



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.020

· 论著摘要 ·

黄芪注射液治疗急性肺损伤患者的疗效及机制研究

周易 李火平 夏光明 周帆 金朝霞 张慧

[关键词] 黄芪; 急性肺损伤; 粘附分子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

急性肺损伤(ALI)是急性呼吸窘迫综合征的早期阶段,是由心源性以外的各种肺内外致病因素所致的急性进行性呼吸衰竭,临床表现为呼吸频数、呼吸窘迫及顽固性低氧血症^[1]。目前临床上参照指南采用保护性肺通气策略等为主的常规治疗取得了一定的效果,但病死率仍较高。黄芪具有抗缺氧、抗炎、镇痛和免疫调节的功能,研究表明其对 ALI 有一定的改善作用^[2],但机制尚未完全明确。我们通过比较使用黄芪注射液和未使用黄芪注射液的 ALI 患者的临床资料,验证黄芪注射液对 ALI 患者的保护作用,同时阐述其可能的作用机制。

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2018 年 12 月于我院重症医学科或呼吸科住院的 ALI 患者 70 例,ALI 的诊断标准参照《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》^[3]。纳入标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)入组前未使用黄芪等相关中药制剂,若正在使用上述药物需至少停用 4 周方可入组。排除标准:(1)伴其他严重疾病,如严重中枢神经系统疾病、高血压危象、急性心肌梗死等;(2)肝肾功能明显异常;(3)4 周内使用过氯霉素。依据就诊时间将患者随机分为常规组 35 例和黄芪组 35 例。常规组男 20 例,女 15 例,平均年龄(50.3±9.7)岁,平均氧合指数 $[\text{PaO}_2/\text{吸入氧浓度}(\text{FiO}_2)]$ (160.97±16.43)mmHg;黄芪组男 22 例,女 13 例,平均年龄(51.4±8.5)岁,平均氧合指数(159.34±13.88)mmHg,两组患者性别、年龄、氧合指数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:常规组患者按照《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》^[2]进行以保护性肺通气策略为主的综合常规治疗;黄芪组患者在常规组基础上加用黄芪注射液 20 ml+0.9%氯化注射液钠 250 ml 每日 1 次静脉滴注,7 天为 1 个疗程,持续治疗两个疗程。

(2)观察指标及研究方法:①治疗前及治疗第 7 d、14 d 使用黄芪注射液后 6 h,分别对两组患者进行以下评分:急性肺损伤(LIS)评分、急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分、全

身炎症反应综合征(SIRS)评分;②评分结束后,每位患者抽取血液 5 ml,于 37℃凝固,然后以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 TNF- α 、IL-6、VCAM-1 及 ICAM-1 水平;③统计呼吸机辅助通气时间、入住 ICU 时间及死亡情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者呼吸机辅助通气时间、入住 ICU 时间及死亡情况比较:黄芪组患者呼吸机辅助通气时间、入住 ICU 时间均低于常规组,死亡患者比例低于常规组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者辅助通气时间、入住 ICU 时间及死亡情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	呼吸机辅助通气时间(d)	入住 ICU 时间(d)	死亡 [例, (%)]
常规组	35	9.84±2.35	14.12±3.20	6(17.14)
黄芪组	35	7.21±1.56	11.08±2.44	3(8.57)
t/χ^2 值		2.96	3.84	1.148
P 值		0.027	<0.001	0.284

2. 两组患者不同时间 LIS 评分、APACHE II 评分、SIRS 评分及血清 TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1 水平比较:治疗前两组患者 LIS 评分、APACHE II 评分、SIRS 评分及 TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗第 7 d、14 d 两组患者上述指标水平均低于同组治疗前($P<0.05$),且治疗后同一时间点黄芪组明显低于常规组($P<0.05$)。见表 2。

讨 论

ALI 的发生发展伴随着多种炎症因子和细胞因子的大量释放,其进一步产生级联放大效应,又推动着 ALI 病程的进一步发展。目前中国的住院患者 ALI 发病率约为 6.8%,病死率约为 40.0%^[4],临床上对 ALI 患者除针对原发疾病进行相应的治疗外,呼吸支持为主要治疗方法,以期改善患者血液低氧状态渡过急性期。本研究结果显示,黄芪组辅助通气时间、入住 ICU 时间及治疗后各时间肺损伤评分、APACHE II 评分、SIRS 评分均明显低于常规组,表明黄芪注射液在治疗 ALI 方面有一定作用。

TNF- α 主要由 T 淋巴细胞和单核巨噬细胞产生和释放,其在炎症中的作用机制主要是诱导细胞炎症反应、增强氧化应激、

基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会医药院校专项立项科研课题(WJ2016-Y41);黄冈市科技局科技计划项目(20150205)

