

· 论著 ·

中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究

庄海舟¹, 张淑文², 李 昂¹, 段美丽¹, 沈潞华³

(首都医科大学附属北京友谊医院①ICU, ②感染内科, ③心脏中心, 北京 100050)

【摘要】 目的 观察盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症模型大鼠心肌损伤的发生情况,以及应用中药 912 液进行干预的效果及其对心肌的保护作用机制。方法 采用 CLP 制备脓毒症大鼠模型;按照随机数字表法分组。共有 56 只存活 Wistar 大鼠进入该实验,其中假手术组 8 只,CLP 模型组 24 只,中药 912 液治疗组 24 只,后两组再分为术后 3、24 和 72 h 3 个时间点亚组。观察各组不同时间点心肌损伤指标[肌钙蛋白 T(TnT)、脑钠素(BNP)],血清炎症因子水平[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10]和血浆一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)的动态变化。结果 CLP 模型组大鼠术后 3 h 血浆 TnT、TNF- α 、IL-6、NO、MDA 水平即开始较假手术组明显升高,BNP、IL-10 到 24 h 时也明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而中药 912 液组的 TnT、BNP、TNF- α 、IL-6、NO、MDA 虽较假手术组升高,但明显低于 CLP 模型组,IL-10 则高于 CLP 模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 脓毒症后可出现明显的心肌损伤,中药 912 液可通过抑制 NO 和自由基介导的组织损伤改善脓毒症时的心肌损伤。

【关键词】 脓毒症; 心肌损伤; 中药 912 液; 炎症细胞因子; 一氧化氮; 丙二醛

中图分类号:R285.5;R256.2 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)01-0016-04

An experimental investigation on preventive effect of traditional Chinese medicine 912 solution (中药 912 液) on rats with septic myocardial injury ZHUANG Hai-zhou¹, ZHANG Shu-wen², LI Ang¹, DUAN Mei-li¹, SHEN Lu-hua³. ① Intensive Care Unit, ② Department of Infection, ③ Heart Center, Affiliated Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To observe the occurrence of myocardial injury in rats with sepsis induced by cecum ligation perforation (CLP), the intervention effect of traditional Chinese drug 912 solution (中药 912 液) and its mechanisms of protection on myocardial injury in rats with sepsis. **Methods** The models of rats with sepsis were prepared with CLP and randomly divided into groups. Fifty-six survival Wistar rats were taken into the experiment, including sham operation group ($n = 8$), CLP group ($n = 24$) and 912 solution treatment group ($n = 24$); the latter two groups each had three subgroups at three time points, 3, 24 and 72 hours. The dynamic changes of the indexes of myocardial injury were observed at various time points in the groups, including troponin T (TnT), brain natrium peptide (BNP), blood serum cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-10], plasma nitrogen monoxidum (NO) and malondialdehyde (MDA). **Results** TnT, TNF- α , IL-6, NO and MDA in plasma were began to increase significantly in CLP group at 3 hours after CLP, but BNP and IL-10 were increased at 24 hours compared with sham operation group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while such indexes (TnT, BNP, TNF- α , IL-6, NO and MDA) in 912 solution group were higher than those in the sham operation group, but they were improved significantly compared with those in CLP group and IL-10 was significantly higher in 912 solution treatment group than that in CLP group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** In sepsis, marked myocardial injury may occur, traditional Chinese medicine 912 solution can improve the injury by inhibiting NO and free radical mediated tissue injury.

【Key words】 sepsis; myocardial injury; traditional Chinese medicine 912 solution; cytokine; nitrogen monoxidum; malondialdehyde

心肌损伤是脓毒症时常见的临床并发症,严重影响患者预后,有效预防和治疗脓毒症过程中出现的心肌损伤是脓毒症治疗的重要组成部分。传统

中医药对脓毒症具有独特功效,可通过多途径、多环节、多靶点发挥治疗作用。本研究旨在观察益气活血化痰中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用,并探讨其可能的作用机制。

1 材料与与方法

1.1 动物模型制备:80 只雄性 Wistar 大鼠,由首都

基金项目:北京市中医药管理局科研基金资助项目(A类165)

作者简介:庄海舟(1973-),男(汉族),上海市人,医学博士,主治医师,Email:zhuangzi4411@vip.sina.com.

