $30 \text{mL} \cdot \text{次}^{-1}$, 连续 3 d。在患者术前结束使用。

1.4 观察指标

血样采集及指标测定分别于麻醉诱导前、麻醉诱导后 5 min、体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 即刻、CPB 结束即刻、CPB 结束 2 h 取动脉血样, 离心后取上清液, 用酶联免疫吸附反应法检测 $\text{TNF-}\alpha$ 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8 及 IL-10 的浓度, 监测中性粒细胞黏附分子 CD11b 的表达。记录患者术后 PACU 机械通气时间、气管带管时间和停留时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时段血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 IL-10 水平比较

两组患者在麻醉诱导前血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 IL-10 水平, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者在麻醉诱导后 5 min 时血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者在诱导后 5 min 时血清 IL-8 水平高于对照组, IL-10 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者在 CPB 即刻时血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者在 CPB 即刻时 IL-8 水平高于对照组, IL-10 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CPB 结束即刻时观察组患者 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-10 低于对照组, IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CPB 结束 2 h 时观察组患者 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-10 低于对照组, IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者不同时段血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 IL-10 水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	时间	$\text{TNF-}\alpha$	IL-6	IL-8	IL-10
对照组	麻醉诱导前	289.1 ± 12.4	42.3 ± 3.3	800.9 ± 130.2	180.3 ± 34.3
	麻醉诱导后 5 min	285.3 ± 2.67	43.2 ± 3.2	834.2 ± 123.4	182.5 ± 35.7
	CPB 即刻	256.1 ± 4.5	44.8 ± 2.9	887.4 ± 129.8	185.3 ± 14.6
	CPB 结束即刻	249.0 ± 3.3	45.0 ± 3.3	910.2 ± 129.3	188.9 ± 28.1
	CPB 结束 2 h	235.2 ± 3.1	47.1 ± 3.4	980.3 ± 133.2	200.4 ± 30.6
观察组	麻醉诱导前	285.4 ± 0.2	42.2 ± 3.4	801.6 ± 131.1	172.3 ± 23.5
	麻醉诱导后 5 min	283.2 ± 2.9	43.8 ± 3.3	895.1 ± 129.1^a	175.6 ± 24.3^a
	CPB 即刻	252.9 ± 3.1	45.7 ± 3.1	934.5 ± 130.5^a	179.7 ± 25.5^a
	CPB 结束即刻	234.0 ± 4.1^a	50.6 ± 3.5^a	1002.6 ± 135.3^a	180.8 ± 26.5^a
	CPB 结束 2 h	201.4 ± 4.5^a	55.9 ± 5.9^a	1180.9 ± 134.9^a	182.3 ± 26.9^a

注: CPB 一体外循环; IL 一白细胞介素; $\text{TNF-}\alpha$ 一肿瘤坏死因子- α 。与对照组同时段比较, $^aP < 0.05$ 。

2.2 两组患者术后 PACU 机械通气时间、气管带管时间和停留时间比较

观察组患者 PACU 机械通气时间、气管带管时间、停留时间明显低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者 PACU 机械通气、气管带管和停留时间比较
($n = 30, \bar{x} \pm s, \text{min}$)

组别	PACU 机械通气时间	气管带管时间	停留时间
对照组	256.1 ± 21.4	283.4 ± 23.6	296.1 ± 24.4
观察组	201.4 ± 20.1 ^b	213.2 ± 21.1 ^b	22.7 ± 19.8 ^b

注：PACU—麻醉后恢复室
与对照组比较，^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

OLV 技术的诞生极大地促进了胸科手术的发展^[6]。这项技术广泛应用于食管、肺叶、全肺、纵隔等手术，为医生提供了更好的可视化和操作条件。然而，OLV 也带来了一定的风险，其中最重要的风险之一是导致肺损伤^[7]。胸科手术患者由于接受 OLV 的需要，面临着高风险的肺损伤。在干预期间，由于一侧肺部可以通气，另一侧肺部被不能有效通气，导致术后肺功能不平衡，极大可能导致通气肺出现过度膨胀、通气不足或通气不均匀等情况，从而引发肺损伤的发生^[8]。单肺通气具有肺泡塌陷、肺水肿、气胸等并发症，一方面会影响患者的预后，延长住院时间，另一方面还会增加住院费用，给患者和医疗系统带来巨大的负担^[9]。因此，预防和减少 OLV 相关的肺损伤至关重要。在本研究中，观察组患者于术前 3 d 给予桑菊清解汤口服进行干预，主要成分包括竹黄、甘草、桑白皮、芦根、川贝母、车前子、菊花，主要功效为清热解毒、润肺止咳、止血、消肿。其次还具有调节免疫系统、抗炎、镇痛、抗溃疡等作用^[10]。

