

· 临床研究 ·

参附注射液对止血带引起的下肢缺血-再灌注肺损伤的影响

朱美华 张家敏 牛聪 陈志勇

【摘要】 目的 探讨参附注射液对止血带引起的下肢缺血-再灌注肺损伤的影响。
方法 选择行单侧下肢手术患者 60 例,男 36 例,女 24 例,ASA I 或 II 级。将患者随机分为参附注射液组(SF 组, $n=32$)和对照组(C 组, $n=28$)。两组患者均采用腰-硬联合麻醉,给予 0.75% 布比卡因 1.5 ml,上电脑气压止血带(压力为 300 mm Hg)止血。SF 组于上止血带致缺血前 30 min 静脉泵入参附注射液 1 ml/kg (加入 100 ml 生理盐水中),松止血带前 5 min 再次泵入 1 ml/kg (加入 50 ml 生理盐水中);C 组在相同时点分别静脉注射等量复方乳酸钠。记录上止血带前(T_0)、松止血带后 5 min (T_1)、15 min (T_2)、30 min (T_3)的 MAP 和 HR;采集静脉血测定血浆血栓素 B2(TXB2)和丙二醛(MDA)浓度。**结果** 与 T_0 时比较, $T_1 \sim T_3$ 时两组 MAP 明显降低($P<0.05$); T_2 、 T_3 时 SF 组 MAP 明显高于 C 组($P<0.05$)。两组患者 HR 组间组内差异均无统计学意义。 T_2 、 T_3 时 SF 组 TXB2 和 MDA 浓度明显低于 C 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 参附注射液具有抗氧化作用,可减轻止血带所致的下肢缺血-再灌注肺损伤。

【关键词】 参附注射液;缺血-再灌注损伤;肺保护作用

Lung protective effect of Shenfu injection on the legs' ischemia-reperfusion injury ZHU Meihua, ZHANG Jiamin, NIU Cong, CHEN Zhiyong. Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

Corresponding author: ZHU Meihua, Email: zhu_zmh@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the lung protective effect of Shenfu injection on the legs' ischemia-reperfusion injury. **Methods** Sixty patients (6 males, 24 females, ASA grade I or II) with unilateral lower limb surgery, were randomly divided into Shenfu injection group (group SF, $n=32$) and control group (group C, $n=28$). All patients were treated by combined spinal epidural anesthesia, with the same dose of local anesthetic (0.75% bupivacaine 1.5 ml and the same pressure (300 mm Hg) of tourniquet. Patients in group SF were given intravenous infusion of Shenfu injection with the dose of 1 ml/kg (added in normal saline 100 ml) 30 min before apply tourniquet and 1 ml/kg (added in normal saline 50 ml) 5 min before tourniquet deflation. Patients in group C were injected with equal dose of compound sodium lactate at the same time. Recorded the hemodynamic changes before apply tourniquet (T_0) and 5 min (T_1), 15 min (T_2) and 30 min (T_3) after tourniquet deflation. Took venous blood to determine concentrations of plasma thromboxane B2 (TXB2) and malondialdehyde (MDA). **Results** Compared with T_0 , MAP in the two groups were significantly lower at $T_1 \sim T_3$ ($P<0.05$). MAP in group SF at T_2 and T_3 were higher than those in group C ($P<0.05$). There was no significant difference in HR between the two groups. TXB2 and MDA in group SF at T_2 and T_3 were significantly lower than those in group C ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Shenfu injection with antioxidation has a protective effect on lower limb ischemia-reperfusion lung injury induced by tourniquet.

【Key words】 Shenfu injection; Ischemia-reperfusion injury; Lung protective effect

肢体缺血-再灌注后,氧自由基和炎性细胞因子大量产生并通过血流到达肺部,使肺毛细血管通透性增加,导致间质性肺水肿。有研究表明^[1],参附注射液可以明显降低单肺通气时及术后血清 TNF- α 、

IL-6、IL-8 等炎性细胞因子浓度、超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)浓度,减轻肺组织炎症反应,同时具有较强的抗氧化应激损伤能力。本研究旨在观察参附注射液对单侧下肢手术患者止血带所致炎症反应及组织缺血-再灌注肺损伤的影响,为临床提供参考。