作者单位:438000 湖北黄冈,长江大学附属黄冈市中心医院

通讯作者:李火平, E-mail:lihuoping@126.com

表 2 两组患者不同时间 LIS 评分、APACHE II 评分、SIRS 评分及血清 TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	LIS 评分 (分)	APACHE II 评分 (分)	SIRS 评分 (分)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	VCAM-1 (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)
常规组	治疗前	35	2.83 ± 0.88	27.66 ± 6.54	3.51 ± 0.55	45.69 ± 8.38	48.62 ± 4.07	380.58 ± 20.18	259.89 ± 10.99
	治疗第 7 d	35	2.29 ± 0.76 ^a	24.87 ± 5.72 ^a	2.89 ± 0.46 ^a	32.21 ± 6.17 ^a	32.27 ± 2.15 ^a	315.78 ± 19.51 ^a	205.35 ± 12.36 ^a
	治疗第 14 d	35	1.57 ± 0.49 ^a	20.19 ± 6.39 ^a	2.24 ± 0.63 ^a	26.89 ± 4.21 ^a	26.68 ± 3.56 ^a	229.69 ± 11.98 ^a	162.71 ± 9.12 ^a
黄芪组	治疗前	35	2.74 ± 0.57	28.35 ± 6.78	3.39 ± 0.61	44.62 ± 7.25	46.84 ± 3.73	379.71 ± 21.64	265.43 ± 15.24
	治疗第 7 d	35	2.06 ± 0.56 ^{ab}	21.05 ± 5.28 ^{ab}	2.54 ± 0.71 ^{ab}	28.93 ± 5.34 ^{ab}	28.58 ± 1.24 ^{ab}	231.34 ± 17.85 ^{ab}	172.17 ± 14.23 ^{ab}
	治疗第 14 d	35	1.49 ± 0.68 ^{ab}	17.92 ± 3.63 ^{ab}	1.72 ± 0.44 ^{ab}	20.62 ± 6.16 ^{ab}	19.32 ± 2.98 ^{ab}	159.56 ± 13.79 ^{ab}	114.59 ± 8.74 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规组同期比较,^b $P < 0.05$

促进炎症介质的表达和释放及损害肺泡活性物质功能等。TNF- α 在肺损伤中通过多条途径发挥作用:(1)直接消耗体内抗氧化物质谷胱甘肽^[5]; (2)刺激中性粒细胞和内皮细胞,释放氧自由基和脂质代谢产物,继续消耗抗氧化物质^[6]; (3)诱导多种炎症因子大量释放,触发炎症发展^[7]; (4)刺激前列腺素和粘附分子的产生,增强血管粘性,促进白细胞粘附血管内皮,促发血管损伤,使肺毛细血管渗透性增加,加快水肿液生成,阻碍肺泡气血交换^[8]; (5)损害溶酶体,释放大酶,直接损伤肺血管内皮细胞和肺泡 II 型上皮细胞,加重肺损伤^[9]; (6)抑制肺泡表面活性物质,导致外周气道和肺泡的潜在损伤或萎陷^[10]。

IL-6 是由多种基质细胞和免疫细胞产生的多功能细胞因子,ALI 患者各组织器官处于应激状态,成纤维细胞、单核巨噬细胞等均可释放大酶 IL-6。IL-6 能与多种细胞因子相互作用,启动一系列信号转导机制,构成复杂的细胞因子网络,并在炎症反应中扮演重要角色^[11],可用于评价炎症反应程度^[12],主要通过以下途径启动和活化炎症反应:(1)诱导中性粒细胞释放大酶弹性蛋白酶,直接损伤肺组织^[13]; (2)直接诱导肝细胞产生急性期蛋白,参与炎症反应^[14]; (3)介导内皮细胞单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 的生成,募集外周血单核细胞向炎症部位聚集,活化特定白细胞并能启动和维持炎症反应^[15]; (4)诱导产生粘附因子,促进中性粒细胞粘附于肺毛细血管内壁,导致血管通透性增加^[16],加剧炎症反应。

粘附分子是指存在于细胞表面、介导细胞与细胞或细胞与基质相互接触与结合的一类膜表面糖蛋白,主要包括 ICAM-1 和 VCAM-1。目前认为白细胞与内皮细胞紧密粘附是通过整合素 $\beta 2$ (CD11/CD18)-ICAM-1^[17] 和整合素 $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4)-VCAM-1 两条通路实现^[18],使之不可逆的粘附到内皮下。白细胞与血管内皮细胞紧密粘附后,在趋化因子作用下,穿过内皮细胞间隙到达炎症区域^[19]。同时激活的白细胞释放各种蛋白酶、氧自由基和细胞因子,损伤肺泡上皮细胞和毛细血管内皮^[20],最终导致 ALI。

