

• 论著 •

黄芪注射液对脓毒症患者心肌损伤干预作用的观察

胡雪珍¹, 卢中秋², 李志涛¹, 龚裕强¹, 孙来芳¹, 王 征¹, 瞿展初¹, 曾 霜¹

(1. 温州医学院附属第二医院 EICU, 浙江 温州 325027;

2. 温州医学院附属第一医院急救中心, 浙江 温州 325000)

【摘要】 目的 探讨黄芪注射液对伴发心肌损伤脓毒症患者受损心肌的干预作用。方法 将 55 例脓毒症及脓毒性休克伴发心肌损伤患者随机分为对照组(25 例)及治疗组(30 例)。对照组采用极化液治疗, 治疗组在对照组基础上加用黄芪注射液 30 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 两组均连用 2 周。观察两组患者治疗后 1、5、10 d 心肌钙蛋白 I(cTnI)及心功能变化情况。结果 对照组各时间点血 cTnI 水平无明显变化; 治疗组治疗后 5 d、10 d cTnI 水平均较治疗 1 d 明显降低, 且明显低于对照组[5 d:(0.83±0.60) μg/L 比(1.50±1.48) μg/L, 10 d:(0.61±0.52) μg/L 比(1.26±1.23) μg/L, 均 P<0.05]。36 例存活者治疗 5 d、10 d cTnI 水平明显低于 19 例死亡者[5 d:(0.67±0.49) μg/L 比(1.61±1.40) μg/L, 10 d:(0.52±0.45) μg/L 比(1.32±1.17) μg/L, 均 P<0.05]。治疗组和对照组心肌抑制发生率及治疗前局部室壁运动/左室舒张期充盈(E/A)比较差异无统计学意义; 治疗 2 周后治疗组 E/A 较对照组明显升高(1.4±0.3 比 1.1±0.2), 且心肌抑制恢复时间明显短于对照组[室壁运动恢复时间:(7.0±0.6) d 比(11.0±0.8) d, 左室舒张功能恢复时间:(4.0±0.5) d 比(8.0±0.8) d, P<0.05 或 P<0.01]。结论 黄芪注射液对脓毒症患者受损心肌有较强的保护作用, 可提早恢复受抑制心肌的功能。

【关键词】 脓毒症; 心肌损伤; 肌钙蛋白; 心肌抑制; 黄芪注射液

中图分类号: R285.6; R256.2 文献标识码: A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.009

An investigation of intervention of Radix astragali injection (黄芪注射液) on critically ill patients with septic myocardial injury HU Xue-zhen *, LU Zhong-qiu, LI Zhi-tao, GONG Yu-qiang, SUN Lai-fang, WANG Zheng, QU Chen-chu, ZENG Shuang. * Emergency Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China
Corresponding author: LU Zhong-qiu, Email: lzq460815@163.com

【Abstract】 Objective To study the effects of Radix astragali injection (黄芪注射液) on injured myocardium in severe septic patients with myocardial injury. Methods Fifty-five patients clinically diagnosed as severe sepsis/sepsis shock were randomly divided into a treatment group (30 cases) and a control group (25 cases). The polarized solution was used in both groups, and the Radix astragali injection 30 ml intravenous drip was additionally used in the treatment group once a day. Sequentially, the course of treatment of two groups was 2 weeks. The level of cardiac troponin I (cTnI) and the cardiac functions of the 1, 5 and 10 days after treatment were observed. Results At the time points of 1, 5 and 10 days, the levels of cTnI of the control group did not change obviously. In the treatment group, the levels of cTnI on 5 days and 10 days were more descended than the level on 1 day obviously. The levels of cTnI were more decreased in the treatment group than those in the control group significantly [5 days: (0.83±0.60) μg/L vs. (1.50±1.48) μg/L, 10 days: (0.61±0.52) μg/L vs. (1.26±1.23) μg/L, both P<0.05]. The levels of cTnI of the 36 survival patients were lowered more than those of the 19 dead patients markedly [5 days: (0.67±0.49) μg/L vs. (1.61±1.40) μg/L, 10 days: (0.52±0.45) μg/L vs. (1.32±1.17) μg/L, both P<0.05]. No statistic differences were found in two groups with the myocardial depression incidence and the ratio of the mitral annular diastole (E) and late diastole (A) inflow velocities (E/A) before the treatment. After 2-week therapy, the E/A was higher in treatment group than that in control group (1.4±0.3 vs. 1.1±0.2), and the recovery time of cardiac depression was shorter in the treatment group than that of the control group [the regional wall motion recovery time: (7.0±0.6) days vs. (11.0±0.8) days, the left ventricular diastolic function recovery time: (4.0±0.5) days vs. (8.0±0.8) days, P<0.05 or P<0.01]. Conclusion Radix astragali injection has relatively strong protective effect on injured myocardium of severe sepsis patients and can resume the depressed cardiac function ahead of the time necessary for the control group.