研究表明，NF- κ B 是一个重要的转录因子，在肺部炎症的细胞信息转导调控中起到核心作用，调控与肺部炎症相关的大部分细胞因子的表达，同时与肺部炎症细胞的激活密切相关^[11]。其他炎症因子如 IL-1 β 、IL-8、IL-6、IL-2、 γ -干扰素、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)、TNF- α 、单核细胞集落刺激因子以及氧自由基的生成或激活也会导致肺损伤^[12]。根据对机械信号转导机制的持续研究发现，出现 VALI、操作性损伤以及缺血缺氧性损伤及生物学损伤的情况，其对肺损伤的作用大多归结为细胞因子和趋化因子引起的炎症反应。这为深入理解肺损伤的发病机制提供了理论依据^[13]。尽管临床上尝试采用各种方法来改善动脉氧合并减轻肺损伤，但临床效果并不十分理想。因此，仍需要大量的后续研究

来进一步探索肺损伤的治疗方法。目前，中医药在这方面的研究相对较少，需要进一步深入探讨中医药在肺损伤中的应用^[14]。NF- κ B 在肺部炎症中起着重要的调节作用，炎症因子的生成和趋化因子的活化是导致肺损伤的重要机制之一，进一步研究肺损伤的发病机制以及中医药的应用可能为改善肺损伤的治疗提供新的方向。

本研究结果显示，在麻醉诱导前，两组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；说明在此阶段两组患者的免疫炎症反应水平相似。在麻醉诱导后 5 min 时，两组患者的 TNF- α 和 IL-6 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；说明在麻醉诱导后的早期阶段，两组患者的免疫炎症反应水平相似。观察组患者在麻醉诱导后 5 min 时，IL-8 水平高于对照组，IL-10 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；说明观察组患者在麻醉诱导后的早期阶段存在更明显的炎症反应。在 CPB 即刻时，观察组患者的 IL-8 水平高于对照组，IL-10 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，而 TNF- α 和 IL-6 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；说明观察组患者在 CPB 即刻时存在更明显的炎症反应。CPB 结束即刻时，观察组患者的 TNF- α 和 IL-10 水平低于对照组，而 IL-6 和 IL-8 水平高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；说明观察组患者在 CPB 结束后立即出现更严重的炎症反应。CPB 结束 2 h 时，观察组患者的 TNF- α 和 IL-10 水平低于对照组，而 IL-6 和 IL-8 水平高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；说明观察组患者在 CPB 结束后的 2 h 内持续存在更明显的炎症反应。根据本研究结果数据可以得出：观察组患者干预措施能够有效地减少炎症反应。

研究结果显示，观察组患者的 PACU 机械通气时间显著低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明观察组的患者在 PACU 中需要较短的机械通气时间，具有更好的术后恢复。观察组的气管带管时间显著低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明观察组的患者气管带管时间短、术后的呼吸功能恢复较快、对气管插管的依赖程度较低。观察组的停留时间显著低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明观察组的患者在 PACU 中的停留时间明显较短，代表术后恢复较快，能够更早地离开 PACU 进入其他的康复环节或出院。根据以上结果显示，与对照组相比，观察组患者在 PACU 机械通气时间、气管带管时间和停留时间上均表现出更好的结果，观察组患者在术后恢复方面具有优势，需要较短的机械通气时间、气管插管时间和 PACU 停留时间，以上研究结果可以为改善手术后护理和提高患者术后康复质量提供一定的指导价值。

综上所述, 本研究结果显示应用桑菊清解汤进行干预可有效减轻单肺通气患者肺损伤的程度, 各项机制与抑制炎症反应和细胞凋亡的有一定的相关性, 为临床提供一定的治疗依据。

