

对山莨菪碱救治感染性休克的重新认识和展望

苏华田 王海春

使用山莨菪碱(654-2)救治感染性休克是我国 20 世纪 60 年代的成功创举^[1],经过各级医院近半个世纪的大量临床应用证明其对感染性休克的疗效是肯定的^[2-6],同时也得到基础研究证据的支持^[7-8]。但是,多年来也一直存在以下三方面矛盾:①长期以来人们认为山莨菪碱是扩血管药物,其治疗感染性休克的机制是扩张血管,而感染性休克的发病机制是“小动脉痉挛”。这一整套的概念、判断与推理已经深入人心,被多数医务人员认可。然而,古今中外的药理学教科书从来都未把山莨菪碱的同类药物阿托品界定为扩血管药物。②多年来,国外应用扩血管药物救治感染性休克及其并发症如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等的研究全部告以失败^[9-10],但是国内界定为扩血管药物的山莨菪碱却获得了成功。③山莨菪碱救治感染性休克虽然有效,但疗效不稳,有时副作用较大,这给临床医生带来了困惑。由于这三方面矛盾长期存在,导致近 10 年来山莨菪碱临床应用的热情截然降低,甚至有被边缘化或遗弃的危险。

为重振山莨菪碱当年之辉煌,再创山莨菪碱救治感染性休克的新高,走出国门、造福世界,王海春^[11]新出版的《分布性休克及拮抗血管麻痹药物治疗》,为我们带来了新的概念。该书在肯定山莨菪碱救治脓毒性休克疗效的前提下,依据能够挖掘到的国内外证据对以上三方面矛盾问题进行了求证和理顺,对山莨菪碱救治感染性休克的现有机制、方法进行更新。

1 山莨菪碱是扩血管药物吗?

由于山莨菪碱疗效的发现和肯定令人兴奋,使得国内有些学者感觉似乎是发现了阿托品、山莨菪碱还有不为人知的扩血管作用。他们将中毒性细菌性痢疾和重症流行性脑脊髓膜炎患者在好转到治愈过程中出现的外周血管较前期相对扩张的症状和体征,以及显微镜下见有眼底和甲襞微血管有较前期扩张的表现都视为山莨菪碱的扩血管证据。然而,时至今日药理学教科书仍未把山莨菪碱的同类药

物阿托品分类为扩血管药物,他们便期待在动物实验中能够发现山莨菪碱的扩血管作用。然而,多次应用山莨菪碱的动物实验仍然得不出动物血管扩张的结果^[12],有人便先给动物去甲肾上腺素(NE)使血管收缩,然后给山莨菪碱并进行观察和记录,这种用药方法确实在动物身上见到了收缩的血管出现了舒张,研究人员便认为这是山莨菪碱对抗 NE 的证据,推测是山莨菪碱阻断了交感神经的 α 受体^[13]。然而奇怪的是,这一观点被相当多的人接受。实际上早在 1985 年,苏静怡^[12]结合多年实验研究成果和文献报道的研究结果,对“山莨菪碱是扩血管药物”的命题进行了深入评述,指出山莨菪碱既无直接扩血管作用,也没有阻断交感神经 α 受体的作用,山莨菪碱救治感染性休克的机制别有洞天。

2 山莨菪碱的药理作用是拮抗血管麻痹的基础

研究证明,山莨菪碱虽然不是扩血管药物,但它对传出性植物神经的药理作用却显示出:在感染性休克患者体内具有拮抗血管麻痹的潜在效能。

2.1 传出性植物神经对心血管的生理作用:我们已知,传出性植物神经有交感神经和副交感神经,由节前纤维、神经节和节后纤维三部分构成。内脏大神经是一条没有节后纤维的交感神经,其支配的肾上腺髓质相当于交感神经的神经节。传出性植物神经的心血管功能是:①副交感神经兴奋节前纤维释放递质乙酰胆碱(Ach),刺激神经节内的烟碱样受体(N受体)引起节后纤维兴奋传导,末梢亦释放递质 Ach。Ach 刺激毒蕈碱样受体(M受体)引起一氧化氮合酶(NOS)表达,生成一氧化氮(NO),在 NO 刺激下血管扩张、心跳减弱、血压降低。②交感神经兴奋,节前纤维亦释放 Ach 刺激交感节内的 N 受体,引起节后纤维传导,末梢释放递质 NE,NE 刺激 α 受体引起血管收缩,刺激 β 受体引起心跳加快、血压升高。③内脏大神经兴奋释放 Ach 刺激肾上腺髓质的 N 受体,髓质细胞释放儿茶酚胺类递质进入血液循环,远隔兴奋心脏和血管,使心跳加快、血压上升。生理状态下,副交感和交感神经(包括内脏大神经)协调兴奋和抑制,通过 Ach 和 NE 等儿茶酚胺类递质,维持心血管功能的生理平衡。

