

参附注射液在急危重症中的应用现状

肖青魁 韩永燕 王维展

(河北医科大学哈励逊国际和平医院急救医学部, 河北 衡水 053000)

【摘要】 参附注射液主要由红参和附子提取而来,其有效成分是乌头类生物碱及人参皂苷,具有较强的拟交感神经作用,同时能兴奋 α 、 β 受体,从而起到减轻心肌缺血性损伤,增强心肌收缩力、心排血量,改善微循环的功能。近来研究显示其在防治感染性疾病、心血管病及心肺复苏等急危重症方面疗效显著。本文主要就参附注射液在急危重症中的临床应用现状作一综述。

【关键词】 参附注射液; 急危重症; 应用现状

随着祖国医学的发展,中药在医学各个领域的应用日益受到重视^[1]。科技手段的提高,为先进药物提取技术的应用提供了可能,使得中药注射剂的生物利用度更高、剂量更精确、起效也更迅速,更便于临床应用,尤其在防治感染性疾病、心血管病及肿瘤辅助治疗方面具有独特的优势。其中,参附注射液因其在急危重症方面的显著疗效、不良反应,目前已作为急诊必备中成药^[2]。本研究就参附注射液在急危重症中的临床应用现状进行综述。

1 参附注射液的性效研究

参附注射液主要由红参和附子提取而来,其有效成分是乌头类生物碱及人参皂苷,其具有较强的拟交感神经作用,同时能兴奋 α 、 β 受体,从而起到减轻心肌缺血性损伤,增强心肌收缩力和心排血量,改善微循环的功能^[3-4]。已有研究证实,参附注射液在治疗阳虚所致的惊悸、泄泻、痹证,以及在抢救阳气暴脱的厥脱证(感染性、失血性、低血容量性休克)等方面有其独特之处,其作用主要体现在抗休克、抗心肌缺血、抗心律失常、调节血压、调节胃肠运动、促进手术后伤口恢复、减轻化疗毒性等方面^[2]。

2 参附注射液在危重症中的应用

2.1 重症心力衰竭(心衰): 参附注射液主要成分为乌头类生物碱和人参皂苷。现代药理学研究证实,乌头碱能增加心肌供血,增强心肌收缩力,改善冠状动脉(冠脉)血液循环^[5-6]。而人参皂苷具有良好的血管扩张作用,其通过扩张冠状动脉及周围血管,改善心肌细胞血供,从而改善心功能;其在分子水平上能够抑制心肌细胞凋亡、抑制心肌肥厚,改善心室重构,从而延缓心衰进展^[7]。近年来参附注射液在心衰治疗中的作用得到了证实。黄蕾等^[8]研究发现,对重症充血性心衰患者在常规治疗基础上加用参附注射液,虽然其收缩压、舒张压较治疗前无明显变化,但左室射血分数(LVEF)明显升高,6 min 步行试验显著延长,B 型利钠肽前体(pro-BNP)显著降低,心功能分级有明显改善,提示在常规治疗基础上加用参附注射液对于改善心衰患者临床症状及心功能均有良好的作用。

2.2 脓毒症: 脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合

征(SIRS),如若病情得不到控制可发展成脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)等,是导致重症加强治疗病房(ICU)患者死亡的常见诱因。脓毒症尤其是严重脓毒症的发病率逐年上升,虽然国内外相关专家在脓毒症的防控方面进行了大量工作,将“拯救脓毒症战役(SSC)”指南几经修改,但脓毒症病死率仍高达 30%~50%^[9-10]。中医学认为脓毒症发病的根本病因在于正气不足,气阴两伤,脏真受损,阳脱阴竭。邱泽亮等^[11]发现,参附注射液能通过降低血清白细胞介素-6(IL-6)等炎症介质水平,平衡体内促炎与抗炎体系,降低脓毒症时产生的大量炎症物质对机体的损伤,从而起到保护机体,改善病情的作用。

