

• 论著 •

中药抗炎合剂干预全身炎症反应综合征的临床研究

李越华, 杨兴才, 卜建宏

(上海中医药大学附属市中医医院急诊科, 上海 200071)

【摘要】 目的 观察中药抗炎合剂对急诊危重病患者全身炎症反应综合征(SIRS)的治疗效果。**方法** 将 63 例符合 SIRS 诊断标准的急诊危重病患者随机分为对照组(33 例)和治疗组(30 例)。对照组给予治疗原发病、补液、抗炎等西医常规治疗措施;治疗组在对照组基础上加用中药抗炎合剂(口服或鼻饲)每日 2 次,连用 14 d。于入院时及治疗 3 d、7 d 用酶联免疫吸附法(ELISA)及鲎试剂偶氮显色法测定患者血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平,并比较两组治疗效果。**结果** 两组治疗后血浆 TNF- α 、IL-10 水平均逐渐下降,以治疗 7 d 最为明显,且治疗组血浆 TNF- α [(2.41 $\pm$ 1.99)ng/L]、IL-10[(13.00 $\pm$ 5.68)ng/L]水平显著低于对照组[(3.24 $\pm$ 1.28)ng/L, (15.05 $\pm$ 5.47)ng/L, P 均 <0.05];14 d 病死率也显著低于对照组(6.7% 比 15.2%, $P<0.05$)。**结论** 中药抗炎合剂对治疗急诊危重病患者的 SIRS 具有良好的效果。

【关键词】 中药抗炎合剂; 危重病; 全身炎症反应综合征

中图分类号:R285.6;R631 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.002

A clinic study on intervention of anti-inflammatory agent (抗炎合剂) in patients with systemic inflammatory response syndrome LI Yue-hua, YANG Xing-cai, PU Jian-hong. The Emergency Department, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, Shanghai 200071, China

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of anti-inflammatory agent (抗炎合剂) on acute critical patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** Sixty-three cases diagnosed as SIRS were randomly divided into two groups: control and treatment groups. The control group (33 cases) took the conventional western treatment, such as treatment of primary diseases, supplement of liquid, anti-inflammatory therapy and so on; in the treatment group (30 cases), beside the conventional western therapy in the control group, simultaneously anti-inflammatory agent of traditional Chinese medicine (TCM) was taken by mouth or nose, twice a day. On the 1st, 3rd and 7th day of treatment, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and quantitative chromogenic end-point TAL were used to determine the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) in the blood plasma on admission and after treatment. The therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** In the treatment course of the two groups, both TNF- α and IL-10 in the blood plasma were gradually decreased, especially after 7 days, and the content of TNF- α and IL-10 of blood plasma in the treatment group was significantly lower than those in the control group [TNF- α : (2.41 $\pm$ 1.99) ng/L vs. (3.24 $\pm$ 1.28) ng/L, IL-10: (13.00 $\pm$ 5.68) ng/L vs. (15.05 $\pm$ 5.47) ng/L, both $P<0.05$]. The death rate of the treatment group was lower significantly than that in the control group on the 14th day (6.7% vs. 15.2%, $P<0.05$). **Conclusion** Anti-inflammatory agent of TCM has good effect on acute critical patients with SIRS.

【Key words】 anti-inflammatory agent; critical illness; systemic inflammatory response syndrome

全身炎症反应综合征(SIRS)是许多危重病发展过程中的重要环节,及时诊断并加以有效干预对防止病情恶化为多器官功能障碍综合征(MODS)、改善预后、降低危重病患者的病死率有重要作用。本科在既往临床经验基础上,应用中药抗炎合剂治疗 SIRS 患者效果良好,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2006 年 8 月—2008 年 8 月本

作者简介:李越华(1954—),男(汉族),江苏省人,主任医师。

院急诊病房及重症监护病房(ICU)收治的 63 例患者,其中男 34 例,女 29 例;年龄 41~79 岁,平均(65.0 $\pm$ 8.7)岁;重症感染 42 例,休克 8 例,心肺复苏术后 4 例,中毒 3 例,创伤 3 例,肿瘤 3 例。入院时诊断符合美国危重病协会 1992 年制定的 SIRS 标准^[1],即符合 4 项中的 2 项:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;心率 >90 次/min;呼吸频率 >20 次/min 或过度通气,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) <32 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);白细胞计数 $>12\times 10^9/\text{L}$

或 $<4\times 10^9/L$,或未成熟白细胞 >0.10 。

1.2 病例分组及治疗方法:将 63 例患者按随机原则分为治疗组(30 例)和对照组(33 例),分组前均对患者进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分,两组的性别、年龄、APACHE I 评分比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),有可比性。对照组给予治疗原发病、补液、抗炎等常规治疗。治疗组在对照组治疗基础上加用中药抗炎合剂(由上海市中医医院制剂室提供,组方含生大黄 15 g、黄芩 10 g、厚朴 10 g、败酱草 30 g,浓煎取 50 ml)口服或鼻饲,每日 2 次,连用 14 d。

