

血必净注射液的抗炎作用机制研究进展

吴江莹¹综述,刘晓新²审校(1. 天津市环湖医院重症科 300060;2. 天津中医药大学第一附属医院针灸科,天津 300193)

【关键词】 血必净注射液; 抗炎作用; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.15.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)15-2030-03

血必净注射液由我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授基于古方,根据菌、毒、炎并治理论研制,已用于临床多年,其含有从多种中药中提取的红色黄色素 A、川芎嗪、阿魏酸、丹参素、芍药苷、原儿茶醛等有效成分,可治疗由感染引发的多器官功能障碍综合征(MODS)等多种危急重病,疗效满意。大量的临床实践表明该药有抗炎、改善微循环等作用,近年来对其抗炎作用机制的研究已较为深入,现将其抗炎作用机制研究进展综述如下。

1 血必净注射液的抗炎有效成分研究

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,其主要有效成分包括红色黄色素、酚酸、黄酮苷和苯乙基苷类等。冀兰鑫等^[1]基于该注射液复方组成的 5 味中药的化学成分,最终确定了血必净注射液中 11 种主要化学成分:尿苷、没食子酸、鸟苷、丹参素钠、芍药苷、原儿茶醛、阿魏酸、丹酚酸 B、红色黄色素 A、洋川芎内酯 I 和洋川芎内酯 H,其中许多成分具有抗炎作用。研究显示口服和腹腔腔内注射没食子酸,可显著阻止四氯化碳诱导的大鼠急性肝损害,推测没食子酸抵抗四氯化碳诱导肝炎的作用机制可能是超氧化物歧化酶(SOD)类似活性和/或对细胞膜的保护作用^[2];丹参素亦具有很强的抗脂质过氧化及清除自由基的能力;芍药苷可阻断一氧化氮毒性损伤及细胞内钙超载;原儿茶醛可抗炎、改善微循环等,作用的基础机制可能和原儿茶醛对白细胞趋化游走和外周血单个核细胞产生白细胞介素(IL)-8 的抑制作用相关^[3]。阿魏酸也具有抗炎作用,其抗炎作用机理可能涉及对抗炎性介质等多个方面^[4]。红色黄色素同样具有抑制血小板活化因子活性的抗炎作用。

2 血必净注射液的抗炎作用机制

2.1 血必净注射液对细胞释放的炎性介质和细胞因子的作用机制研究 炎性反应中细菌、毒素将刺激机体单核/巨噬细胞等炎性细胞造成大量炎性介质“瀑布样”释放^[5]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 是炎性的启动因子,不但可以自身激活,还可以通过炎性反应因子级链反应激活、释放更多炎性介质,形成“瀑布效应”,最终会导致 MODS 的发生^[6]。IL-6 就是由 TNF- α 诱导产生并参与机体炎性反应。明自强等^[7]研究证明血必净注射液可以抑制内源性炎性介质 TNF- α 、IL-6 的失控释放。中性粒细胞是主要的炎性细胞,林福清等^[8]研究了血必净注射液对全身炎性反应综合征(SIRS)患者中性粒细胞功能的影响,发现治疗 7 d 后,外周血中性粒细胞的趋化、吞噬、氧化呼吸爆发功能及临床表现等较对照组明显改善,且 MODS 的发生率大大降低。说明血必净注射液可改善中性粒细胞、单核-巨噬细胞等免疫细胞的功能,减少炎性介质的释放,调节机体的免疫功能。李湘民^[9]研究了血必净注射液对重度急性有机磷农药中毒患者 SIRS 的保护作用及其机制,以在正规治疗的基础上加用血必净注射液,结果血必净治疗组患者白细胞计数、C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 明显降低。张淑文等^[10]观察了

血必净注射液对脓毒症时促炎/抗炎免疫功能的影响,测定血中 IL-10 和 TNF- α 水平并检测全血细胞中辅助性 T 细胞 1/2 (Th1/Th2)比值,结果血必净组 Th1/Th2 仅在 72 h 才明显升高,且血必净组 TNF- α 和 IL-10 的水平明显降低,表明其机制可能是血必净注射液能提高机体特异性免疫功能,降低炎性反应,减少细胞因子及炎性介质释放等。朱志强等^[11]、王嵩卿和曹书华^[12]的研究也有类似结果。

