

◆ 文献研究 ◆

参附注射液治疗脓毒症休克研究进展

郭秀芹¹, 孔立², 范开亮², 任英莉², 张飞虎²,
方华¹, 杨卉卉¹, 金灵燕¹, 程蓓蓓¹

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000

[关键词] 脓毒症休克; 参附注射液; 作用机制; 综述文献

[中图分类号] R541.6⁺4 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 06-0143-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.049

脓毒症是指宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能损害^[1], 由其造成的低血压经容量复苏后仍不可逆, 称为脓毒症休克, 临床表现以面色苍白、表情烦躁或淡漠、四肢厥冷、尿少、脉细数或脉微欲绝为主要特征, 是 ICU 患者的主要死亡原因之一。脓毒症休克属于中医学中厥证、脱证、厥脱证等范畴。参附注射液源于中医古方参附汤, 具有回阳救逆固脱的作用, 适用于阳气暴脱的厥脱证。本文结合脓毒症休克的西医治疗现状及中医认识, 就参附注射液在治疗脓毒症休克的相关方面的研究进展进行概述。

1 脓毒症休克西医治疗现状

目前西医治疗脓毒症休克的方法有: 早期目标指导治疗、抗感染、血管活性药物的应用、机械通气、纠正酸中毒、控制血糖、预防深静脉血栓和应激性溃疡及持续肾脏代替治疗, 虽然这些方法能够缓解患者的当时症状, 但仍无法有效地阻止其向多器官功能衰竭的进展, 从中医学中探索有效的治疗措施显得很有必要。

2 脓毒症休克中医认识

根据脓毒症休克的典型临床表现和特征, 它应属于中医学中厥证、脱证、厥脱证等范畴, 临床表现以昏不知人、四肢厥冷、面色苍白、无汗或大汗淋漓、皮肤花斑、少尿、脉细数或脉微欲绝为主。其发病原因为外感邪气, 或是素体本虚复受外邪、创伤等侵袭, 外邪分为寒邪与热邪, 而脓毒症属于中医学外感热病范畴, 所以脓毒症休克患者多数为感受热邪。热邪入侵机体, 早期可致使体内邪毒炽盛, 邪热结于体内; 中期可致津液耗伤而引起阴血亏损, 阴虚不能敛阳, 阴损及阳, 阳虚而

无力推动气血运行; 晚期时津液耗竭, 则阳无以生化, 故导致亡阳。《医贯·阴阳论》中指出: “阴阳互为其根, 阳根于阴, 阴根于阳; 无阳则阴无以生, 无阴则阳无以化。”

3 参附注射液治疗脓毒症休克作用机制

参附注射液源于中医古方参附汤, 是由人参、附子提取物制成的中药复方制剂。人参具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津止渴、安神益智的功效; 附子具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的作用。《医宗金鉴·删补名医方论》记载: “补后天之气无如人参, 补先天之气无如附子, 此参附汤之所由立也。二脏虚之微甚, 参、附量为君主。二药相须, 用之得当, 则能瞬息化气于乌有之乡, 顷刻生阳于命门之内, 方之最神捷者也。”参附注射液具有益气、回阳、固脱的功效, 主要用于阳气暴脱引起的厥脱之症, 在脓毒症休克的治疗上具有良好的效果。现就其作用机制综述如下。

3.1 抑制炎症, 平衡促炎/抗炎反应 脓毒症是多种疾病在发生发展过程中所表现出来的一种对感染因素反应的病理过程, 这些感染因素迅速激活机体非特异免疫系统释放大促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)等, 造成对靶器官的损害, 严重时发展为脓毒症休克, 休克后, 机体由于微循环障碍导致广泛的组织缺氧, 炎症反应进一步加强。Kleinpell R^[2]认为脓毒血症患者由于炎症反应的失控可导致死亡。可见, 炎症反应是脓毒症休克发展的重要原因之一, 有效的抑制炎症反应是治疗脓毒症休克的重要环节。陈如杰等^[3]等研究发现参附注射液可通过降低降钙素原(PCT)、白细胞介素-1(IL-1)的水平, 提高 T 淋巴细胞亚群中 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的水平达到抑制炎

[收稿日期] 2016-10-27

[基金项目] 2012年山东省科技发展计划项目(2012YD19011); 2013年山东省中医药科技发展计划项目(2013-080); 国家中医药管理局“张灿坤国医大师工作室”研究项目(国中医药人教发[2010]59号)

