

# 中药对脓毒症心肌损伤保护作用的研究进展

徐慧连<sup>1</sup>, 胡丹丹<sup>1</sup>, 马春风<sup>1</sup>, 陈铁龙<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学附属第三医院呼吸科, 浙江 杭州 310005

2. 浙江中医药大学附属广兴中医院心内科, 浙江 杭州 310003

**[摘要]** 回顾了清热解毒法、活血化瘀法和扶正固本法 3 种中药疗法对脓毒症心肌损伤的保护作用, 分析表明治疗虽然均有疗效, 但尚需开展前瞻性、大样本、随机、对照、多中心的临床研究, 并依照循证医学的原则, 系统评价中药对脓毒症心肌损伤的保护作用。

**[关键词]** 脓毒症; 心肌保护; 中药; 清热解毒; 活血化瘀; 扶正固本

**[中图分类号]** R631; R542.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 03-0254-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.120

脓毒症是指各种致病微生物或其毒素作用于血液或组织中, 是机体对感染的一种全身性炎症反应<sup>[1]</sup>。心肌损伤是严重脓毒症的常见并发症, 近 10 年来的统计数据显示, 脓毒症患者中 40%~50% 可发生心肌损伤, 7% 发生心力衰竭<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>, 中药通过不同的作用途径对脓毒症心肌损伤起着重要的保护作用, 笔者就中药对脓毒症心肌损伤的保护作用做一综述。

## 1 中西医对脓毒症心肌损伤的认识

一般情况下, 脓毒症会经过 2 个临床阶段, 首先是高排暖休克阶段, 患者心排量正常或者略微增加, 外周循环阻力降低; 但是随着病情进展, 进入低排冷休克阶段, 患者心排量会相对减少, 外周血管阻力降低。脓毒症患者心肌细胞受损多表现在亚微结构的改变, 脓毒症大鼠静脉注射内毒素后 6 h, 电镜下观察到部分心肌细胞线粒体增多、肿胀, 线粒体嵴结构消失, 肌丝溶解; 24 h, 多数线粒体会出现空泡样变性, 心肌纤维断裂<sup>[4]</sup>。但目前, 脓毒症心肌损伤的确切机制仍然不清楚。心肌细胞凋亡、循环心肌抑制介质、心肌细胞钙稳态异常、一氧化氮(NO)、过氧化亚硝酸盐及线粒体功能障碍均参与了心肌损伤的发生和发展。研究显示, 脓毒症时心肌细胞 L 型通道由于内毒素影响受到抑制, 导致心脏收缩力降低; 舒张期由于钙流不能及时摄取到肌浆网, 导致处在复极中的心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度不能迅速下降, 致使舒张功能降低<sup>[5]</sup>。在脓毒症时, 过量产生的诱生型一氧化氮合酶源性的 NO 抑制线粒体呼吸, 并与过氧化物反应产生的过氧亚硝基抑制心肌能量产生, 诱导心肌收缩功能障碍<sup>[6]</sup>。亦有研究表明, 脓毒症与某些炎性细胞

因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6、IL-1 等关系密切, 其中 IL-6 被认为是与脓毒症严重程度和致死率有着密切相关的细胞因子<sup>[7]</sup>, B 型尿钠肽(BNP)升高提示心肌功能受损, BNP 被认为是预测严重脓毒症和脓毒症休克时心功能不全的指标<sup>[8]</sup>。

近年来, 中医药在脓毒症治疗中日益受到重视, 一些中西医结合的学者对脓毒症辨证的理论进行了探讨。刘清泉<sup>[9]</sup>结合中医经络学说指出正虚毒损、瘀滞络脉是脓毒症的基本病机, 由于正气不足, 毒邪内蕴, 内陷营血, 络脉气血营卫运行不畅, 导致毒热、瘀血、痰浊内阻, 瘀滞络脉, 进而令各脏器受邪而损伤, 引发脓毒症。李雅飞等<sup>[10]</sup>认为正气不足是脓毒症发生的内在原因, 毒邪入侵是发病的重要条件, 毒瘀阻络是本病病机的关键。在脓毒症的发病中, 感受的热毒之邪较重, 外邪迅即入于五脏六腑之络, 伤于络脉血分, 不仅直接损害脏腑形质, 并且煎炼而生瘀血, 阻遏脏腑气机, 恶化脏腑功能而发为脓毒症, 因为毒邪侵袭的病位在于络脉, 所以脓毒症一旦起病就可波及多个脏腑。