【Key words】 Sepsis; Myocardial injury; Cardiac troponin; Cardiac depression; Radix astragali injection

脓毒症病情进展迅速, 临床救治困难, 是危重病

患者死亡的首要原因^[1]。约 50% 脓毒症患者可出现不同程度的心肌抑制, 且病死率很高^[2]。1951 年, Waisbren^[3]首先报道脓毒症可导致心肌抑制, 特征为收缩功能损害、心脏扩大、射血分数(EF)下降、对容量负荷收缩反应差、收缩峰值压力/收缩期末容积比值下降等。目前已发现, 心肌线粒体损伤是脓毒症

基金项目: 浙江省医学重点扶植建设计划项目(07-F04); 浙江省温州市科技计划项目(Y200800088)

通信作者: 卢中秋, Email: lzq460815@163.com

作者简介: 胡雪珍(1977-), 女(汉族), 浙江省人, 医学硕士, 主治医师, Email: wzhxz77@126.com.

导致心肌损伤的重要环节,其机制涉及线粒体膜改变、钙超载、线粒体凋亡、线粒体 DNA 损伤、线粒体呼吸功能受损等^[4]。及时发现脓毒症患者是否合并心肌损害及心肌抑制,并采取相应措施,对治疗有重要意义。本研究旨在探讨黄芪对非心源性疾病脓毒症伴发心肌损伤患者受损心肌的影响。

1 资料与方法

1.1 病例与分组:选择 2007 年 1 月至 2010 年 7 月本院急诊重症监护病房(EICU)收治的脓毒症及脓毒性休克伴发心肌损害患者 55 例。纳入标准:符合 2003 年 12 月美国胸科医师协会/危重病医学学会(ACCP/SCCM)制定的“严重脓毒症和脓毒性休克指南”^[5]中的诊断标准,且测定肌钙蛋白 I(cTnI)均高于正常值。排除标准:年龄>70 岁或<12 岁者;恶性肿瘤者;合并各种急慢性传染病者;入选前 7 d 发生胸外心脏按压、除颤、直流电复律、胸部创伤、完全左束支传导阻滞者;入选时有急性心肌梗死(AMI)症状和(或)典型心电图(ECG)表现者。将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组。治疗组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 17~70 岁,平均(60.16±20.84)岁;急性生理学及慢性健康状况评分系统 I(APACHE I)评分(25.8±9.2)分;肺部感染 18 例,腹部感染 7 例,血液感染 5 例。对照组 25 例,男 14 例,女 11 例;年龄 19~69 岁,平均(62.49±19.83)岁;APACHE I 评分(26.2±7.8)分;肺部感染 16 例,腹部感染 6 例,血液感染 3 例。两组患者性别、年龄及 APACHE I 评分比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法:两组以治疗原发病为主,同时辅以抗感染、保护器官功能、营养支持及对症治疗。对照组加用极化液(10%葡萄糖注射液 500 ml+胰岛素 8 U+10%氯化钾 10 ml)静脉滴注,每日 1 次;治疗组在对照组基础上静脉滴注 5%葡萄糖注射液 100 ml 加黄芪注射液 30 ml,每日 1 次,连用 2 周。

1.3 观察指标及方法:两组分别于治疗 1、5、10 d 清晨抽取空腹静脉血,测定血 cTnI 水平。每日对心功能情况进行观察,出现以下情况之一者认为存在心肌抑制:①左室收缩期末内径>60 mm;②室壁运动明显减弱;③左室或右室节段室壁面积收缩率(FAC)<40%;④EF<0.40^[6]。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用方差分析和 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

