

## • 论著 •

## 参附注射液对内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征的作用

王 进<sup>1</sup>, 刘德宏<sup>2</sup>, 杨光田<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊科, 湖北 武汉 430030;

2. 广东省深圳市第二人民医院急诊科, 广东 深圳 518000)

**【摘要】 目的:**探讨参附注射液对内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征(SIRS)的治疗作用及其机制。**方法:**静脉注射脂多糖(LPS)建立大鼠 SIRS 模型。健康雄性 Wistar 大鼠 45 只,按随机数字表法分为假手术对照组(C 组)、LPS 致伤组(L 组)和参附注射液治疗组(T 组)。L、T 组动物制模后分为 1、2、4 和 6 h 4 个亚组。在 4 个时间点分别取血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测单个核细胞中核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素-6(IL-6)水平,观察肺脏和肝脏的病理学变化,并与 C 组比较。**结果:**L 组单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 活性明显增高,2 h 最明显( $0.604 \pm 0.020$ ),显著高于对照组( $0.112 \pm 0.017$ );血清 TNF- $\alpha$ 浓度明显升高,2 h 最明显[( $1\ 644.8 \pm 25.9$ )ng/L],显著高于对照组[( $55.9 \pm 19.2$ )ng/L];血清 IL-6 浓度随时间推移不断升高,显著高于对照组。病理结果显示,L 组肺泡出血、水肿、大量炎症细胞浸润;肝脏毛细血管扩张、充血、水肿和炎症细胞浸润。参附注射液可以显著降低 NF- $\kappa$ B 活性、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,减轻肺脏和肝脏病理损伤。**结论:**参附注射液可通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性对大鼠 SIRS 起保护作用。

**【关键词】** 全身炎症反应综合征;单个核细胞;脂多糖;核转录因子- $\kappa$ B;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-6;参附注射液

**中图分类号:** R285.5; R364.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-9691(2006)01-0023-04

**Role of Shenfu injection (参附注射液) in rats with systemic inflammatory response syndrome induced by lipopolysaccharide** WANG Jin<sup>1</sup>, LIU De-hong<sup>2</sup>, YANG Guang-tian<sup>1</sup>. 1. Department of Emergency, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China; 2. Department of Emergency, Shenzhen The Second People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

Corresponding Author: YANG Guang-tian

**【Abstract】 Objective:** To investigate the role of Shenfu injection (参附注射液) in rats with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and its mechanism. **Methods:** The SIRS model of rats were replicated by intravenous infusion of lipopolysaccharide (LPS). Forty-five male Wistar rats were randomly divided into three groups, the control (C) group, the LPS injury group (L group) and the Shenfu injection treatment group (T group). The model rats in L group and T group were divided into four subgroups according to different time points after LPS infusion (1, 2, 4, and 6 hours). The activation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in blood mononuclear cells and the contents of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in plasma were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the pathological changes of lung and liver were observed, and compared to those of the control group. **Results:** After LPS injection, the activation of NF- $\kappa$ B in mononuclear cells increased and reached the highest level at 2 hours ( $0.604 \pm 0.020$ ) in L group, which was higher than that of C group ( $0.112 \pm 0.017$ ). The level of TNF- $\alpha$  increased and peaked at 2 hours [( $1\ 644.8 \pm 25.9$ ) ng/L] in L group, which was higher than that of C group [( $55.9 \pm 19.2$ ) ng/L]. The content of IL-6 increased gradually with prolongation of time in L group, which was higher than that of C group. Pathological examination showed that LPS could cause pulmonary alveolar hemorrhage, edema and inflammatory cell infiltration in lung tissue and congestion, edema, capillary dilation and inflammatory cell infiltration in liver tissue in L group. Shenfu injection could reduce the activation of NF- $\kappa$ B and the level of TNF- $\alpha$ , IL-6, ameliorate the damage of lung and liver tissue. **Conclusion:** Shenfu injection may play a protective role by inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B in SIRS rats.

