

参附注射液对脓毒症患者心肌损伤的保护作用观察

吴锡平*, 沈丽娟(南京中医药大学无锡附属医院ICU, 江苏 无锡 214001)

中图分类号 R631 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3790-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.17

摘要 目的:观察参附注射液对脓毒症患者心肌损伤的保护作用。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)和治疗组(30例)。所有患者均给予抗感染、保护器官功能、营养支持及对症治疗,对照组在此基础上采用极化液(10%葡萄糖注射液500 ml+胰岛素8 U+10%氯化钾注射液10 ml)静脉滴注,qd;治疗组在对照组基础上采用参附注射液100 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,qd。两组均连用2周。观察两组患者治疗1、5、10 d后血肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白T(cTnT)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)等指标变化,并观察不良反应情况。结果:治疗组患者治疗5、10 d后CK、CK-MB、cTnT、MDA水平均较治疗1 d后显著降低,且显著低于对照组($P<0.05$);SOD水平均较治疗1 d后显著升高,且显著高于对照组($P<0.05$)。两组均未见不良反应发生。结论:参附注射液具有抗氧自由基和抗脂质过氧化作用,能在一定程度上减轻脓毒症患者的`心肌损伤,且安全性较好。

关键词 脓毒症;心肌损伤;肌酸激酶;肌酸激酶同工酶;肌钙蛋白T;丙二醛;超氧化物歧化酶;参附注射液

Observation of Protective Effects of Shenfu Injection against Myocardial Injury in Septic Patients

WU Xi-ping, SHEN Li-juan(ICU, The Affiliated Wuxi Hospital of Nanjing University of TCM, Jiangsu Wuxi 214001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the protective effects of Shenfu injection against myocardial injury in septic patients. **METHODS:** 55 patients with sepsis or sepsis shock complicating with myocardial injury were randomly divided into control group (25 cases) and treatment group (30 cases). Both groups were given anti-infective therapy, organs protection, nutritional support and symptomatic treatment. Control group was additionally treated with polarized solution (10% Glucose injection 500 ml + insulin 8 U + 10% Potassium chloride injection 10 ml), i.v., once a day; treatment group was additionally given intravenous dripping of Shenfu injection 100 ml in 5% Glucose solution 250 ml once a day on the basis of the treatment of control group. The course of treatment in two groups was 2 weeks. The levels of CK, CK-MB, cTnT, MDA and SOD of 2 groups were observed 1, 5 and 10 days after treatment. Adverse drug reaction was also observed. **RESULTS:** Compared with a day after treatment, the levels of CK, CK-MB, cTnT and MDA in treatment group were decreased significantly 5 and 10 days after treatment, which were significantly lower than in control group ($P<0.05$); the level of SOD was increased significantly, and higher than in control group ($P<0.05$). No adverse drug reaction was found in both groups. **CONCLUSIONS:** Shenfu injection has anti-oxide free radical effect and anti-lipid peroxidation effect, and relieves myocardial injury of sepsis patients with sound safety to some extent.

KEY WORDS Sepsis; Myocardial injury; CK; CK-MB,; cTnT; MDA; SOD; Shenfu injection

脓毒症(Sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS),该病病情进展迅速,临床救治困难,是危重患者死亡的首要原因。并发心肌损伤更严重影响脓毒症患者的预后,一般认为对儿茶酚胺(CA)耐药的`低血压和心肌损伤是严重脓毒症患者的主要死因^[1]。脓毒症患者心肌损伤出现越早,病情越重,且一旦出现心血管并发症,患者病情就会急剧恶化,病死率可由20%上升至70%~90%^[2]。因此,及时发现脓毒症患者是否合并心肌损伤并采取相应措施,对治疗有重要意义。本研究观察了参附注射液对脓毒症患者心肌损伤的保护作用,旨在为临床治疗提供`参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月—2011年12月我院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症及脓毒性休克伴发心肌损伤患者55例。纳入标准:符合2003年12月美国胸科医师协会/危重病医学会(AC-CP/SCCM)制定的“严重脓毒症和脓毒性休克指南”中的诊断标准,且经测定血肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白T(cTnT)均高于正常值。排除标准:年龄>70岁或<12岁者;恶性肿瘤患者;合并各种急、慢性传染病患者;急性冠脉综合征患者;严重心力衰竭患者;接受心胸外科手术患者;心肺复苏术后患者;慢性肾功能不全患者;入选前7 d发生

[8] 张惜阴.妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2004:564-566.

