

益气复脉粉针对内毒素诱导大鼠肠系膜微循环障碍的作用研究

原庆¹, 方秋红¹, 马迎民¹, 韩晶岩², 张淑文³

(1. 北京世纪坛医院呼吸内科, 北京 100038; 2. 北京大学医学部微循环研究中心, 北京 100083;

3. 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科, 北京 100054)

【摘要】 目的 探讨静脉给予益气复脉粉针对内毒素血症大鼠肠系膜微循环障碍的改善作用。方法 将 30 只 Wistar 大鼠随机分为对照组、模型组、治疗组, 每组 10 只。静脉注入脂多糖(LPS)10 mg·kg⁻¹·h⁻¹复制内毒素血症微循环障碍模型, 20 min 后治疗组连续静脉注射益气复脉粉针(80 mg·kg⁻¹·h⁻¹), 对照组和模型组给予等量生理盐水。每 20 min 动态观察大鼠肠系膜细静脉壁黏附白细胞数、细静脉壁过氧化物以及白蛋白渗出的变化, 直至 100 min 结束观察。检测肠系膜间质内肥大细胞脱颗粒率, 用流式细胞仪测定外周血粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18 的表达, 用免疫组化法检测肺组织细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及核转录因子-κB(NF-κB)p65 的表达。结果 20 min 起模型组大鼠肠系膜细静脉壁黏附白细胞数、管壁过氧化物依存的二氢罗达明(DHR)荧光强度和自蛋白渗出均明显增加(均 P<0.05); 100 min 后肠系膜间质内肥大细胞脱颗粒率亦显著增加, 外周血粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18 的表达明显增加, 肺组织 ICAM-1、NF-κBp65 积分吸光度(A)值明显升高(均 P<0.05)。与模型组相比, 治疗组 40 min 后细静脉壁黏附白细胞数明显减少, 细静脉壁过氧化物依存的 DHR 荧光强度增加明显受抑制, 自蛋白渗出明显减少(均 P<0.05); 100 min 后肠系膜间质内肥大细胞脱颗粒率明显减少, 外周血粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18 表达明显下降, 肺组织 ICAM-1、NF-κBp65 积分 A 值明显降低(均 P<0.05)。结论 益气复脉粉针对 LPS 诱导的肠系膜微循环障碍有改善作用, 机制可能与其能解离白细胞与血管内皮黏附的作用有关, 而该作用又可能与减少粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18、血管内皮 ICAM-1 及 NF-κBp65 表达有关。

【关键词】 益气复脉粉针; 脂多糖; 微循环障碍; 白细胞黏附; 肥大细胞脱颗粒; 黏附分子

中图分类号: R285.5; R572.3 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.010

Effects of Yiqi Fumai injection (益气复脉粉针) on lipopolysaccharide-induced mesentery microcirculatory disturbance in rats YUAN Qing*, FANG Qiu-hong, MA Ying-min, HAN Jing-yan, ZHANG Shu-wen. * Department of Respiratory Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of intravenous infusion of Yiqi Fumai lyophilized preparation (益气复脉粉针) on lipopolysaccharide (LPS) induced mesentery microcirculatory disturbance in rats. **Methods** Thirty Wistar rats were randomly divided into control group, model group and treatment group (each n=10). The rat model of septic mesenteric microcirculatory impairment was established by infusing with LPS 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ via the left femoral vein for 100 minutes. The rats in treatment group was treated with Yiqi Fumai intravenous injection (80 mg·kg⁻¹·h⁻¹) 20 minutes after the model establishment. Equal quantity of normal saline was administered in control and model groups. By virtue of a microcirculatory observation system, the changes of number of adherent leukocytes on the mesentery venule, peroxide in venular wall and albumin exudates were determined every 20 minutes until 100 minutes of LPS infusion. The rate of mast cell degranulation in the mesentery interstitial tissue was counted. Afterwards, the peripheral blood was collected. Flow cytometry and fluorescence methods were applied to determine the expressions of granulocyte adherent molecules CD11b and CD18 in the peripheral blood. Immunohistochemical method was used to evaluate the expressions of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and nuclear factor-κB (NF-κB) p65 in the lung tissue. **Results** In the model group, after 20 minutes of LPS infusion, the number of leukocytes adherent to mesentery venular wall, the intensity of hydrogen peroxide (H₂O₂) dependent dihydrorhodamine 123 (DHR) fluorescence in the venular walls and albumin leakage from venules were increased obviously (all P<0.05). After 100 minutes, The rate of mast cell degranulation in the mesentery interstitial tissue was also increased markedly, the granulocyte expressions of adherent molecules CD11b and CD18 were obviously increased in the peripheral blood, and the integral absorbance (A) values of ICAM-1 and NF-κBp65 in lung tissue were elevated significantly (all P<0.05). Compared to the model group, in the treatment group, from 40 minutes of LPS exposure onward, there were significant reduction in the number of leukocytes adherent to venular wall, the intensity of peroxide DHR fluorescence in the wall was obviously inhibited, and the albumin leakage from it was decreased significantly (all P<0.05); after 100 minutes, the rate of mast cell degranulation in the interstitial tissue was inhibited obviously, the granulocyte expressions of adhesion molecules CD11b and CD18 in peripheral blood were markedly reduced, and the integral A values of ICAM-1 and NF-κBp65 in lung tissue were lowered significantly (all P<0.05). **Conclusion** Yiqi Fumai injection therapy has improving effect on mesenteric microcirculatory disturbance induced by LPS in rats. This effect may be associated to the inhibitory action of the therapy on leukocyte adherence onto the vascular