[参考文献]

- [1] 杨果, 莫焕霞, 李敬华. 桑菊清解汤治疗痰热壅肺型肺热病的临床效果 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27 (16): 2545-2547.
- [2] 刘小平, 朱小兵, 吴论. 桑菊清解汤对大鼠单肺通气肺损伤的影响 [J]. 北方药学, 2019, 16 (1): 149-150.
- [3] 黄莹, 凌小浩. 桑菊清解汤治疗痰热壅肺型肺热病的临床效果 [J]. 中国医药, 2015, 10 (10): 1449-1451.
- [4] 董子青, 黄莹, 林玉珍. 桑菊清解汤治疗支气管扩张症的临床观察 [J]. 中国医药科学, 2018, 8 (7): 60-62.
- [5] 曾聪彦, 梅全喜, 黄振炎, 等. 桑菊清解汤的制备及临床应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26 (5): 624-625.
- [6] 曾广秀. 桑菊清解汤治疗痰热壅肺型肺热病的临床效果 [J]. 医疗装备, 2016, 29 (23): 75-76.
- [7] 黄希翹. 桑菊清解汤联合西药治疗痰热壅肺型肺热病临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36 (15): 70-71.
- [8] 常龙海, 刘志群, 戚志超, 等. 桑菊清解汤对大鼠急性肺损伤作用的病理观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23 (11): 1868-1869.
- [9] 刘茵, 黄振炎, 林玉珍. 桑菊清解汤治疗风热咳嗽 260 例 [J]. 医学信息 (下旬刊), 2010, 23 (1): 140.
- [10] 吴迪, 陈诗园. 桑菊清解汤治疗痰热蕴肺型慢性阻塞性肺疾病的应用 [J]. 健康管理, 2022 (4): 34-36.
- [11] 黄莹, 董子青, 黄振炎. 桑菊清解汤对痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道及肺组织炎症机制的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32 (7): 4-7.
- [12] 黄莹, 黄进, 董子青, 等. 桑菊清解汤治疗痰热蕴肺型慢性阻塞性肺疾病临床疗效及对免疫功能影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (7): 184-187.
- [13] 刘志群, 戚志超, 梅全喜, 等. 桑菊清解汤对大鼠呼吸机相关性肺损伤的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32 (5): 607-609.
- [14] 中山市中医院. 桑菊清解汤在制备预防或治疗肺纤维化药物中的应用: CN202310089133. X [P]. 2023-06-09.

[文章编号] 1007-0893(2023)15-0033-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.15.010

宣肺败毒颗粒联合哌拉西林舒巴坦治疗 老年人重症肺炎的临床疗效

李 贺¹ 王星凯² 边 竞¹

(1. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050057; 2. 河北省胸科医院, 河北 石家庄 050047)

[摘要] 目的: 探讨宣肺败毒颗粒联合哌拉西林舒巴坦治疗老年人重症肺炎 (SP) 的临床疗效以及对患者血清白细胞介素 (IL)-17、IL-18 表达水平的影响。方法: 选取 2021 年 2 月至 2023 年 1 月于河北省人民医院及河北省胸科医院门诊部诊治的 120 例老年 SP 患者, 将其随机分为观察组和对照组, 每组 60 例。对照组患者给予哌拉西林舒巴坦静脉滴注, 观察组患者在对照组基础上加用宣肺败毒颗粒进行治疗, 比较两组患者治疗前后动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 以及血清 IL-17、IL-18 水平、临床疗效和不良事件发生的情况。结果: 观察组患者总有效率为 86.67%, 高于对照组的 60.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的 PaO₂ 高于对照组, PaCO₂ 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 IL-17、IL-18 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者不良事件总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 宣肺败毒颗粒联合哌拉西林舒巴坦能够有效改善老年 SP 患者的症状和体征, 降低患者血清 IL-17、IL-18 水平, 有效控制患者肺部炎症, 提升患者肺通气功能。

[关键词] 重症肺炎; 宣肺败毒颗粒; 哌拉西林舒巴坦

[中图分类号] R 563.1 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2023-06-18

[作者简介] 李贺, 男, 主治医师, 主要研究方向为肺康复相关疾病。