2.2 心血管对外源性 Ach 的反应:外源性 Ach 将引起:①兴奋副交感神经致使心跳减弱、血管扩张、血

压下降;②对交感神经节内N受体和肾上腺髓质内N受体的刺激,使交感神经末梢NE上调,肾上腺髓质释放进入血循环的NE、肾上腺素上调,刺激 α 和 β 受体,使心跳加快、血管收缩、血压升高。由于外源性ACh导致副交感兴奋反应大于交感-肾上腺髓质兴奋反应,综合结果是心跳减弱、血管扩张、血压下降。

2.3 山莨菪碱对正常人体心血管的作用:因为山莨菪碱对副交感神经阻断M受体的强度大于对交感-肾上腺髓质N受体的阻断,因此,综合结果应该是心跳加快、血管收缩、血压上升,而不应该是血管扩张、血压下降。可见在生理条件下,山莨菪碱应该是引起一定的血管收缩,但绝不会引起血管扩张。山莨菪碱的这一生理药理学作用潜藏着一种在感染性休克环境下拮抗血管麻痹的属性,只有在发生血管麻痹的情况下,才能显示出山莨菪碱的独特作用,拮抗或逆转血管麻痹。

3 血管麻痹是感染性休克三大核心病理生理特征之一

在感染性休克时可以发生强烈的炎症“瀑布”反应和强烈的应激反应,以及二者的相互强化反应,有大量的炎性细胞和炎症介质生成,使炎症反应失控,并激发凝血功能亢进,由此产生互相影响的三大病理生理改变。

3.1 微动脉阻力血管网麻痹:在剧烈应激反应中,有大量的NE和肾上腺素等缩血管物质入血,加重血管收缩;同时,炎症反应可引起大量非神经源性的ACh生成和M受体表达,导致大量的NO产生^[11];还有其他扩血管物质,也可使血管扩张加重。血管收缩和血管扩张间的对抗性(不同于拮抗性)运行,使血管的收缩性麻痹和舒张性麻痹竞相加重。只要有炎症反应和应激反应的持续存在,便有大量缩血管物质和扩血管物质对心脏血管形成强烈而持久的刺激,逐渐导致微动脉阻力血管网的收缩麻痹和舒张麻痹,亦即导致“微循环泵衰竭”^[11],使对微循环单位灌注驱动压下降,加重微循环分流和毛细血管渗漏。

3.2 微循环分流和毛细血管渗漏:在微循环单位内,炎症反应导致功能性毛细血管发生灌注淤滞(红细胞断流、停流和缓流),血液携氧和卸氧量减少;而旁路通道血管则发生血流灌注过度,虽然携氧较多但卸氧极少,大量携氧血液直接流入小静脉。此即微循环分流或短路,亦称无效微循环。

炎症损伤了毛细血管基底膜及内皮,引起毛细血管渗漏,富含蛋白的体液漏出血管外,导致有效循环血量减少。

4 感染性休克血管发生麻痹的证据

所谓血管麻痹,一般是指血管对血管活性物质或药物刺激的反应能力减弱,表现为血管运动幅度减低。血管麻痹是一种客观存在,只是未像血管舒张和收缩那样引起研究者的注意而已。对于收缩性血管麻痹临床医生早已屡见不鲜,例如为维持满意的动脉血压,医生不得不把NE的用量增加,这是由来以久的血管收缩性麻痹的证据。

