

# 温阳败毒饮对脓毒症大鼠心肌肌钙蛋白 I 及肺表面活性蛋白 A 水平的影响

梁静 张铄 赵杰

030013 山西太原, 山西省中西医结合医院 ICU

通讯作者: 梁静, Email: liangjing829@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.019

**【摘要】** 目的 观察温阳败毒饮对脓毒症大鼠血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中肺表面活性蛋白 A (SP-A) 水平的影响。方法 选择 120 只健康 SD 大鼠, 按随机数字表法分为正常组、模型组、西药治疗组、中药治疗组、联合用药组, 每组 24 只。采用腹腔注射大肠杆菌内毒素的方法制备脓毒症大鼠模型。正常组、模型组术后给予生理盐水灌胃; 西药治疗组给予地塞米松 2.5 mg/kg 灌胃; 中药治疗组给予温阳败毒饮 (金银花 30 g、蒲公英 30 g、附子 30 g, 水煎液浓缩制成膏备用, 使用时用温水溶化) 8 g/kg 灌胃; 联合用药组给予温阳败毒饮联合地塞米松灌胃, 用药方法同前。观察制模后 24、48、72 h 各组大鼠血清 cTnI 及 BALF 中 SP-A 水平的变化。结果 模型组制模后 24、48、72 h cTnI 水平均较正常组明显增加 ( $\mu\text{g/L}$ : 24 h 为  $6.95 \pm 3.52$  比  $0.83 \pm 0.32$ , 48 h 为  $7.42 \pm 5.01$  比  $0.64 \pm 0.21$ , 72 h 为  $10.52 \pm 4.15$  比  $0.91 \pm 0.36$ , 均  $P < 0.05$ ), SP-A 均较正常组明显降低 ( $\mu\text{g/L}$ : 24 h 为  $4.36 \pm 2.71$  比  $72.83 \pm 7.35$ , 48 h 为  $3.15 \pm 0.53$  比  $81.45 \pm 5.01$ , 72 h 为  $0.47 \pm 0.21$  比  $78.52 \pm 4.47$ , 均  $P < 0.05$ )。西药治疗组、中药治疗组、联合用药组用药后 cTnI 均较模型组明显减少, SP-A 较模型组明显增加; 联合用药组制模后 48 h 开始与西药治疗组、中药治疗组比较出现统计学差异, 持续到 72 h [cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 48 h 为  $3.68 \pm 0.52$  比  $4.23 \pm 0.53$ ,  $5.15 \pm 1.18$ , 72 h 为  $1.38 \pm 0.02$  比  $2.51 \pm 0.24$ 、 $1.95 \pm 0.32$ , SP-A ( $\mu\text{g/L}$ ): 48 h 为  $58.19 \pm 3.46$  比  $49.61 \pm 5.22$ ,  $47.05 \pm 3.97$ , 72 h 为  $67.83 \pm 6.14$  比  $60.48 \pm 2.71$ 、 $55.17 \pm 3.26$ , 均  $P < 0.05$ ]。结论 温阳败毒饮可有效降低大肠杆菌内毒素诱导的脓毒症大鼠血清 cTnI 及 BALF 中 SP-A 水平。

**【关键词】** 温阳败毒饮; 脓毒症; 心肌肌钙蛋白; 肺表面活性蛋白 A

**基金项目:** 山西省卫生计生委科研课题计划项目 (2014106)

## Effect of Wenyang Baidu Yin on myocardial troponin I and pulmonary surfactant protein A levels in sepsis rats

Lang Jing, Zhang Shuo, Zhao Jie

Intensive Care Unit, Shanxi Province Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanxi 030013, Taiyuan, China