1.3 检测指标及方法:于入院时及治疗后 3 d、7 d 分别采用酶联免疫吸附法(ELISA)及鲎试剂偶氮显色法测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平,检测试剂盒均购自北京邦定生物医学公司。

1.4 中医临床疗效观察:参照《中医临床诊疗术语证候部分》和《上海市中医病证诊疗常规》(第 2 版)中热毒互结证(发热或汗出不解,气促,口渴不欲饮,脘腹痞满,舌红苔黄腻,脉滑数)的诊断标准,入选患者中医证候经 2 名高年资主治医师及以上中医师同时判定满足中医主要证候者入选。此次选择发热、精神状态、胃肠功能作为观察指标,入院时及治疗后 7 d 观察上述症状变化情况,根据消失、轻、中、重度分别记为 0、2、4、6 分。症状有效率=(入院时症状总积分-治疗后症状总积分)/入院时症状总积分 $\times 100\%$ 。观察 14 d 后患者病死率。

1.5 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》分为:临床控制:治疗后症状有效率 $\geq 95\%$;显效:治疗后症状有效率为 70%~94%;有效:治疗后症状有效率为 30%~69%;无效:治疗后症状有效率 $<30\%$ 。临床控制、显效和有效统称为总有效。

1.6 统计学处理:计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗 7 d 临床症状改善情况及 14 d 病死

率比较(表 1):治疗组发热、精神状态、纳差、腹胀、便秘的改善率均显著高于对照组(P 均 <0.05);治疗组病死率明显低于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗 7 d 临床症状改善情况及 14 d 病死率比较

组别	例数	临床症状有效率[% (例)]				14 d 病死率 [% (例)]
		发热	精神状态	纳差	腹胀便秘	
对照组	33	67.4(16)	74.5(24)	78.1(20)	75.4(20)	15.2(5)
治疗组	30	80.1(20)*	85.4(25)*	88.1(28)*	90.1(28)*	6.7(2)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 两组 TNF- α 和 IL-10 含量比较(表 2):两组治疗后 TNF- α 、IL-10 水平均有所降低,以 7 d 最为明显(P 均 <0.05);且治疗组治疗 7 d 血浆 TNF- α 、IL-10 水平显著低于对照组(P 均 <0.05)。

3 讨论

SIRS 是危重病中的重要病理过程,如何及时诊断和有效逆转该病理过程对危重病的救治具有重要意义,中医药在该领域的应用已显示出其相当的优势。大量研究表明,TNF- α 是重要的前炎症细胞因子,为炎症反应的启动物质,具有广泛的生物学效应,它能作用于多种细胞,作为诱导细胞炎症反应的最初物质,在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应或“瀑布效应”;诱导 IL-1、IL-6 等多种炎症因子增多,作用于内皮细胞,增加毛细血管通透性,并导致局部缺血和血栓形成;通过激活炎性细胞,上调黏附分子、氧自由基等损害组织,引起脓毒症,导致 MODS^[2-4]。IL-10 是免疫系统一个重要调节因子,主要由辅助性 T 细胞 2(Th2 细胞)产生,具有免疫抑制和抗炎作用。研究表明,在 SIRS 发生发展过程中,伴随着促炎因子如 TNF- α 等水平升高,导致炎症级联反应或“瀑布效应”发生的同时,抗炎反应亦随之发生,IL-10 等抗炎因子在体内水平升高,并发挥其抗炎反应的作用^[5-7]。促炎/抗炎反应趋于平衡,机体的全身炎症反应处于一种可控范围而不会发展为多器官损害甚至衰竭。

中药抗炎合剂为本院院内制剂,主要功能为清

表 2 两组患者治疗前后血浆 TNF- α 、IL-10 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)			IL-10(ng/L)		
		入院时	治疗 3 d	治疗 7 d	入院时	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组	33	4.49 $\pm$ 2.33	4.09 $\pm$ 2.48	3.24 $\pm$ 1.28*	17.50 $\pm$ 5.24	15.72 $\pm$ 5.49	15.05 $\pm$ 5.47*
治疗组	30	4.55 $\pm$ 2.02	4.18 $\pm$ 2.91	2.41 $\pm$ 1.99 ^{ab}	17.13 $\pm$ 8.39	13.50 $\pm$ 5.25	13.00 $\pm$ 5.68 ^{ab}

