

血清促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响

齐文杰 任爱民 张淑文 王宝恩

内容提要 目的:了解促炎、抗炎细胞因子在急性感染患者中的动态变化,并探讨中药 912 液的治疗作用。方法:采用鲎试剂基质偶氮显色定量法及酶联免疫吸附法,对 40 例急性感染患者(随机分为两组,普通治疗组 20 例,中药 912 液加普通治疗组 20 例)测定治疗前后血浆内毒素、血清促炎因子(TNF_α 、IL-6)、抗炎因子(sTNF-RI、IL-4、IL-10)的水平。结果:急性感染患者早期即出现内毒素血症,促炎因子(TNF_α 、IL-6)及抗炎因子(sTNF-RI、IL-4、IL-10)均呈现不同程度的升高,两者水平变化基本平行,尤以 IL-6、sTNF-RI、IL-4、IL-10 明显; TNF_α 、IL-6、sTNF-RI 与 APACHE III 评分呈明显正相关。经治疗随病情好转,内毒素及炎症介质呈现不同程度的下降,而中药 912 液加普通治疗组内毒素及 TNF_α 、IL-6、IL-10 下降幅度显著,优于普通治疗组($P < 0.05$)。结论:内毒素、促炎因子及抗炎因子在急性感染中起重要作用,可作为评估感染性疾病病情严重程度的指标,中药 912 液使内毒素、 TNF_α 、IL-6、IL-10 水平下降,抑制 sTNF-RI 下降,促进疾病恢复。

关键词 感染 内毒素 细胞因子 中药

Dynamic Changes of Serum Pro-Inflammatory Cytokines and Anti-Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Infection and the Effect of Chinese Herbal Medicine Intervention QI Wenjie, REN Aimin, ZHANG Shuwen, et al. *Beijing Friendship Hospital, Beijing (100050)*

Objective: To study the dynamic changes of serum pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in patients with acute infection and to explore the effect of 912 compound, a Chinese herbal preparation for intervention. **Methods:** Forty patients with acute infection were randomly divided into 2 groups, 20 in the 912 group and 20 in the control group, and the levels of plasma endotoxin (lipopolysaccharide, LPS), serum pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor α (TNF_α) and interleukin-6 (IL-6) and anti-inflammatory cytokines, including soluble TNF-RI, IL-4 and IL-10 were measured before and after treatment by using limulus reagent stroma azo-colored quantitative method and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The level of LPS increased at the early stage of acute infection, the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were all elevated in various degrees, particularly obvious in IL-6, sTNF-RI, IL-4 and IL-10 and the elevations of the two were basically parallel. The TNF_α , IL-6 and sTNF-RI were positively related with APACHE III scoring. The levels of LPS and inflammatory cytokines reduced to a different extent in accord with the improvement of condition after treatment, the levels of LPS, TNF_α , IL-6 and IL-10 lowered more significantly in the 912 group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** LPS, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines play important roles in the acute infection process, they were important indexes for evaluating severity of infectious diseases. The Chinese herbal preparation 912 compound could reduce the blood levels of LPS, TNF_α , IL-6, IL-10 and prevent the decrease of sTNF-RI so as to promote the recovery of patients.

Key words infection, endotoxin, cytokines, Chinese herbal medicine

目前认为,急性感染是引起全身炎症反应综合征

(SIRS)的重要病因之一,持续内毒素血症及炎症介质的过量释放是加重 SIRS、造成远隔器官损伤,诱发多脏器功能不全综合征/多系统器官功能衰竭(MODS/

MOF) 的关键因素。本研究通过对急性感染患者内毒素、促炎因子(TNF_α 、IL-6)、抗炎因子(可溶性 TNF 受体 I(sTNF-RI)、IL-4、IL-10) 动态变化的观察,进一步探讨了急性感染患者内毒素、炎症介质在疾病发展中的作用,及中药 912 液对其干预作用,以寻求有效的治疗方法。

资料和方法

1 临床资料 入选 40 例患者为北京友谊医院感染内科 1997 年 9 月~1998 年 11 月住院患者,符合 SIRS 诊断^[1],按事先制定的随机分组表把患者随机分为两组,普通治疗组(简称 A 组),中药 912 液加普通治疗组(简称 B 组);其中按入院 24h 内 APACHE III 评分^[2]将其各分为两型:APACHE III 评分 <20 分为 I 型,APACHE III 评分 ≥ 20 分为 II 型。A 组 20 例,男 9 例,女 11 例;年龄 25~83 岁,平均 (52.32 ± 16.17) 岁;病程 2~26 天,平均 (7.8 ± 8.2) 天;其中上呼吸道感染 7 例,急性肺炎 8 例,急性胰腺炎 3 例,泌尿系感染 1 例,胆道感染 1 例;I 型 11 例,II 型 9 例。B 组 20 例,男 11 例,女 9 例;年龄 15~81 岁,平均 (48.87 ± 17.79) 岁;病程 1~24 天,平均 (5.7 ± 5.1) 天;其中上呼吸道感染 4 例,急性肺炎 6 例,急性胰腺炎 5 例,胆道感染 5 例;I 型 12 例,II 型 8 例。正常对照组(简称 C 组) 30 名,其中男 13 名,女 17 名;年龄 23~66 岁,平均 (53.07 ± 13.86) 岁;均为健康志愿者。