脓毒性休克属中医“厥”“脱”范畴,多系外邪侵袭机体,或素体亏虚,复感外邪所致,基本治则为扶阳气、存阴液,以温通心阳、急补有形之阴津为首要大法。吴冬海等^[12]研究发现,由于参附注射液具有稳定血压及明显的抗炎作用,故建议其作为脓毒性休克早期的重要辅助用药。孙淑荣等^[13]认为,参附注射液能减轻脓毒症患者重要器官的损害并降低病死率。王春林^[14]将 43 例 ICU 脓毒性休克患者随机分为两组,对照组给予抗感染等脓毒症标准治疗方案,治疗组在常规治疗基础上加用参附注射液,比较两组用药后 24 h 心功能、组织灌注情况,发现参附注射液对早期脓毒性休克患者心功能及组织灌注有明显的改善作用。亦有研究表明,参附注射液具有免疫调节作用,其可能是通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白的过度表达和 IL-10 的过度产生而起作用^[3]。研究证实,脓症患者出现急性肾功能衰竭时病死率极高,可达 72%^[15]。脓毒症肾损伤患者以阳虚证最为常见。王俊玲等^[15]发现,参附注射液对脓毒症阳虚患者的肾功能具有良好的保护作用。李茂琴等^[16]研究结果显示,在早期目标导向治疗(EGDT)基础上联合参附注射液治疗脓毒性休克,能改善患者的血流动力学,减轻对重要器官功能的损害,缩短了应用呼吸机治疗时间及住 ICU 时间。

2.3 重症肺炎: 重症肺炎是指具有严重中毒症状或并发症的肺炎,易发生脓毒性休克、呼吸衰竭(呼衰)、甚至发生 MODS,属呼吸系统疾病中的危急重症,病死率高。有研究显示,肺泡巨噬细胞在重症肺炎所致急性肺损伤(ALI)的病理生理过程中发挥了非常重要的作用,它通过活化 NF- κ B,

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.027

基金项目: 河北省衡水市科技研究与发展计划项目(10019A)

通讯作者: 王维展, Email: wangweiz888@163.com

分泌大量炎症因子,如 TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等,导致 ALI 的发生^[17-18]。动物实验表明,参附注射液能明显减轻组织、器官的缺血/再灌注(I/R)损伤,抑制 NF- κ B、TNF- α 的生成及炎症反应^[19-20]。曾振国等^[21]观察了参附注射液对脂多糖(LPS)诱导肺泡巨噬细胞微小 RNA-146a(miR-146a)表达的影响及参附注射液的可能抗炎机制,结果发现,参附注射液可呈剂量依赖性上调肺泡巨噬细胞 miR-146a 的表达水平,推测 miR-146a 可能参与了参附注射液的抗炎过程。

2.4 重症急性胰腺炎(SAP):SAP 是一种累及多系统、多器官的疾病,常合并 SIRS、MODS,严重威胁患者的生命。研究证实,在 SAP 时,由于胰腺腺泡细胞早期产生并释放如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子,促进了病情的进展,并与 SAP 并发症的发生密切相关^[22-23]。有研究发现,参附注射液能降低血液黏稠度,改善血流动力学,尤其对器官的 I/R 损伤具有保护作用^[24]。研究发现,参附注射液能缩短 SAP 患者腹痛缓解时间和住院时间^[25-26]。邹忠东等^[27]亦认为,与常规治疗相比,应用参附注射液能明显缩短患者的 SAP 临床症状缓解时间,降低血淀粉酶水平和并发症发生率,显著缩短住院天数,且不良反应小。由于参附注射液能保护肠黏膜屏障,减少肠道细菌移位,从而起到减少 SAP 后期并发症的作用^[28]。胡占良等^[29]研究发现,参附注射液可通过减少胰腺炎大鼠肠道细菌移位,对胰外器官受累具有一定保护作用。

2.5 心肺复苏(CPR):心搏骤停是目前导致人类死亡的主要原因之一。有研究显示,大部分 CPR 患者在自主循环恢复 72 h 内出现复苏后心肌功能障碍,其主要机制与心肌 I/R 损伤、心肌细胞凋亡和免疫功能障碍等有关^[30]。Palojoki 等^[31]研究发现,心搏骤停后心肌会发生不可逆性坏死,由于心肌细胞数量减少,从而使心肌收缩力下降,甚至导致心衰的发生。由于参附注射液具有抗缺血、缺氧、清除氧自由基及对心肌 I/R 损伤具有良好的保护作用,故目前被广泛应用于抢救心搏骤停患者。李章平等^[32]通过观察不同剂量参附注射液对窒息大鼠 CPR 后血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)和心肌组织病理损伤的影响,结果发现,参附注射液可减轻窒息大鼠 CPR 后心肌损伤,其作用效果可能与剂量呈正相关。