endothelium whose mechanism is possibly related to the decrease of granulocyte expressions of CD11b, CD18 in peripheral blood and reduction of vascular endothelial expressions of ICAM-1 and NF- κ Bp65 in lung tissue.

【Key words】 Yiqi Fumai lyophilized powder injection; Lipopolysaccharide; Microcirculatory disturbance; Leukocyte adhesion; Mast cell degranulation; Adhesion molecule

目前临床上对脓毒性休克的治疗措施包括抗生素的早期应用、充分的液体容量复苏、血管活性药物的应用、恰当的输血、皮质激素的应用、血糖的控制等一系列综合方案^[1],但脓毒性休克的病死率仍居高不下,原因部分在于复苏过程中只强调全身的氧代谢及血流动力学的恢复,往往忽略对微循环的复苏。在脓毒症病理生理学过程中,不同时期、不同器官血流灌注程度不一,会出现区域性血流分布不均匀现象^[2]。Ince^[3]研究表明,即使全身性的氧供恢复正常,局部组织细胞仍然存在缺氧及氧摄取障碍,如果这种情况持续不缓解,将会造成线粒体的损伤,发生微循环及线粒体窘迫综合征(MMDS)。因此,改善微循环的治疗必将对脓毒症的预后具有重要影响。益气复脉粉针原方为生脉散,由人参、麦冬、五味子 3 种中药的有效成分组成。有研究报道预防性静脉滴注人参的主要活性成分人参皂苷 Rb1 和 Rg1,可以抑制脂多糖(LPS)诱导白细胞与细静脉的黏附,抑制白细胞释放过氧化物和肥大细胞脱颗粒,体外可以抑制 LPS 诱导的粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18 的表达^[4]。本实验中利用 LPS 复制出经典的微循环障碍模型^[5],应用益气复脉粉针治疗肠系膜微循环障碍,观察其对肠系膜微循环障碍的影响,并对其机制进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及给药方法:Wistar 雄性大鼠,体重 220~250 g,由北京大学医学部动物中心提供。按随机数字表法将 30 只大鼠分为 3 组,每组 10 只。对照组股静脉滴注生理盐水(1 ml/h)20 min 后,经左颈静脉注射生理盐水(5 ml·kg⁻¹·h⁻¹)。模型组股静脉滴注 LPS(10 mg·kg⁻¹·h⁻¹)20 min 后,经左颈静脉注射生理盐水(5 ml·kg⁻¹·h⁻¹)。治疗组股静脉滴注 LPS 20 min 后,经左颈静脉注射益气复脉粉针(批号:20090702,由天津士力制药股份有限公司提供)80 mg·kg⁻¹·h⁻¹。各组每 20 min 动态观察大鼠微循环状态至 100 min。

1.2 体内微循环观察方法:用配有 37 ℃恒温装置的倒置生物显微镜观察小肠微循环,通过连接在显

微镜上的 CCD 彩色摄像机在显示屏上观察,用 CD 录像机连续记录微循环的变化。将 10 min 基础观察结束后设定为 0 min,开始推注药物,记录图像即为初始状态,此后每隔 20 min 观察 1 次,并记录血管图像,直至 100 min^[6]。