由于很少用扩血管药物治疗休克,不得不增加扩血管药物用量的实例不多,因此经历过血管舒张麻痹的医生很少。De Backer等^[14]用直角偏振光成像系统(OPS)观察脓毒性休克患者舌下黏膜微循环时发现,局部微滴ACh可使微血管内红细胞灌注增加,提示感染性休克患者的微血管舒张能力减弱(舒张性麻痹),这便是血管舒张性麻痹的又一具体事例。Gocan等^[15]在盲肠结扎穿孔术(CLP)致腹膜炎大鼠模型中证明,大鼠下肢申指长肌的微动脉血管对ACh的扩血管作用比正常大鼠降低22%。

1955年De Launer及其同事描述了在给豚鼠、小鼠静脉注射内毒素后5~15min,首先出现血管强烈的收缩波,该收缩波沿着肠系膜末端小动脉、微动脉、后微动脉的血流路线,由近端向远端缓慢推进,同时血液流动受阻,持续几分钟后收缩转变为舒张,舒张之后再次出现收缩,形成了“收缩-舒张-收缩-舒张...”交替进行的现象,随着时间进展,收缩和舒张均越来越弱,收缩比舒张减弱得更明显,最后几乎见不到收缩而呈现一种弱舒张状态,血流缓慢,直至动物死亡^[16]。从这段文字记载中,我们可以清楚地看到微动脉血管收缩性麻痹和舒张性麻痹的发生与进展,以及最后伴随动物死亡的过程。

5 山莨菪碱拮抗血管麻痹运动的证据

1960年初,北京市发生流行性脑脊髓膜炎大流行,期间修瑞娟教授、华光主任、祝寿河教授和阎田玉教授等^[17]在北京友谊医院儿科病房对患儿甲襞微循环改变进行的观察发现,急骤死亡的患儿往往发生甲襞毛细血管全部闭锁,也见有严重的毛细血管瘀张、血流弛缓和微血栓形成;在显微镜视野下发现,病程发展中甲襞微血管袢在眼前顿时消失得无影无踪,而在给患儿注入国产山莨菪碱后10多分钟重新出现,随后可见管袢的出现与消失交错,如果显现的时间越来越长,消失的时间会越来越短,甚至完全不消失,患儿病情便转危为安,否则病情持续严重,甚至死亡,这是山莨菪碱逆转血管麻痹的证据。但是在几位教授的结论中,在注射山莨菪碱之前是“小动脉痉挛”,注射山莨菪碱后是山莨菪碱使“小动脉痉挛缓解”,现在应该看做是血管运动麻痹和

山莨菪碱缓解或逆转血管麻痹的表现。可能当时的研究假说是依从“山莨菪碱是扩血管药物,感染性休克的发病机制是小动脉痉挛”,受假说和观点倾向的影响,观察中只注意到与血管痉挛相关的征象。

6 再创山莨菪碱对感染性休克疗效新高

当前,对山莨菪碱救治感染性休克救治疗效提高的最大障碍有两个,一个是疗效不稳,一个是副作用大^[11]。两个障碍来自一个根源,即“山莨菪碱缓解小动脉痉挛”的理论判断。遇到疗效不好的患者认为药量不足,增加药量又导致副作用增大。如果依从“山莨菪碱是拮抗血管麻痹药物,可以缓解或逆转感染性休克的血管运动麻痹”的理论判断,则不难找到克服两大障碍的方法。因为感染性休克的血管运动麻痹包括收缩性麻痹和舒张性麻痹,在不同的患者可能表现为:①舒张性麻痹>收缩性麻痹;②舒张性麻痹=收缩性麻痹;③舒张性麻痹<收缩性麻痹。然而,山莨菪碱只有“拮抗舒张性麻痹>拮抗收缩性麻痹”一种属性,只对舒张性麻痹>收缩性麻痹的患者效果较好,对舒张性麻痹<收缩性麻痹患者的效果较差,这便是疗效不稳的根源。如果对疗效不好者增加山莨菪碱的用量,不仅疗效提高不明显或无提高,反而会导致副作用随着用量增加而增大。因此,对疗效不好者不宜增加用量,而是要给一种拮抗收缩的药物如酚妥拉明,这样既提高了疗效又避免了山莨菪碱的副作用。北京友谊医院对轻症 ARDS 患者应用山莨菪碱治疗,对重症 ARDS 患者应用山莨菪碱+酚妥拉明治疗,明显降低了 ARDS 的病死率^[18-19]。依从这一思路,还可以对收缩性麻痹>舒张性麻痹为主而必须用 NE 维持血压的感染性休克患者,采用山莨菪碱代替 NE 或以山莨菪碱+酚妥拉明置换 NE 的方法。

参考文献

[1] 钱潮,蔡同章,徐秀龄,等.阿托品治疗中毒型菌痢的机制和疗

效[J].中华儿科杂志,1964,13(5):363-366.