[9] 周晓莉,文仲勇. LEEP刀宫颈锥切术近期并发症的分析

* 副主任医师。研究方向:重症医学。E-mail:wxwxp8@163.com

[J].临床和实验医学杂志,2010,9(6):439.

[10] 肖建平,张家辉,刘云清,等.唯阴康用于宫颈糜烂术后的临床效果观察[J].临床和实验医学杂志,2008,7(6):138.

(收稿日期:2013-06-28 修回日期:2013-07-29)

胸外心脏按压、除颤、直流电复律、胸部创伤、完全性左束支传导阻滞者。将患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组30例,男性16例,女性14例;年龄17~70岁,平均(62.26±17.84)岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分平均为(26.4±9.7)分;肺部感染20例,腹部感染6例,血液感染4例。对照组25例,男性15例,女性10例;年龄16~69岁,平均(60.31±19.46)岁;APACHE II评分平均为(25.4±8.1)分;肺部感染15例,腹部感染5例,血液感染5例。两组患者性别、年龄及APACHE II评分等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本试验经我院伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者以治疗原发病为主,同时辅以抗感染、保护器官功能、营养支持及对症治疗。对照组患者在此基础上采用极化液(10%葡萄糖注射液500 ml+胰岛素8 U+10%氯化钾注射液10 ml)静脉滴注, qd; 治疗组患者在对照组基础上采用参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,规格:每支10 ml)100 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注, qd。两组患者用药均连续2周。

1.3 观察指标及方法

两组患者分别于治疗1、5、10 d后清晨抽取空腹静脉血,用比色法检测CK、CK-MB;用胶体金法检测cTnT;用硫代巴比妥酸荧光法检测丙二醛(MDA);用改良盐酸羟胺法检测超氧化物歧化酶(SOD)。实验室检查时以试剂盒(美国罗氏公司生产)提供的标准(cTnT>0.03 ng/ml、CK>200 U/L、CK-MB>25 U/L)作为心肌损伤阳性判断标准。观察药品说明书提示的不良反应,包括心动过速、过敏反应、皮疹、头晕头痛、呃逆、震颤、呼吸困难、恶心、视觉异常、肝功能异常、尿潴留等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析和t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关指标比较

治疗组治疗5、10 d后CK、CK-MB、cTnT、MDA水平均较治疗1 d后显著降低,且较同期对照组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组治疗5、10 d后SOD水平均较治疗1 d后显著升高,且显著高于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后不同时间点血CK、CK-MB、cTnT、MDA、SOD水平比较详见表1。

2.2 两组患者不良反应比较

两组患者在观察期间均未见不良反应发生。

3 讨论

脓毒症心肌损伤早期为可逆性心功能障碍,此时受累心肌细胞呈“冬眠状态”(即降低收缩力和减少氧耗以维持机体能量正常水平)^[3],若病情持续恶化则出现失代偿改变,最终衰竭、死亡。心功能障碍主要表现为血流动力学及心肌力学的改变,如心肌收缩及舒张功能下降、对容量负荷收缩反应差、收缩峰值压力/收缩末期容积比值下降、射血分数下降、左右心室扩张、代偿性心动过速^[4-5]、全身血管阻力下降、对拟交感类血管活性药物反应性丧失等。迄今,关于脓毒症心肌损伤的

表1 两组患者治疗后不同时间点血CK、CK-MB、cTnT、MDA、SOD水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the levels of CK, CK-MB, cTnT, MDA and SOD between 2 groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗1 d后	治疗5 d后	治疗10 d后
CK, U/L	对照组	25	385.26±214.37	344.98±201.76	298.21±195.86
	治疗组	30	392.01±209.59	286.64±198.90**	201.84±105.76**
CK-MB, U/L	对照组	25	36.78±20.78	33.48±19.20	32.19±18.67
	治疗组	30	37.82±19.42	27.42±17.94**	19.34±12.31**
cTnT, ng/ml	对照组	25	1.47±0.74	1.23±0.92	1.06±0.81
	治疗组	30	1.51±0.81	0.74±0.68**	0.12±0.07**
MDA, nmol/ml	对照组	25	5.58±1.03	5.52±1.20	4.79±1.24
	治疗组	30	5.67±1.12	4.01±0.98**	2.92±0.85**
SOD, U/ml	对照组	25	189.98±94.76	200.84±101.48	211.89±198.56
	治疗组	30	197.87±92.13	304.68±198.46**	419.87±201.29**