[作者简介] 郭秀芹(1990-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗危重症。

[通讯作者] 范开亮, E-mail: fankailiang@126.com。

症反应和增强细胞免疫功能的效果,该药还可以提高白细胞介素-10(IL-10)的含量^[4],防止过度的炎症反应和免疫抑制,使体内抗炎/促炎反应趋于平衡,降低多功能障碍综合征的发生率和死亡率^[5],其具体机制可能与血红蛋白清道夫受体 sCD163 表达的降低有关^[6]。邱泽亮等^[7]在观察参附注射液对严重脓毒症患者的免疫调节作用的研究中发现,严重脓毒症患者全身炎症反应和免疫抑制同时存在,而参附注射液具有维持促炎/抗炎平衡、双向调节严重脓毒症免疫紊乱的作用。

3.2 改善脏器灌注,增加氧供 脓毒症休克的病理改变为组织器官缺血——再灌注损伤导致的组织缺氧^[8],因而及时纠正组织缺氧是治疗休克的关键。王俊英等^[9]在常规西医治疗的基础上加用参附注射液,并用脉搏指示的连续心排量监测技术(PICCO)监测患者心排血指数(CI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)、血管外肺水(EVLW)变化,认为参附注射液可增加 CI、ITBVI,并降低 EVLW 的水平,并能提高“高排低阻型”感染性休克患者的氧摄取率,降低动脉血乳酸水平。乔永璇等^[10]发现西医联用参附注射液治疗 6 h 以后,患者的中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、静脉血氧饱和度(SvO₂)值有明显的升高,乳酸清除率更高,机制可能是参附注射液能够提高细胞的携氧能力,舒张组织微循环血管,增加微循环的血液流速。张伟军^[11]认为,参附注射液具有升高血压,迅速恢复血流动力学稳定的作用,可有效的提高脓毒症休克患者的乳酸清除率,显著降低血乳酸水平。刘卫明等^[12]发现参附注射液联合去甲肾上腺素治疗可改善脓毒症休克患者的平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心率(HR)、尿量(UR)、乳酸(LAC)水平,改善临床症状,减少死亡率,且与升压药联合应用可减少升压药用量,避免产生对升压药的依赖性问题。

3.3 增强心功能,减轻心肌损伤 脓毒症休克患者的心功能容易受损,超过 50% 的脓毒症休克患者会发生左心收缩功能障碍,这主要与循环中心肌细胞缺氧、线粒体功能障碍、心肌细胞内钙稳态失衡及心肌细胞凋亡等有关^[13-14]。卓道勤等^[15]发现参附注射液可以降低心脏的前负荷,增加后负荷,提高组织灌注而稳定血压,并减少血管活性药物的用量。吴锡平等^[16]发现参附注射液可降低患者血肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)的水平,抑制机体脂质过氧化反应,保护心肌。胡丹丹等^[17]通过观察参附注射液对大鼠脓毒症模型心肌损伤标记物、心肌细胞凋亡指数及 Bcl-2 mRNA 表达的影响,发现参附注射液可以通过上调心肌细胞 Bcl-2 mRNA 表达,提高心肌细胞 Bcl-2 蛋白的水平,减少脓毒症大鼠心肌细胞凋亡和改善脓毒症相关的心肌损伤的作用。Bcl-2 蛋白是心肌细胞凋亡途径中的关键调节因子,具有抑制凋亡作用,Bcl-2 蛋白表达占优势时可阻止细胞凋亡^[18-19]。此外,参附注射液尚可减轻心肌缺血再灌注损伤^[20-21]。

3.4 调节凝血/抗凝及纤溶系统的平衡 脓毒症休克患者中,感染引起的炎症反应会导致内皮细胞的损伤,引起组织因子的

释放,激活了外源性的凝血系统,并且使纤溶激活物减少、抑制物增加,血小板聚积黏附,从而使血液处于高凝状态,且在晶体以及胶体溶液大量应用的液体复苏过程中,可能发生机体的凝血机制紊乱,同时血清炎症因子水平还可能升高,对疾病的预后带来不良影响^[22]。参附注射液可改善轻、中度休克患者凝血功能的高凝状态,纠正休克后期的凝血功能紊乱,避免大量液体复苏带来的不良影响,以减少休克后期 DIC 的发生^[23]。江承平等^[24]认为参附注射液可以降低结合型凝血酶调节蛋白(TM)的损伤,进而发挥抗凝溶栓的作用。TM 是一种内皮细胞表面的蛋白聚糖,是外源性凝血的启动因子,具有抑制凝血酶的凝固活性和加速抗凝血酶作用的功能,在体内凝血过程中发挥着抗凝和促纤溶的作用。