[2] 于海芸,李彦庆,胡建国.采用山莨菪碱抢救3例休克患者[J].中国危重病急救医学,2004,16(6):351.

[3] 罗秋生.大剂量山莨菪碱治疗感染性休克31例临床分析[J].中国医师杂志,1998,13(6):62.

[4] 祝寿河,方鹤松.山莨菪碱治疗感染性休克[J].首都医科大学学报,1980,1(1):2-9.

[5] 马兴刚,王昌成,朱九成.持续静滴山莨菪碱治疗重症急性胰腺炎——60例病例对照研究[J].胰腺病学,2003,3(3):167-169.

[6] 岳茂兴.山莨菪碱联用地塞米松治疗术后并发多器官功能障碍综合征的临床研究方案[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(5):264-267.

[7] 景有伶,杨秋,郑俊国,等.山莨菪碱对油酸致兔急性肺损伤的防治作用[J].中国危重病急救医学,1997,9(1):2-5.

[8] 岳茂兴,张圭显,李成林,等.短程大剂量山莨菪碱及地塞米松对多脏器功能失常综合征微循环变化的影响[J].中国危重病急救医学,1997,9(12):718-719.

[9] Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group [J]. Chest, 1989, 96(1): 114-119.

[10] Buise M, van Bommel J, Jahn A, et al. Intravenous nitroglycerin does not preserve gastric microcirculation during gastric tube reconstruction: a randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2006, 10(5): R131.

[11] 王海春.分布性休克及拮抗血管麻痹药物治疗[M].上海:上海科技出版社,2013:275,283,288,321.

[12] 苏静怡.山莨菪碱(654-2)抗体休克作用机制的研究进展[J].生理科学进展,1985,16(4):217-322.

[13] 曹永舒,曲本铃,朱燕娜,等.阿托品类生物碱对 α 型肾上腺素受体的阻断作用[J].河南医科大学学报,1986,21(1):1-4.

[14] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 98-104.

[15] Gocan NC, Scott JA, Tyml K. Nitric oxide produced via neuronal NOS may impair vasodilatation in septic rat skeletal muscle [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(5): H1480-1489.

[16] Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide [J]. Crit Care, 2003, 7(5): 359-373.

[17] 修瑞娟.微循环——微妙的生命源泉[J].微循环学杂志,1997,7(1):1-3.

[18] 祝寿河,任世光.在654-2治疗急性肺微循环功能衰竭中认识其主要病理环节[J].中国急救医学,1982,2(2):8-12.

[19] 雪琳,方鹤松,张振宾,等.山莨菪碱在小儿急性呼吸窘迫综合征综合治疗中的作用[J].中华医学杂志,1989,69(1):49-50.

(收稿日期:2014-03-21)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

依托咪酯对脓毒症或严重脓症患者血压的影响

单剂量依托咪酯注射因具有潜在的肾上腺类固醇激素抑制效应,在用于脓症患者气管插管的安全性问题上存在一定争议。因此有学者进行了一项多中心回顾性队列研究,评估依托咪酯在脓症患者气管插管时作为诱导剂对休克发展的影响。该研究通过倾向匹配方法比较了脓毒症或严重脓症患者接受或不接受依托咪酯诱导插管后72h对血管活性药物支持需求的差异。次要终点指标包括多种升压药的使用情况、重症加强治疗病房(ICU)住院时间和住院病死率。结果显示:该研究共纳入411例患者,其中83例患者通过倾向得分相匹配。气管插管后72h内升压药的使用情况在匹配的两组队列中没有差异〔优势比(OR)=0.95,95%可信区间(95%CI)=0.52~1.76, P=0.88〕;住院病死率及其他次要指标在两组间差异也无统计学意义(均P>0.05)。该研究提示,依托咪酯应用于脓症患者插管,并不会增加插管后72h内对血管活性药物的需求。

喻文,罗红敏,编译自《J Crit Care》,2014,29(4):517-522