

化瘀法对抗生素诱导内毒素释放所致免疫功能障碍的调节作用

王志军¹ 孙鑫² 陈伟²

(1.南京中医药大学附属常熟中医医院,江苏常熟 215562; 2.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

摘要 目的:观察化瘀中药大黄丹参煎剂对抗生素诱导的内毒素释放的抑制作用,以及对内毒素所致免疫功能障碍的调节作用。方法:将重症革兰氏阴性杆菌感染肺炎患者 60 例随机分为 2 组。对照组给予头孢他啶常规抗感染治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用大黄丹参煎剂。分别于治疗前、治疗 7 天时测定内毒素、细胞免疫功能(CD_4 、 CD_4/CD_8)、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 、 $IL-6$ 、CRP 水平,并记录 APACHE II 评分。结果:治疗组内毒素、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 水平低于对照组, CD_4 水平和 CD_4/CD_8 比值高于对照组。结论:化瘀法可通过减少抗生素诱导的内毒素释放,清除相关细胞因子而对内毒素所致免疫功能障碍具有保护作用。

关键词 重症肺炎 化瘀 大黄丹参煎剂 中西医结合疗法 内毒素 免疫功能 免疫相关细胞因子
中图分类号 R563.105 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)03-0036-02

由革兰阴性菌(G-)引起的严重感染(脓毒血症、脓毒性休克、多器官衰竭)仍是临床主要并发症和死亡原因之一,该感染致死性效应主要与抗生素治疗导致 G-菌释放内毒素脂多糖(LPS,简称内毒素)以及 LPS 的生物学效应有关。目前,对抗生素诱导的内毒素释放引起的机体免疫功能改变的研究阐述较少,T 淋巴细胞在抗感染免疫中发挥着重要的调节作用,使机体有效地清除 G-菌,增强机体的抵抗力。本研究以通腑化瘀之大黄联合活血化瘀之丹参为研究对象,观察化瘀法对抗生素所致内毒素释放的抑制作用以及化瘀法对内毒素所致的免疫功能障碍的调节作用,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择南京中医药大学附属常熟中医医院重症医学科于 2012 年 3 月~2013 年 3 月收治的重症肺炎患者,共 60 例,随机分为 2 组。治疗组 30 例:男 24 例,女 6 例;平均年龄(66.0 ± 8.0)岁;重症医学科急性生理和慢性健康评分-II(APACHE II)平均积分(17.27 ± 5.11)分。对照组 30 例:男 21 例,女 9 例;平均年龄(66.0 ± 7.0)岁;APACHE II 平均积分(16.13 ± 4.09)分。2 组患者性别、年龄、病情轻重程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 根据 2002 年美国胸科协会(ATS)重症肺炎诊治指南的诊断标准。符合下列 1 条主要

标准或 2 条次要标准。主要标准:(1)需要机械通气;(2)48h 内肺部浸润灶扩大 $\geq 50\%$;(3)脓毒性休克;(4)急性肾功能损害。次要标准:(1)呼吸频率 ≥ 30 次/min;(2) $PaO_2/FiO_2<250$;(3)病变累及双肺或多肺叶;(4)收缩压 <90 mmHg(1mmHg=0.133kPa);(5)舒张压 <60 mmHg。此外,经病原学结果证实为革兰阴性杆菌感染。

1.3 排除标准 (1)年龄 >75 岁;(2)慢性疾病终末阶段出现的器官功能不全;(3)存在原发性免疫缺陷或免疫抑制剂治疗的患者;(4)凝血功能障碍病人;(5)严重低氧血症($PaO_2/FiO_2<60$ mmHg);(6)重大手术或严重创伤后 7 天内;(7)肺癌、艾滋病患者,正在接受化疗治疗的肿瘤患者,正在使用激素治疗且强的松剂量大于 20mg/d 的患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予抗感染、祛痰、机械通气、补液、营养支持等常规治疗。抗生素选用头孢他啶注射液,生理盐水 100mL+注射用头孢他啶针 2.0g 静脉滴注,1 日 2 次。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用大黄丹参小复方煎剂口服。由医院药房煎药机统一煎药,真空包装发放,1 日 1 次。

2 组以 7d 为 1 个疗程,疗程结束后进行疗效观察。

基金项目:上海市卫生局科研项目(2009166)

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察 2 组患者治疗前后病情以及检测指标的变化,包括 LPS、APACHE II 评分、细胞免疫功能(CD₄、CD₄/CD₈)、免疫相关细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)及炎症因子 CRP 水平。

3.2 统计学方法 所有数据采用 SPSS18.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组 LPS、CRP 及 APACHE II 评分比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后 LPS、CRP 及 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	LPS(Pg/mL)	CRP(mg/L)	APACHE II
治疗组	30	治疗前	28.24 $\pm$ 15.30	98.07 $\pm$ 72.09	17.27 $\pm$ 5.11
		治疗后	17.88 $\pm$ 9.58 [▲]	48.98 $\pm$ 48.50 [*]	15.63 $\pm$ 4.66 [*]
对照组	30	治疗前	27.62 $\pm$ 13.16	80.81 $\pm$ 61.51	16.13 $\pm$ 4.09
		治疗后	26.94 $\pm$ 7.76	55.49 $\pm$ 53.05 [*]	17.27 $\pm$ 6.71

