

栀子金花汤对腹腔感染脓毒症大鼠炎症介质的影响

王 鸣¹, 舒志军¹, 张胜华², 彭 炜¹

(1. 上海市中西医结合医院外科, 上海 200082; 2. 上海市岳阳中西医结合医院外科, 上海 200080)

【摘要】 目的: 观察中药栀子金花汤对腹腔感染导致脓毒症大鼠炎症介质的影响, 评价中药在脓毒症治疗中的意义。方法: 88 只 SD 大鼠被随机分为假手术组、模型组、西药组、中药组、中西药结合组, 其中各药物治疗组再按用药时间分为 12、24 和 48 h 3 个时间点。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制备大鼠脓毒症模型, 各组均于术前 2 h 及术后每日 2 次给予相应药物干预。于各时间点取血检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、E-选择素、纤维蛋白原 (Fbg) 水平。结果: 与假手术组比较, 模型组 Fbg 显著下降, TNF- α 、IL-6、E-选择素均显著升高 (P 均 < 0.05)。分别与中药组和西药组同时时间点比较, 中西药结合组能显著降低 TNF- α 、IL-6、E-选择素水平, 升高 Fbg 水平 (P 均 < 0.05)。与西药组比较, 中药组能显著升高血浆 Fbg 水平, 以 48 h 最为显著 ($P < 0.05$)。结论: 采用中药栀子金花汤结合常规的西药治疗脓毒症, 能取得较为满意的效果, 应作为首选的治疗方式。

【关键词】 栀子金花汤; 炎症介质; 脓毒症; 中药

中图分类号: R285.5; R259 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)03-0169-04

Effects of Zhizi Jinhua decoction (栀子金花汤) on inflammatory mediators in rats with abdominal sepsis

WANG Ming¹, SHU Zhi-jun¹, ZHANG Sheng-hua², PENG Wei¹. 1. Department of General Surgery, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200082, China; 2. Department of General Surgery, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200080, China

【Abstract】 Objective: To investigate the action of Zhizi Jinhua decoction (栀子金花汤) on inflammatory mediators in rats with abdominal sepsis. Methods: Eighty-eight healthy male SD rats were randomly divided into five groups: sham operation group, model group, traditional Chinese medicine (TCM) group, Western medicine group, integrated TCM and Western medicine group. The medicine treated groups were subdivided into three subgroups according to the time points of drugs administration at 12, 24 and 48 hours. The septic model of rats was replicated by cecal ligation and puncture (CLP). The corresponding medicine was given to each group at 2 hours before operation and twice a day after operation respectively. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), E-selectin and fibrinogen (Fbg) were also measured at each time point. Results: Compared with sham operation group, the levels of TNF- α , IL-6, E-selectin were much higher, while the level of Fbg was much lower in model group (all $P < 0.05$). Integrated traditional Chinese and Western medicine markedly reduced the levels of TNF- α , IL-6 and E-selectin, and elevated the levels of Fbg compared with those of TCM or Western medicine at the same time points (all $P < 0.05$). Compared with Western medicine group, the levels of Fbg in TCM group were more elevated, especially in the 48 hour-subgroup ($P < 0.05$). Conclusion: Integrated treatment of TCM Zhizi Jinhua decoction and routine Western medicine is effective and can be the first choice in treating septic cases.

【Key words】 Zhizi Jinhua decoction; inflammatory mediator; sepsis; traditional Chinese medicine

脓毒症是重症加强治疗病房 (ICU) 较为常见的疾病之一。随着城市人口老龄化以及细菌对抗生素耐药性的增强, 脓毒症对人类生命安全的威胁越来越明显。在美国, 一年中死于脓毒症的人数和死于心肌梗死的人数相当^[1]; 在欧洲, ICU 中严重脓毒症

的发生率为 $(10 \pm 4)\%$ ^[2]; 在我国, 外科 ICU 脓毒症的发生率为 27.0%, 严重脓毒症的总发生率为 10.9%^[3]。Angus 等^[4]总结多篇文献后发现, 严重脓毒症的病死率在 20%~52%。虽然对于脓毒症危害性有了一定的认识, 而且在其治疗方面投入了大量的人力、物力和财力, 脓毒症的治疗仍然没有大的突破^[5]。究其原因, 脓毒症所导致的全身炎症反应牵涉了许多相关的炎症介质, 而由此所导致的机体反应