进一步的研究观察了血必净注射液对 TNF- α 等炎性物质作用的分子机制。李银平等^[13]探讨了血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C(PC)及 TNF- α 基因表达的影响,观察到血必净注射液可有效延缓肝组织 PC mRNA 表达下调时间及降低其下调幅度,减轻脓毒症对组织 PC mRNA 表达的负向影响,提示血必净注射液可以降低局部组织 TNF- α 基因表达,阻断 TNF- α 介导的失控性炎性反应,其机制可能是通过促进肝组织 PC 的合成而影响 TNF- α 基因表达。

2.2 血必净注射液的抗氧化作用机制研究 目前认为脓毒症、SIRS 等炎性病症是由于严重的氧化应激,导致氧化还原失衡,使大量的活性氧(ROS)包括氧自由基、脂性自由基产生,造成细胞主要分子的损害所致。抗氧化治疗能提高重症患者机体的抗氧化能力,减轻氧化损伤,可发挥抗炎作用。孙军平等^[14]在一项对内毒素致兔急性肺损伤(ALI)模型的研究中发现:内毒素致伤组的肺丙二醛(MDA)明显高于对照组,而 SOD 明显低于对照组。这表明在内毒素导致肺损伤时有大量的脂质过氧化物产生,同时机体清除氧自由基的能力明显下降。血必净注射液干预肺中 MDA 明显降低, SOD 明显升高,据此认为血必净注射液起到了抗氧自由基的作用。何国鑫等^[15]研究了血必净注射液对 ALI 大鼠氧自由基变化的影响,结果显示血必净注射液干预可显著降低 ALI 大鼠 MDA 浓度,显著升高 ALI 大鼠降低的 SOD 浓度,减轻肺组织形态学损伤,认为血必净注射液可抑制氧自由基产生,减少了机体细胞膜受氧自由基攻击和破坏。杨春燕等^[16]观察了血必净注射液对急性百草枯中毒大鼠 MDA、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的影响也得出类似结果,血必净注射液可以明显降低急性百草枯中毒大鼠 MDA 的生成,并增加 SOD、GSH-Px 的活力,可使急性百草枯中毒大鼠引起的脂质过氧化损害得到改善,具有抗氧化治疗的作用。马俊清等^[17]将肺泡 II 型上皮细胞原代培养后,使用百草枯制成损伤模型,加入不同浓度血必净溶液,观察细胞培养上清液中 SOD、MDA 等含量及肺泡 II 型上皮细胞成活率。结果显示不同浓度的血必净在各时间点上均具有不同程度 SOD 活性上升,MDA 含量降低,细胞成活率增加,同样证实了血必净注射液对 SOD、MDA 的作用,因而具有较强的清除氧自由基、抗氧化能力。

2.3 血必净注射液对 NO 的作用及机制研究 炎性反应过程中 NO 与体内的抗炎作用密切相关。NO 可以抑制白细胞的黏附、细胞外渗和趋化性,调节多种与炎性反应有关的细胞因

子、化学因子的产物和功能,因此 NO 调控着炎性的发生发展。谢颖光等^[18]探讨了血必净注射液对于重症监护室患者血管内皮细胞的保护作用及对血浆中 NO 水平的影响,患者分为 2 组,常规治疗组患者给予常规西医综合治疗,血必净组在常规西医治疗的同时,在诊断明确后应用血必净注射液。对所有患者在治疗前后检测血中循环内皮细胞数(CEC)和内皮素(ET)-1、NO 水平。结果血必净注射液治疗组更能显著降低患者血中 CEC 和 ET-1、NO 水平,表明血必净注射液可以保护重症患者的内皮细胞,降低循环中 NO 水平,改善重症患者的病情。