2 治疗方法 A 组:入院即予常规抗感染,如青霉素(800 万 u,每天 1 次,静脉滴注,3~7 天),舒普深(2g,每天 2 次,静脉注射,3~7 天)等抗生素及输液治疗,连续 7 天;B 组:在常规治疗基础上,加用中药 912 液(由黄芪、当归、红花、川芎等中药制成,北京友谊医院药剂科煎制,每 200 ml 含生药 244g),每次口服 100 ml,每天 2 次,共 7 天。两组治疗过程中均避免目前已知可促使内毒素释放增多的抗生素如喹诺酮类及头孢 III 代中的复达欣等及其他活血化瘀中药。

3 观察项目和检测方法 (1) APACHE III 评分监测:治疗前后观察患者临床症状,生命体征,肝、肾功能,血氧状态,酸碱平衡等;用 APACHE III 评分系统进行评分;(2) 血浆内毒素、血清细胞因子测定:血浆内毒素测定方法采用鲎试剂基质偶氮显色定量法,所用内毒素标准品及检测试剂盒为上海市医学化验所产品。细胞因子(TNF_α 、sTNF-RI、IL-6、IL-4、IL-10)测定方法采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒为 Genzyme

公司产品,深圳晶美生物工程有限公司进口分装,均按说明书操作。

4 统计学分析 对正态分布数据(血浆内毒素)采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对偏态分布的血清细胞因子浓度(TNF_α 、sTNF-RI、IL-6、IL-4、IL-10)先进行常用对数转换($\lg X$)后采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对不同组之间及相同时间点之间差异比较采用均值 t 检验,对不同指标之间的关系采用相关系数检验。

结 果

1 两组患者治疗前后 APACHE III 评分比较 见表 1。治疗后,两组病情好转,各组 APACHE III 评分均有不同程度下降,B 组 APACHE III 评分下降显著,尤以 II 型明显($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 APACHE III 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	APACHE III 评分	
	I 型	II 型
A 治前	$11.67 \pm 5.38(11)$	$38.07 \pm 16.12(9)$
治后	$12.67 \pm 11.47(11)$	$29.00 \pm 11.79(9)$
B 治前	$9.53 \pm 4.26(12)$	$32.08 \pm 10.82(8)$
治后	$9.53 \pm 4.58(12)$	$21.85 \pm 11.83(8)^*$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;()内为例数

2 两组患者治疗前后血浆内毒素变化比较 见表 2。急性感染患者血浆内毒素水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),治疗后两组患者血浆内毒素水平均有不同程度下降,其下降幅度 B 组优于 A 组($P < 0.05$),表明中药 912 液有明显的减轻内毒素血症的作用。

3 两组治疗前后 TNF_α 、IL-6 的变化比较 见表 2。在急性感染患者中两者均升高,IL-6 明显升高,与 C 组比较差异有显著性($P < 0.05$),两者均与 APACHE III 评分之间存在相关性($r_{\text{TNF}_\alpha} = 0.4006, P < 0.05$; $r_{\text{IL-6}} = 0.5154, P < 0.01$)。治疗后随病情好转, TNF_α 、IL-6 水平均下降,其中 B 组下降幅度明显优于 A 组($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后 sTNF-RI、IL-4 及 IL-10 的变化比较 见表 3。急性感染患者中三者均有不同程度升高,与 C 组比较,sTNF-RI 差异有显著性($P < 0.05$),并且与 APACHE III 评分呈正相关($r_{\text{sTNF-RI}} = 0.4478, P < 0.05$);IL-4 在急性感染患者观察期间普遍升高,随着病情的缓解 IL-4 仍有升高趋势;IL-10 在 II 型患者中升高明显($P < 0.05$)。治疗后,随病情好转,促炎因子水平的下降,sTNF-RI、IL-10 呈下降趋势,其中 B