医科大学实验动物中心提供,体重 250 g 左右。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型^[1],该模型与临床上腹膜炎引起的脓毒症很相似,比静脉注射脂多糖(LPS)模型更符合实际病理生理过程。

1.2 动物分组及给药:将大鼠按随机数字表法分组,56 只存活大鼠进入实验。假手术组、CLP 模型组和中药 912 液治疗组各 24 只,后两组再分为术后 3、24 和 72 h 3 个时间点亚组,每个亚组 8 只。假手术组除不结扎盲肠外,其余手术步骤同模型组。中药治疗组大鼠于术前 48 h 开始每日 08:00~09:00 灌胃益气活血化瘀中药 912 液 10 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ (由黄芪、川芎、丹参等 6 味中药共 122 g 组成,煎制成 100 ml 药液,含生药 1.22 kg/L,由北京友谊医院制剂中心提供),于观察时间点处死大鼠;假手术组和 CLP 模型组给予等量生理盐水灌胃。

1.3 检测指标及方法:肌钙蛋白 T(TnT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、血浆一氧化氮(NO)用放射免疫法测定(北京北方生物技术研究所);脑钠素(BNP)采用酶联免疫吸附法测定(BPB Biomedicals, Inc USA);丙二醛(MDA)采用化学比色法测定(北京北方生物技术研究所)。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 12.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用 One-Way ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠死亡率:80 只大鼠在实验过程中共死亡 24 只,死亡率为 30%,其中 CLP 模型组死亡 16 只(20%),中药治疗组死亡 8 只(10%)。

2.2 各组 TnT 和 BNP 水平测定结果(表 1):与假手术组比较,CLP 模型组和中药治疗组 TnT、BNP 均显著上升,而中药治疗组 TnT、BNP 均较 CLP 组显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠 TnT 和 BNP 水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	动物数	TnT	BNP
假手术组	8	0.062±0.030	0.89±0.21
CLP 模型组 3 h	8	0.125±0.060 ^a	0.81±0.32
24 h	8	0.689±0.285 ^b	1.78±0.39 ^a
72 h	8	0.648±0.140 ^b	2.48±0.44 ^b
中药治疗组 3 h	8	0.185±0.080 ^a	0.93±0.27
24 h	8	0.207±0.090 ^{ad}	1.66±0.26 ^a
72 h	8	0.263±0.117 ^{ad}	1.72±0.36 ^{ac}

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 CLP 模型组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

2.3 各组血清炎症因子水平测定结果(表 2):与假

手术组比较,CLP 模型组和中药治疗组 TNF-α、IL-6 显著升高后逐渐下降。CLP 模型组 IL-10 逐渐升高,于 72 h 显著高于假手术组;中药治疗组 IL-10 升高后有所下降,于 24 h 和 72 h 时显著高于 CLP 模型组(P 均 < 0.05)。

表 2 各组大鼠血清炎症因子水平测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TNF-α(pmol/L)	IL-6(μg/L)	IL-10(μg/L)
假手术组	8	8.71±1.81	0.101±0.02	52.13±7.95
CLP 模型组 3 h	8	17.33±2.46 ^b	0.169±0.02 ^b	51.66±7.08
24 h	8	12.37±2.56 ^a	0.163±0.04 ^b	59.72±10.38
72 h	8	7.98±1.75	0.127±0.03 ^a	66.18±16.71 ^a
中药治疗组 3 h	8	13.75±2.42 ^c	0.137±0.03 ^b	51.16±4.85
24 h	8	10.39±2.87	0.126±0.02 ^{ac}	75.08±11.88 ^{ac}
72 h	8	9.69±2.48	0.128±0.03 ^a	70.16±7.30 ^{ac}

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 CLP 模型组同期比较,^c $P < 0.05$

2.4 各组血浆 NO、MDA 水平测定结果(表 3):与假手术组比较,CLP 模型组 NO 和 MDA 从 3 h 起均显著升高;中药治疗组 NO 于 24 h、MDA 于 3 h 显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中药治疗组于 24 h 后显著低于 CLP 模型组,且 MDA 与假手术组比较差异无统计学意义。