**【Key words】** systemic inflammatory response syndrome; mononuclear cells; lipopolysaccharide; nuclear factor- $\kappa$ B; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-6; Shenfu injection

基金项目:湖北省科技攻关计划项目资助(2003AA301C51)

通讯作者:杨光田,教授,博士研究生导师,主任医师

作者简介:王 进(1978-),男(汉族),山东济南人,博士研究生。

由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)又称为脓毒症(sepsis),在严重情况下可以导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)甚至死亡<sup>[1]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)作为一种转录调节因子,能够调节许多细胞因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)等炎症介质,从而在脓毒症的发生、发展中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。本研究中拟采用 SIRS 大鼠模型,观察参附注射液对大鼠外周血单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 活性、血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平以及肺脏、肝脏组织病理学变化的影响,探讨参附注射液在拮抗大鼠 SIRS 中的作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物和主要试剂:**健康雄性 Wistar 大鼠 45 只,体重 180~220 g(华中科技大学同济医学院动物中心提供);脂多糖(LPS, E. coli. O127; B8, Sigma);核蛋白提取试剂盒(Active Motif, USA);TNF- $\alpha$  和 IL-6 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(晶美公司);NF- $\kappa$ B TransAM ELISA 试剂盒(Active Motif, USA);淋巴细胞分离液(上海试剂二厂);参附注射液(雅安三九药业有限公司)。

**1.2 动物模型制备及分组:**将大鼠按随机数字表法分为 3 组:假手术对照组(C 组,  $n=5$ )、LPS 致伤组(L 组,  $n=20$ )和参附注射液治疗组(T 组,  $n=20$ )。用质量分数为 2%的戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔注射麻醉,分离右侧颈外静脉并插管,分离右下肢股动脉插管取血。L 组于颈外静脉注入 LPS 12 mg/kg (6 g/L)后再注入生理盐水 10 ml/kg;T 组在注入 LPS 后立即腹腔注射参附注射液 10 ml/kg;C 组注入等量生理盐水。L 组和 T 组再随机分为 1、2、4 和 6 h 4 个亚组,每个亚组 5 只大鼠,共计 45 只。

**1.3 标本采集:**C 组于假手术后 6 h、L 组和 T 组于各时间点采血 5 ml,存于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中备用,其中 2 ml 用于分离血清,2 ml 用于分离单个核细胞,余 1 ml 用于白细胞计数。

**1.4 单个核细胞的分离:**利用 Ficoll 密度梯度离心法分离单个核细胞,具体操作按照说明书介绍的方法分离。

**1.5 单个核细胞中核蛋白的提取:**使用美国 Active Motif 公司的核蛋白提取试剂盒(Nuclear Extract Kit)。具体操作步骤严格按照说明书进行:将分离的单个核细胞用含有蛋白酶抑制剂的冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次后,加入低渗缓冲液,冰浴 20 min,离心去上清液,用裂解液重悬沉淀,冰浴 30 min 后

离心,上清即含有核蛋白,每个样品的蛋白浓度采用考-G 250 定量分装,-80℃冻存。每个样品取 5  $\mu$ g 用于 NF- $\kappa$ B 分析测定。

**1.6 单个核细胞核蛋白提取物中 NF- $\kappa$ B 活性及其特异性分析:**本研究中测定 NF- $\kappa$ B 活性是基于 ELISA 中的一种方法,用美国 Active Motif 公司的 TransAM ELISA 试剂盒。其原理是利用 NF- $\kappa$ B 激活后能与核内特定 DNA 序列结合的特性,将一段能与 NF- $\kappa$ B p65 亚单位特异性结合的寡核苷酸链(5'-GGGACTTTCC-3')预先包被于酶标板上,然后加入待测样品,标记有辣根过氧化物酶(HRP)的针对 NF- $\kappa$ B p65 亚单位的单克隆抗体与目的分子夹心结合,再加上底物,经过氧化物酶催化反应即显色。在酶标仪 450 nm 波长处检测吸光度,各标本空内的吸光度值减去空白孔的吸光度值即为样本自身的吸光度值,将处理组与对照组的吸光度值进行比较分析得出结论。同时在样本孔中分别加入突变型和野生型寡核苷酸链,野生型可以抑制 NF- $\kappa$ B 的结合反应,而突变型对 NF- $\kappa$ B 的结合没有抑制作用,从而证明 NF- $\kappa$ B 与目的片段结合的特异性。