## 2 中药对脓毒症心肌损伤的保护作用

中医学认为热之所过, 血为之凝。脓毒症患者出现凝血功能障碍是由于瘀毒内阻、邪毒内蕴、败血损络。气血运行受阻, 脉络瘀阻导致心脉痹阻。治疗方法为清热解毒、活血化瘀、益气养阴、通阳活络。李志军<sup>[11]</sup>遵循六经辨证、卫气营血辨证理论提出了“三证三法”辨证治疗脓毒症, 将脓毒症分为毒热证、瘀血证和急性虚证, 与之相对应的治疗方法是清热解毒法、活血化瘀法和扶正固本法。

### 2.1 清热解毒对心肌损伤的保护作用 毒邪是脓毒症发病的

**[收稿日期]** 2014-10-20

**[基金项目]** 浙江中医药大学科研基金项目 (2010LX22); 浙江省医药卫生科技计划基金项目 (2014KYA163); 浙江中医药大学附属第三医院科研项目 (ZS10CA18)

**[作者简介]** 徐慧连 (1974-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肺心病的临床与基础研究。

**[通讯作者]** 陈铁龙, E-mail: xhl9366@163.com。

关键,清热解毒以驱除外来之毒和内生之毒,是脓毒症治疗的核心环节之一,将有助于祛除络脉受损后蓄积的病理产物,恢复机体卫营调和、气血调畅的整体环境。根据其所受邪气的性质不同,可具体使用清热解毒、凉血活血、理气化痰等治法<sup>[12]</sup>。清热解毒治法不仅可以通过对内毒素结构的直接破坏,使其生物学活性及免疫源性减弱或消失,还可以通过增强机体免疫吞噬能力来提高对内毒素的清除能力;同时可拮抗多种炎性介质,从而减轻器官的损伤程度。

刘洪斌等<sup>[13]</sup>发现清热解毒方(大黄、黄芩、白头翁、败酱草)可通过清热解毒和通里攻下的双重作用机制,拮抗和降低内毒素的致炎作用,降低脂多糖结合蛋白和单核细胞趋化因子-1水平,从而减轻脓毒症时主要脏器的损害,降低死亡率。TNF- $\alpha$ 是脓毒症时炎症细胞因子级联反应的始动因子和关键性引发物,可导致血清BNP水平增加。关于清热解毒治疗脓毒症心肌损伤的机制,冷建春等<sup>[14]</sup>发现中药复方清瘟败毒饮可以降低脓毒症(气营两燔证)的IgG、IgA、IgM、C3、C-反应蛋白(CRP)和TNF- $\alpha$ 水平,减少过度免疫应答对机体自身的损害方面的作用;陈上仲等<sup>[15]</sup>发现清热解毒通腑液可能是通过p38MAPK信号途径,调控机体免疫炎症反应,从而对脓毒症大鼠心肌损伤起到保护作用。醒脑静注射液通过调节NF- $\kappa$ B信号转导通路,抑制TNF- $\alpha$ 表达,减轻脓毒症导致的大鼠模型的心肌损伤<sup>[16]</sup>。李俊等<sup>[17]</sup>发现安宫牛黄丸具有降低脓毒症大鼠血浆内毒素水平和肺组织髓过氧化物酶含量的作用。罗燕<sup>[18]</sup>对脓毒症患者在常规西医治疗的基础上,采用清瘟败毒饮治疗,结果提示有助于改善脓毒症患者的临床疗效,随病情好转,中医症状积分及急性生理学与慢性健康状况评分(APACHE)的分值也降低。还有研究发现复方大黄片(以大黄为主药,黄芩、黄柏为佐药)可降低血浆前降钙素水平,特别是G-杆菌感染时血浆前降钙素水平,利于改善脓毒症的严重程度,起到清热解毒功效<sup>[19]</sup>。卜建宏等<sup>[20]</sup>对脓毒症患者在西医常规治疗基础上联合使用抗炎合剂(生大黄、黄芩、黄连、厚朴、败酱草)7天,抑制TNF- $\alpha$ 、BNP过度分泌而改善心功能不全。血必净注射液是复方中药制剂,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归5味中药组成,研究发现其能降低脓毒症患者血浆N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)浓度,改善心脏收缩舒张心功能<sup>[21]</sup>。