其机制目前研究与 NO 的合成有关。NO 的合成以左旋精氨酸和分子氧为底物由 NO 合成酶(NOS)催化启动。NOS 有诱导型 NO 合酶(iNOS)等 3 种同工酶,iNOS 为炎症过程关键酶。当细胞受到细胞因子或免疫微生物刺激时,iNOS 催化产生大量 NO,引起炎症反应。朱海云等^[19]观察了血必净注射液对脓毒症大鼠 iNOS 表达的影响,观察到血必净治疗组 iNOS 蛋白表达较对照组显著降低,表明血必净注射液能抑制脓毒症大鼠 iNOS 的表达。赵光举等^[20]研究了血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 iNOS 活性和 NO 含量的影响,结果血必净组肺组织 NO 含量与同时时间点模型组比较均明显下调,表明血必净注射液干预治疗能显著下调肺组织 iNOS 活性及 NO 生成,这和谢颖光等^[18]、朱海云等^[19]的研究结果一致。

2.4 其他抗炎作用机制研究 血必净注射液还具有其他抗炎作用机制。茅尧生等^[21]联合应用血必净、乌司他丁治疗重症脓毒症患者,治疗后,血必净+乌司他丁组、单一血必净治疗组、单一乌司他丁治疗组和对对照组脂多糖、IL-6、TNF- α 、血清降钙素原水平平均下降,其中血必净+乌司他丁治疗组在第 4、8 天下降幅度显著大于单一血必净治疗组、单一乌司他丁治疗组和对对照组,认为作用机制可能除了与抑制促炎因子释放外,还具有拮抗脂多糖、阻断 Toll 样受体和影响血清降钙素原水平有关。吕杰等^[22]观察了盲肠结扎穿孔术制备的脓毒症大鼠模型,在脓毒症发生初期,内毒素及各种致炎因子引起组织血管内皮细胞的损伤,进一步可引起凝血及纤溶系统的紊乱,在脓毒症早期使用血必净注射液对大鼠纤溶系统的激活有一定的促进作用,这可能在一定程度上改善脓毒症早期机体的高凝状态,减少微血栓的形成,改善微循环,从而起到抗炎作用。

3 结 语

目前炎症反应发病机制不是完全清楚。在炎症反应发生和发展中,多个过程相互结合,多种物质相互作用。因此,单一作用的抗炎制剂往往难以取得令人满意的疗效,血必净注射液是成分复杂的中药制剂,其机制不能以拮抗单一致病因素的理论来解释,而是同时具有多靶点作用,具有此类机制的药物正是目前研究的热点方向。

血必净注射液抗炎机制研究目前虽较为深入,但仍然存在一些不足。例如,该领域的研究已发展到分子水平但具体途径不明。血必净注射液含有数百种化学成分,阿魏酸、丹参素、川芎嗪等成分均具有清除氧自由基的作用,上述成分或其他成分也可能通过其他途径发挥类似的作用。因此,血必净注射液抗炎作用,到底是通过哪些成分、哪些途径发挥效应,彼此之间是否有协同作用或拮抗作用尚不清楚。再如抗炎构效关系研究欠缺,大规模临床研究匮乏等。以上均需进一步深入研究与探讨。