1.3 细静脉壁黏附白细胞数检测:以停留在细静脉同一位置超过 10 s 的白细胞视为黏附白细胞,分别计数给药前 0~100 min 黏附于大鼠肠系膜细静脉壁上白细胞数,用黏附白细胞数(个)/200 μ m 细静脉表示^[6]。

1.4 细静脉壁二氢罗达明(DHR)荧光强度测定:在大鼠肠系膜表面连续滴加感受过氧化氢(H₂O₂)的荧光探针 DHR(10 μ mol/L),检测血管壁氧化应激反应。用倒置荧光显微镜观察,记录各组给药前 0~100 min 时的图像,测定细静脉壁及血管外间质的荧光强度。0 min 时细静脉壁与血管外间质的差为基础值,计算各时间点数值与 0 min 的比值,表示大鼠肠系膜细静脉壁 DHR 荧光强度变化率^[6]。

1.5 肠系膜细静脉白蛋白渗出的测定:沿颈静脉缓慢推注异硫氰酸荧光素(FITC)标记的牛血清白蛋白(50 mg/kg),基础观察 10 min 后,用倒置荧光显微镜观察并记录给药前 0~100 min 时细静脉血管内和相邻血管外间质的 FITC 荧光图像。测定细静脉血管内和相邻的血管外间质的 FITC 荧光强度,用 0 min 时细静脉壁与血管外间质的 FITC 荧光强度比值作为基础值,计算各时间点与 0 min 的数值比值,表示肠系膜细静脉白蛋白渗出变化率。

1.6 肥大细胞脱颗粒率的检测:100 min 观察结束后,滴加甲苯胺蓝,1 min 后用生理盐水冲洗,沿细静脉观察 5 个视野,计算未脱颗粒和脱颗粒的肥大细胞的百分率^[6]。

1.7 体内外周血粒细胞黏附分子 CD11b 和 CD18 表达的测定:各组大鼠连续观察微循环后,腹主动脉取血,肝素抗凝。加入 FITC 标记的抗 CD11b 抗体或抗 CD18 抗体,以溶血素破碎红细胞,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞,流式细胞仪检测平均荧光强度。分选 5 000 个外周血粒细胞,计算各组 CD11b 和 CD18 的平均荧光强度^[7]。

1.8 肺组织细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及核转录因子- κ B(NF- κ B)p65 表达的测定:采用免疫组化法

基金项目:北京市科技计划重大项目(京科计发[2002] 641 号)

作者简介:原庆(1978-),男(汉族),山西省人,医学博士,主治医师。

检测,操作按试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)说明书进行。光镜下观察到肺泡周围微血管内皮细胞为棕褐色即为细胞表面 ICAM-1 及 NF-κBp65 表达阳性。选择 10 个视野,计算每个视野的积分吸光度(A)值,取均值^[8]。

1.9 统计学分析:数据均以均数±标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,用 SPSS 11.0 统计软件进行 F 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肠系膜细静脉壁黏附白细胞数的变化比较(表 1):模型组 20 min 起黏附白细胞数即显著高于对照组(均 $P < 0.05$);治疗组从 40 min 开始黏附白细胞数较模型组显著下降(均 $P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠肠系膜细静脉壁黏附白细胞数、DHR 荧光强度及细静脉内白蛋白渗出的变化比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	时间	动物数	黏附白细胞数 (个/200 μm)	荧光强度 (%)	白蛋白渗出 (%)
对照组	0 min	10	0	1.00±0.00	1.00±0.00
	20 min	10	0	1.34±0.19	1.34±0.19
	40 min	10	0	1.34±0.15	1.34±0.15
	60 min	10	0	1.52±0.24	1.52±0.24
	80 min	10	0.50±0.55	1.48±0.30	1.48±0.30
	100 min	10	0.67±0.82	1.42±0.21	1.42±0.21
模型组	0 min	10	0	1.00±0.00	1.00±0.00
	20 min	10	5.67±1.03 ^a	1.28±0.19 ^a	1.28±0.19 ^a
	40 min	10	12.83±3.49 ^a	2.10±0.28 ^a	2.10±0.28 ^a
	60 min	10	18.00±3.41 ^a	2.62±0.36 ^a	2.62±0.36 ^a
	80 min	10	21.50±2.59 ^a	2.71±0.34 ^a	2.71±0.34 ^a
	100 min	10	24.17±1.83 ^a	3.03±0.21 ^a	3.03±0.21 ^a
治疗组	0 min	10	0	1.00±0.00	1.00±0.00
	20 min	10	6.01±0.82 ^a	1.32±0.15	1.32±0.15 ^a
	40 min	10	8.67±1.41 ^{ab}	1.59±0.25 ^{ab}	1.59±0.25 ^{ab}
	60 min	10	7.00±0.63 ^{ab}	1.70±0.32 ^{ab}	1.70±0.32 ^{ab}
	80 min	10	5.67±1.23 ^{ab}	2.00±0.40 ^{ab}	2.00±0.40 ^{ab}
	100 min	10	6.50±1.75 ^{ab}	2.06±0.23 ^{ab}	2.06±0.23 ^{ab}

