

• 综 述 •

血必净注射液治疗脓毒症、多器官功能障碍综合征的研究进展

马俊清 宋祖军

脓毒症是由严重感染引起的全身性炎症反应,易发展为脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。目前认为,严重感染所诱发的全身炎症反应及器官功能损害并不是细菌或毒素直接作用的结果,而是由于细菌和(或)毒素刺激机体释放过量的炎性介质形成“瀑布样”连锁反应所致。血必净注射液是一种纯中药制剂,近年来人们对血必净进行了大量研究,发现它具有抗菌、抗毒素、抗炎性介质的作用,提出了重症感染的治疗新对策即“细菌、内毒素、炎性介质并治”的理论^[1]。本文就血必净注射液治疗脓毒症、MODS的研究近况作一综述。

1 血必净注射液的主要药理作用

血必净注射液由王今达教授在“菌、毒、炎”并治理论的指导下研制而成。前身为“神农33”,是在古方血府逐瘀汤基础上,筛选总结出的验方,由天津红日药业股份有限公司生产。主要有效成分是从红花、赤芍、川芎、丹参、当归等中药中提取的红花黄色素A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等。现代药理学研究证明,红花黄色素A有扩张冠脉和外周血管,抗凝血、抑制血栓形成,增加组织耐缺氧能力,降低毛细血管通透性等作用;阿魏酸有调节免疫功能,减轻缺血再灌注损伤,抑制血小板聚集,清除氧自由基等作用;川芎嗪有抑制血小板活化,降低血管通透性,清除氧自由基,防治急性肺损伤和肾功能衰竭等作用;丹参素可改善缺血再灌注损伤,清除氧自由基,调节免疫,拮抗内毒素,拮抗低氧性肺微血管收缩等作用;芍药苷可抑制血小板聚集,调节血栓素A₂/前列腺素I₂的平衡,防治急性呼吸窘迫综合征等作用。大量基础研究以及临床实践证明,血必净注射液具有强效抗内毒素(脂多糖 lipopolysaccharide, LPS)作用,也有强效拮抗LPS诱导单

核/巨噬细胞产生的内源性炎性介质失控性释放的作用,增加血小板以及纤维蛋白原含量,增加血小板聚集力,改善弥散性血管内凝血的凝血机制异常,同时提高超氧化物歧化酶活性等作用,能够调节过高或过低的免疫反应,保护和修复应激状态下受损的脏器。临床大量用于治疗急性危重病,比如由于细菌感染引起的全身炎症反应综合征、脓毒症、MODS等,疗效满意。

2 血必净注射液治疗脓毒症、MODS的基础研究

2.1 对促炎/抗炎免疫功能的影响 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是具有代表性的炎性介质,被认为是具有广泛生物活性的细胞活化因子,在脓毒症、MODS中起重要作用,因此抑制TNF- α 是治疗脓毒症、MODS的一个重要方面。雪琳^[2]对血必净的拮抗炎性介质的药效学观察结果表明,血必净对LPS攻击后的TNF- α 失控性释放有强效的抑制作用,明显提高LPS诱发MODS模型动物的存活率;并且采用体外法观察发现血必净具有拮抗LPS的作用。孙元莹等^[3]采用静脉注射LPS制备急性肺损伤大鼠模型,观察发现血必净能显著降低急性肺损伤大鼠外周血浆及肺泡灌洗液中TNF- α 的水平,与西医组和对照组比较差异显著。

在炎症反应过程中,不仅早期炎性介质TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)等参与了炎症反应过程,而且高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB-1)作为新的晚期炎性介质在炎症反应过程中有重要作用^[4]。李银平等^[5]采用大鼠盲肠穿孔致脓毒症模型,观察血必净对脓毒症HMGB-1的影响,对照组血浆中含有少量HMGB-1;盲肠穿孔后早期HMGB-1即明显增加,8h HMGB-1进一步升高,24h逐渐下降,但伤后72h仍高于对照组,差异均有显著性。血必净治疗

收稿日期:2007-08-01

作者单位:710033 西安市,第四军医大学西京医院急诊科

作者简介:马俊清,男,1970年8月生,河北邯郸人,医学硕士,主治医师。E-mail: majunqing026@yahoo.com.cn

通讯作者:宋祖军, Tel: 029-84775915, E-mail: songzj@fmmu.edu.cn

组术后 8h 开始血浆 HMGB-1 含量均明显低于模型组, 24h 后 HMGB-1 水平下降更为明显, 接近于对照组水平。王文江等^[6]的实验研究证实, 血必净治疗的给药时间与 HMGB-1 的致炎效应在时间点上相吻合, 并发现血必净可下调 HMGB-1 的表达。说明血必净对 HMGB-1 有明显的抑制作用, 其具体作用机制有待于进一步研究。