基金项目:南京市科技计划项目(201611004)

作者单位:210017 南京中医药大学第二附属医院麻醉科

通信作者:朱美华,Email:zhu_zmh@163.com

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,并与患者及其家属签署知情同意书。选择单侧下肢手术患者,性别不限,ASA I 或 II 级,NYHA I 或 II 级。排除标准:有糖尿病、慢性肾功能不全、雷诺病、凝血功能异常和肝、肺、肾功能异常的患者。将患者随机分为参附注射液组(SF 组)和对照组(C 组)。

麻醉方法 两组患者均采用腰-硬联合麻醉,以 L₃₋₄ 椎间隙为穿刺点,穿刺成功后,给予 0.75% 布比卡因 1.5 ml,回抽脑脊液 0.5 ml 混合后注入,调节麻醉平面至 T₁₀~S₁。1% 利多卡因和 0.25% 布比卡因混合液配制局麻药以备用,2 h 左右追加 4~8 ml,所有患者局麻药用量基本相同。患者自患肢远端向近端用驱血带驱血后,在大腿中 1/3 处上电脑气压止血带,压力为 300 mm Hg。SF 组于上止血带致缺血前 30 min 静脉泵入参附注射液(批号:0160403)1 ml/kg (加入 100 ml 生理盐水中),松止血带前 5 min 再次泵入 1 ml/kg (加入 50 ml 生理盐水中);C 组在相同时点分别静脉注射等量复方乳酸钠。术中仅输入复方乳酸钠,未用碱性药物,未输血。

观察指标 记录上止血带前(T₀)、松止血带后 5 min (T₁)、15 min (T₂)、30 min (T₃) 时的 MAP 和 HR,并采集动脉血 5 ml,以 2 500 r/min 离心 5 min,将血浆分成 2 份储存于 -70℃ 冰箱待检。采

用改良硫代巴比妥酸比色法测定血栓素 B₂(TXB₂) 和丙二醛(MDA)浓度。

统计分析 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料比较采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 60 例,SF 组 32 例,C 组 28 例。两组患者性别、年龄、体重和上止血带时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	上止血带 时间(min)
SF 组	32	19/13	61±14	60±12	60±18
C 组	28	17/11	60±12	60±13	60±15

与 T₀ 时比较,T₁~T₃ 时两组 MAP 明显降低(*P* < 0.05);T₂、T₃ 时 SF 组 MAP 明显高于 C 组(*P* < 0.05)。两组患者 HR 组间组内差异均无统计学意义(表 2)。

与 T₀ 时比较,T₁~T₃ 时两组 TXB₂ 和 MDA 浓度明显升高(*P* < 0.05);T₂、T₃ 时 SF 组 TXB₂ 和 MDA 浓度明显低于 C 组(*P* < 0.05)(表 3)。

表 2 两组患者 MAP 和 HR 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
MAP	SF 组	32	65.1±12.5	55.7±10.4 ^a	58.6±11.4 ^{ab}	60.9±11.4 ^{ab}
(mm Hg)	C 组	28	65.3±12.2	52.5±9.8 ^a	52.4±10.6 ^a	55.2±10.6 ^a
HR	SF 组	32	62.5±11.0	53.3±10.1	57.1±10.4	61.4±13.0
(次/分)	C 组	28	61.8±12.3	52.0±10.5	53.5±11.0	55.1±11.3

注:与 T₀ 比较,^a*P* < 0.05;与 C 组比较,^b*P* < 0.05

表 3 两组患者血浆 TXB₂ 和 MDA 浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
TXB ₂	SF 组	32	287.6±72.3	360.2±69.5 ^a	310.4±77.8 ^{ac}	291.1±67.4 ^{ac}
(pg/ml)	C 组	28	264.4±76.9	425.6±70.5 ^a	403.1±76.6 ^a	360.4±72.9 ^a
MDA	SF 组	32	4.37±0.51	7.03±0.42 ^{bc}	8.12±0.75 ^{bc}	6.03±0.61 ^{bc}
(nmol/ml)	C 组	28	4.48±0.39	10.05±0.68 ^b	11.39±0.84 ^b	9.29±0.52 ^b