**1.7 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 测定:**采用 ELISA 法。

**1.8 肺脏、肝脏组织病理学观察:**取 C 组、L 组和 T 组 6 h 亚组大鼠肺脏和肝脏组织行病理学观察。

**1.9 统计学分析:**数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,用 SPSS 12.0 统计软件进行单因素方差分析、 $q$  检验和相关性分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SIRS 模型观察:**L 组大鼠在注射 LPS 后不同程度地出现了直肠温度升高或降低 1℃,心率较对照值增加 50%,呼吸频率超过对照值的 2 倍,外周血白细胞超过对照值的 2 倍或减少 50%。全部达到动物的 SIRS 诊断标准<sup>[3]</sup>。

**2.2 SIRS 大鼠血液单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 活性(表 1):**L 组和 T 组制模后各时间点 NF- $\kappa$ B 活性均明显高于 C 组( $P$  均 $<0.01$ ),T 组则均明显低于 L 组( $P$  均 $<0.01$ )。

表 1 各组 SIRS 大鼠血液单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 活性比较( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

Table 1 Comparison of NF- $\kappa$ B activity in blood mononuclear cells in SIRS rats among

| groups( $\bar{x}\pm s, n=5$ ) |                                    |                                    |                                    | 吸光度                                |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 组别                            | 制模后 1 h                            | 制模后 2 h                            | 制模后 4 h                            | 制模后 6 h                            |
| L 组                           | 0.243 $\pm$ 0.022 $\Delta$         | 0.604 $\pm$ 0.020 $\Delta$         | 0.442 $\pm$ 0.019 $\Delta$         | 0.296 $\pm$ 0.018 $\Delta$         |
| T 组                           | 0.122 $\pm$ 0.014 $\blacktriangle$ | 0.297 $\pm$ 0.017 $\blacktriangle$ | 0.187 $\pm$ 0.020 $\blacktriangle$ | 0.125 $\pm$ 0.019 $\blacktriangle$ |

注:与 C 组 0.112 $\pm$ 0.017 比较; $\Delta P<0.01$ ;与 L 组比较; $\blacktriangle P<0.01$

**2.3 SIRS 大鼠血清 TNF- $\alpha$  水平(表 2):**L 组和 T 组制模后各时间点血清 TNF- $\alpha$  水平均明显升高( $P$  均 $<0.01$ ),T 组制模后各时间点血清 TNF- $\alpha$  水平均明显低于 L 组( $P$  均 $<0.01$ )。

**表 2 各组 SIRS 大鼠血清 TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s, n=5$ )**

**Table 2 Comparison of serum TNF- $\alpha$  level in SIRS**

**rats among groups( $\bar{x}\pm s, n=5$ ) ng/L**

| 组别  | 制模后 1 h                         | 制模后 2 h                         | 制模后 4 h                         | 制模后 6 h                         |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| L 组 | 465.7 $\pm$ 26.6 $\Delta$       | 1 644.8 $\pm$ 25.9 $\Delta$     | 848.5 $\pm$ 24.3 $\Delta$       | 489.2 $\pm$ 23.9 $\Delta$       |
| T 组 | 103.5 $\pm$ 18.6 $\Delta\Delta$ | 652.8 $\pm$ 26.4 $\Delta\Delta$ | 406.1 $\pm$ 23.1 $\Delta\Delta$ | 123.5 $\pm$ 27.5 $\Delta\Delta$ |

注:与 C 组(55.9 $\pm$ 19.2)ng/L 比较; $\Delta P<0.01$ ;与 L 组比较; $\Delta\Delta P<0.01$

**2.4 L 组大鼠 NF- $\kappa$ B 与 TNF- $\alpha$  相关性分析:**L 组大鼠血液单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 的活性与血清 TNF- $\alpha$  水平呈明显正相关( $r=0.973, P<0.01$ )。