与本组治疗1 d后比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: # $P<0.05$

vs. a day after treatment: * $P<0.05$; vs. control group: # $P<0.05$

发病机制尚未十分明确,早期认为由脓毒症时心肌缺血、心脏灌注不足导致心肌损伤的理论已被否认^[6]。目前认为其可能机制包括:(1)细菌毒素直接作用;(2)免疫调节;(3)基因调控;(4)心肌能量代谢障碍(氧化应激);(5)心肌细胞凋亡;(6)心肌肾素-血管紧张素(RAS)系统作用等。这些因素共同引起心肌结构和功能异常,导致心肌受损或衰竭。

3.1 极化液对心肌的保护作用

极化液由葡萄糖注射液、胰岛素、氯化钾注射液组成。自1969年Braimbridge MV等^[7]发现极化液可明显改善三尖瓣置换术后患者的心脏排出量以来,大量研究认为极化液可通过改善心肌代谢达到保护心肌的目的^[8],其可促进酶的活性和有氧代谢的恢复,使心肌能量储备恢复,细胞水肿逆转,腺苷酸库积累逐渐增多。赵堃等^[9]研究发现,极化液对体外循环小型猪动物模型心肌有保护作用,并认为其机制与极化液能有效激活蛋白激酶B(Akt)通道,降低己糖胺活性有关。目前,极化液已成为心脏疾病患者特别是危重患者的必备药品^[10-11]。

3.2 参附注射液对心肌酶谱指标的影响

cTnT是心肌损伤特异而敏感的指标,反映了心肌细胞坏死及心肌细胞膜完整性被破坏的情况。研究^[12]表明,cTnT水平升高不仅提示了缺血性心脏疾病中心肌损伤的存在,而且预示脓毒症等非心源性疾病的心肌功能障碍及预后不良。心肌酶谱中酶学指标水平与心肌坏死量密切相关,其有助于大致判断心肌细胞损伤程度。CK和CK-MB广泛存在于心肌细胞中,血清中CK和CK-MB均主要来自于此,心肌缺血时,自由基大量蓄积,导致心肌细胞严重损伤,心肌细胞线粒体破裂,释放CK和CK-MB增多,血清中CK和CK-MB活性增强,因此心肌损伤程度可由血清CK和CK-MB的活性间接评定^[13]。

研究^[14]证实,参附注射液能明显降低大鼠缺血再灌注损伤心肌的CK和CK-MB活性,对心肌有明显的保护作用。另有研究^[15]表明,参附注射液可改善感染性休克患者的右心室功能。本试验结果表明,与对照组比较治疗组能显著降低患者心肌酶谱CK、CK-MB、cTnT水平($P<0.05$),提示参附注射液可显著减少脓症患者心肌CK、CK-MB、cTnT的释放,从而减轻心肌细胞损伤程度。

3.3 参附注射液对心肌氧化应激指标的影响

氧化应激是指活性氧(ROS)产生过多或代谢障碍并超过内源性抗氧化系统对其的清除能力时,过剩的ROS参与氧化生物大分子的过程,致使脂质过氧化、蛋白质变性、核酸受损及线粒体、内质网等细胞器损伤^[16]。有文献报道,脓毒症时心肌细胞线粒体电子传递链复合体的活性会降低^[17]。脓毒症时内毒素直接作用于心肌细胞以及激活多核细胞和巨噬细胞产生“呼吸爆发”^[18],线粒体电子链解偶联和“电子漏”增多^[19],产生大量氧自由基(OFR)直接攻击心肌线粒体膜脂,引起膜脂质过氧化损伤,破坏心肌线粒体膜完整性和酶活性^[20]。

MDA是OFR与细胞膜中多价不饱和脂肪酸发生过氧化反应的产物,其含量高低可间接反映OFR的浓度,因而通过测定MDA水平可间接反映OFR活性。SOD是组织中的一种抗氧化酶,能使OFR发生歧化生成H₂O₂,使脂质过氧化物生成减少,从而免除对组织细胞的破坏和损伤。研究显示,参附注射液能使缺血再灌注损伤大鼠心肌SOD水平升高,MDA水平显著下降,并且电镜显示心肌细胞线粒体的肿胀、肌丝溶解、肌浆网的扩张以及毛细血管内皮细胞的损伤程度均减轻^[21]。袁军等^[22]研究发现,参附注射液可以显著抑制机体脂质过氧化反应,保护心肌。本试验结果表明,与对照组比较治疗组患者SOD水平显著升高,MDA水平显著下降,提示参附注射液具有抗OFR和抗脂质过氧化作用,能一定程度地减轻脓毒症患者的`心肌损伤。