2.6 其他危重症:创伤性休克时过度的炎症反应及“瀑布样”释放的细胞因子,促进了创伤后 SIRS、MODS 发生发展^[33]。张雄辉等^[34]研究发现,参附注射液适合于创伤性休克早期液体复苏的救治。参附注射液可显著降低前炎性细胞因子在创伤性 SIRS 患者中的损伤作用^[35]。雷李美等^[36]指出,参附注射液可降低创伤性休克患者的 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平,阻断 SIRS,减轻病情严重程度,降低 MODS 的发生率,改善预后。动物实验发现,参附注射液能延长动物耐缺氧时间,具有抗休克、兴奋垂体-肾上腺皮质功能等作用^[37]。创伤失血性休克大鼠在应用参附注射液后,其抗凝功能增强,凝血功能受到部分抑制,避免了血栓的形成^[38]。

研究显示,颅脑外伤后,氧自由基产生是导致脑组织缺

血性损害的重要因素之一^[39]。对于进行颅脑手术的患者,手术过程会有短暂的脑组织缺血、缺氧,从而导致大量的氧自由基产生,进而促进脂质过氧化反应的进行,加重脑组织损害。袁军等^[40]发现,参附注射液能够清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应,从而达到围手术期脑保护的作用。

随着参附注射液的广泛应用,越来越多的研究证实,其在治疗危急重症方面有卓越疗效,无论是在重要器官保护,还是在“回阳救逆”等多种抗休克治疗策略中都扮演着重要角色,日渐成为临床救治危重病不可或缺的良药之一。

参考文献

- [1] 王维展,李敬,马国营,等.联合大黄为主中药组方序贯治疗急性百草枯中毒患者的前瞻性临床研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(4):254-258.
- [2] 彭成.试论中药注射剂“品质制性用”的研究模式——参附注射液的研究思路与实践[J].中药与临床,2012,3(2):1-4.
- [3] 徐力飞,马海英,申丽旻,等.参附注射液对严重脓毒症患者器官功能影响的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(2):86-88.
- [4] 董辉,熊利泽,陈敏,等.参附注射液对法乐四联症根治术患者心功能保护作用的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):326-329.
- [5] 邓永诚,董丽军.参附注射液对心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽水平的影响[J].中华危重症医学杂志(电子版),2010,3(5):314-317.
- [6] 马超超,唐智宏,张海.谈附子的药理及临床应用[J].时珍国医国药,2004,15(11):790.
- [7] 陈铁龙,祝光礼,魏丽萍,等.参附强心合剂对心衰大鼠心肌 AT1、AT2-mRNA 表达的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(11):2429-2431.
- [8] 黄蕾,贾芳,郑侨克,等.参附注射液治疗重症慢性充血性心力衰竭临床观察[J].中国中医急症,2012,21(10):1571-1572.
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [11] 邱泽亮,叶一萍,张宁,等.参附注射液治疗严重脓毒症临床疗效及对血清 IL-6、IL-10 水平的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):348-351.
- [12] 吴冬海,吴利军.参附注射液对感染性休克患者血流动力学的影响[J].浙江中医杂志,2013,48(9):695-696.
- [13] 孙淑荣,莫霄云,马春林.参附注射液早期全程干预对严重脓毒症患者器官功能的影响[J].中国中医急症,2008,17(10):1392-1393.
- [14] 王春林.参附注射液对感染性休克患者心功能及组织灌注的影响[J].中国中医急症,2014,23(12):2279-2280.
- [15] 王俊玲,刘婉嫣.参附注射液对脓毒症阳虚患者肾脏保护作用的临床研究[J].中国医药指南,2013,11(2):264-265.
- [16] 李茂琴,潘翠改,王晓猛,等.早期目标导向治疗基础上联合参附注射液对感染性休克患者器官功能及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):202-206.
- [17] Yang R, Yang L, Shen X, et al. Suppression of NF- κ B pathway by crocetin contributes to attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2-3): 391-396.
- [18] Zhang Y, Zhang B, Xu DQ, et al. Tanshinone II A attenuates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting macrophage