**2.5 SIRS 大鼠血清 IL-6 水平(表 3):**L 组和 T 组制模后各时间点血清 IL-6 水平均明显升高( $P$  均 $<0.01$ ),而 T 组各时间点血清 IL-6 水平均明显低于 L 组( $P$  均 $<0.01$ )。

**表 3 各组 SIRS 大鼠血清 IL-6 水平比较( $\bar{x}\pm s, n=5$ )**

**Table 3 Comparison of serum IL-6 levels in**

**SIRS rats among groups( $\bar{x}\pm s, n=5$ ) ng/L**

| 组别  | 制模后 1 h                           | 制模后 2 h                           | 制模后 4 h                           | 制模后 6 h                           |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| L 组 | 1 947.2 $\pm$ 21.8 $\Delta$       | 3 553.4 $\pm$ 21.9 $\Delta$       | 4 187.8 $\pm$ 24.4 $\Delta$       | 6 358.8 $\pm$ 23.9 $\Delta$       |
| T 组 | 1 083.6 $\pm$ 23.9 $\Delta\Delta$ | 2 008.2 $\pm$ 19.9 $\Delta\Delta$ | 2 607.2 $\pm$ 16.9 $\Delta\Delta$ | 3 249.0 $\pm$ 19.7 $\Delta\Delta$ |

注:与 C 组(328.0 $\pm$ 21.2)ng/L 比较; $\Delta P<0.01$ ;与 L 组比较; $\Delta\Delta P<0.01$

**2.6 肺脏、肝脏组织病理学变化:**光镜下 L 组肺组织显示肺泡出血、水肿,肺泡间隔弥漫性增厚、水肿和炎症细胞浸润;肝脏组织显示肝窦扩张、充血,局灶性肝细胞坏死。T 组肺脏和肝脏的上述损伤表现均明显减轻。

### 3 讨论

感染可引发机体的早期保护性炎症反应,但过度或失控的炎症反应则可引起全身难以控制的“瀑布式炎症级联反应”,从而发生 SIRS 和 MODS。细菌内毒素可以激活信号转导系统,导致 NF- $\kappa$ B 转位和促炎因子编码基因活化,诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等一些有害细胞因子合成与释放,而这些细胞因子可以引起肺组织淋巴细胞浸润,由淋巴细胞产生的炎症因子又可以引起低血压、酸中毒和组织损伤,最终导致器官功能障碍和死亡<sup>[4]</sup>。

NF- $\kappa$ B 是调节炎症因子基因表达的关键转录因子之一,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子基因启动子上均存在 NF- $\kappa$ B

的结合位点,其参与了大多数细胞因子基因表达的转录调节,在调控炎症反应的基因表达方面起关键性作用。研究显示,脓毒症或 SIRS 中 NF- $\kappa$ B 活性增加与不良的预后有关<sup>[5]</sup>。Ross 等<sup>[6]</sup>研究发现, SIRS 患者外周血单核细胞和中性粒细胞中 NF- $\kappa$ B 活性明显升高,其中最终因 SIRS 导致死亡的患者单核细胞 NF- $\kappa$ B 活性显著高于生存组。NF- $\kappa$ B 激活后,可启动和调控一系列参与炎症反应的炎症因子基因表达<sup>[7,8]</sup>。Blackwell 等<sup>[9]</sup>发现,在失血性休克模型鼠的肺组织细胞中, NF- $\kappa$ B 活性在短时间内立即升高,随后各种细胞因子含量也明显增加。TNF- $\alpha$  为早期产生的细胞因子,为 NF- $\kappa$ B 介导表达的重要促炎介质,在炎症反应中是激活细胞因子级联反应的主要介质,在循环中较早出现并迅速达高峰,从而启动其他一系列细胞因子(如 IL-6)的产生和释放。脓毒症时这些促炎介质过度释放,触发了不可逆转的炎症反应。研究表明,将 TNF- $\alpha$  注入实验动物可以模拟脓毒症和严重损伤后的反应<sup>[10]</sup>,阻断 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  可以减轻炎症反应。另外, TNF- $\alpha$  反过来又可以激活 NF- $\kappa$ B,这样,使炎症介质大量过度释放,产生瀑布样反应,导致脓毒症甚至 MODS。