基金项目: 上海市虹口区卫生局科研基金项目 (2004003)

作者简介: 王 鸣 (1971-), 男 (汉族), 上海市人, 医学硕士, 主治医师。

也相当复杂。近年来,在治疗方面,国际上正在大规模验证的治疗方法也逐渐倾向于整体治疗,维持机体平衡,这与祖国医学的治疗理念不谋而合,因此,要强调中西医结合治疗^[5]。本研究通过观察中药栀子金花汤对大鼠脓毒症的治疗效果,以期对脓毒症治疗提供新的途径。

1 材料与方

1.1 实验动物材料:①清洁级雄性 SD 大鼠,体重(198±10)g,购自中科院上海斯莱克实验动物有限公司。实验前在本院动物房饲养,自由饮水、普通饲料喂养。栀子金花汤由栀子、黄连、黄芩、黄柏、大黄按 1.5:1.5:1:1:0.6 的比例,加水煮沸,大黄后下,浓缩制成,含生药 3 kg/L。西药采用头孢曲松针剂。大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、E-选择素酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒均购自上海森雄生物科技实业有限公司。

1.2 动物分组及模型制备:雄性 SD 大鼠 88 只,按随机数字表法分成假手术组(8 只)、模型组(8 只)、中药组(24 只)、西药组(24 只)、中西药结合组(24 只),其中药物治疗组再根据用药时间分为 12、24 和 48 h 3 个时间点,每个时间点 8 只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型^[6]。大鼠用质量分数为 1%的戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔注射麻醉,做 1.5 cm 中下腹正中切口,取出盲肠,用 1-0 丝线在距离盲肠末端 1 cm 处结扎,用 16 号针头在盲肠末端贯穿 3 次,形成末端盲肠瘘,然后还纳盲肠,逐层缝合切口。术后皮下注射 20 ml/kg 的生理盐水以补充体液的丢失。假手术组进行麻醉后,开腹轻扰肠管后关腹。

1.3 给药方法:各组术前 2 h 给予 1 ml 生理盐水灌胃,术毕皮下注射 1 ml 生理盐水,术后每日 2 次

生理盐水灌胃和皮下注射。中药组术前 2 h 给予中药栀子金花汤 15 g/kg 灌胃,术后每日 2 次中药灌胃及皮下注射生理盐水。西药组术前 2 h 给予生理盐水灌胃,术毕皮下注射头孢曲松 80 mg/kg,术后每日 2 次生理盐水灌胃及皮下注射头孢曲松。中西药结合组术前 2 h 给予中药栀子金花汤灌胃,术毕皮下注射头孢曲松,术后每日 2 次中药灌胃及皮下注射头孢曲松。

1.4 指标检测及方法:取大鼠腹主动脉血,采用 ELISA 试剂盒测定 TNF- α 、IL-6、E-选择素水平;采用磁珠凝集法于半自动血凝仪中检测大鼠纤维蛋白原(Fbg)含量。

1.5 统计学方法:使用 SPSS11.0 统计软件。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多样本均数间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物死亡率:中药组和西药组用药后 48 h 各有 1 只大鼠死亡,其余各组 48 h 内无死亡。

2.2 各组大鼠血中炎症介质含量的变化(表 1):与假手术组比较,模型组用药后 48 h Fbg 显著下降, TNF- α 、IL-6、E-选择素均显著升高(P 均 <0.05)。与中西药结合组比较,中药组、西药组用药后 24 h 和 48 h 血浆 Fbg 含量显著下降,差异均有显著性(P 均 <0.05)。中西药结合组用药后 24 h 和 48 h 时, TNF- α 水平明显低于同时间点其他各组(P 均 <0.05);12、24 和 48 h 时, IL-6 水平均显著低于同时间点其他组(P 均 <0.05)。随着时间的延长, E-选择素水平呈现下降趋势,但仅中西药结合组在 48 h 时与其他组同时间点比较差异均有显著性(P 均 <0.05)。