表 3 各组大鼠血浆 NO、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	NO(mmol/L)	MDA(μmol/L)
假手术组	8	0.045±0.050	8.62±0.81
CLP 模型组 3 h	8	0.054±0.050 ^a	11.24±0.89 ^a
24 h	8	0.081±0.010 ^b	14.85±0.78 ^b
72 h	8	0.068±0.010 ^b	13.72±0.91 ^b
中药治疗组 3 h	8	0.047±0.010	11.38±0.73 ^a
24 h	8	0.066±0.010 ^{bd}	9.56±0.58 ^d
72 h	8	0.060±0.010 ^b	10.92±0.97 ^c

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 CLP 模型组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

3 讨论

脓毒症可造成多个器官和脏器的功能损害,心脏是其损伤的重要靶器官之一。临床研究证实,脓毒症早期就已存在心肌的器质性损伤,发生率很高,这些患者易伴发低血压、心力衰竭和心律失常^[2-3]。

TnT 是心肌坏死敏感而特异的指标,可以反映心肌损害的严重程度,并有一定评估预后的价值。本研究显示:CLP 模型组 TnT 较假手术组明显上升,说明脓毒症时有明显的心肌损伤和心肌细胞坏死。BNP 是近年来发现的一种神经-内分泌激素,具有利钠、利尿、扩张血管等作用,在血浆中存在稳定。

研究显示,BNP 的基线浓度升高,对老年脓毒

症患者并发心功能异常有预测价值,且更为灵敏、可靠,其预测价值优于心钠素^[4];BNP 可用于检测脓毒症时的心肌功能障碍,与患者预后密切相关^[5-7]。本研究显示,CLP 模型组 BNP 呈进行性上升;而中药治疗组上升较缓慢,提示 BNP 可能是一个用于评价心功能障碍严重程度的参考指标。中药治疗组 24 h 和 72 h 的 TnT 及 72 h 的 BNP 较 CLP 模型组明显下降,说明中药 912 液可以减轻脓毒症心肌损伤的程度。

TNF- α 和 ILs 已被证实是脓毒症发展过程中的中心介质。IL-6 和 TNF- α 同样为促炎症细胞因子的重要代表。IL-10 是重要的抗炎症细胞因子,对炎症免疫应答主要起抑制作用,与 TNF- α 组成一对促炎/抗炎平衡因子,在炎症早期起到平衡免疫反应,防止炎症进一步发展的作用。本研究结果提示,脓毒症后短时间内就可产生大量 TNF- α 和 IL-6,在心肌损害中起重要作用;而 IL-10 逐渐升高以保持促炎与抗炎反应平衡。912 液可能通过调节促炎与抗炎因子的平衡而起到保护作用。

脓毒症时,由于内毒素脂多糖(LPS)和细胞因子的刺激,使内皮依赖性 NO 释放受到抑制,诱生型一氧化氮合酶(iNOS)转录与表达过度,合成大量的 NO,过量的 NO 成为脓毒性休克病理生理过程中的关键介质^[8],参与了可逆性休克中血管扩张和心肌收缩力下降,激活 NF- κ B 和细胞因子,产生细胞毒性而损伤组织,加重脓毒症组织损伤,同时还介导器官血流的再分布。虽然高浓度的 NO 也可能对攻击入侵的微生物有害,但也会损伤细胞而造成心肌细胞死亡。本研究显示,脓毒症时 NO 出现过度分泌,中药 912 液可以降低脓毒症时过度分泌的 NO 水平,减轻了由过量 NO 介导的细胞和组织损伤,这可能是其发挥心肌保护的作用机制之一。

自由基是造成缺血/再灌注损伤的主要原因之一,细胞因子的毒性作用也部分由自由基介导。血浆 MDA 是机体脂质过氧化代谢的毒性产物,是判断自由基损伤程度的重要指标,并可反映细胞受氧自由基损害的程度。毕铭华等^[9]研究发现,中药 912 液还具有抗氧化损伤作用,推测其能稳定膜的氧化还原极性,中和正常代谢及还原生物合成时产生的氧化剂,减少内源性自由基的生成,从而减少脂质过氧化反应物 MDA 的生成,保护线粒体膜结构和功能的完整性,恢复 H⁺-ATP 酶合成活性。还有研究发现,自由基可以攻击心肌细胞膜的脂质双分子层,生成对细胞有明显毒性作用的过氧化物,清除脓毒症