IL-6 为迟发性细胞因子,在感染性休克时血清中含量升高比 TNF- $\alpha$  延迟<sup>[11]</sup>。有证据显示,血清 IL-6 水平可作为细胞因子级联反应激活的一个标志,反映宿主炎症反应与疾病严重程度间的关系,且在脓毒症中可作为判断预后的指标<sup>[10]</sup>。

参附注射液主要成分为人参皂甙和乌头碱。现代药理学研究表明,参附注射液有直接灭活黄嘌呤氧化酶、抗氧自由基、改善血液流变性、调整免疫功能和中枢神经功能、保护血管内皮细胞、抗炎和提高对缺氧的耐受性<sup>[12]</sup>。但参附注射液对 SIRS 大鼠血液单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 活性的影响目前尚未见报道。本研究结果表明,在 SIRS 时血液单个核细胞中 NF- $\kappa$ B 激活,引起血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平升高,导致肺脏和肝脏损伤加重。而用参附注射液处理后, NF- $\kappa$ B 活性明显被抑制,同时伴有 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平的下降,肺脏和肝脏损伤显著减轻。所以,参附注射液在 SIRS 大鼠中的保护作用可能与其抑制 NF- $\kappa$ B 活性有关。

综上所述,参附注射液可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 活化,降低 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,从而起到减轻肺脏和肝脏的病理损伤,保护脏器组织结构的作用。其余的保护机制有待进一步观察。

## 参考文献:

- [1] Christman J W, Lancaster L H, Blackwell T S. Nuclear factor  $\kappa$ B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy[J]. Intensive Care Med, 1998, 24: 1131 - 1138.
- [2] Abraham E. Nuclear factor -  $\kappa$ B and its role in sepsis - associated organ failure[J]. J Infect Dis, 2003, 187 (Suppl 2): S364 - S369.
- [3] 胡森, 盛志勇, 周宝桐. MODS 动物模型研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 504 - 507.
- [4] Takumi T, Yoko K, Hiroko K, et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin - induced shock in rats[J]. Crit Care Med, 2004, 32: 1322 - 1326.
- [5] Hubert B, Feng Q, Thomas Z, et al. Role of NF -  $\kappa$ B in mortality of sepsis[J]. Clin Invest, 1997, 100: 972 - 985.
- [6] Ross L P, Helen F G, Jatinder K D, et al. Increased nuclear factor  $\kappa$ B activation in critically ill patients who die[J]. Crit Care Med, 2002, 28: 1047 - 1051.
- [7] 郭振辉, 洪新, 毛宝龄, 等. 核因子 -  $\kappa$ B 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 334 - 337.
- [8] 蒋丽. 大黄对脓毒症大鼠核因子 -  $\kappa$ B 活化的抑制作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 364 - 367.
- [9] Blackwell T S, Christman J W. The role of nuclear  $\kappa$ B in cytokine gene regulation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 17: 3 - 9.
- [10] Kim P K, Deutschman C S. Inflammatory responses and mediators[J]. Surg Clin North America, 2000, 80: 885 - 894.
- [11] 肖莉, 王志强. 细胞因子对感染性休克作用的新进展[J]. 国外医学生理病理科学与临床分册, 2003, 23: 100 - 102.
- [12] 胡刚, 刘先义, 夏中元, 等. 参附注射液对缺血再灌注大鼠肠粘膜 NF -  $\kappa$ B, ICAM - 1, TNF -  $\alpha$ , iNOS 表达的影响[J]. 同济大学学报: 医学版, 2003, 24: 381 - 384.