- migration inhibitory factor [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(7): 1052-1057.
- [19] 阮琼,汪东颖,杨爱东,等. 清热燥湿方对急性肺损伤大鼠肺组织核转录因子- κ B 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(2): 87-89.
- [20] 孙艳玲,吴五洲,刘先义,等. 参附对大鼠肾缺血再灌注损伤 NF- κ B 细胞黏附分子-1、TNF- α 表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(9): 1005-1009.
- [21] 曾振国,龚洪翰,李勇,等. 参附注射液对脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞微小 RNA-146a 表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24(3): 166-169.
- [22] Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators [J]. *Shock*, 2005, 24(Suppl 1): 45-51.
- [23] de-Madaria E, Martínez J, Sempere L, et al. Cytokine genotypes in acute pancreatitis: association with etiology, severity, and cytokine levels in blood [J]. *Pancreas*, 2008, 37(3): 295-301.
- [24] 邹忠东,张再重,王烈,等. 肠淋巴途径在大鼠重症急性胰腺炎致全身炎症反应中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(4): 206-209.
- [25] 郭莲怡,金旭鹏,李舒. 参附注射液对重症急性胰腺炎患者血浆内皮素、一氧化氮浓度的影响[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(3): 298-299.
- [26] 王俭,安宁,张刚,等. 参附注射液治疗急性胰腺炎临床探讨[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(4): 478-479, 507.
- [27] 邹忠东,张再重,王烈,等. 参附注射液治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2009, 9(5): 291-293.
- [28] Wang J, Qiao LF, Yang GT. Role of Shenfu Injection in rats with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2008, 14(1): 51-55.
- [29] 胡占良,吕志武,张新宇,等. 参附注射液对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障保护作用的研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2008, 8(1): 24-27.
- [30] Chang WT, Ma MH, Chien KL, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1): 88-95.
- [31] Palojoki E, Saraste A, Eriksson A, et al. Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(6): H2726-2731.
- [32] 李章平,陈寿权,章杰,等. 不同剂量参附注射液对窒息型大鼠心肺复苏后心肌保护作用的研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(3): 162-165, 封3.
- [33] 邓哲,刘德红,赵中江,等. 甘氨酸对创伤性休克大鼠血单核细胞内核转录因子- κ B 活性的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(7): 426-427.
- [34] 张雄辉,张火林,黎惠金,等. 参附注射液在创伤性休克早期液体复苏中的应用效果[J]. *实用中西医结合临床*, 2010, 10(4): 28-29.
- [35] 程烜,张敏思. 参附注射液对创伤性 SIRS 患者前炎症细胞因子的影响[J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18(22): 1582-1583.
- [36] 雷李美,黄增峰. 参附注射液对多发伤合并休克的治疗作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(4): 206-208.
- [37] Chen DW, Wei Fei Z, Zhang YC, et al. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery [J]. *Asian J Surg*, 2005, 28(2): 121-124.
- [38] 马继红,刘婷,潘景业,等. 参附注射液对创伤失血性休克大鼠的肾保护作用研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(5): 293-295.
- [39] 张明月. 细胞凋亡与心肺复苏后心肌功能障碍的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(10): 638-640.
- [40] 袁军,张力,李进,等. 参附注射液对神经外科围手术期患者心脏的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(12): 763-764.

(收稿日期: 2015-06-08)

(本文编辑: 邱美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对中、英文摘要的写作要求

论著类文稿需附中、英文摘要; 专家论坛、短篇论著、研究报告、综述附中文摘要; 其他类别稿件(如经验交流、治则·方剂·针灸、病例报告等)不附中、英文摘要。论著的中、英文摘要和短篇论著、研究报告的中文摘要应按结构式摘要格式撰写, 采用第三人称, 内容包括目的(Objective)、方法(Method)、结果(Results)和结论(Conclusions), 其中结果部分应包括关键性或主要的结果。专家论坛、综述摘要按指示性摘要格式撰写。摘要中不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。

由于《中国中西医结合急救杂志》被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等多个国际著名检索系统收录, 为了便于国外读者了解该项研究的重要内容, 增进对外交流, 因此英文摘要内容可相对具体一些(一般在 600 个实词以内), 以适当增加英文信息量。英文摘要应包括文题、作者姓名(汉语拼音, 姓氏和名字均首字母大写)、单位名称、所在城市名和邮政编码及国名。应列出全部作者姓名, 如作者工作单位不同, 只列出第一作者的工作单位, 在第一作者姓名右上角加“*”, 同时在第一作者的单位名称首字母左上角加“*”。

本刊对基金项目标注的有关要求

基金项目指论文产出的资助背景, 例如国家自然科学基金资助项目、国家高技术研究发展计划(863)项目、国家科技攻关计划、国家重点基础研究发展规划(973 项目); 行业专项基金列出提供基金的单位, 如国家卫生和计划生育委员会科研基金, 临床重点专项资金建设项目可只列出国家临床重点学科建设项目或国家中医药管理局临床重点学科建设项目等。各省市基金也同上方法。

获得基金资助的论文应在文章首页左下方标注“基金项目”, 基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写, 并在圆括号内注明其项目编号, 多项基金应依次列出, 其间以分号隔开。例如: 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30271269); 广东省建设中医药强省科研项目(20121078)。作者投稿时应向编辑部提供基金证书的复印件。