Corresponding author: Lang Jing, Email: liangjing829@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of Wenyang Baidu Yin on serum myocardial troponin I (cTnI) level and pulmonary surfactant protein A (SP-A) mRNA expression level in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in rats with sepsis. **Methods** One hundred and twenty healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal group, model group, western medicine group, traditional Chinese medicine (TCM) group and combined drug group, with 24 rats in each group. The sepsis rat model was made by intra-peritoneal injection of *E.coli* endotoxin. After operation, the normal group and model group were given normal saline, and the western medicine group was given dexamethasone 2.5 mg/kg by intragastric administration; the TCM group was given Wenyang Baidu Yin (the ingredients consisted of *Ionicera japonica* 30 g, *dandelion* 30 g, *aconite* 30 g, mixed with water and boiled to form decoction and then concentrated to prepare an ointment for reserve, whenever it was applied, using warm water to dilute it to form decoction) 8 g/kg taken by gastric lavage; the combined drug group was given the same methods as above mentioned Wenyang Baidu Yin and dexamethasone by gastric lavage. The level changes of serum cTnI and SP-A in BALF were observed at different time points 24, 48 and 72 hours after modeling. **Results** The levels of cTnI at 24, 48 and 72 hours after modeling in model group were significantly higher than those in normal group ( $\mu\text{g/L}$ : 24 hours was  $6.95 \pm 3.52$  vs.  $0.83 \pm 0.32$ , 48 hours was  $7.42 \pm 5.01$  vs.  $0.64 \pm 0.21$ , 72 hours was  $10.52 \pm 4.15$  vs.  $0.91 \pm 0.36$ , all  $P < 0.05$ ), and SP-A mRNA was significantly lower than those in normal group ( $\mu\text{g/L}$ : 24 hours was  $4.36 \pm 2.71$  vs.  $72.83 \pm 7.35$ , 48 hours was  $3.15 \pm 0.53$  vs.  $81.45 \pm 5.01$ , 72 hours was  $0.47 \pm 0.21$  vs.  $78.52 \pm 4.47$ , all  $P < 0.05$ ), with the extension of time after modeling, the tendency of increase of cTnI and the decrease of SP-A were more obvious. The levels of cTnI of the western medicine group, TCM group and the combined drug group were significantly lower than those of the model group, and the SP-A was obviously higher than that of the model group; since 48 hours after modeling, there were statistical significant differences in levels of cTnI and SP-A between the combined group and the western medicine group, also between the combined drug group and TCM group [cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 48 hours was  $3.68 \pm 0.52$  vs.  $4.23 \pm 0.53$ ,  $5.15 \pm 1.18$ , 72 hours was  $1.38 \pm 0.02$  vs.  $2.51 \pm 0.24$ ,  $1.95 \pm 0.32$ , SP-A ( $\mu\text{g/L}$ ): 48 hours was  $58.19 \pm 3.46$  vs.  $49.61 \pm 5.22$ ,  $47.05 \pm 3.97$ , 72 hours was  $67.83 \pm 6.14$  vs.  $60.48 \pm 2.71$ ,  $55.17 \pm 3.26$ , all  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** Wenyang Baidu Yin can effectively reduce the levels of serum cTnI and SP-A in BALF of sepsis rats induced by *E.coli* endotoxin.

**【Key words】** Wenyang Baidu Yin; Sepsis; Myocardial troponin; Pulmonary surfactant protein A

**Fund program:** Scientific Research Project of Shanxi Medical and Health (2014106)

脓毒症是指因感染而诱发宿主反应失调导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。心肌损伤是脓毒症常见并发症之一,约 40% 的脓毒症患者合并心功能不全<sup>[2]</sup>,心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是目前公认可以反映心肌损伤程度的敏感度、特异度均较高的指标<sup>[3-5]</sup>。肺泡表面活性物质 A(SP-A)在保护肺泡功能及防御炎症因子损伤方面起重要作用<sup>[6]</sup>。本研究观察温阳败毒饮对大肠杆菌内毒素诱导的脓毒症大鼠血清 cTnI 和支气管肺泡灌洗液(BALF)中 SP-A 水平的影响,为脓毒症的治疗提供中医药依据及思路。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物分组:**选择清洁级 SD 大鼠 120 只,体质量 180~220 g,雌雄各半,由山西医科大学动物实验室提供,实验动物生产许可证号:20124014。将大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、西药治疗组、中药治疗组、联合用药组,每组 24 只。

**1.2 模型制备:**采用腹腔注射大肠杆菌内毒素 10 mg/kg 的方法制备脓毒症大鼠模型;正常组注射等体积生理盐水。

**1.3 伦理学:**本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.4 给药方法:**根据人与大鼠体表面积折算系数换算给药量,制模后 2 h 西药治疗组给予地塞米松(规格 5 mg/mL,由天津金耀药业有限公司生产,生产批号:201606262)2.5 mg/kg,每日 2 次;中药治疗组给予温阳败毒饮(金银花 30 g、蒲公英 30 g、附子 30 g,饮片是由本院中药房提供的同一批次产品,水煎药液浓缩制成膏,使用时温水溶化)8 g/kg 灌胃,每日 2 次;联合用药组同时给予温阳败毒饮和地塞米松,用药方法同前。