(收稿日期: 2005 - 10 - 11)

(本文编辑: 李银平)

## • 病例报告 •

## 中西医结合成功救治肺栓塞 1 例

刘建博

(广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

【关键词】肺栓塞; 中西医结合疗法

中图分类号: R242 文献标识码: B 文章编号: 1008 - 9691 (2006) 01 - 0026 - 01

采用中西医结合治疗方法成功救治肺栓塞 1 例, 报告如下。

## 1 病历简介

患者女性, 18 岁, 因“剖宫产后切口未愈伴反复发热 20 余天”, 于 2004 年 9 月 30 日收入本院外科。2004 年 9 月 7 日患者在外院行剖宫产术, 术后发热, 体温 39.5℃, 有时伴咳嗽、咯少量血丝痰, 给予抗感染等治疗; X 线胸片提示肺结核, 给予抗结核治疗, 效果不明显。2004 年 9 月 14 日胸部 CT 提示双侧肺炎及右侧胸腔积液, 继续抗结核治疗并给多种抗生素, 仍有反复发热、咳嗽, 随后来我院就诊。患者既往无特殊病史。入院体检: 血压 90/56 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 呼吸频率为 25 次/min, 脉搏为 56 次/min, 体温为 38.3℃。右下肺可闻及干、湿性啰音, 叩诊浊音, 呼吸音减弱; 下腹部弧形切口 10 cm 裂开, 深达皮下, 基底清洁, 未见明显渗血及化脓。入院诊断: 切口感染; 双下肺炎。入院后给予伤口清创、换药及抗生素治疗。患者诉有胸痛, 右侧为主, 孕 7 个月余开始间

断左下肢肿胀疼痛 3 个月, 查体除以上体征外, 见左侧肢体肿胀、紫暗。诊断为双侧肺炎、下肢深静脉血栓并肺栓塞未排除, 转入肺科。再查胸部 CT 示, 双下肺动脉栓塞并肺梗死, 双侧少量胸腔积液。下肢深静脉血管彩超示, 左侧股总、股浅、股深及腘静脉血栓形成, 几乎完全闭塞。予下腔静脉放置永久性滤网; 术后左下肢足背静脉注射  $2 \times 10^5$  U/d 尿激酶予溶栓, 每日 1 次, 连续 5 d, 之后给予速避凝, 3 d 后给予华法令, 并减量维持, 检测凝血功能。中医辨证为血瘀肺府, 给予血府逐瘀汤加减并静脉滴注川芎嗪 160 mg/d 加血栓通 20 ml/d, 2 周后患者肺部症状基本消失, 左下肢肿胀明显好转, 复查胸部 CT 示, 肺动脉栓塞再通, 肺实变影基本吸收, 双侧胸腔积液吸收, 复查下肢静脉彩超提示, 左大腿静脉血栓部分再通。鉴于患者此时有左下肢乏力, 活动不利, 行走后肿胀, 仍为下肢血脉不通, 遂改血府逐瘀汤为补阳还五汤以补气、活血、通络, 继续静脉滴注川芎嗪加血栓通。1 个月后停用川芎嗪和血栓通, 改用复方血栓通胶囊口服。6 周后复查胸部 CT 提示, 肺动脉血栓再

通, 右下肺遗留少许纤维病灶, 其余完全吸收消散。复查左下肢静脉彩超提示, 阻塞血管大部分再通, 下肢肿胀消失。患者于住院 51 d 治愈出院, 出院后维持使用华法令 2.5 mg/d, 配合服用复方血栓通胶囊, 定时监测凝血功能, 活化部分凝血激酶时间基本保持在正常值的 1.5 ~ 2.5 倍, 随访 1 年余, 病情无复发, 未发现皮下紫癜、黏膜出血、月经量过多等出血并发症。

## 2 体会

肺栓塞发病凶险, 病死率高, 在我国对其认识不足、误诊率高。目前对大面积肺栓塞者主张及早溶栓, 多为一次性大剂量使用溶栓剂, 但出血风险较大, 特别是并发颅内出血时后果严重。本例已过溶栓窗口期, 但血压仍不稳, 下肢静脉栓塞表现明显, 肺部梗塞性病灶表现亦较为典型。我们在下腔静脉放置滤网的基础上, 给予小剂量尿激酶溶栓, 多次使用并配合中药辨证治疗, 不但使肺动脉栓子溶通, 肺部病灶完全吸收, 而且使左下肢静脉顺利再通, 疗效非常满意, 经 1 年多的随访病情无复发。

(收稿日期: 2005 - 11 - 28)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 刘建博 (1965 -), 男 (汉族), 河南兰考人, 副主任医师。