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

3.3.2 2 组细胞因子水平变化比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后细胞因子水平变化比较($\bar{x}\pm s$) Pg/mL

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-6
治疗组	30	治疗前	27.74 $\pm$ 10.69	12.53 $\pm$ 6.37	50.67 $\pm$ 33.11
		治疗后	15.50 $\pm$ 7.38 [▲]	8.34 $\pm$ 2.88 [▲]	21.62 $\pm$ 15.40 [▲]
对照组	30	治疗前	29.49 $\pm$ 15.83	15.10 $\pm$ 9.57	49.63 $\pm$ 33.44
		治疗后	24.92 $\pm$ 14.74	14.17 $\pm$ 8.90	31.09 $\pm$ 20.43 [*]

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

3.3.3 2 组免疫指标变化比较 见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后免疫指标变化比较($\bar{x}\pm s$) Pg/mL

组别	例数	时间	CD ₄	CD ₄ /CD ₈
治疗组	30	治疗前	27.14 $\pm$ 10.60	0.97 $\pm$ 0.54
		治疗后	31.29 $\pm$ 9.68 [▲]	1.23 $\pm$ 0.47 [▲]
对照组	30	治疗前	26.48 $\pm$ 11.15	1.09 $\pm$ 0.94
		治疗后	26.60 $\pm$ 10.53	1.10 $\pm$ 0.85

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

4 讨论

脓毒症的发生、发展与感染、炎症、免疫和凝血系统功能改变等因素有关,具有复杂的病理生理机制,是多种疾病的重要环节和病理基础^[1]。我们在抗感染的同时要重视抗生素使用后内毒素的释放问题。严重脓毒症时,内毒素刺激单核巨噬细胞等合成和释放多种促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、颗粒酶等,而这些促炎因子诱导并加速淋巴细胞(包括 B 细胞和 T 细胞)特别是 CD₄ 细胞及树突状细胞

凋亡,从而导致脓毒症免疫抑制状态形成。机体炎症反应和免疫抑制被认为是严重脓毒症发生发展的中心环节^[2]。T 细胞亚群是免疫系统功能最重要的一大细胞群,参与细胞免疫。CD₄ 表示辅助性诱导性 T 细胞亚群,CD₈ 表示抑制性和细胞毒性 T 细胞亚群,CD₄/CD₈ 在一定程度上反映机体的细胞免疫状态。

大黄具有较强的抗菌作用,且同时能减少大肠杆菌内毒素的释放,大黄的这种特征将有利于内毒素血症的治疗。丹参具有抗炎、调节免疫的作用。张会云等^[3]选取了具有活血化瘀作用的血必净注射液联合西药常规治疗内毒素血症引发的 MODS,提示治疗组内毒素水平明显下降,蛋白 C 活性水平升高及临床化验指标好转($P<0.01$),28d 存活率明显升高($P<0.05$)。

中医学认为,重症感染导致脓毒症主要是因毒而起,内外之毒相互交织而成,为虚实夹杂之证。该病主要为阳气未复,邪热炽盛,正邪交争,阴津耗损,多属于血瘀证证型。而毒又有内外之别。外者,来自六淫之邪,时疫之气;内者,来自体内水液代谢失常。人体外感毒邪后,耗损正气,正气不足则外毒由表入里,脏腑功能失调,而使内毒渐起。热毒内盛耗伤气阴,则气阴亏虚;瘀毒阻滞经络,则气血运行失常。大黄联合丹参,其功效主以化瘀、解毒,辅以通腑泄热,清热凉血,清解内外之毒,维护人体正气,保护脏腑功能。二者合用,通过减少抗生素诱导的内毒素释放,清除相关细胞因子并对内毒素所致免疫功能障碍具有调节作用,起到“菌毒同治”之效。

本研究结果显示,脓毒症患者在治疗过程中加用化瘀中药(大黄、丹参)后内毒素水平明显下降,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CRP 水平以及 APACHE II 评分同时下降,而免疫功能能够得到改善。据此,我们推测化瘀法可通过减少抗生素诱导的内毒素释放,清除相关细胞因子而对内毒素所致免疫功能障碍具有保护作用。

5 参考文献

- [1] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: Understanding the role of innate and acquired immunity. Shock, 2001, 16(2): 83
 - [2] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138
 - [3] 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(12): 1342
- 第一作者: 王志军(1979-), 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 中西医结合诊治急症、危重病。

通讯作者: 陈伟, cwdoctor@163.com

收稿日期: 2013-10-23

编辑: 王沁凯 岐 轩