万方数据

2 结果

2.1 对照组和治疗组 cTnI 变化比较(表 1):对照组治疗后各时间点血 cTnI 水平无明显变化;治疗组治疗后 5 d、10 d cTnI 水平较 1 d 明显下降,且较同期对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗后不同时间点

组别	例数	血 cTnI 水平比较($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{g/L}$		
		治疗 1 d	治疗 5 d	治疗 10 d
对照组	25	1.92±1.78	1.50±1.48	1.26±1.23
治疗组	30	1.85±0.80	0.83±0.60 ^{bc}	0.61±0.52 ^{bc}

注:与本组治疗 1 d 比较,^b $P<0.01$;与对照组比较,^c $P<0.05$

2.2 存活组和死亡组患者 cTnI 的比较(表 2):存活组和死亡组患者治疗后 5 d、10 d cTnI 水平均较治疗 1 d 时明显下降,且存活组患者下降程度更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 存活和死亡患者治疗后不同时间点

组别	例数	血 cTnI 水平比较($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{g/L}$		
		治疗 1 d	治疗 5 d	治疗 10 d
死亡组	19	2.46±1.61	1.61±1.40 ^a	1.32±1.17 ^b
存活组	36	1.32±0.59	0.67±0.49 ^{bc}	0.52±0.45 ^{bc}

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与死亡组比较,^c $P<0.05$

2.3 对照组和治疗组心肌抑制情况比较(表 3):两组心肌抑制发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前局部室壁运动/左室舒张期充盈(E/A)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组 E/A 较对照组明显升高,且室壁运动恢复时间和左室舒张功能恢复时间均较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 两组患者治疗 2 周心肌抑制情况比较

组别	例数	心肌抑制发生率 (%)(例)	E/A($\bar{x}\pm s$)		室壁运动恢复 时间($\bar{x}\pm s$,d)	左室舒张功能恢复 时间($\bar{x}\pm s$,d)
			治前	治后		
对照组	25	52.00(13)	1.0±0.3	1.1±0.2	11.0±0.8	8.0±0.8
治疗组	30	56.67(17)	1.1±0.4	1.4±0.3 ^c	7.0±0.6 ^d	4.0±0.5 ^d

注:与对照组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$

3 讨论

心肌抑制是脓毒症及脓毒性休克常见并发症,Waisbren^[3]报道其发生率高达 50%,心肌损害患者并发心肌抑制比例较高。但往往 ECG 表现为非特异性改变,临床上缺少明显心肌缺血的 ECG 证据。且 ECG 易受药物、酸碱失衡和电解质紊乱等因素影响,因而在诊断危重病患者心肌损伤中敏感性低,价

值有限。然而心脏损害可导致心肌释放心肌损害标记物,脓毒症患者肌钙蛋白升高,提示患者至少存在心肌结构微小损害,原因可能为:①短暂心肌缺血/再灌注;②循环中心肌抑制因子及过度炎症反应对心肌的损害;③脓毒症过程中存在高动力循环,造成室壁张力及心室充盈压升高,从而损伤心肌细胞。研究发现,脓毒症过程中心肌细胞损害多为细胞亚超微结构改变,心肌内肌钙蛋白裂解为较小片段,心肌细胞膜通透性增加,从而导致血浆肌钙蛋白水平升高^[7]。由于肌钙蛋白有着良好的心脏特异性,故能够反映心肌损害程度。

潘小进和孙华^[8]对脓毒症模型兔进行病理检查发现,心肌表面有点状出血,光镜下可见广泛心肌出血、毛细血管充血、炎性细胞浸润、心肌纤维变性、坏死,证实脓毒症确实存在心肌损害,并可能是引起心肌收缩和舒张功能下降的原因。庄海舟等^[9]通过对脓毒症大鼠的研究发现,脓毒症后短时间内动物体内产生大量的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6),在心肌损害中起重要作用;脓毒症时一氧化氮(NO)出现过度分泌,过量 NO 介导细胞和组织损害,同时脓毒症时过多、过快地产生产生自由基,协同导致心肌损害。