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$;与模型组同期比较,^b $P < 0.05$

2.2 各组肠系膜细静脉壁 DHR 荧光强度的变化比较(表 1):模型组 20 min 起肠系膜细静脉壁 DHR 荧光强度较对照组显著增强,并随时间延长进一步增强(均 $P < 0.05$);治疗组从 40 min 起荧光强度较模型组显著下降(均 $P < 0.05$)。

2.3 各组肠系膜细静脉内白蛋白渗出的变化比较(表 1):模型组从 20 min 起肠系膜细静脉白蛋白渗出较对照组显著增加,并随时间延长进一步增加(均 $P < 0.05$);治疗组从 40 min 起白蛋白渗出较模型组明显减少(均 $P < 0.05$)。

2.4 各组肠系膜细静脉外间质内肥大细胞脱颗粒率的比较(表 2):模型组大鼠观察结束时肠系膜细静脉周围间质内肥大细胞脱颗粒率显著高于对照组

($P < 0.05$);治疗组则明显低于模型组($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠肠系膜肥大细胞脱颗粒率及外周血粒细胞黏附分子表达的比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数	肥大细胞脱颗粒率(%)	CD18(%)	CD11b(%)
对照组	10	23.91±5.21	44.31±4.09	49.16±11.33
模型组	10	51.20±5.86 ^a	75.83±4.12 ^a	79.98±9.14 ^a
治疗组	10	33.96±6.12 ^b	49.17±31.85 ^b	29.67±22.25 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

2.5 各组外周血粒细胞黏附分子 CD18 和 CD11b 表达的比较(表 2):模型组外周血粒细胞黏附分子 CD18 和 CD11b 的平均荧光强度上升,显著高于对照组(均 $P < 0.05$);治疗组 CD18 及 CD11b 的表达则较模型组显著下降(均 $P < 0.05$)。

2.6 各组肺组织 ICAM-1 及 NF-κBp65 表达的比较(表 3):实验结束时模型组肺组织 ICAM-1 及 NF-κBp65 的平均积分 A 值均较对照组显著升高(均 $P < 0.05$);治疗组 NF-κBp65 及 ICAM-1 的平均积分 A 值显著低于模型组(均 $P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠肺组织 ICAM-1 及 NF-κBp65 表达的比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数	ICAM-1(A 值)	NF-κBp65(A 值)
对照组	10	0.30±0.04	0.25±0.04
模型组	10	0.81±0.07 ^a	0.71±0.05 ^a
治疗组	10	0.44±0.06 ^{ab}	0.39±0.07 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

本研究中观察到内毒素血症大鼠肠系膜微循环中白细胞与肠系膜细静脉黏附、血管壁过氧化物产生增加、白蛋白渗出增加等变化,上述改变与时间有线性关系,并且与对照组比较有显著差异;同时,肥大细胞脱颗粒率、外周血粒细胞 CD11b/CD18 的表达明显增加。而益气复脉中药可显著抑制 LPS 引起的白细胞与肠系膜细静脉黏附、血管壁过氧化物产生、肥大细胞脱颗粒、外周血粒细胞 CD18、CD11b 及血管内皮 ICAM-1 的表达,其作用机制可能与抑制 NF-κBp65 表达有关。证明了益气复脉中药对 LPS 引发的微循环障碍具有一定的改善作用。

