

维拉帕米-普鲁卡因合剂防治危重手术后急性呼吸窘迫综合征的临床观察

史计月 李金柱 王文格 杨晓光 侯宝君 张洪林 彭瑞芹 张爱民

【摘要】 目的 观察维拉帕米-普鲁卡因合剂(维普合剂)防治危重患者手术后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的效果,探讨适宜推广应用防治 ARDS 的简便、实用、价廉方法。**方法** 符合 ARDS 高危因素的各科危重手术患者 150 例,在常规基础综合治疗基础上随机分为 3 组:维普合剂组给予质量分数为 5%的葡萄糖 500 ml+普鲁卡因 1 250 mg+维拉帕米 10 mg;普鲁卡因组给予 5%葡萄糖 500 ml+普鲁卡因 1 250 mg;对照组仅给予 5%葡萄糖 500 ml。3 组均以 $0.5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 持续静脉滴注,确诊急性肺损伤(ALI)或 ARDS 后,维普合剂组和普鲁卡因组的普鲁卡因和维拉帕米剂量均加倍,滴速不变。均应用金科威 UT4000F 持续无创监测血压(BP)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、呼吸及体温,间断测定动脉血气分析和外周血常规。依据全身炎症反应综合征(SIRS)、ALI 与 ARDS 诊断标准确定诊断,并进行 SIRS 评分和急性生理学及慢性健康状况 I (APACHE I)评分。**结果** 维普合剂组、普鲁卡因组和对照组 24 h SIRS 确诊数分别为 11 例、26 例和 42 例,组间比较差异均有显著性(P 均 < 0.01);术后 72 h 3 组 ALI 确诊数分别为 4 例、7 例和 19 例,维普合剂组与普鲁卡因组组间比较差异无统计学意义,维普合剂组和普鲁卡因组与对照组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01);术后 2 周仅对照组有 12 例确诊 ARDS,其中 5 例并发多器官功能衰竭后死亡,与维普合剂组和普鲁卡因组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。此外,3 组分别有 2 例、2 例和 5 例发生急性肾功能障碍。术后 10 d 内维普合剂组和普鲁卡因组的 SIRS 及 APACHE I 评分均显著低于对照组(P 均 < 0.01)。**结论** 维普合剂具有阻断 SIRS→ALI→ARDS→多器官功能障碍综合征(MODS)恶性循环、防治 ARDS 的作用。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 维拉帕米; 普鲁卡因; 防治

Clinical study of the effect of verapamil - procaine compound in prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome after high risk operation SHI Ji - yue * , LI Jin - zhu , WANG Wen - ge , YANG Xiao - guang , HOU Bao - jun , ZHANG Hong - lin , PENG Rui - qin , ZHANG Ai - min . * Department of Medicine , Affiliated Hospital of Hebei Engineering College , Handan 056029 , Hebei , China

【Abstract】 Objective To observe the effect of verapamil - procaine compound (V - P) on prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) subsequent to high risk operation. **Methods** Altogether 150 cases of major operations with high risk of ARDS were enrolled for study. They were randomly divided into three groups. V - P group: 5% glucose 500 ml and procaine 1 250 mg and verapamil 10 mg; procaine group: 5% glucose 500 ml and procaine 1 250 mg; control group: only glucose was given. The injection speed of the three groups were the same, and it was kept at $0.5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. The dosages of verapamil and procaine in V - P group and procaine group were doubled when the diagnosis of acute lung injury (ALI) or ARDS was confirmed. UT4000F was used in monitoring (non - invasive) blood pressure (BP), electrocardiogram (ECG), pulse oxygen saturation (SpO_2), respiratory rate, and temperature. Blood routine and arterial blood gases measurements were intermittently performed. Diagnosis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), ALI and ARDS was made respectively according to published diagnostic criteria. SIRS score and acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score were performed. **Results** Eleven cases in V - P group, 26 in procaine group, and 42 in control group manifested symptoms and signs of SIRS. There were notable differences among groups (all $P < 0.01$). Four patients in V - P group, 7 in procaine group, and 19 in control group were shown to develop ALI. Significant difference was found between control and V - P or procaine group (both $P < 0.01$), but no significant difference was found between procaine group and V - P group. Twelve cases were complicated with ARDS in control group 2 weeks after the operation, and among them 5 died of mutiple organ failure. There was significant difference between control group and V - P group or procaine group (both $P < 0.01$). Two patients were complicated with acute renal failure in V - P group, 2 in procaine group, and 5 in control group. **Conclusion** The V - P can interrupt SIRS to develop ALI, then ARDS and multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and thus prevents and cures ARDS.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; verapamil; procaine; prevention and treatment