## 1.5 检测指标及方法

**1.5.1 cTnI 含量的测定:**于制模后 24、48、72 h 3 个时间点麻醉大鼠后,腹主动脉取血,放置 20 min 后离心取上清液置于 -20 °C 冰箱待测。用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 cTnI 含量,操作严格按试剂盒说明书进行(试剂盒由美国 Beck-manCoulter

公司生产)。

**1.5.2 SP-A 含量的测定:**于制模后 24、48、72 h 3 个时间点麻醉大鼠后处死,用止血钳夹闭左主支气管,用 0.9% 氯化钠注射液 2 mL 经主支气管注入,反复抽注 3 次后吸取 BALF,共灌注 3 次,收集 BALF 离心 20 min 后,取上清液置于 -20 °C 冰箱内保存。用 ELISA 测定 BALF 中 SP-A 含量,操作严格按试剂盒说明书进行(试剂盒由上海酶联生物有限公司生产)。

**1.6 统计学方法:**使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料:**各组按 24、48、72 h 3 个时间点分 3 批处死大鼠,每组每次 8 只,模型组 72 h 剩余大鼠 5 只,西药治疗组、中药治疗组各剩余 6 只,联合用药组剩余 8 只。

**2.2 各组大鼠不同时间点 cTnI、SP-A 水平的比较(表 1):**随制模时间延长,模型组 cTnI 逐渐升高,SP-A 逐渐降低,各药物组 cTnI 先升高后降低,SP-A 先降低后升高;模型组各时间点 cTnI 水平均较正常组明显升高,SP-A 均较正常组明显降低;西药治疗组、中药治疗组、联合用药组 cTnI 均较模型组明显降低,SP-A 较模型组明显升高,且联合用药组制模后 48 h 开始与西药治疗组和中药治疗组比较出现统计学差异(均  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(SRIS),近年来,随着对脓毒症病理研究和医学治疗技术的提高,其病死率明显下降,但脓毒症仍是 ICU 患者死亡的主要原因<sup>[7-8]</sup>。心肌损伤是脓毒症常见并发症之一,据报道,诊断脓毒性休克后 6 h 约 20% 的患者可发生左心室功能障碍,1~3 d 增加至约 60%<sup>[9]</sup>,使其病死率显著增加,约为 30%~80%。

表 1 各组大鼠不同时间点 cTnI、SP-A 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	cTnI(μg/L)			SP-A(μg/L)		
	制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h	制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
正常组	0.83 ± 0.32 (8)	0.64 ± 0.21 (8)	0.91 ± 0.36 (8)	72.83 ± 7.35 (8)	81.45 ± 5.01 (8)	78.52 ± 4.47 (8)
模型组	6.95 ± 3.52 (8) <sup>a</sup>	7.42 ± 5.01 (8) <sup>a</sup>	10.52 ± 4.15 (5) <sup>a</sup>	4.36 ± 2.71 (8) <sup>a</sup>	3.15 ± 0.53 (8) <sup>a</sup>	0.47 ± 0.21 (5) <sup>a</sup>
西药治疗组	3.61 ± 1.34 (8) <sup>ab</sup>	4.23 ± 0.53 (8) <sup>ab</sup>	2.51 ± 0.24 (6) <sup>ab</sup>	57.33 ± 2.08 (8) <sup>ab</sup>	49.61 ± 5.22 (8) <sup>ab</sup>	60.48 ± 2.71 (6) <sup>ab</sup>
中药治疗组	4.39 ± 0.12 (8) <sup>ab</sup>	5.15 ± 1.18 (8) <sup>ab</sup>	1.95 ± 0.32 (6) <sup>ab</sup>	60.01 ± 8.15 (8) <sup>ab</sup>	47.05 ± 3.97 (8) <sup>ab</sup>	55.17 ± 3.26 (6) <sup>ab</sup>
联合用药组	3.08 ± 0.64 (8) <sup>ab</sup>	3.68 ± 0.52 (8) <sup>abcd</sup>	1.38 ± 0.02 (8) <sup>abcd</sup>	59.38 ± 6.42 (8) <sup>ab</sup>	58.19 ± 3.46 (8) <sup>abcd</sup>	67.83 ± 6.14 (8) <sup>abcd</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与西药治疗组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与中药治疗组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;括号内为动物数

cTnI 是公认的能反映心肌损伤程度敏感度、特异度均较高的“金标准”<sup>[3-5]</sup>。本研究显示,模型组各时间点 cTnI 均较正常组显著增高,说明脓毒症状态下存在心肌损伤,其原因主要考虑在脓毒症过程中,心肌细胞损害多为亚微结构改变,心肌内肌钙蛋白裂解为较小片段,心肌细胞膜通透性增加,从而导致血浆 cTnI 水平升高。各时间点 3 个用药组 cTnI 均较模型组降低,但仍高于正常组,且制模后 48 h、72 h 联合用药组较中药治疗组及西药治疗组明显降低,说明中药温阳败毒饮和西药地塞米松均有降低 cTnI 的作用,中药和西药联合用药在改善脓毒症大鼠 cTnI 方面有明显优势。