内毒素血症可造成严重脓毒症,由于脓毒症引发的低血压可导致微循环灌注的下降,后者与器官功能不全及多器官功能衰竭(MOF)的发生有关^[9],因此改善脓毒性休克时器官微循环障碍是治疗脓毒性休克及防治多器官功能障碍综合征(MODS)发生的关键^[10]。白细胞在血管内聚集又是该过程中至关重要的一步^[11],而肺是白细胞在其微血管内聚集首

当其冲的靶器官^[12]。NF- κ B 是存在于胞质中的一类转录蛋白,与多种基因的表达调控有关,同时可以诱导炎症细胞因子、趋化因子、氧自由基及黏附分子等多种炎症介质的表达。有研究证明,LPS 可通过活化 NF- κ B 信号通路上调细胞表面 CD11b/CD18 表达^[13],而后可与血管内皮表面 ICAM-1(CD54) 结合,在白细胞与内皮细胞黏附及游出过程中起着决定性作用^[14]。白细胞-内皮细胞相互作用产生的过氧化物和释放的炎症介质可损伤血管内皮和血管基底膜,导致血浆白蛋白的漏出^[15]。LPS 还可与肥大细胞 Toll 样受体 4(TLR4) 结合,依赖性地释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、 γ -干扰素 (IFN- γ) 等炎症因子^[16],攻击血管壁,促进内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1) 和 E-选择素表达^[17],从而促进白细胞在血管内皮滚动和黏附。本研究中证明了益气复脉中药对 LPS 诱导的白细胞-内皮细胞相互作用具有抑制作用,其机制可能与抑制细胞黏附分子 CD11b/CD18 表达有关。细静脉的通透性既受到血管内过氧化物的影响^[18],又受血管外肥大细胞脱颗粒释放血管活性物质的影响^[19]。益气复脉中药通过抑制肥大细胞脱颗粒以减少炎症因子的释放,阻挡来自血管外的攻击;同时抑制白细胞与内皮细胞的黏附,清除过氧化物,从血管内阻断过氧化物对血管内皮或基底膜的攻击。中医理论将微循环障碍称为血瘀证,由细菌感染、内毒素入血引发的血瘀证为“外邪”引起,起病多为热、实,热邪入里,气阴两伤,热盛煎熬津液,使血液黏滞而阻塞经络,血不循经而溢于脉外,加之邪热迫血妄行^[20]。可见内毒素血症微循环障碍机制复杂,环节繁多,需要多环节、多靶点改善微循环障碍的药物。

益气复脉粉针是由古方“生脉散”研制成功的中药制剂,其有效成分为人参皂苷、麦冬多糖、麦冬黄酮、五味子素,有多种药理作用。人参性温,味甘、微苦,归脾、肺经,属补气类中药。中医临床应用独参汤治疗体虚欲脱、脉微欲绝、四肢厥冷、汗出亡阳的急危重患者,有明显的大补元气、固脱复脉的功效。有研究发现,独参汤用于治疗急性心肌梗死患者可以增加心肌收缩力,改善心排血量和冠状动脉血流量及心肌缺氧,清除氧自由基,提高心肌耐缺氧能力,从而增强心功能^[21]。麦冬性微寒,味甘、微苦,归肺、心、胃经,属补阴类中药,可调肺养阴、益胃生津、清心除烦^[22]。五味子味酸,性温,归心肺、肾经,能收敛、甘温而润,上能益气敛肺,下能补肾养阴、益气生津、退热敛汗^[23]。三药合用,一补一清一敛,共同发