参附注射液是根据古验方参附汤以现代医学技术改制的中药注射剂,在各种休克、心脏疾病急救中可发挥重要作用^[23],具有益气活血、回阳救逆固脱的功效。该药中的主要药味红参、附子已被证实具有抗缺血、缺氧,清除OFR,抗脂质过氧化,减轻细胞内Ca²⁺超载,稳定膜过氧化结构等多种药理作用。该药所含人参皂苷可通过增强SOD活性以清除OFR,抗氧化损伤,抑制细胞Ca²⁺超载,并能抑制中性粒细胞与血小板的黏附作用,改善微循环^[24-25]。本试验结果表明,脓毒症患者输注参附注射液可使心肌损伤的各项指标下降,同时能够增强SOD活性,清除OFR,减轻脂质过氧化反应,发挥心肌保护作用,且未见不良反应发生,安全性较好。

参考文献

- [1] 王永清,樊寻梅.脓毒症及感染性休克时心肌抑制的炎症介质机制[J].小儿急救医学,2005,12(2):151.
- [2] Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2009,15(5):392.
- [3] 李颖利,陈旭岩.脓毒症时细胞因子对心功能的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2007,2(5):308.
- [4] 李文娟,颜亮,李经华,等.脓毒症大鼠生命体征变化的低应激连续观察[J].实用医学杂志,2008,24(4):531.
- [5] 罗滔,王彦平,毕志斐,等.脓毒症小鼠死亡高发期心功能变化的动态观察[J].中国病理生理杂志,2010,26(5):839.
- [6] 陈艳明,王士雯.脓毒症时心功能损害机制的研究进展[J].心脏杂志,2009,21(1):122.
- [7] Braimbridge MV, Clement AJ, Brown AH, et al. Triple Starr valve replacement[J]. *Br Med J*, 1969, 3(5 672):683.

- [8] Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, et al. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010,90(1):22.
- [9] 赵堃,郑奇军,金振晓,等.改良极化液对体外循环小型猪动物模型心肌保护作用[J].中国体外循环杂志,2012,10(3):175.
- [10] Vlasselaers D. Glucose-insulin-potassium: much more than an enriched myocardial fuel[J]. *Circulation*, 2011, 123(2):129.
- [11] Opie LH. Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischaemic myocardium?[J]. *Lancet*, 1999,353(9 155):768.
- [12] Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients[J]. *Crit Care*, 2006,10(4):224.
- [13] Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery[J]. *Clin Chem*, 1976, 22(2):173.
- [14] 苏泓洁,向小勇,赵兴吉,等.参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].重庆医科大学学报,2010,35(1):60.
- [15] 李文放,陈杰,吴静.参附注射液对感染性休克的氧输送及右心室功能变化的作用[J].中国急救医学,2001,21(8):477.
- [16] Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study[J]. *Crit Care*, 2008, 12(6):R158.
- [17] Levy RJ, Vijayasathya C, Raj NR, et al. Competitive and noncompetitive inhibition of myocardial cytochrome C oxidase in sepsis[J]. *Shock*, 2004,21(2):110.
- [18] 邵婧,谢苗荣.脓毒症对心肌细胞线粒体损伤的影响[J].中国医药导报,2008,5(36):23.
- [19] 余海洋,俞凤.脓毒症心脏自主神经功能障碍研究进展[J].安徽医药,2011,15(8):931.
- [20] 陈昌勤,张召才,严静.脓毒症和心肌线粒体损伤[J].中国危重病急救医学,2007,19(10):630.
- [21] 陈玉培,牟崇明,季道如,等.参附注射液干预对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].重庆医科大学学报,2005,30(2):220.
- [22] 袁军,张力,李进,等.参附注射液对神经外科围手术期患者心脑的保护作用[J].中国危重病急救医学,2011,23(12):763.
- [23] 赖忠民.参附汤对慢性充血性心力衰竭患者左室收缩功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1998,18(11):691.
- [24] 秦丹,刘先义.参附注射液对大鼠小肠缺血-再灌注后肾损伤的影响[J].医药导报,2011,30(4):440.
- [25] 贾亚飞,刘松,胡俊.参附注射液现代药理学研究及临床应用[J].海军医学杂志,2011,32(1):62.

(收稿日期:2012-10-19 修回日期:2013-07-06)