综上所述,血必净注射液具有较强抗炎作用,进一步整体阐明其作用深层机制,将更加深刻地揭示其本质,为开发新的

适应证、指导临床用药提供依据,具有深远现实意义。

参考文献

- [1] 冀兰鑫,黄浩,姜民,等. HPLC 测定血必净注射液内 11 种主要成分[J]. 中国中药杂志,2010,35(18):2395-2398.
- [2] Kanai S, Okano H. Mechanism of the protective effects of sumac gall extract and Gallic acid on the progression of CCl₄-induced acute liver injury in rats[J]. Am J Chin Med, 1998, 26(3-4):333-341.
- [3] 李尚珠,周宇,黄平平,等. 动脉硬化性闭塞症血瘀型白细胞游走能力的变化和原儿茶醛对其影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2001,7(3):169-172.
- [4] 邹捍东,吴灵瀚,周青山,等. 阿魏酸对兔失血性休克腹腔脏器再灌注损伤的保护作用[J]. 中国临床康复,2006,10(43):114-116.
- [5] 陈泽保,贺明盟. 红花黄素注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 陕西医学杂志,2005,34(4):393-395.
- [6] Niemann JT, Garner D, Lewis RJ. Tumor necrosis factor- α is associated with early postresuscitation myocardial dysfunction[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1753-1758.
- [7] 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[J]. 中国中医急症,2007,16(1):40-41.
- [8] 林福清,邓小明,朱科明. 血必净“注射液对急性炎症反应综合征患者中性粒细胞功能的影响[J]. 同济大学学报:医学版,2007,28(6):86-89.
- [9] 李湘民. 血必净注射液对重度急性有机磷农药中毒患者炎症介质的影响[J]. 天津医药,2010,38(7):593-595.
- [10] 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[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(11):673-676.
- [11] 朱志强,朱庆华,郑湘予,等. 血必净对严重感染患者血清 IL-6 水平时效和量效的影响[J]. 天津医药,2008,36(10):748-750.
- [12] 王嵩卿,曹书华. TNF 基因多态性对多器官功能障碍综合征发病及血必净治疗的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2007,16(5):542-544.
- [13] 李银平,乔佑杰,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(8):488-491.
- [14] 孙军平,汪建新,郭丽娜. 内毒素致兔急性肺损伤及血必净保护作用[J]. 军医进修学院学报,2009,30(1):102-104.
- [15] 何国鑫,胡慧敏,罗文朝,等. 血必净注射液对急性肺损伤大鼠氧自由基变化的影响[J]. 实用医学杂志,2009,25(12):1916-1919.
- [16] 杨春燕,陈安宝,段宇珠,等. 血必净对急性百草枯中毒大鼠 MDA SOD 和 GSH-Px 的影响[J]. 浙江临床医学,2009,11(6):564-566.
- [17] 马俊清,白倩蕾,余厚友,等. 血必净注射液对百草枯刺激培养大鼠肺泡 II 型上皮细胞的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,16(1):52-55.
- [18] 谢颖光,李文强,马绪伟,等. 血必净注射液对 ICU 患者血管内皮细胞的保护作用及其对 ET-1、NO 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(2):6-8.

[19] 朱海云,郑贵军,李银平,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠低氧诱导因子-1 α 及其靶基因诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 96-98.

[20] 赵光举,李忠旺,孙琦,等. 血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织诱导型一氧化氮合酶及一氧化氮的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 99-101.

[21] 茅尧生,吕铁,孟东亮,等. 血必净联合乌司他丁对重症脓

毒症的疗效及作用机制的研究[J]. 中国急救医学, 2008, 28(12): 1077-1080.

[22] 吕杰,杨劲松,安友仲. 血必净注射液对脓毒症大鼠纤溶系统功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 93-95.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-18)

心肺复苏的护理新进展

张万蓉¹ 综述,秦家龙² 审校(重庆市第五人民医院:1. 质管办;2. 皮肤科 400062)

【关键词】 心搏骤停; 心肺复苏; 护理; 更新
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.15.064 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)15-2032-03

心肺复苏(CPR)是抢救心搏骤停患者的基本急救技术。心搏骤停俗称“猝死”,我国每年心脏性猝死人数约 54.4 万人,居全球之首^[1]。及时而有效地对心搏骤停患者行心肺复苏,是提高抢救成功率的关键。心肺复苏术问世 50 年,经过无数专家的探索,其观念不断更新。现对心肺复苏的护理进展进行如下综述。

1 “生存链”的延长

2000 心肺复苏指南首先提出成人生存链的概念,生存链体现 4 个早期,展示了工作现场就地救生的新思路。在 2010 心肺复苏指南中将 4 个早期生存链延长为 5 个链环:(1)立即识别心搏骤停并启动急救系统。(2)尽早进行心肺复苏,着重于胸外心脏按压。(3)快速除颤:如有指针应快速除颤。(4)有效的高级生命支持。(5)综合的心搏骤停后治疗。通过在生存链中增加第 5 个新环节来强调心搏骤停后续治疗的重要性^[2]。

2 复苏的关键时期

倡导第一目击者实施心肺复苏。心搏骤停至 CPR 开始的时间,是猝死患者预后以及脑复苏成功的关键,患者突然意识丧失,心搏骤停后最初几分钟至十几分钟内是抢救危重患者最重要的时刻,医学上称为“救命的黄金时刻”^[3]。判断呼吸步骤里,取消以“看、听和感觉呼吸”来评估呼吸,强调目击者的现场 CPR 行动^[4]。所有无反应、无呼吸或无正常呼吸(如仅有喘息)的成年患者,应立即启动急救系统,同时呼叫其他医护人员投入抢救^[5]。不能因等待医生、取抢救器材而延误开始复苏的抢救时机,更不能离开现场去找医生。