挥益气生津、养阴敛汗之功效,因此,在内毒素血症微循环障碍时,可改善微循环障碍。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 858-873.
- [2] Ince C. Microcirculation in distress: a new resuscitation end point? *Crit Care Med*, 2004, 32(9): 1963-1964.
- [3] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 2005, 9 Suppl 4: S13-19.
- [4] Sun K, Wang CS, Guo J, et al. Protective effects of ginsenoside Rb1, ginsenoside Rg1, and notoginsenoside R1 on lipopolysaccharide-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery. *Life Sci*, 2007, 81(6): 509-518.
- [5] 张秋金, 李银平, 黎檀实. 肺泡上皮细胞功能特性与内毒素急性肺损伤. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(6): 382-384.
- [6] Sun K, Wang CS, Guo J, et al. Effect of Panax notoginseng saponins on lipopolysaccharide-induced adhesion of leukocytes in rat mesenteric venules. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(1-2): 103-108.
- [7] Fujita Y, Habazettl H, Corso CO, et al. Comparative effects of hypotension due to isoflurane, nitroglycerin, and adenosine on subendocardial microcirculation; observation of the in situ beating swine heart under critical stenosis. *Anesthesiology*, 1997, 87(2): 343-353.
- [8] Yuan Q, Liu YY, Sun K, et al. Improving effect of pretreatment with yiqifumai on LPS-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery. *Shock*, 2009, 32(3): 310-316.
- [9] Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals, reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res*, 1996, 13(5): 649-662.
- [10] Cutrn JC, Perrelli MG, Cavalieri B, et al. Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(9): 1200-1208.
- [11] Nakagawa NK, Nogueira RA, Correia CJ, et al. Leukocyte-endothelium interactions after hemorrhagic shock/reperfusion and cecal ligation/puncture: an intravital microscopic study in rat mesentery. *Shock*, 2006, 26(2): 180-186.
- [12] Jakubowski A, Maksimovich N, Olszanecki R, et al. S-nitroso human serum albumin given after LPS challenge reduces acute lung injury and prolongs survival in a rat model of endotoxemia. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2009, 379(3): 281-290.
- [13] Gau RJ, Yang HL, Chow SN, et al. Humic acid suppresses the LPS-induced expression of cell-surface adhesion proteins through the inhibition of NF-kappa B activation. *Toxico Appl Pharmacol*, 2000, 166(1): 59-67.
- [14] 原庆, 张淑文, 罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(5): 313-315.
- [15] 罗昆仑, 何振平, 李昆, 等. 急性出血坏死性胰腺炎时细胞黏附分子表达对中性粒细胞在肺脏聚集的影响. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(5): 266-269.
- [16] McCurdy JD, Lin TJ, Marshall JS. Toll-like receptor 4-mediated activation of murine mast cells. *J Leukoc Biol*, 2001, 70(6): 977-984.
- [17] Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals, reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res*, 1996, 13(5): 649-662.
- [18] McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res*, 1996, 32(4): 752-763.
- [19] Fouilloux I, Duplan MB, Baroukh B, et al. Mast cell activation and degranulation occur early during induction of periosteal

bone resorption. Bone, 2006, 38(1): 59-66.
 [20] 王红, 张淑文, 王宝恩. 感染性多脏器功能不全患者血瘀证的临床特点与诊治——王宝恩学术思想与临床经验总结之一. 北京中医药, 2001, 20(2): 14-16.
 [21] 龚翔, 陶一江, 胡小梅. 溶栓联合独参汤治疗急性心肌梗死疗效分析. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(2): 126-127.

[22] 阳美平, 吴皓, 尹莲, 等. 麦冬皂苷和多糖类成分的研究进展, 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2169-2171.
 [23] 李建平, 单安山. 五味子的生物学作用与应用. 中国畜牧兽医, 2006, 33(4): 21-24.

(收稿日期: 2010-02-12)
 (本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

四君子合剂联合消旋卡多曲治疗婴幼儿秋季腹泻疗效观察

罗 军¹, 罗杰平²

(1. 广西医科大学第一附属医院西院急诊科, 广西 南宁 530007; 2. 广西医科大学第三附属医院儿科, 广西 南宁 530031)

【关键词】 四君子合剂; 消旋卡多曲; 婴幼儿; 秋季腹泻

中图分类号: R285. 6; R256. 34 文献标识码: B DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9691. 2010. 04. 011

小儿秋季腹泻是儿科门、急诊的常见病、多发病, 多为轮状病毒感染所致^[1], 如不及时给予治疗可导致患儿营养不良、发育障碍, 脱水或酸中毒, 甚至危及生命。目前临床尚无特效药物治疗, 而中西医结合治疗可提高疗效。2009年10月至12月本院采用中成药四君子合剂联合消旋卡多曲治疗婴幼儿秋季腹泻49例, 效果满意, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 所有患儿根据诊断标准^[2]按就诊先后排序, 单号为观察组, 双号为对照组。两组患儿性别、年龄、病情等比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表1), 均衡性好, 具有可比性。