注:与本组入院时比较,* $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$

泻瘀热。本研究中将用于危重患者,采用口服或鼻饲给药方法,观察该制剂逆转 SIRS 病理过程的效果及其可能的机制。结果显示,中药抗炎合剂能明显改善患者的预后,降低病死率,并使患者血 TNF- α 、IL-10 水平明显下降,其疗效优于西医常规治疗对照组。祖国医学认为大黄具有下瘀血、破癥瘕积聚、荡涤肠胃、推陈致新之功效;黄芩苦寒,入肺与大肠经,善清热泻火解毒;败酱草长于清解瘀热;厚朴行气消胀。四味药合用则专于清解瘀热,使邪毒从大便而解。有研究显示,大黄能预防危重病患者应激性胃肠黏膜病变和中毒性肠麻痹,并能降低 MODS 的发生率,提高危重病患者胃肠黏膜 pH 值,改善胃肠黏膜的血流灌注,促进胃肠道电生理活动,抑制肠道细菌移位^[8];降低胃肠黏膜的通透性,阻止内毒素侵入循环系统^[9]。其他各单味药亦能显著降低 SIRS 患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、C-反应蛋白(CRP)等介质水平;促进胃肠蠕动,保护肠黏膜,促进肠内毒素排出,减少细菌及毒素移位,从而减少肠源性内毒素进入血液循环;改善微循环,增加脏器的血流量,减少血栓形成,保护脏器功能;抗病毒、退热、抗炎、抑菌等作用^[10-15]。中药抗炎合剂对 SIRS 患者的临床疗效优于对照组,其可能机制在于:抗炎合剂通过多个环节(如保护胃肠道功能,防止肠道细菌移位,避免了机体遭受二次打击等)降低了 SIRS 患者血浆 TNF- α 水平,从而切断了该病理过程中炎症反应的进一步放大和对机体的损害。IL-10 水平的下降不仅与炎症因子水平下降有关,还可能与中药抗炎合剂对机体免疫系统的调节有密切关系,使 Th2 细胞产生适量的抗炎因子,保持机体的炎症反应在一个适度的范围内,使炎症反应不致失控而导致对机体的严重损害。

综上,本研究显示,中药抗炎合剂对 SIRS 有良好的治疗效果,机制可能与其调控促炎/抗炎系统有关,但对抗炎反应的调节机制有待深入研究。

参考文献

- [1] Anon. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference; definition for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [2] Haupt W, Fritzsche H, Hchenberger W, et al. Selective cytokine release induced by serum and separated plasma from septic patients[J]. Eur J Surg, 1996, 162(10): 769-776.
- [3] Terregino CA, Quinn JV, Slotman GJ. Pilot study of cytokines in emergency department patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Acad Emerg Med, 1997, 4(7): 684-688.
- [4] Ruetten H, Thiemenmann C. Combination immunotherapy which neutralises the effect of TNF alpha and IL-1 beta attenuates the circulatory failure and multiple organ dysfunction caused by endotoxin in the rat[J]. J Physiol Pharmacol, 1997, 48(4): 605-621.
- [5] 李海燕,梁欢,卢中秋,等. 抗菌药物对创伤弧菌脓毒症大鼠血清抗炎/促炎细胞因子的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1): 53-54.
- [6] 马宏博,刘清泉,姜良铎,等. 扶正排毒液对内毒素休克损伤家兔支气管肺泡灌洗液和血清细胞因子含量的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(6): 369-372.
- [8] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2): 87-90.
- [9] 陈德昌,景炳文,陈基岱,等. 大黄对内毒素所致肠源性感染治疗作用的实验研究[J]. 中国中医急症, 1994, 3(2): 84-86.
- [10] 陈德昌,杨建东,景炳文,等. 大黄对大鼠肠黏膜及肠血管通透性的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(7): 385-388.
- [11] 陆宏伟,王敏,杨正安,等. 大黄对急诊危重症患者全身炎症反应综合征治疗价值研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(2): 151-152.
- [12] 陈进凡,吴亮. 中药“肠毒清”对全身炎症反应综合征患儿血清 IL-2、IL-6、TNF 水平的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2003, 20(4): 22-23.
- [13] 梁耀芳,孔祥山,吴国英,黄芩等 8 味中药对 MRS 的抑菌性研究[J]. 山东医药, 2005, 45(11): 74.
- [14] 吕小讯,周玉珍,方单运,等. 黄芩黄精等四味中药抗真菌实验研究[J]. 广东药学院学报, 1995, 11(1): 18-19.
- [15] 陈伟,袁媛,何龙泉,等. 清开灵注射液对高血压脑出血全身炎症反应综合征的干预作用[J]. 中医临床杂志, 2005, 17(5): 463-464.

(收稿日期: 2009-04-11 修回日期: 2009-08-31)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

失血性休克时低氧复苏可使血浆促血管生成素-2 水平降低

希腊研究人员发现,失血性休克在低氧盐溶液复苏过程中,血液中促血管生成素-2(Ang2)水平降低,并可能影响血管内皮生长因子(VEGF)的正常表达。研究人员用 20 只兔建立失血性休克模型,然后以常规氧浓度和低氧浓度盐溶液为其补充失血量,每组 10 只。间隔相同时间取血进行检测,并用 U937 荧光增强放射单核细胞。结果显示,90 min 和 120 min 时正常氧浓度组血浆 Ang2 水平均高于低氧浓度组($P=0.049$ 和 $P=0.028$),但 VEGF 浓度无显著差异,U937 荧光增强放射后两组血液中 VEGF 均低于检测限值。低氧浓度组的肺湿/干重比值明显低于正常氧浓度组($P<0.0001$)。研究人员据此认为,失血性休克时低氧复苏使血浆 Ang2 浓度下降,可能对 VEGF 表达起到抑制作用,从而影响了失血性休克的复苏效果。

杨明星,编译自《Cytokine》,2009,47(2): 82-84; 胡 森,校核