黄芪味甘性温,归肺、脾经,是一种重要的补气中药。本研究结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗第 7 天血清 TNF- α 、IL-6 和 ICAM-1、VCAM-1 水平均明显降低,黄芪组更明显。治疗第 14 天,黄芪组上述指标水平进一步降低,表明黄芪注射液可有效降低 ALI 患者 TNF- α 、IL-6 和 ICAM-1、VCAM-1 的表达。因此,我们推测黄芪注射液能有效保护 ALI 患者的肺组织,其机制可能与其能下调患者血清 TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1 的表达,从而抑制白细胞在肺组织内的浸润及保护体内抗氧化物质的损耗有关。

参 考 文 献

- [1] 段小丽,张赛,涂悦,等. 乌司他丁治疗创伤后急性肺损伤的临床效果分析[J]. 中国医药,2019,14(5):693-697.
- [2] 李臣鸿,刘晓晴. 急性肺损伤时黄芪对核因子 κB 及白细胞介素 6 mRNA 表达的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(3):189-190.
- [3] 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.
- [4] 胡伦阳,王宝丽,蒋勇,等. 脂联素在急性肺损伤中的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2020,13(1):66-69.
- [5] Azfar SF, Islam N. Suppression of mycobacterium tuberculosis induced reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha activity in human monocytes of systemic lupus erythematosus patients by reduced glutathione. [J]. Oman medical journal,2012,27(1):9-11.
- [6] Seong NW, Oh WJ, Kim IS, et al. Efficacy and local irritation evaluation of Eriobotrya japonica leaf ethanol extract[J]. Lab Anim Res,2019,35(11):4-14.
- [7] Fujita-Adhambe W, Takuyama S. The involvement of cleavage of neural cell adhesion molecule in neuronal death under oxidative stress conditions in cultured cortical neurons[J]. Biol Pharm Bull,2012,35(4):624-628.
- [8] Li T, Luo N, Du L, et al. Tumor Necrosis Factor- α Plays an Initiating Role in Extracorporeal Circulation-induced Acute Lung Injury [J]. Lung,2013,191(2):207-214.
- [9] 张冬,张豪,贾莹,等. 柴胡总多糖对内毒素血症大鼠肺损伤的影响[J]. 河北中医药学报,2020,35(3):5-12.
- [10] Delestrain C, Flamein F, Jonard L, et al. Lung diseases in children associated with inherited disorders of surfactant metabolism [J]. Rev Pneumol Clin,2013,69(4):183-189.
- [11] Smeenk JT, Wijdenes J, Aarden I. A Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production[J]. Exp Med,2005,181(2):775-779.
- [12] Steinberg J, Halter J, Schiller H, et al. Chemically modified tetracycline prevents the development of septic shock and acute respiratory distress syndrome in a clinically applicable porcine model[J]. Shock,2005,24(4):356-384.
- [13] 崔青松,金明根. 细胞因子及炎症介质在急性呼吸窘迫综合征中的作用研究进展[J]. 延边大学学报,2009,32(1):67-71.
- [14] 王利江. PARC/CCL-18 和 IL-6 在慢性阻塞性肺疾病严重程度评估中的作用[D]. 泸州:泸州医学院,2013.
- [15] Chatterjee PK, Al-Abed Y, Sherry B, et al. Cholinergic agonists regulate JAK2/STAT3 signaling to suppress endothelial cell activation[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2009,297(5):1294-1306.
- [16] 季雪静. 小鼠急性肺损伤时 IL-6 含量升高的研究[J]. 徐州医学院学报,2001,21(5):395-396.
- [17] Hyuk KS, Ik JJ, Young-Jeon K, et al. Helicobacter pylori Outer Membrane Vesicle Proteins Induce Human Eosinophil Degranulation via a $\beta 2$ Integrin CD11/CD18- and ICAM-1-Dependent Mechanism [J]. Mediators Inflamm,2015,2015:301716.
- [18] Abe M, Hiura K, Ozaki S, et al. Vicious cycle between myeloma cell binding to bone marrow stromal cells via VLA-4-VCAM-1 adhesion and macrophage inflammatory protein-1alpha and MIP-1beta production. [J]. J Bone Miner Metab,2009,27(1):16-23.
- [19] McGettrick HM, Ward LS, Rainger GE, et al. Mesenchymal Stromal Cells as Active Regulators of Lymphocyte Recruitment to Blood Vascular Endothelial Cells[J]. Methods Mol Biol,2017,1591(5):121-142.
- [20] Rinaldi S, Landucei F, De Gaudio AR. Antioxidant therapy in critically septic patients[J]. Curr Drug Targets,2009,10(9):872-880.

(收稿日期:2020-05-20)

(本文编辑:周三凤)