基金项目:河北省科技基金资助项目(92216127D)

作者单位:056029 邯郸,河北工程学院附属医院(史计月,王文格,侯宝君,张洪林,张爱民);056001 河北省邯郸市中心医院(李金柱,杨晓光,彭瑞芹)

作者简介:史计月(1960-),男(汉族),河北省辛集市人,副教授,副主任医师,主要从事麻醉临床与危重病抢救医疗教学与科研工作。

急性肺损伤(ALI)和(或)急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是由各种病因引起的以顽固性低氧血症为特点的临床综合征。虽然有关 ALI/ARDS 的基础理论与临床研究已取得较大进展,但能适宜推广应用的防治方法尚少,因而 ALI/ARDS 仍然是危重手术后患者死亡的常见因素之一。本研究拟观察维拉帕米-普鲁卡因合剂(维普合剂)防治危重手术后 ALI/ARDS 的效果,探讨适宜推广应用的简便、实用、价廉防治方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料:1998 年 1 月—2004 年 1 月收治的 150 例患者中男 92 例,女 58 例;年龄 18~62 岁,平均(49.2±13.9)岁;体重 32~106 kg,平均(64.7±17.2)kg。美国麻醉医师协会病情评估分级(ASA)Ⅰ~Ⅳ级。术前诊断:重症化脓性胆系感染 27 例,颅脑创伤 24 例,髌骨骨折 23 例,多发性骨折 21 例,肝脾破裂 19 例,直肠癌 12 例,急性胰腺炎 11 例,胸腹联合伤 8 例,重度复合伤 5 例。依据 1999 年昆明会议标准草案^[1],患者均具备 ARDS 高危因素,包括大量输血(围术期输血量≥4 000 ml)83 例,严重创伤 62 例,重症化脓性胆系感染 27 例,围术期呕吐、误吸 31 例,急性胰腺炎 11 例,重症休克 39 例,心肺复苏后 9 例等;其中单一高危因素 40 例,同时存在 2 种高危因素 72 例,同时存在 3 种及 3 种以上高危因素 38 例。术前均有不同程度、不同时间低氧血症。

手术均在静脉吸入复合全麻-机械呼吸条件下进行,术前 39 例重症休克者均在手术 2 h 内完全纠正,自麻醉诱导至麻醉苏醒无低氧血症发生,未见相关麻醉并发症发生。手术时间 135~320 min,平均(215.7±29.4)min。所有患者术后入重症监护治疗病房(ICU)继续观察治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 基础综合治疗:①机械通气辅助呼吸 1~29 h,平均(11.7±2.9)h,均于具备拔管指征后拔除

气管插管,进行面罩持续低流量吸氧,吸入氧浓度(FiO₂)<0.40;②酌情使用有效抗生素,其中 87 例进行细菌敏感试验;③每日给予葡萄糖、复方氨基酸、脂肪乳、维生素及新鲜冰冻血浆等维持营养;④注意纠正水、电解质紊乱与酸碱平衡失调,特别是低钠、低钾、低氯血症;⑤积极预防与治疗各类手术并发症。⑥每 4 h 进行 1 次超声波雾化吸入,每 8 h 进行 1 次胸部呼吸理疗。

1.2.2 分组与方法:应用随机数字分组法将患者分为维普合剂组、普鲁卡因组和对照组 3 组,每组 50 例。3 组患者的一般资料相近,ARDS 高危因素组间具有均衡性。3 组患者均给予基础综合治疗。在此基础上,维普合剂组给予质量分数为 5%的葡萄糖 500 ml+普鲁卡因 1 250 mg+维拉帕米 10 mg;普鲁卡因组给予 5%的葡萄糖 500 ml+普鲁卡因 1 250 mg;对照组仅给予 5%葡萄糖 500 ml。3 组均应用雅培 I 型输液泵以 0.5 ml·h⁻¹·kg⁻¹持续静脉滴注(静滴)96 h,若确诊为 ALI 或 ARDS,则维普合剂组和普鲁卡因组的普鲁卡因和维拉帕米剂量均加倍,滴速不变。