时所产生的过多、过快的自由基,可以有心肌保护作用^[10-11]。本研究显示,CLP 组血浆 MDA 值有所升高,中药治疗组术后 24 h MDA 明显降低,说明 912 液减轻了自由基对组织的损伤程度。

目前认为,对脓毒症和 MODS 的中医辨证主要有实热证、血瘀证、腑气不通、厥脱等四大证型,治疗时应强调辨证论治。其中血瘀证在脓毒症时发生率很高,活血化瘀治疗是脓毒症中医的重要方面。中药 912 液是由黄芪、川芎、丹参等 6 味中药组成,主要功用为益气活血化痰,针对脓毒症中的血瘀证进行治疗。临床和动物实验研究证实,912 液在改善血流动力学和微循环、提高氧传输及对细胞因子的影响等方面发挥重要作用,可提高左室射血分数,双向调节免疫功能,提高组织的氧摄取,在多个方面改善脓毒症的进程和预后,还可在内毒素造成的急性炎症反应过程中有拮抗内毒素、降低炎症细胞因子的作用^[12-18]。对于脓毒症的治疗,传统中医药具有独特的功效,但中药成分和作用机制较复杂,究竟是单药作用还是其联合作用发挥药效,尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] Wichterman K A, Bauce A E, Chaudry I H, et al. Sepsis and septic shock; a review of laboratory model and a proposal [J]. Surg Res, 1980, 29: 1892.
- [2] Fromm R E Jr, Varon J. Myocardial injury in critically ill patients [J]. JAMA, 1995, 274(21): 1672-1673.
- [3] Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock [J]. Crit Care Med, 1999, 27(9): 1775-1780.
- [4] 许强, 吴海云, 王士雯. 血浆心钠素及脑钠素检测对预测老年重度脓毒症并发心功能异常及预后的价值 [J]. 中国综合临床, 2005, 21(5): 385-388.
- [5] Charpentier J, Luyt C E, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 660-665.
- [6] Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis [J]. Circulation, 2005, 112(4): 527-534.
- [7] Hoffmann U, Brueckmann M, Bertsch T, et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients [J]. Clin Lab. 2005, 51(7-8): 373-379.
- [8] Liu S F, Barmes P J, and Evans T W. Time course and cellular localization of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression in the rat in vivo [J]. Crit Care Med, 1997, 25(3): 512-518.
- [9] 毕铭华, 张淑文, 王宝恩, 等. 内毒素血症对大鼠肝细胞线粒体质子 ATP 酶的影响及中药 912 液的干预作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(9): 533-535.
- [10] Victor V M, Rocha M, Esplugues J V, et al. Role of free radicals in sepsis; antioxidant therapy [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(24): 3141-3158.

- [11] Boer C, Groeneveld A B, Scheffer G J, et al. Induced nitric oxide impairs relaxation but not contraction in endotoxin-exposed rat pulmonary arteries [J]. J Surg Res, 2005, 127(2):197-202.
- [12] 毕铭华, 张淑文, 王宝恩, 等. 大鼠内毒素血症早期肝细胞线粒体的氧化损伤及中药 912 液的干预作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(2):79-81.
- [13] 李昂, 张淑文, 张丽霞, 等. 急性重症感染时血流动力学、氧传输的变化及中药 912 液防治作用的研究 [J]. 友谊医刊, 1998, 21(3):20-23.
- [14] 薄世宁, 梁琪, 张淑文, 等. 中药 912 胶囊及其不同组分对急性患者甲襞微循环影响作用的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2002, 1(2):73-76.
- [15] 毕铭华, 张淑文, 王宝恩, 等. 内毒素血症对大鼠肝细胞线粒体质子 ATP 酶的影响及中药 912 液的干预作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(9):533-535.
- [16] 王颖, 张淑文, 王宝恩. 中药 912 液对急性肺损伤大鼠干预作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(6):336-340.
- [17] 舒平, 张淑文, 王宝恩, 等. 急性感染时微循环和血液流变学的改变及中药 912 液的作用 [J]. 微循环学杂志, 2001, 11(3):24-27.
- [18] 刘乃慧, 任世光, 李红艺, 等. “912”液防治呼吸窘迫综合征的实验研究 [J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(10):592-593.