注:与 T₀ 比较,^a*P* < 0.05,^b*P* < 0.01;与 C 组比较,^c*P* < 0.05

讨 论

下肢手术中使用止血带可以减少手术野出血,提供良好手术视野,进而缩短手术时间^[2]。近年来,有研究显示术中使用止血带可能造成组织缺血-再灌注损伤,严重时甚至造成心、肝、肾等重要器官的损伤。在缺血-再灌注损伤的过程中,炎症反应的发生是十分重要的因素^[3]。有研究显示术中泵注参附注射液可减轻围术期炎症反应及组织缺血-再灌注损伤^[4]。

使用止血带后临床常见的肢体肿胀是由于血管内皮(EC)功能受损。氧自由基是使 EC 功能受损的重要因素,活性氧产生过多或抗氧化物质减少 EC 就会受到损害,引起血栓素 A₂ (TXA₂)等炎性介质的聚集,所以恢复氧化和抗氧化的平衡是 EC 保护的重要措施之一。TXA₂ 具有强烈的促血小板聚集和收缩血管的作用,与由 EC 释放的,具有抑制血小板聚集、舒张血管的前列腺环素(PGI)作用相反。由于 TXA₂ 和 PGI 的半衰期很短,临床只能通过测定其代谢产物即 TXB₂ 来间接反映。本研究的结果提示参附注射液具有一定的抗氧化及保护 EC 的作用。

另外,氧自由基的大量生成和脂质过氧化在止血所导致骨骼肌缺血-再灌注损伤过程中起着重要作用^[5]。它可使细胞膜脂质过氧化,从而破坏细胞膜的不饱和脂肪酸,使细胞膜的磷脂结构遭到破坏,DNA 裂解,酶活性改变。测定脂质过氧化产物丙二醛(MDA),可反映氧自由基损伤过程。

本研究结果显示,下肢恢复血流后,加重了骨骼肌细胞的缺血性损伤,出现了再灌注损伤。参附注射液可使患者下肢再灌注损伤得到一定程度的减轻。

参附注射液来源于我国医学经典方剂参附汤,主要含有人参皂甙和去甲乌头类生物碱等多种活性物质。药理研究证明,参附注射液中的参皂甙对止血带所致缺血-再灌注损伤骨骼肌的保护作用

可能与以下机制有关:(1)人参皂甙对氧自由基的清除可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^[6];(2)人参皂甙抑制核转录因子- κ B (NF- κ B)活性,下调炎症因子的释放^[7];(3)人参皂甙可直接抑制黄嘌呤氧化酶,抗氧自由基,抑制脂质过氧化反应;(4)人参皂甙具有稳定细胞膜作用,可阻止细胞钙通道,防止钙超载^[8]。去甲乌头类生物碱具有保护超氧化物歧化酶(SOD)活性的作用。

综上所述,参附注射液具有抗氧化作用。临床剂量输注参附注射液可通过清除脂质过氧化物,减轻骨骼肌细胞受损程度,降低 TXB₂ 浓度,在很大程度上减轻止血带所致的下肢缺血-再灌注肺损伤,但对肺是否有保护作用有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 黄卫,王剑利,张应鹏,等. 参附对肢体缺血-再灌注损伤保护作用的时效及量效关系探讨. 实用外科杂志, 2009, 23 (2): 82-83.
- [2] Whitehead DJ, MacDonald SJ. TKA sans tourniquet: let it bleed; opposes. Orthopedics, 2011, 34(9): e497-e499.
- [3] Halladin NL, EkelcfS, Alamili M, et al. Lower limb ischaemia and reperfusion injury in healthy volunteem measured by oxidative and inflammatorybiomarkers. Perfusion, 2015, 30 (1): 64-70.
- [4] 杨威,黄攻洁,许德奖,等. 参附注射液对腹腔镜胆囊切除术患者机体应激反应的影响. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 3885-3887.
- [5] Chen W, Liu B, Zhang F, et al. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (3): 4601-4605.
- [6] 易玉新,杨宇,屈晓冰,等. 参附注射液辅助治疗老年脑梗死患者的临床观察. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 508-510.
- [7] 李扬,熊利泽,陈绍洋,等. 参附注射液对颅脑手术病人脑氧供需平衡的影响. 临床麻醉学杂志, 2004, 20(12): 723-724.

(收稿日期:2017-03-10)