表 1 各组血中 Fbg、TNF- α 、IL-6、E-选择素含量的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum Fbg, TNF- α , IL-6 and E-selectin levels of rats in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	动物数(只)	Fbg(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	E-选择素(ng/L)
中药组	用药后 12 h	8	1.54±0.24 [#]	98.12±10.56 [#]	172.12±20.82 [#]	36.39±6.78 [#]
	用药后 24 h	8	2.14±0.28 ^{#*}	70.11±10.65 ^{#*}	159.85±15.34 ^{#*}	30.79±3.33 ^{#*}
	用药后 48 h	7	3.44±0.22 ^{#*}	48.55±7.67 ^{#*}	139.83±19.21 ^{#*}	27.94±1.72 ^{#*}
西药组	用药后 12 h	8	1.63±0.12 [#]	103.68±19.78 [#]	173.92±14.23 [#]	32.80±4.46 [#]
	用药后 24 h	8	1.73±0.23 ^{#*}	83.01±11.92 ^{#*}	147.92±16.00 ^{#*}	29.15±3.49 ^{#*}
	用药后 48 h	7	2.29±0.28 ^{#*}	51.77±9.91 ^{#*}	136.92±10.76 ^{#*}	29.47±3.03 ^{#*}
中西药结合组	用药后 12 h	8	1.59±0.12 [#]	93.37±21.19 [#]	144.19±13.19 ^{#*} Δ	34.19±8.02 ^{#*}
	用药后 24 h	8	3.22±0.35 ^{#*} Δ	54.51±8.97 ^{#*} Δ	96.59±8.80 ^{#*} Δ	26.31±5.27 ^{#*}
	用药后 48 h	8	3.98±0.41 ^{#*} Δ	32.82±6.31 ^{#*} Δ	56.03±9.96 ^{#*} Δ	22.94±7.03 ^{#*} Δ
假手术组	用药后 48 h	8	4.19±0.32 [*]	16.97±2.97 [*]	45.03±4.78 [*]	3.41±0.87 [*]
模型组	用药后 48 h	6	1.62±0.19	129.82±27.92	197.61±19.32	43.51±6.34

注:与假手术组比较:[#] $P<0.05$;与模型组比较:^{*} $P<0.05$;与中药组比较:^{*} $P<0.05$;与西药组比较: ^{Δ} $P<0.05$

3 讨论

祖国医学对脓毒症的概念无明确的论述,而现代医学对脓毒症的概念或定义的讨论也仍然存在争议,这从 2001 年美国华盛顿会议可见一斑。按照目前比较公认的概念,脓毒症的定义为:有明显感染表现的全身炎症反应综合征(SIRS);而符合下列 2 项或 2 项以上临床表现者即可诊断为 SIRS:①体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$;②心率 >90 次/min;③呼吸频率 >20 次/min 或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) <32 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);④血白细胞计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$, 或未成熟粒细胞 >0.10 ^[7,8]。

炎症介质在脓毒症中的作用是众所周知的。主要分为细胞源性炎症介质和血浆源性炎症介质。TNF- α 具有广泛的生物学活性,其中最主要的是参与炎症反应和内毒素休克等病理过程。IL-6 的主要作用在于诱导急性期蛋白合成,催化和放大炎症反应和毒性作用,造成组织细胞的损害。栀子金花汤具有清热解毒、泻下通腑的作用。清热解毒中药常被用来治疗各种感染性疾病。戴锡珍等^[9]发现该类药物可通过提高网状内皮系统的吞噬功能、加速内毒素的廓清发挥作用,且有直接中和细菌毒素的作用;王利津等^[10]发现该类药物的抗炎作用主要与抑制 IL-1、NO、前列腺素 E_2 (PGE_2) 等炎症因子生成有关;而邝枣园等^[11]在动物实验中发现该类药物可有效提高 T 细胞来源的 IL-2 水平。于泳浩等^[12]则发现通里攻下药物大承气汤能够显著降低血液中 TNF- α 等细胞因子含量;而陈德昌等^[13-15]则发现单味大黄也能明显降低 TNF- α 的浓度,并能减少胃肠道并发症;董晨明等^[16]研究显示,大黄制剂与抗生素联用可有效降低小鼠肺组织中的 TNF- α 和 IL-6。本实验中无依据证明单纯中药在降低细胞因子方面比西药更好,但是中西药合用组的效果比任何一种药物的单独使用更能有效降低血中细胞因子。可见在对抗腹腔感染脓毒症时,既要重视抗生素对抑制感染加剧、杀灭病原微生物的作用,又不能忽视中药在清除内毒素、中和细菌毒素方面的作用。