表 2 两组患者治疗前后血浆内毒素、促炎因子的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	内毒素 (Eu/ml)		TNF α (ng/L)		IL-6 (ng/L)	
	I 型	II 型	I 型	II 型	I 型	II 型
A 治前	0.365 $\pm$ 0.001 (11) **	0.487 $\pm$ 0.074 (9) **	1.48 $\pm$ 0.36 (11)	1.65 $\pm$ 0.45 (9)	1.12 $\pm$ 0.46 (11) *	1.26 $\pm$ 0.09 (9) *
治后	0.187 $\pm$ 0.110 (11) **	0.172 $\pm$ 0.155 (9) **	1.29 $\pm$ 0.72 (11)	1.41 $\pm$ 0.69 (9)	1.11 $\pm$ 0.55 (11) *	1.08 $\pm$ 0.09 (9) *
差值	0.178 $\pm$ 0.034 (11)	-0.302 $\pm$ 0.114 (9)	-0.18 $\pm$ 0.21 (11)	-0.23 $\pm$ 0.18 (9)	-0.01 $\pm$ 0.06 (11)	-0.18 $\pm$ 0.30 (9)
B 治前	0.333 $\pm$ 0.142 (12) **	0.527 $\pm$ 0.203 (8) **	1.55 $\pm$ 0.38 (12)	1.72 $\pm$ 0.54 (8)	1.11 $\pm$ 0.37 (12) *	1.28 $\pm$ 0.38 (8) *
治后	0.102 $\pm$ 0.067 (12) * [△]	0.122 $\pm$ 0.016 (8) * [△]	1.13 $\pm$ 0.59 (12)	0.93 $\pm$ 0.29 (8)	0.57 $\pm$ 0.12 (12) [△]	0.79 $\pm$ 0.32 (8)
差值	0.230 $\pm$ 0.021 (12) [△]	-0.405 $\pm$ 0.053 (8) [△]	-0.42 $\pm$ 0.16 (12)	-0.78 $\pm$ 0.83 (8) [△]	-0.54 $\pm$ 0.10 (12) [△]	-0.49 $\pm$ 0.21 (8) [△]
C	0.053 $\pm$ 0.047 (30)		1.39 $\pm$ 0.80 (30)		0.79 $\pm$ 0.36 (30)	

注:与 C 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与 A 组差值比较,[△] $P < 0.05$;() 内为例数;下表同

表 3 两组患者治疗前后抗炎因子的变化比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	sTNF-RI		IL-4		IL-10	
	I 型	II 型	I 型	II 型	I 型	II 型
A 治前	0.14 $\pm$ 0.16 (11) *	0.42 $\pm$ 0.33 (9) *	-2.96 $\pm$ 0.09 (11)	-2.51 $\pm$ 0.53 (9)	-0.06 $\pm$ 0.23 (11)	0.27 $\pm$ 0.60 (9)
治后	0.09 $\pm$ 0.48 (11)	0.38 $\pm$ 0.34 (9) *	-2.95 $\pm$ 0.15 (11)	-2.49 $\pm$ 1.24 (9)	-0.05 $\pm$ 0.24 (11)	0.23 $\pm$ 0.64 (9)
差值	0.03 $\pm$ 0.41 (11)	-0.03 $\pm$ 0.17 (9)	0.05 $\pm$ 0.15 (11)	0.08 $\pm$ 1.07 (9)	0.01 $\pm$ 0.25 (11)	-0.03 $\pm$ 0.31 (9)
B 治前	0.23 $\pm$ 0.18 (12) *	0.49 $\pm$ 0.44 (8) *	-2.91 $\pm$ 0.16 (12) *	-2.92 $\pm$ 0.13 (8) *	-0.01 $\pm$ 0.36 (12)	0.47 $\pm$ 0.37 (8) *
治后	0.18 $\pm$ 0.13 (12) *	0.35 $\pm$ 0.41 (8) *	-2.82 $\pm$ 0.23 (12)	-2.87 $\pm$ 0.20 (8)	-0.18 $\pm$ 0.43 (12)	0.06 $\pm$ 0.40 (8) [△]
差值	0.04 $\pm$ 0.22 (12)	-0.13 $\pm$ 0.12 (8)	0.08 $\pm$ 0.16 (12)	0.02 $\pm$ 0.20 (8)	-0.20 $\pm$ 0.32 (12)	-0.41 $\pm$ 0.36 (8) [△]
C	-0.05 $\pm$ 0.39 (30)		-3.00 $\pm$ 0.00 (30)		0.04 $\pm$ 0.19 (30)	

组 IL-10 下降幅度优于 A 组 ($P < 0.05$);而 sTNF-RI 与 A 组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

讨 论

目前研究表明内毒素引发的复杂病理过程的重要机制之一是炎症介质的大量释放及继之的级联反应^[3],造成微循环障碍、组织细胞缺氧,全身炎症反应失控,最终造成 MODS/MOF^[4]。促炎介质(包括 TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8 等)是最早引发 SIRS 的炎症介质,是内毒素致病的重要介质^[5]。本研究显示急性感染患者血浆内毒素水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$),且与病情严重程度相平行。血清 TNF α 、IL-6 亦表现为相同趋势,且与内毒素变化相平行,与 APACHE II 评分呈明显正相关,提示在急性感染早期内毒素即启动了炎症介质的释放,导致机体的进一步损伤,说明内毒素血症及促炎因子参与了感染发生、发展的病理过程。通过对内毒素、血清 TNF α 、IL-6 测定,可帮助我们推测感染严重程度,从而指导治疗。