(收稿日期:2007-05-07 修回日期:2007-12-10)
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

中西医结合治疗溃疡性结肠炎 35 例

潘启明, 朱怀珍, 何东亮, 王伟明, 李杏英

(新兴县中医院, 广东 新兴 527400)

【关键词】 溃疡性结肠炎; 保留灌肠; 辨证施治; 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(2008)01-0019-01

溃疡性结肠炎(UC)是一种炎症性肠病,纯西药治疗约有 1/3 的患者无效,且由于西药的不良反应和价格昂贵难以长期用药,停药后远期疗效差。2002 年 7 月—2007 年 6 月,我们针对 UC 的发病特点和致病因素,采用中西医结合方案治疗疗效满意,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:选择我院内科住院患者 70 例,均经肠镜检查确诊,按随机原则分为两组,每组 35 例。治疗组男 20 例,女 15 例;年龄 21~69 岁,以 35~55 岁为多;病程 6 个月~10 年,以 2~4 年者居多。对照组男 19 例,女 16 例;年龄 22~70 岁;病程 5 个月~10 年。两组患者年龄、性别、病程、症状、体征、理化检查指标基本相同,具有可比性。

1.2 治疗方法:治疗组根据中医辨证加减给予中药汤药保留灌肠(黄芪、败酱草、白芨、红藤、煅石膏各 30 g,白头翁、白芍、白芷各 20 g,木香 15 g,黄柏 10 g,黄连 10 g,苦参 15 g,蒲公英 20 g),每晚 1 次;口服柳氮磺胺吡啶,每次 1 g,每日 4 次,连服 4 周;甲硝唑每次 0.4 g,每日

作者简介:潘启明(1972-),男(汉族),广东省人,医学硕士,副教授,副主任医师, Email:ht04049@163.com.

表 1 两组 UC 患者临床疗效比较

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效率(%)
对照组	35	8(22.86)	15(42.86)	12(34.28)	23(65.72)
治疗组	35	22(62.86) ^a	11(31.43)	2(5.71)	33(94.29) ^a

注:与对照组比较,^aP<0.01

3 次,连用 10 d;地塞米松 5 mg 加入汤药中保留灌肠,每日 1 次,1 周后改为每周 3 次,2 周后改为每周 2 次。灌肠时患者取左侧卧位,尽量抬高臀部,保留药物在肠内 2~4 h,并适当改变体位,灌肠温度以 30℃ 为佳。20 d 为 1 个疗程,用药治疗 1 个疗程并随访 6 个月判定疗效。对照组口服柳氮磺胺吡啶和甲硝唑,地塞米松保留灌肠(地塞米松 5 mg 加生理盐水 100 ml 保留灌肠,每日 1 次,1 周后改为每周 3 次,2 周后改为每周 2 次。

1.3 疗效判定标准:参照文献[1-2]分为临床治愈、显效、好转和无效。

1.4 统计学处理:疗效用率表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 治疗结果(表 1):治疗组临床治愈率及总有效率均明显优于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。

2 讨论

UC 属于祖国医学“痢疾”、“泄泻”等范畴^[3],系由于湿热毒邪侵犯肠腑,久蕴不去,气血壅滞,致肠中脂膜腐败、溃

烂、脱落所致。中医辨证施治主要是抓住湿、热、瘀三邪,采用祛湿清热解毒、化瘀止血为基本方。该方具有清热解毒,行气止痛,益气生肌,清肠止泻之功,以达攻补兼施,扶正祛邪之效。激素为非特异性免疫抑制剂,与柳氮磺胺吡啶合用具有强大的抗炎作用;甲硝唑抗厌氧菌有良效。此法简便,疗效好,无不良反应,基层医院容易开展。

参考文献

- [1] 全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会. 溃疡性结肠炎的诊断及疗效标准 [J]. 中华消化杂志, 1993, 13(6):354.
- [2] 陈治水,危北海,陈泽民. 慢性非特异性溃疡性结肠炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4):239.
- [3] 王绍春,朱旭声. 中药内服加中西药灌肠治疗溃疡性结肠炎 36 例体会 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4):221.

(收稿日期:2007-08-15)

(本文编辑:李银平)