**2.2 活血化瘀对心肌损伤的保护作用** 脓毒症中温邪热毒耗伤气阴,血脉流行不畅,当进一步损及阳;阳气虚衰,则无力推动血液运行,故均可导致瘀血产生。使用活血化瘀药物改善气血运行和输注,可促进脏器功能恢复。

舒伟锋等<sup>[22]</sup>对脓毒症患者在常规治疗基础上给予益气活血中药(芪参活血颗粒)治疗,通过PiCCO监测血流动力学以判断患者的心功能状况,发现患者的心指数、平均动脉压、全心射血分数增加,中心静脉压和血管外肺水指数降低。刘陟等<sup>[23]</sup>对脓毒症患者应用中西医结合疗法治疗,在西医常规方法治疗基

础上联合采用清热解毒、活血化瘀法(组成为石膏、黄连、黄芩、栀子、板蓝根、金银花、连翘、生地黄、牡丹皮、丹参、川芎、地龙、郁金等)治疗7天,可显著降低血浆肌酸激酶同工酶、血浆高敏心肌钙蛋白、NT-proBNP、APACHE评分,显著升高左心室射血分数,提示中西医结合疗法治疗脓毒症可减低患者的心肌受损程度,改善心功能,对心脏有保护作用。

**2.3 扶正固本对心肌损伤的保护作用** 中医学认为,脓毒症后期大量耗损气阴,致使津液枯竭,无以滋养各个脏腑,导致脉伏不起、气阴耗竭、阳气暴脱、脏腑虚衰、阴阳俱虚,治疗以复脉养阴、益气固脱、回阳救逆、阴阳双补为原则。

周刚等<sup>[24]</sup>通过观察生脉注射液对42例脓毒症休克患者的氧输送及右心室功能的影响发现,在使用了生脉注射液24h后,患者氧输送、氧耗、氧摄取率、肺循环阻力均得以改善。宁小平<sup>[25]</sup>发现使用参麦注射液可以升高脓毒症患者的氧合指数,降低白细胞计数、凝血时间、活化部分凝血活酶时间、APACHE、TNF- $\alpha$ ,对脓毒症患者有一定的保护作用。

参附注射液是温阳益气、回阳救逆的经典方剂,由红参、黑附片提取物组成,有效成分主要为人参皂苷和去甲乌药碱,临床上已广泛用于心衰、围手术期心肌保护、缺血再灌注心肌损伤等治疗。对腹腔感染诱发的脓毒症大鼠,参附注射液通过抑制IL-6的过度释放,减轻全身炎症反应过程<sup>[26]</sup>。庄育刚<sup>[27]</sup>通过临床研究发现参附注射液可以抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8的过量表达,防止多器官功能障碍综合征的发生与发展。刘琼等<sup>[28]</sup>在盲肠结扎穿孔复制腹腔感染脓毒症动物模型的手术前,腹腔注射参附注射液,可以减轻线粒体肿胀,增加细胞色素氧化酶和琥珀酸脱氢酶活性,升高心肌腺苷酸含量,有效保护脓毒症小鼠心肌的线粒体结构和功能。吴锡平等<sup>[29]</sup>给脓毒症患者连续使用7天参附注射液,发现患者的心指数升高,NT-proBNP水平降低,患者的心功能改善。邹捍东等<sup>[30]</sup>对脓毒症患者常规抗脓毒症集束化治疗基础上每天同时加用参附注射液100mL,测量24h、48h、72h时心肌钙蛋白(cTn)和NT-proBNP水平,发现参附注射液可以降低脓毒症患者血cTn和NT-proBNP水平,对脓毒症患者的心肌损伤有保护作用。

### 3 小结

近年来,中医药防治脓毒症的研究方兴未艾,学者们对心肌损伤的保护作用进行了一系列有意义的探索,但治疗上多限于简单的疗效观察,缺乏前瞻性、大样本、随机、对照、多中心的临床研究,研究结果显示虽然有疗效,但对其产生疗效的机制认识得并不太清楚,故结果可信度不高。尚需开展多中心、大样本的研究,并依照循证医学的原则开展系统评价。

### [参考文献]

[1] Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century:

- recent definitions and therapeutic advances [J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(5): 564- 571.
- [2] Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): 120.
- [3] Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2002, 8(5): 376- 388.
- [4] Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock[J]. *Crit Care Clin*, 2009, 25(4): 677- 702.
- [5] Zink W, Kaess M, Hofer S, et al. Alterations in intracellular  $Ca^{2+}$ - homeostasis of skeletal muscle fibers during sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5): 1559- 1563.
- [6] De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE. Bench- to- bedside review: the role of nitric oxide in sepsis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2009, 3(5): 511- 521.
- [7] Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis [J]. *Shock*, 2005, 23(6): 488- 493.
- [8] Post F, Weilemann LS, Messow CM, et al. B- type natriuretic peptide as a marker for sepsis- induced myocardial depression in intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3030- 3037.
- [9] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. *北京中医*, 2007, 26(4): 198- 200.
- [10] 李雅飞, 尤可. 脓毒症中医病机及治则探讨[J]. *河南中医*, 2009(3): 236- 237.
- [11] 李志军. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2012(6): 553- 554.
- [12] 赵丽芸, 罗小星, 陈镜合. 复苏饮治疗重度脓毒症 40 例[J]. *河南中医*, 2007, 27(8): 35- 36.
- [13] 刘洪斌, 吴成中, 李东华, 等. 清热解毒方对脓毒症大鼠的治疗作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2008, 14(6): 580- 584.
- [14] 冷建春, 罗燕, 郭小刚. 清瘟败毒饮对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3): 758- 760.
- [15] 陈上仲, 李莉, 胡才宝, 等. p38MAPK 信号通路在清热解毒通腑液保护大鼠脓毒症心肌损伤中的作用[J]. *心脑血管病防治*, 2014(2): 102- 104.
- [16] 胡丹丹, 陈伟, 孙鑫. 醒脑静注射液调控 NF-  $\kappa$  B 信号通路对脓毒症心肌损伤的影响[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(8): 1260- 1262.
- [17] 李俊, 张丹, 吴清和, 等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠血浆内毒素水平的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(6): 1320- 1321.
- [18] 罗燕. 清瘟败毒饮配合治疗脓毒症 49 例疗效观察[J]. *四川中医*, 2009, 27(5): 71- 73.
- [19] 王一敏. 复方大黄片对脓症患者血浆 D- 乳酸及前降钙素表达的影响[J]. *黑龙江医学*, 2008, 32(8): 639- 640.
- [20] 卜建宏, 李越华, 闫国良, 等. 抗炎合剂对脓症患者早期心功能不全的保护作用观察[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(11): 1737- 1739.
- [21] 王和银, 田飒, 谭泳梅, 等. 血必净对重度脓症患者 BNP 和心功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(7): 879- 880.
- [22] 舒伟锋, 孙静, 李志会. 益气活血中药对脓症患者心功能的影响[J]. *中国中医药科技*, 2013, 20(3): 280- 281.
- [23] 刘陟, 曹征, 杨铭, 等. 中西医结合治疗对脓毒症患者的的心脏保护作用[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(5): 793- 794.
- [24] 周刚, 张朝晖, 瞿星光, 等. 生脉注射液对脓毒症休克患者氧输送及右心室功能变化的影响[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(4): 543- 544.
- [25] 宁小平. 参麦注射液对脓毒症患者的保护作用[J]. *河北医学*, 2011, 17(6): 789- 791.
- [26] 李钢, 赵金锋, 王凯诚, 等. 参附注射液对实验性脓毒症大鼠部分神经内分泌免疫因子的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2011, 17(2): 185- 189.
- [27] 庄育刚. 参附注射液对脓症患者 TNF-  $\alpha$ 、IL- 6、IL- 8 水平的影响[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(2): 299- 300.
- [28] 刘琼, 周发春, 徐昉, 等. 参附注射液对腹腔感染脓毒症小鼠心肌能量代谢的保护作用研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(5): 547- 550.
- [29] 吴锡平, 吴海荣, 关云艳, 等. 参附注射液对脓症患者早期血浆 NT- proBNP 的影响[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(12): 2035- 2036.
- [30] 邹捍东, 周青山, 周晨亮, 等. 参附注射液对脓症患者心肌损伤的保护作用[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(13): 77- 78, 87.

(责任编辑: 刘淑婷, 吴凌)