脓毒症时机体处于免疫紊乱状态, 特异性免疫受到抑制, 非特异性免疫功能亢进, 即出现混合型抗炎反应综合征。而机体良好的免疫状态, 有赖于 Th1/Th2 的平衡^[7]。张淑文等^[8]采用盲肠穿孔致脓毒症模型, 观察到脓毒症大鼠早期 Th1/Th2 明显升高, 血必净组仅在 72h 才明显升高, 且血必净能明显降低 TNF- α 、白细胞介素-10(IL-10)的水平, 表明血必净可通过改善促炎/抗炎平衡, 阻止炎症反应介质失控性释放, 逆转免疫抑制状态, 使促炎与抗炎达到平衡, 明显改善患者预后。

2.2 对组织器官的影响 血管内皮细胞损伤是脓毒症、MODS 发生发展必须的关键环节, 内皮细胞表面含有大量的 TNF- α 受体, TNF- α 活化内皮细胞后可合成分泌一种强烈的缩血管物质内皮素, 对凝血、炎症、免疫功能有直接影响。高红梅等^[9]以 LPS 刺激培养的人脐静脉内皮细胞, 并用血必净静脉注射进行保护, 结果发现血必净组与 LPS 组比较, 培养液中血管假性血友病因子及内皮素含量明显下降, 血必净组与正常对照组比较无显著差异, 说明血必净对 LPS 损伤的内皮细胞有保护作用。曹书华等^[10]观察血必净对感染性 MODS 大鼠组织及内皮损伤保护作用时, 发现血必净能明显降低感染性 MODS 大鼠的 TNF- α 水平; 病理形态学检查显示血必净对心、肺、肝、肾组织有明显的保护作用。提示血必净对损伤组织的保护作用是以血管内皮细胞的保护作用为基础, 从发病的病理环节上起到对脓毒症、MODS 的预防和治疗作用。

脓毒症患者常出现器官功能障碍和衰竭, 因此保护器官功能是治疗脓毒症的重要目标。在炎症介质的相互作用过程中, 白细胞介素-6(IL-6)可促进肾组织中 TNF- α 、IL-1 β 水平升高, 从而促进肾脏炎症反应^[11]。朱雪琦等^[12]采用盲肠穿孔制备脓毒症大鼠模型, 观察血必净对脓毒症大鼠肾脏保护作用发现, 盲肠穿孔后大鼠肾组织 IL-6 水平较正常对照组显著升高, 组织结构损伤早, 并发生肾功能障碍, 早期给予血必净治疗可显著降低盲肠穿孔后肾组织中升高的 IL-6, 降低 β_2 -微球蛋白、尿素氮(BUN)、

肌酐(Cr), 减轻肾组织病理损伤, 其机制可能与抑制 IL-6 的合成与释放有关。王文江等^[6]制备大鼠 30% 总体面积Ⅲ度烫伤模型, 观察血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能保护作用时发现, 与烫伤组相比, 血必净组伤后 12h 血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、BUN、Cr、肌酸激酶水平均明显降低, 并且死亡率也显著低于烫伤组。李志军等^[13]在研究血必净对家兔应激性脏器损伤的保护作用及其机制时也得出类似的结果, 并且认为其抗应激性损伤作用在于降低血浆中内皮素、血栓素 A₂ 水平的异常升高, 同时降低一氧化氮合酶水平, 使内皮素/一氧化氮合酶接近正常, 改善胃黏膜、冠脉等血流量, 发挥对胃黏膜、心肌等的保护作用。

血必净能改善内毒素性休克患者由于失控的炎症反应导致早期高排低阻的血流动力学变化, 邓烈华等^[14]在研究血必净对 LPS 休克狗血流动力学的影响及其作用机制时发现, 注射 LPS 后两组体循环阻力指数、平均动脉压均显著降低; 经过血必净治疗后体循环阻力指数、平均动脉压均进行性上升, 说明外周血管功能改善。另外, 注入 LPS 后产生了肺动脉高压, 经血必净治疗后肺循环阻力指数较对照组明显降低, 说明血必净对肺循环血流动力学有改善。

细胞凋亡在健康机体是一种正常现象, 但在脓毒症、MODS 中细胞凋亡可能有重要的病理作用。蔡庆勇等^[15]在研究血必净对心肌挫伤后家兔心肌细胞凋亡及其相关蛋白表达的影响时发现, 血必净能有效抑制心肌挫伤家兔心肌细胞的凋亡和显著增加 Bcl-2 蛋白、降低 Bax 蛋白。提示血必净可通过上调 Bcl-2 蛋白表达, 下调 Bax 蛋白表达来减少心肌细胞凋亡的发生, 达到保护心肌的作用。其具体作用机制有待更深入的研究。