1.2.3 观察项目:持续无创监测血压(BP)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、呼吸及体温等指标;同时分别于术后 4、24、48 和 96 h 或出现 ALI/ARDS 后每 8 h 1 次检测动脉血气分析和外周血常规。每 24 h 拍床旁 X 线胸片及进行肝、肾功能与相关生化指标检测,至 ARDS 或 ALI 等痊愈或并发多器官功能障碍综合征(MODS)而死亡。

1.3 疗效判定标准与病情评估:依据 1991 年美国危重病医学会/胸科医师学会提出的全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准^[2]及 1999 年昆明全国呼吸衰竭学术研讨会提出的我国 ALI 与 ARDS 诊断标准^[1],每 24 h 由专人进行评估、诊断,同时由专人应用自拟 SIRS 评分(表 1)和急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I)评分进行病情动态观察。

表 1 危重手术后 SIRS 的评分标准

Table 1 Standard in evaluating the SIRS after high danger operation

项目内容	0分	1分	2分	3分	4分
HR(次/min)	60~90	50~60 或 90~120	45~50 或 120~140	40~45 或 140~160	<40 或 >160
RR(次/min)	12~20	10~12 或 20~30	8~10 或 30~40	6~8 或 40~50	<6 或 >50
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	>300	225~300	175~224	100~174	<100
PaCO ₂ (mm Hg)	32~45	30~32 或 45~50	28~30 或 50~55	26~28 或 55~60	<26 或 >60
T(°C)	36.0~37.5	35.5~36.0 或 37.5~38.5	35.0~35.5 或 38.5~39.0	34.0~35.0 或 39.0~40.0	<34.0 或 >40.0
WBC 计数(×10 ⁹ /L)	4.0~10.0	3.0~4.0 或 10.0~15.0	2.5~3.0 或 15.0~20.0	2.0~2.5 或 20.0~30.0	<2.0 或 >30.0

注:氧合指数(PaO₂/FiO₂)为 FiO₂ 0.21,吸入时间>20 min 血气所测值;HR 为心率;RR 为呼吸频率;PaO₂ 为动脉血氧分压;PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压;T 为体温;WBC 为白细胞;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 3 组患者动态病情变化评分结果($\bar{x} \pm s, n=50$)Table 2 Scores of the changing situation in the three groups($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	评分种类	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 7 d	术后 10 d
维普合剂组	SIRS	6.3±1.6*	7.3±1.8*	6.9±1.5*	2.2±1.7*	1.8±0.7*
	APACHE II	14.8±2.9*	13.5±2.4*	12.6±2.9*	11.9±2.7*	6.6±2.4*
普鲁卡因组	SIRS	6.9±1.7*	7.6±2.1*	7.4±2.4*	2.3±1.9*	2.2±1.6*
	APACHE II	15.2±3.5*	14.2±3.8*	13.2±2.7*	12.4±1.4*	7.3±2.5*
对照组	SIRS	12.7±0.7	14.8±2.3	13.9±3.8	12.2±4.1	2.9±1.5
	APACHE II	23.8±4.8	24.1±2.9	23.8±3.8	22.6±3.5	9.7±2.8

注:与对照组相应评分比较: * $P < 0.01$

1.4 统计学方法:指标检测结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据统计均应用倪关森 Excel 统计程序处理,组间比较和单因素比较应用 χ^2 基本公式,三因素比较应用 3×3 列表处理;评分数据比较应用 U 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维普合剂持续静滴显著改善 SIRS 相关指标值,术后 24 h 维普合剂组、普鲁卡因组和对照组 SIRS 确诊数分别为 11 例、26 例和 42 例,组间单因素比较差异均具有极显著性(P 均 < 0.01),显示维普合剂组和普鲁卡因组 SIRS 确诊率显著降低。术后 72 h 3 组 ALI 确诊数分别为 4 例、7 例和 19 例,维普合剂组与普鲁卡因组比较差异无显著性($P > 0.05$),维普合剂组和普鲁卡因组与对照组比较差异均有极显著性(P 均 < 0.01),显示维普合剂组和普鲁卡因组 ALI 发生率显著下降;术后 2 周仅对照组有 12 例确诊 ARDS,其中 5 例并发多器官功能衰竭(MOF)后死亡,与维普合剂组和普鲁卡因组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01),显示维普合剂和普鲁卡因均可有效防治 ALI,避免 ARDS 的发生。3 组分别有 2 例、2 例和 5 例发生急性肾功能障碍,均经血液透析 1~3 次治愈。