脓毒症休克是危重症患者的常见死亡原因之一^[25-26],虽然参附注射液在脓毒症休克的治疗上具有良好的效果,但是目前临床上对脓毒症休克的治疗还没有根本性突破,原因在于脓毒症的发病根本机制仍未能完全阐明,针对脓毒症休克的治疗仍集中于纠正其引起的病理生理上。脓毒症休克的发病机制的复杂性在于感染导致释放的炎症介质通过神经-内分泌-免疫系统动员了全身多种细胞和多个脏器系统,构成了复杂的网络反应机制,造成不可逆的脏器功能损害和严重的血流动力学障碍,具有级联放大、相互制约的特点。临床研究证实,参附注射液在脓毒症休克的治疗中发挥显著疗效,笔者认为寻找在这个网络结构中的关键平衡点并应用参附注射液可能会对脓毒症休克的治疗带来新的进展。

[参考文献]

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Kleinpell R. Advances in treating patients with severe sepsis[J]. Crit Care Nurse, 2003, 23(3): 67-68.
- [3] 陈如杰, 张明, 潘利伟, 等. 参附注射液对感染性休克患者炎症反应及免疫功能影响的临床对照研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2461-2464.
- [4] 白鹏举, 武华. 参附对大鼠失血性休克炎症因子的抑制作用[J]. 当代医学, 2013, 19(12): 28-29.
- [5] 雷季美, 黄增峰. 参附注射液对多发伤合并休克的治疗作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 206-208.
- [6] 李立为, 刘霖, 刘明蓉, 等. 参附注射液联合去甲肾上腺素治疗脓毒症休克大鼠与其对血红蛋白清道夫受体影响的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(4): 763-765.
- [7] 邱泽亮, 叶一萍, 张宁, 等. 参附注射液对严重脓毒症免疫调节的前瞻性研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30

- (2): 363-366.
- [8] 卢院华, 刘玲, 邱晓华, 等. 早期目标导向治疗对感染性休克组织灌注和氧代谢的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(4): 346-351.
- [9] 王俊英, 谯明, 彭艳, 等. 参附注射液对感染性休克(高排低阻证)血流动力学及组织灌注改善作用的临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1827-1828.
- [10] 乔宋璇, 卓道勤, 张丹阳, 等. 参附注射液对感染性休克早期微循环的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 135-136.
- [11] 张伟军. 参附注射液对感染性休克患者早期乳酸清除率的影响[J]. 甘肃医药, 2015, 34(1): 56-57.
- [12] 刘卫明, 梁桥安, 金同新, 等. 参附注射液联合去甲肾上腺素在治疗感染性休克中的临床应用[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1550-1552.
- [13] Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, et al. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(7): 846-859.
- [14] Paoli G, Valente S, Ardissino D, et al. Myocardial dysfunction during sepsis: epidemiology, prognosis and treatment[J]. G Ital Cardiol(Rome), 2011, 12(12): 804-814.
- [15] 卓道勤, 吕国焰, 闵磊, 等. 参附注射液对感染性休克早期血流动力学紊乱干预性研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(12): 2005.
- [16] 吴锡平, 沈丽娟. 参附注射液对脓毒症患者心肌损伤的保护作用观察[J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3790-3792.
- [17] 胡丹丹, 楼黎明, 徐慧连. 参附注射液对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡及 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1540-1542.
- [18] Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy[J]. Shock, 2007, 29(4): 497-503.
- [19] Chopra M, Reuben JS, Sharma AC. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2009, 234(4): 361-371.
- [20] 刘素梅, 靳文军, 朱国英. 参附注射液配合伊那普利和倍他乐克治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1598-1600.
- [21] 祝光礼, 陈铁龙, 魏丽萍, 等. 参附强心合剂对心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1125-1127.
- [22] 温穗文, 郭晓燕, 黄旭君, 等. 限制性液体复苏对产后失血性休克患者血流动力学及凝血功能的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(21): 3335-3337.
- [23] 陈文元, 张英俭, 梁伟伟, 等. 参附注射液对轻、中度创伤失血性休克患者凝血功能的影响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(3): 81-83.
- [24] 江承平, 刘福, 李毅, 等. 参附注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤后 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(1): 20-23.
- [25] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care overnations (ICON) audit[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(5): 380-386.
- [26] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)