3 高质量的胸外心脏按压

强调高质量的胸外心脏按压,尽可能减少这一关键 CPR 步骤的中断^[6],按压频率大于 100 次/分,对成人按压深度至少为 5 cm,婴儿和儿童的按压深度至少为胸部前后径的 1/3,婴儿约 4 cm,儿童约 5 cm。避免过度通气,按压与通气比例为 30:2。给予持续胸外心脏按压,减少中断次数,保持有效的按压深度,保证每次按压后胸部的回弹,并且不要过早放弃患者。

4 复苏程序的调整

心搏骤停患者临终前出现濒死呼吸对通气有代偿作用,故认为心搏骤停现场急救应以胸外心脏按压为主,不需要做口对口人工呼吸。2010 版指南将除新生儿以外的患者即成人、儿童的基础生命支持程序从“A-B-C”改变成“C-A-B”,把胸外心脏按压提到了程序的第一位置。“判断-呼救-定位-按压-吹气”的步骤更加紧凑易记。对未被目击的心搏骤停患者复苏时不

宜应用 C-A-B 顺序,应用传统的 CPR 顺序^[7]。

5 气道管理

5.1 清理呼吸道 在 3~5 s 的时间内,先松解患者领扣及腰带,将患者置于复苏体位,并用手或器具去除口腔内异物,然后打开气道。有的学者认为,急救中,不应常规进行呼吸道异物的清除,口腔有异物时,再进行清除以争取复苏时间^[8]。

5.2 气管插管 在初期 CPR 中,气管插管没有必要^[9],也较难实施和成功,气管插管应选择合适时机。急救人员普遍掌握气管插管技术,对呼吸、心搏骤停患者第一时间实施插管,可提高 CPR 成功率,改善患者预后^[10]。气管插管前,护士及时给予高流量加压面罩给氧,提高血氧含量,使氧饱和度达 90%以上,可减少气管插管造成心搏骤停的概率。

5.3 面罩、喉罩的使用 如为院内心搏骤停,应尽早给予面罩给氧或用简易气囊呼吸器辅助呼吸,必要时用呼吸机进行机械通气。喉罩是介于面罩和气管插管之间的新型人工气道,应根据患者体质量选择大小合适的喉罩,使用前进行充气和放气实验,仔细检查罩囊是否漏气,导管弯曲性能是否良好。罩囊内适量充气,插入时动作轻柔,避免造成喉痉挛及咽喉肿痛。喉罩使用不超过 4 h,如长时间使用,应每隔 1~2 h 放气 2 min^[11],以免咽部充血坏死,放气前先清除呼吸道分泌物。拔出前也应先清除口腔分泌物,保持呼吸道开放。

6 早期电击除颤

5 min 内除颤的复苏成功率远远大于 5 min 以上者,每延迟电击除颤 1 min,复苏成功率就会下降 7%~10%。应立即配合医生将电极分别置于患者胸骨右缘第 2~3 肋间和左腋前线 4~5 肋间,成人 VF、无脉搏室速使用单相波电除颤时,1 次电击后,就应立即开始 CPR,1 次不成功可在进行 2 min CPR 后再次给予 1 次除颤^[12]。但对大于 5 min 的室颤者也应积极配合胸外心脏按压,并在复苏药物的同时,不失时机地进行电击除颤,一部分患者仍有可能成功。护理人员应掌握除颤的操作程序并及时做好相应的配合,当患者心搏恢复后,及时配合医生进行复苏后的综合治疗与监护。

7 强调团队协作

复苏抢救开始时往往只有一个抢救者,应立即启动急救系统。当多个急救人员到场时,每个成员要尽快被委派任务角色。随着更多人员到达,复苏任务由团队成员同时实施^[13]。如:3 人配合,发现患者心搏骤停后,即刻由一号人员全面负责指挥抢救,启动急救系统,一面进行胸外心脏按压,一面指挥二