2.2 3 组患者动态 SIRS 评分和 APACHE II 评分(表 2):维普合剂组和普鲁卡因组 SIRS 与 APACHE II 评分在术后 10 d 内与对照组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。

3 讨论

近年研究认为,严重创伤、休克和感染等所致的 SIRS 是引起 MODS 的主要病理环节,而肺脏是脏器功能受损的早期靶器官^[3];其中 SIRS 致病因素导致肺微循环功能障碍与肺泡 II 型细胞功能紊乱又是病情发展的核心环节^[3,4]。本研究中术前合并重度休克、呕吐、误吸甚至肺挫伤的各种手术患者在普鲁卡因静脉复合麻醉期间至麻醉苏醒期均无明显低氧血症。文献报道,用含 0.25% 普鲁卡因的 5% 葡萄糖

液持续静滴至术后 72 h,可有效防治胸科手术后呼吸困难且术后患者疼痛视觉模拟评分(VAS)数值下降,低氧血症发生率下降、与持续时间缩短,ALI/ARDS 发生率降低。其机制可能为普鲁卡因具有改善微循环和钠离子通道阻滞作用,且与氧自由基清除等有关^[5]。而普鲁卡因等局麻药对钠离子通道的控制与其和钙离子竞争闸门处地位有关^[6]。SIRS 的病理生理学实质是机体应激诱发的炎症介质反应失衡,其中肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-10 等细胞因子发挥着关键作用。这些细胞因子呈瀑布样释放的前提是各种因素导致细胞内钙超载。钙离子拮抗剂可以抑制钙离子超载,减轻血管张力,预防血管痉挛,保持组织活力^[7]。维拉帕米为钙通道阻滞剂,选择性阻滞 L 型电压依赖性钙通道,后者与疼痛调控密切相关,说明维拉帕米具有一定的镇痛作用^[7-9]。因此,维拉帕米-普鲁卡因复合持续静滴可能具有改善肺微循环、缓解支气管痉挛、维护肺泡功能的作用,同时可通过其镇痛作用或加强镇痛药物效果等,降低机体应激反应程度,达到防治 ALI/ARDS 的作用。

本研究结果初步显示,维普合剂组和普鲁卡因组 SIRS 发生率较对照组显著下降,普鲁卡因组高于维普合剂组,但差异无显著性;病情动态评分显示出很好的一致性,其中 RR、 $PaO_2/PaCO_2$ 指标的改善最为显著。证实低浓度维普合剂或普鲁卡因持续静滴的作用首先是改善术后气体交换,降低低氧血症发生。组织缺血、缺氧是诱发 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子分泌、启动其他细胞因子瀑布样释放,刺激中性粒细胞聚集和大量氧自由基产生的基础。曹定睿等^[10]研究了异丙酚和普鲁卡因对离体中性粒细胞黏附功能的影响,认为一定浓度的异丙酚和(或)普鲁卡因对中性粒细胞黏附功能有抑制作用,其机制为:①异丙酚和普鲁卡因都是脂溶性麻醉药物,它们的分子可插入到细胞脂质膜中导致膜膨胀,引起膜结构排列紊乱,降低离子通道的稳定性,从而干扰