3 血必净注射液治疗脓毒症、MODS 的临床应用研究

3.1 对炎症介质及免疫功能的调节作用 作为炎症反应的启动物 TNF- α 、IL-6 可诱导脓毒症反应, 具有协同作用。并且 IL-6 与脓毒症的严重程度相关, 可作为评价脓毒症严重程度的指标。谢铭^[16]采用随机对照试验观察血必净对治疗多发性创伤合并 MODS 患者血清中 TNF- α 、IL-6 的影响时, 发现治疗 14d 后血必净组 TNF- α 、IL-6 明显下降, 与对照组差别显著, 说明血必净可抑制 TNF- α 、IL-6 的释放, 降低炎症反应, 并明显降低死亡率。梁显泉等^[17]在血必净治疗脓毒症的随机对照试验中得出同样结果, 并且血必净组 C 反应蛋白也较常规治疗

组显著下降。许多研究表明^[18],前降钙素是一种特异性敏感的炎症和脓毒症血清学指标,在脓毒症和感染患者血浆中前降钙素明显升高并随炎症加重进行性升高,放大并加重脓毒症的病理过程,对脓毒症的诊断、治疗效果和预后判断比C反应蛋白和各种炎性介质更敏感和更有临床实用性。邓烈华等^[19]在观察血必净对脓症患者前降钙素的影响时发现,经治疗第3天后血必净组的前降钙素水平在各个时点上均显著低于对照组,提示血必净能有效降低脓症患者血中前降钙素水平,并降低患者死亡率。

HLA-DR是体内表达水平最高的组织相容性抗原-II类抗原,组织相容性抗原-II类抗原在机体免疫系统中发挥重要功能。其抗原提呈作用,一方面发挥诱导和增强免疫应答的作用,另一方面与具有免疫抑制作用的CD⁺8T细胞相互拮抗,调节免疫应答。如果HLA-DR表达减少或抗原提呈受阻,机体不能产生有效的免疫应答,导致体内炎性介质的释放失控。张畔等^[20]在观察血必净对MODS单核细胞HLA-DR表达的影响时发现,发生MODS创伤感染者HLA-DR抗原表达水平比健康人群和未发生MODS创伤感染者显著降低,血必净组比对照组患者的HLA-DR表达明显增强,使受到抑制的免疫功能得到恢复。

3.2 对组织器官的保护作用 血管内皮细胞在脓毒症、MODS的病理过程中起重要作用,而血管假性血友病因子及内皮素与血管内皮损伤密切相关,可作为内皮细胞损伤的标记。代建军等^[21]采用随机对照试验研究血必净对危重患者血管内皮细胞的作用时发现血必净能明显降低血管假性血友病因子、内皮素水平,APACHEⅢ评分、临床生化指标及MODS发生率均明显低于对照组,并阻止病情进一步发展,降低MODS的发生率。常文秀等^[22]在一组MODS的随机对照试验也发现血必净能明显降低血浆血栓调节蛋白、血管假性血友病因子及内皮素水平。

血必净能通过降低脓毒症、MODS患者炎性介质的释放,有效保护患者脏器功能。唐冰等^[23]将同期烧伤严重程度相当的中度以上住院患者随机分为常规治疗组和血必净组,检测两组患者治疗前后的肝功能、肾功能、心肌酶、动脉血气分析、TNF- α 、IL-6等。结果显示,与对照组比较,重度以上烧伤患者血必净组的以上各项指标均明显改善,平稳度过休克期、感染期和围手术期。韩芳等^[24]用血必净治

疗急性呼吸窘迫综合征患者发现,血必净组的炎性介质水平、机械通气时间及死亡率均较常规组降低显著,说明血必净可通过减轻炎症反应而降低急性呼吸窘迫综合征的死亡率。杨莹^[25]在观察血必净治疗急性肾功能衰竭临床疗效和作用机制时,发现血必净可明显缩短患者少尿总时间,缩短尿蛋白转阴时间以及血Cr、BUN降至正常时间,减少血液透析平均次数,降低其死亡率。

重症急性胰腺炎是临床常见的急危重症,常导致严重脓毒症和MODS。重症急性胰腺炎患者血浆内皮素合成增多,使血管收缩、胰腺缺血、氧自由基生成增多,反过来又促进内皮素增多,形成正反馈恶性循环。血必净能显著降低内皮素浓度,保护血管内皮细胞,改善胰腺微循环障碍^[26]。张万祥等^[27]在一组重症急性胰腺炎随机对照试验研究中发现,血必净对重症急性胰腺炎的症状、体征、血白细胞、血尿淀粉酶改善上明显优于对照组。