PS 是一类脂蛋白混合物,在维持肺泡形态和功能以及肺泡免疫防御反应方面有重要作用,而其中 SP-A 是亲水性蛋白,主要可促进磷脂的分泌和摄取,是 PS 的重要组成部分,可增强巨噬细胞的迁移能力,促进其噬菌作用,抑制活化的炎症细胞产生活性氧和细胞因子,从而加强肺的防御能力,减轻肺损伤<sup>[6]</sup>。本研究显示,模型组 SP-A 较正常组明显降低,但制模后 24、48、72 h 3 个用药组 SP-A 均较模型组明显升高,且制模后 48 h、72 h 联合用药组明显高于中药治疗组和西药治疗组,说明中药温阳败毒饮和西药地塞米松均有改善 SP-A 降低的作用,且中药和西药联合用药效果更明显。

综上所述,温阳败毒饮以回阳救逆立方,兼以清热解毒,本研究显示温阳败毒饮在保护脓毒症大鼠心脏、肺脏方面均有积极作用,可减轻脓毒症大鼠器官损害,进而改善其预后。但其机制仍有待进一步研究,以期为临床脓毒症的治疗提供新思路及方法。

## 参考文献

- [1] 谢剑锋,邱海波. 拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的进展与评论[J/OL]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2017, 3 (1): 18-25. DOI: 10.3877/j.issn.2096-1537.2017.01.006.
- [2] 陈艳丽,郭富桃. 脓毒症休克心肌顿抑严重程度判断的临床研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19 (18): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2012.18.003.
- [3] Chen YL, Guo FT. Clinic study on evaluation of severity of sepsis shock patients with myocardium stunning [J]. Chin Mod Med, 2012, 19 (18): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2012.18.003.
- [4] Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins [J]. Ann Clin Biochem, 2001, 38 (Pt 5): 423-449. DOI: 10.1177/000456320103800501.
- [5] 刘安雷,刘洁,于莺,等. 脓毒症心功能障碍研究进展[J]. 中国急救医学, 2011, 31 (9): 847-850. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.09.021.
- [6] Liu AL, Liu J, Yu Y, et al. Current research of cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Chin J Crit Care Med, 2011, 31 (9): 847-850. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.09.021.
- [7] 郭海雷,卢才教,胡德林,等. 脓毒症大鼠早期心肌损害与功能障碍的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (7): 725-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.07.012.
- [8] Guo HL, Lu CJ, Hu DL, et al. Early myocardial damage and dysfunction in sepsis rats [J]. Chin J Emerg Med, 2012, 21 (7): 725-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.07.012.
- [9] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [10] Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11 (2): 187-195.
- [11] 杜虹,闫照虹,李璟,等. 脓毒性心肌功能障碍[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (3): 538-542. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.03.036.
- [12] Du H, Yan ZH, Li J, et al. Septic myocardial dysfunction [J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15 (3): 538-542. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.03.036.
- [13] 宋于康,李叶戊子,王妙淑. 脓毒症早期采用心肌标志物诊断心功能障碍的预后评估[J]. 实用医学杂志, 2017, 33 (10): 1631-1633. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.10.027.
- [14] Song YK, Li YWZ, Wang MS. Prognostic evaluation of cardiac markers in early diagnosis of cardiac dysfunction in sepsis [J]. J Pract Med, 2017, 33 (10): 1631-1633. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.10.027.

(收稿日期: 2018-05-07)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 《中国中西医结合急救杂志》关于统计学方法的一般要求

统计学方法的描述:统计学方法应尽可能详细描述,应包含研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等内容。

应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析等)和统计量的具体值(如  $t=3.450$ ),并尽可能给出具体的  $P$  值(如  $P=0.023$ );当涉及到总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

对于定量或定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,定量资料不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析,定性资料不应盲目套用  $\chi^2$  检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于 20;要注意区分百分率与百分比。统计学符号一律用斜体。