细胞功能。②通过抑制细胞间信号转导中的蛋白激酶 C 及其后续途径实现调节。而贾道锋等^[11]对维拉帕米减敏巨噬细胞机制的研究则显示,维拉帕米能使严重烧伤早期腹腔巨噬细胞表达磷酸化酪氨酸,减少细胞因子 TNF- α 、IL-6 的分泌,从而达到防治 SIRS 的作用。肺是 SIRS 脏器功能损害较早的靶器官,本研究中 30 例 ALI 均为同时存在 2 种以上 ALI/ARDS 高危因素患者,特别是合并或并发严重毒血症者,如重症化脓性胆管炎、急性胰腺炎和吸入性肺炎等直接或间接高危致病因素。本研究中维普合剂组和普鲁卡因组通过加大维普合剂或普鲁卡因剂量,同时依据 ALI 治疗方案早期使用肾上腺皮质激素、控制液体入量、提高 FiO₂ 和及早给予经鼻无创正压呼吸等治疗,避免了 ARDS 的发生。而对照组在应用相同的常规基础治疗方案情况下,有 12 例确诊 ARDS,虽经全力抢救,仍有 5 例并发 MOF 而死亡。因此可以认为,维普合剂或普鲁卡因均有提高 ALI 治疗效能的作用,但在治疗中的地位或是否可用于治疗 ARDS 尚有待进一步观察。

结论:维普合剂能够防治危重患者手术后 ALI 和 ARDS,其机制是维拉帕米为钙通道阻滞剂,可有效防止细胞内钙超载;普鲁卡因通过抑制细胞膜钠内流减轻细胞内水肿,防治支气管痉挛及减轻疼痛。两药合用具有稳定细胞膜功能,抑制有害细胞因子产生,阻断 SIRS→ALI→ARDS→MODS 恶性循环,防治 ARDS 的作用,但其确切机制有待进一步

研究。

(感谢北京大学人民医院麻醉科杨拔贤教授指导。)

参考文献:

- 1 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23: 303.
- 2 Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101: 1644.
- 3 李春盛. 关于多脏器功能障碍综合征的几个问题[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 326-327.
- 4 虎晓岷, 尹文, 梁继河, 等. 丹参对创伤性急性肺损伤治疗作用的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 515-518.
- 5 史计月. 普鲁卡因防治 ARDS 的理论探讨[J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 1998, 6: 43-48.
- 6 陈伯奎. 局部麻醉药. 见: 庄心良, 曾因明, 陈伯奎, 主编. 现代麻醉学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 607-633.
- 7 Popovic M, Caballero B M, Popovic N, et al. Neuroprotective effect of chronic verapamil treatment on cognitive and noncognitive deficits in an experimental Alzheimer's disease in rats[J]. Int J Neurosci, 1997, 92(1-2): 79.
- 8 Wildding T J, Womack M D, McCleskey E W. Fast, local signal transduction between the μ -opioid receptor and Ca²⁺ channels[J]. J Neurosci 1995, 15: 4124-4132.
- 9 Rusin K I, Moises H C. μ -opioid and GABA receptors modulate different types of Ca²⁺ current in rat nodose ganglion neurons[J]. Neurosci, 1998, 85: 939-956.
- 10 曹定睿, 郑拥军, 杨春艳, 等. 异丙酚和普鲁卡因对离体中性粒细胞黏附功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22: 336-338.
- 11 贾道锋, 夏照帆, 刘志国, 等. 维拉帕米减敏巨噬细胞机制研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 328-330.

(收稿日期: 2004-12-13 修回日期: 2005-05-25)

(本文编辑: 郭方)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

告读者:《中国危重病急救医学》杂志英文摘要写作要求

投《中国危重病急救医学》文章的作者写作英文摘要时请按照如下要求:

- 1 **总体要求:**中英文摘要内容一致,英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
- 2 **文题:**①文题为短语形式,可以为疑问句,但不能是陈述句和否定句。②用词宜少,以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。
- 3 **作者姓名及单位:**①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的作者单位,按照科室,医院,单位所在市、邮编、所在省,China 的顺序书写。有通讯作者时要以“Corresponding author:”开头,译出通讯作者的姓名,单位,单位所在市、邮编、所在省,China。
- 4 **正文:**①采用报道性文摘,按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”的顺序撰写英文摘要。其中,“Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式,而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句子。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时,“Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称,其后括号内注明缩写,如 interleukin-8 (IL-8)。⑤中药材译名用英文;中成药药名用汉语拼音;方剂的剂型用英文,并在英文后用括号加注中文。例如:Shenmai injection(参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文,例如:deficiency both of Yin and Yang(阴阳两虚)。
- 5 **关键词:**中英文顺序一致,不能使用英文缩写。

(本刊编辑部)