在组织缺氧时,胃肠黏膜最先受累,而机体缺氧状态改善时胃肠道黏膜缺氧在最后才得以缓解,检测胃黏膜pH不仅可以反映全身的缺氧状态,也可以反映局部器官的氧合状态。潘永等^[28]临床观察发现血必净治疗组的胃黏膜pH明显高于对照组,显示出血必净对胃肠道黏膜的保护作用。也有的研究显示血必净可改善脓毒症患者的凝血机制^[29]。张会云等^[30]在观察血必净对MODS内毒素血症作用的临床研究中发现,血必净不仅能降低LPS水平,而且可以明显升高蛋白C活性,使临床化验指标如凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、血白细胞明显好转。

4 展 望

综上所述,自使用血必净注射液治疗脓毒症、MODS以来,相继开展了大量的基础和临床研究。虽然对有些实验结论尚有争议和存在许多问题,有待探讨,但其应用前景是令人鼓舞的,血必净注射液开辟了一条治疗脓毒症、MODS的新途径,并成为新的纯中药保护品种。在未来的研究中,需对血必净注射液的用药剂量、给药时间点作进一步观察。尚需进行大规模、多中心的前瞻性研究,为血必净注射液治疗脓毒症、MODS提供更详实的证据。

参 考 文 献

- [1] 王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治—治疗重症脓毒病的新对策.中国危重病急救医学,1998,10;

- 323-325.
- [2] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究—血必净的药效学观察. 中国危重病急救医学, 1997, 9: 720-722.
- [3] 孙元莹, 郭茂松, 李志军, 等. 血必净对急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 表达的影响. 时珍国医国药, 2006, 17: 531-532.
- [4] Wang H, Yang H, Tracay K J. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. J Intern Med, 2004, 255: 320-325.
- [5] 李银平, 乔佑杰, 武子震, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠高迁移率族蛋白 B1 的影响. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 239-241.
- [6] 王文江, 姚咏明, 威力明, 等. 血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能及死亡率的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 16-18.
- [7] Dong C, Juedes AE, Temann UA, et al. ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. Nature, 2001, 409: 97-101.
- [8] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 673-676.
- [9] 高红梅, 常文秀, 曹书华. “血必净”注射液对内毒素刺激的内皮细胞的影响. 中国急救医学, 2005, 25: 437-438.
- [10] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 489-491.
- [11] Patel NS, Chatterjee PK, Di Paola R, et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312: 1170-1178.
- [12] 朱雪琦, 王蕾, 刘清泉, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠肾保护作用的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 680-683.
- [13] 李志军, 孙元莹, 吴云良, 等. 血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 105-108.
- [14] 邓烈华, 姚华国, 邵义明. 血必净注射液对内毒素休克狗血流动力学的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13: 111-113.
- [15] 蔡庆勇, 牛义民, 梁贵有, 等. 血必净注射液对心肌梗死后家兔心肌细胞凋亡及其相关蛋白表达的影响. 中国中医药现代远程教育, 2006, 4: 20-22.
- [16] 谢铭. 血必净治疗多发性创伤合并多器官功能障碍的临床分析. 中国急救医学, 2006, 26: 382-383.
- [17] 梁显泉, 李志军, 刘红栓, 等. 血必净治疗脓毒症 42 例. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 251-252.
- [18] Giamarellos-Boutboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcitonin, a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient. Intensive Care Med, 2002, 28: 1351-1356.
- [19] 邓烈华, 姚华国, 邵义明. 血必净对脓毒症患者前降钙素影响的临床观察. 实用医技杂志, 2005, 12: 1590-1591.
- [20] 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 21-23.
- [21] 代建军, 曹书华, 王今达. 血必净对危重病患者血管内皮细胞的保护作用研究. 中国全科医学, 2005, 8: 1486-1487.
- [22] 常文秀, 高红梅, 曹书华. 血必净对多器官功能障碍综合征内皮细胞的保护作用. 天津医药, 2005, 33: 685-687.
- [23] 唐冰, 朱家源, 朱斌, 等. 血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14: 14-16.
- [24] 韩芳, 孙仁华, 徐云祥. 血必净治疗急性呼吸窘迫综合征疗效评价. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16: 680-681.
- [25] 杨莹. 血必净注射液治疗急性肾衰竭 34 例疗效观察. 中国急救医学, 2007, 27: 281-282.
- [26] 余德刚, 庄宝雄, 赵鹏, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎时血浆内皮素浓度影响的临床研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 187.
- [27] 张万祥, 李志军, 王今达. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎 42 例疗效观察. 中国急救医学, 2006, 26: 635-636.
- [28] 潘永, 林旋, 徐杰, 等. 血必净对脓毒症患者胃肠道黏膜保护作用的临床观察. 中国全科医学, 2007, 10: 312-313.
- [29] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响. 中国中医急症, 2007, 16: 40-41.
- [30] 张会云, 曹书华, 王今达. 活血化瘀法对多脏器功能障碍综合征内毒素血症作用的临床研究. 中华医院感染学杂志, 2005, 15: 1342-1345.