Fbg 作为血浆源性炎症介质在炎症过程中也起了重要作用。在炎症反应持续过程中,凝血、纤溶、激肽、补体系统的激活是导致弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)甚至多器官功能衰竭(MOF)的主要原因。Fbg 下降超过 50% 时多提示会有 DIC 发生^[17,18]。从本实验看,栀子金花汤在平衡凝血功能,保持 Fbg 在相对正常水平方

面较西药有明显的优势。荣晓琦等^[19]用栀子金花汤治疗脑出血急性期,发现能明显改善患者的预后;黄政德等^[20]发现,酒制丹参、大黄等对凝血功能具有保护作用;而汤彦等^[21]发现大黄能显著改善 SIRS 患者的凝血酶原时间(PT)延长和血小板数量减少,对凝血功能具有保护作用,其作用机制可能在于大黄对血小板及凝血因子有保护作用。凝血系统可与炎症反应相互促进,共同构成脓毒症的发生发展。但是,单一抑制凝血过程并不能有效防治脓毒症,只有同时针对抗凝和抗炎环节进行干预才能在临床上取得理想的疗效。栀子金花汤对 Fbg 的影响机制是抑制炎症反应还是维护凝血功能,或是两者皆有,这有待于进一步的研究。

E-选择素也是炎症反应时表达活跃的炎症介质,它是一种内皮细胞黏附分子。在炎症反应中,大多数白细胞与内皮细胞接触时需要 E-选择素作为启动因子,因此,调节 E-选择素在细胞表面呈现的过程对白细胞渗出非常重要。正常情况下,机体中 E-选择素表达很低。本实验结果显示,除中西药结合组在 48 h E-选择素较其他治疗组显著下降外,其余各治疗组之间均无明显变化。陈颖等^[22]对 60 例 SIRS 患者的研究结果显示,E-选择素可作为 SIRS 疾病严重程度和预后的指标,也可作为区分脓毒症和非脓毒症 SIRS 的参考指标。陈朝红等^[23]则发现,E-选择素的升高与脓毒症和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生密切相关。目前,对于下调 E-选择素浓度是否可以有效抑制过度炎症反应还没有定论。但是,在过度炎症反应中,E-选择素的表达会迅速提高。

栀子金花汤见于《医宗金鉴·杂病心法要诀》,由黄连、黄芩、黄柏、栀子、大黄组成,栀子为君,通泻三焦之火。黄连、黄芩、黄柏为臣,黄连泻胃火于中焦,并泻心火于上焦;黄芩清泻肺热于上焦;黄柏泻下焦之火。大黄为使,导热下行,给热毒以出路。五味药均为苦寒药,栀子味苦性寒,归心、肺、肾、三焦经,能清三焦之热,兼有利湿之功效。黄连为寒性药,具清热燥湿之功效,又为苦味药,厚肠胃即是苦味健脾的意思。黄芩味苦性寒,有清热燥湿、泻火解毒之功效,又能凉血止血。黄柏味苦性寒,归肾、膀胱、大肠经,能清下焦之热,兼退热除蒸。大黄为苦寒药,能泻下通便、活血化瘀。本方较经典的黄连解毒汤组方更为合理,对于脓症患者更为合适。

本实验研究显示,栀子金花汤在脓毒症的治疗中能够起到较好的作用,主要表现在:栀子金花汤在

平衡凝血功能、维持 Fbg 保持相对正常水平方面较西药有明显的优势。中西药合用能有效降低血液中的炎症介质浓度,缓解机体过度的炎症反应;中西药合用对于抑制血管内皮黏附因子的释放也能起到一定的作用,从而起到抑制白细胞渗出的作用。因此,在外科脓毒症的治疗中,采用中药栀子金花汤结合常规的西药治疗能够取得较为满意的效果,中西药结合治疗应该作为首选的治疗方式。

参考文献:

- [1] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7):1303-1310.
- [2] Linde-Zwirble W T, Angus D C. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society[J]. Crit Care 2004, 8(4):222-226.
- [3] 王鸣, 彭彬, 蔡敏, 等. 外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2):74-77.
- [4] Angus D C, Wax R S. Epidemiology of sepsis: an update[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7 Suppl):S109-116.
- [5] 盛志勇. 努力提高脓毒症的认识水平[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3):131.
- [6] Scott J A, Mehta S, Duggan M, et al. Functional inhibition of constitutive nitric oxide synthase in a rat model of sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(10):1426-1432.
- [7] 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(6):1644-1655.
- [8] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- [9] 戴锡珍, 高淑娟. “黄连解毒汤”体外抗内毒素作用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(5):31-32.
- [10] 王利津, 徐强. 黄连解毒汤的抗炎作用机理研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8):493-496.
- [11] 邢枣园, 刘倩娟. 黄连解毒汤对细胞因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(8):374-375.
- [12] 于泳浩, 崔乃强, 傅强, 等. 大承气颗粒对重型脓毒症促炎-抗炎反应平衡的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10(6):409-412.
- [13] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对创伤后危重病脓毒症患者的治疗作用[J]. 中华创伤杂志, 2003, 19(1):17-19.
- [14] 陈德昌, 杨兴易, 李红江, 等. 大黄对危重病患者胃肠道并发症的治疗研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(6):164-167.
- [15] 陈德昌, 景炳文, 李红江, 等. 大黄对危重症患者系统炎症反应治疗作用的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(10):584-587.
- [16] 董晨明, 张红松, 张正义, 等. 大黄制剂与抗生素联用对重症脓毒症小鼠细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(1):8-9.
- [17] Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment[J]. BMJ, 1996, 312(7032):683-687.
- [18] Scherer R U, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated head trauma [J]. Crit Care Med, 1998, 26(1):149-156.
- [19] 荣晓琦, 张保伟. 栀子金花汤治疗脑出血急性期 60 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2002, 11(5):341.
- [20] 黄政德, 蒋孟良, 易延遂, 等. 酒制丹参、大黄对大鼠血小板功能及抗凝血作用的研究[J]. 中成药, 2001, 23(5):341-342.
- [21] 汤彦, 申国璋, 向小卫, 等. 大黄对全身炎症反应综合征患者凝血功能的影响[J]. 中国急救医学, 2004, 24(2):138.
- [22] 陈颖, 陈雯, 许国根, 等. 全身炎症反应综合征患者血浆 E-选择素变化及意义[J]. 中国急救医学, 2005, 25(2):89-91.
- [23] 陈朝红, 刘志红, 余晨, 等. 全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮细胞功能研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(4):352-356.

(收稿日期:2006-12-09 修回日期:2007-03-08)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

第八次全国中西医结合心血管病学术会议征文通知

中国中西医结合学会心血管病专业委员会拟于 2007 年 9 月在广东省广州市召开“第八次全国中西医结合心血管病学术会议”, 本次会议将以中西医结合治疗心血管病的临床与基础研究为主题, 全面检阅自 2005 年第七次全国中西医结合心血管病学术会议以来, 国内外中西医结合防治心血管疾病领域临床及基础研究的进展。会议将邀请大陆、港台及国外著名专家就传统医学的传承与发展、现代医学与传统医学的交融结合, 以及中西医结合领域的基础与临床研究进展、中西医结合医师的培养等话题做专题演讲。本次会议将致力于进一步规范中西医结合诊治心血管疾病临床诊疗行为, 推进中西医结合医师的规范化培养, 促进中西医结合研究队伍的建设, 推动中西医结合理论在心血管疾病临床实践中的应用, 服务于国民卫生健康事业。现将征文事宜通知如下。

征文内容: 中西医结合防治心血管疾病基础、中医理论与现代医学、中医药与循证医学、中西医结合与基因组学、中西医结合与蛋白质组学, 以及中西医结合治疗冠心病(包括中西医结合与介入心脏病学)、高血压、血脂异常、代谢综合征、心律失常、心力衰竭等心血管领域常见病、多发病的预防、诊断、综合治疗进展, 心血管领域新技术、新方法应用经验及新理论、新概念等。

征文要求: ①未公开发表的论文。②请寄 3 500 字以内全文及 800 字以内的摘要打印稿各 1 份, 摘要中应包括目的、方法、结果和结论, 请附软盘或直接 Email 投稿。无摘要者不能收入论文汇编。③请注明作者姓名、单位、地址及邮编, 并加盖公章。

截稿日期: 2007 年 6 月 30 日(以当地邮戳为准)。信封上请标明“全国心血管病会议”字样。

联系方式: 来稿请寄: 上海市中西医结合学会(北京西路 1623 号 402 室)张雯菊收, 邮编: 200040; 联系电话: 021-62581714; Email: 2007xxgbhy@163.com。

其他: 会议具体日期及地址另行通知。

(中国中西医结合学会)