黄芪为祖国医学传统中药,味甘、性微温,具有补气升阳、利水消肿、益卫固表、托疮生肌等功效,为补气之良药。张成明等^[10]认为,黄芪注射液能维持血流动力学稳定,减轻病理损害,抑制感染性休克后心肌组织核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化,发挥免疫调节作用,使促炎/抗炎因子达到平衡,防止过度炎症反应和免疫抑制,从而起到保护心肌的作用。现代医学研究发现,黄芪的有效成分主要为黄芪甲苷、总皂苷和总黄酮等活性成分^[11]。黄芪有抗心肌缺血、强心、抗自由基损伤、抑制血栓形成及降低血小板黏附率^[12]、改善血流流变学^[13]的作用,其中所含有的多种黄酮、黄酮类似物以及大量的黄酮皂苷和黄芪多糖均为非特异性的自由基清除剂^[14];黄芪甲苷、总皂苷可增加心肌环磷酸腺苷含量,抑制心肌细胞膜 Na^+ - K^+ -ATP酶活性而发挥正性肌力作用。而总黄酮主要通过抑制自由基生成与清除自由基发挥正性肌力作用^[11]。同时黄芪还有抑制心肌细胞凋亡等作用^[12];并能抑制中性粒细胞产生过氧化物,增强免疫功能,增强网状内皮系统和巨噬细胞的吞噬功能,诱导干扰素生成增加,具有类似激素样作用,从而抑制过敏反应,增强抗炎作用,增强机体应激能力^[15];增强细胞生理代谢,提高巨噬细胞活性,是理

想的免疫增强剂^[16]。

本研究中在积极治疗原发病、加强抗感染、保护器官功能、营养支持及对症处理同时,分别采用极化液营养心肌及联合黄芪注射液治疗两种方法,结果观察到血 cTnI 在治疗后 5 d、10 d 下降,且治疗组水平更低。存活患者 cTnI 水平比死亡者低,考虑心肌损害是导致预后不良的要素之一。两组心肌抑制发生率差异无统计学意义;但治疗后动态观察,治疗组心肌抑制恢复时间较对照组明显缩短,推测黄芪注射液可能在脓毒症继发心肌损害及抑制的多个途径、多个环节、多个靶点上发挥作用,对心肌的保护作用值得肯定,且本组黄芪治疗期间,无严重毒副反应发生,说明黄芪在保护心肌及促进受抑制心肌恢复上疗效确切、安全性高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 盛志勇. 努力提高脓毒症的认识水平. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 131.
- [2] Flieri MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. Mol Med, 2008, 14(5-6): 327-336.
- [3] Waisbren BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella, a clinical and therapeutic study. AMA Arch Intern Med, 1951, 88(4): 467-488.
- [4] 陈昌勤, 张召才, 严静. 脓毒症和心肌线粒体损伤. 中国危重病急救医学, 2007, 19(10): 630-632.
- [5] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- [6] Price S, Anning PB, Mitchell JA, et al. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. Eur Heart J, 1999, 20(10): 715-724.
- [7] Labugger R, Organ L, Collier C, et al. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. Circulation, 2000, 102(11): 1221-1226.
- [8] 潘小进, 孙华. 兔脓毒症早期心肌功能的变化. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 355-357.
- [9] 庄海舟, 张淑文, 李昂, 等. 中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 16-19.
- [10] 张成明, 于金玲, 王海霞, 等. 黄芪注射液对感染性休克大鼠心肌损伤的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 47-50.
- [11] 周吉燕, 樊露, 孔建龙. 黄芪中不同提取成分对在体大鼠心肌缺血-再灌注损伤的心功能影响. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 300-302.
- [12] 彭定风, 柯丽, 李论, 等. 黄芪对缺氧心肌细胞保护作用的研究. 临床心血管病杂志, 2003, 19(4): 234-236.
- [13] 江伟芬, 丁律中. 参麦和黄芪注射液治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭 38 例疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 378-379.
- [14] 孙成文, 江岩, 钟国赣, 等. 黄芪多糖抗氧化损伤作用的研究. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 161-163.
- [15] 裴怀腾. 中西医结合治疗流行性嗜酸性肺炎疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 1996, 3(3): 109-110.
- [16] 朱愉, 多秀瀛. 实验动物的疾病模型. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1997: 382-383.

(收稿日期: 2010-08-28)

(本文编辑: 李银平)