1.2 治疗方法: 两组均给予相同的基础治疗, 如常规给予利巴韦林注射液 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 抗病毒, 纠正脱水, 维持电解质平衡, 调整饮食。观察组加用中成药四君子合剂, 每次 10 ml, 1 岁以下每次 5 ml, 均每日 3 次; 消旋卡多曲 1.5 mg/kg , 每日 3 次。对照组加用蒙脱石散, 1 岁以下每次 1 g, 1~2 岁每次 1~2 g, 2 岁以上每次 2~3 g, 均每日 3 次; 同时给予枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂每次 1 支, 每日 2 次。治疗 3 d 后进行疗效判断。

1.3 疗效判定标准: 根据 1993 年中华儿科学会传染病学组及首都儿科研究所北京修订的中国腹泻病诊断治疗方案判定为显效、有效、无效。

1.4 统计学处理: 使用 PEMS3.1 统计基金项目: 广西壮族自治区医药卫生青年基金资助项目 (2008160)

作者简介: 罗 军 (1963-), 男 (壮族), 广西自治区人, 副主任医师。

表 1 两组患儿一般资料及疗效比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	脱水程度(例)		临床疗效(例)			总有效率 (%)
		男	女		轻度	中度	显效	有效	无效	
观察组	49	26	23	11.10 ± 0.68	19	8	40*	6	3	93.8*
对照组	49	28	21	11.20 ± 0.75	18	6	30	8	11	77.55

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较(表1): 观察组和对照组显效率及总有效率比较差异均有统计学意义 ($\chi^2_1 = 4.05$, $\chi^2_2 = 4.08$, 均 $P < 0.05$), 提示观察组疗效优于对照组。

2.2 不良反应: 治疗期间对照组有 2 例服用蒙脱石散出现恶心, 1 例出现便秘; 观察组未发现不良反应。

3 讨论

小儿秋季腹泻病变部位主要位于十二指肠和空肠, 仅少数可累及回肠和结肠。病毒侵入肠道后, 在小肠绒毛顶端和柱状上皮细胞复制, 使细胞发生空泡样变性、坏死, 其绒毛肿胀、不规则和变短, 肠黏膜上皮细胞脱落, 遗留不规则裸露病变, 固有层有淋巴细胞浸润, 因此, 小肠黏膜回吸收水分和电解质的能力受损^[3]。中医认为小儿秋季腹泻属“泄泻”范畴, “无湿不成泻”、“脾不伤不泻”; 小儿“脾常不足”, “稚阳未充”, 若外感风寒或内伤乳食, 易因脾得运, 聚湿成泻^[4]。

消旋卡多曲是一种脑啡肽酶抑制剂, 可选择性可逆性抑制脑啡肽酶, 从而保护内源性脑啡肽免受降解, 延长消化道内啡肽的生理活性, 减少水和电解质过度分泌而发挥抗腹泻作用。四君子合剂对胃肠功能具有双向调节作用, 能健

脾和胃, 既缓急止泻, 又开胃通便, 改善便秘^[5]。现代药理学研究认为: 四君子汤能够促进胃肠细胞更新, 提高细胞琥珀酸脱氢酶 (SDH)、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 增加胃肠循环血流量, 抗自由基, 通过影响胃肠细胞和细胞生存环境达到抗胃肠细胞损伤的目的; 有调节胃肠神经, 提高体液免疫及细胞免疫的功能^[6]。两药联用既可通过消旋卡多曲起到减少肠道水和电解质的过度分泌, 又可通过四君子合剂的双向调节作用, 修复肠道受损细胞和防止便秘, 达到标本兼治的作用。观察组总有效率明显高于对照组, 未见便秘等不良反应。

参考文献

[1] 杜嗣廉, 郑明新. 小儿胃肠病学. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 139.
 [2] 杨锡强, 易著文. 儿科学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 296.
 [3] 莫怀山. 四逆汤加减治疗小儿秋季腹泻 60 例. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(5): 262.
 [4] 胡义保, 孙秩秋, 隆红艳, 等. 泻克脐膜治疗婴幼儿急性水样便腹泻临床与实验研究. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3): 160-162.
 [5] 郭四红, 张羽. 四君子合剂辅佐治疗婴幼儿腹泻的疗效观察. 中华现代儿科学杂志, 2005, 2(4): 365.
 [6] 史海金, 刘建庄. 四君子合剂治疗腹泻病. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(6): 601.

(收稿日期: 2010-01-18)
 (本文编辑: 李银平)