目前已经确定的抗炎介质包括 sTNF-RI、IL-4、IL-10 及转移生长因子等^[6],有关其对促炎介质瀑布效应的影响未完全明了,针对其在感染中的作用各家观点不一,但一些研究显示,抗炎介质可通过阻滞促炎介质产生、释放,如 IL-4 能阻滞单核细胞产生细胞因子、释放炎症介质 TNF α 、IL-1 等^[7],及竞争结合促炎介质,如 sTNF-RI 可与细胞上的 TNF 受体竞争结合 TNF 等^[8]各种不同方式来阻滞促炎介质的生物学活性,从而阻断促炎介质所介导的一系列病理变化。

Bone RC^[6]针对两者的相互作用关系总结提出如下学说:细菌、病毒等始动因子启动机体的炎症反应,最终导致机体促炎及抗炎介质的释放,二者相互作用在机体的三种体现为:全身炎症反应综合征(SIRS)、代偿性抗炎症反应综合征(CARS)、混合拮抗性反应综合征(MARS)。临床表现概括为:心血管系统损害(常表现为休克,SIRS 占优势);体内稳态(恢复健康;亦代表 SIRS 和 CARS 平衡状态);细胞凋亡(程序性细胞死亡,SIRS 占优势);器官功能不全(一个或多个器官受累,SIRS 占优势);免疫系统抑制(对感染无反应或易感性增强,CARS 占优势)。故此抗炎与促炎介质在体内的平衡状态是机体恢复健康的关键,无论何种介质占优势均可对机体造成不利影响。

中药 912 液主要以活血化瘀、益气为主,已有报道黄芪具有抑制 TNF α 过度分泌作用^[9,10]。本研究显示中药 912 液干预治疗使内毒素水平显著下降;随病情好转,APACHE II 评分的下降,血清 TNF α 、IL-6 水平下降;抗炎介质 sTNF-RI 水平下降,但 sTNF-RI 下降与 TNF α 不成比例,同时有使 IL-4 增加趋势,以拮抗促炎介质的生物学活性,有利于疾病恢复;IL-10 水平下降(重症组下降幅度 $P < 0.05$)。因目前 IL-10 在感染中的作用尚不十分明确^[11],有人认为 IL-10 的持续升高与高病死率有关,故对于 IL-10 的作用还需要进一步探讨。

目前根据促炎介质与疾病的关系,提出了抗细胞因子疗法(抗介质治疗)^[12],如生物合成的小分子量 TNF 拮抗剂(抑制剂)和可溶性 TNF 受体等用以拮抗

TNF 生物学活性的方法,虽然在动物试验中取得可喜成果,但迄今为止,在临床上未取得满意效果,加之价格较贵,实用性欠佳。中医中药显示出极大优势。

参 考 文 献

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644—1655.
2. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic systems risk prediction of hospital mortality for critically hospital adults. *Chest* 1991; 100: 1619—1636.
3. 邱海波,潘家琦,赵永强,等.内毒素诱导器官损伤中炎症性细胞因子的表达及药物治疗探讨. *中华医学杂志* 1996; 76(4): 254—257.
4. Jansen MJ, Hendriks T, Vogel MTE, et al. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1196—1202.
5. 毛宝龄.深入探讨全身炎症反应的失控与调控. *中华内科杂志* 1997; 36(1): 3—4.

6. Bone RC. Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24(7): 1125—1128.
7. 张艳仙.白介素-8 研究进展. *国外医学生理病理科学与临床分册* 1992; 12(1): 5—9.
8. Van Zee KJ, Kohno T, Fischer E, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4845.
9. 杜德极.中草药与肿瘤坏死因子. *中草药* 1992; 23(3): 92—93.
10. 吴朝栋,李鸣真,张艳萍,等.中药热毒清对内毒素 DIC 家兔血浆肿瘤坏死因子 α ,白细胞介质 6 水平影响的研究. *中国中西医结合杂志* 1995; 15(6): 356.
11. Parsons PE. Interleukin-10: The ambiguity in sepsis continues. *Crit Care Med* 1998; 26(5): 818—819.
12. 曹雪涛.细胞因子的生物学活性及其临床意义. *中华消化杂志* 1995; 15(3): 167—170.

(收稿:1999-11-08 修回:2000-06-18)

五味消毒饮免煎饮片治疗急性咽炎的临床观察

刘福官 忻耀杰 何建英 张剑华 李春芳 张 弢

从 1997 年 5 月~1999 年 5 月,笔者采用免煎饮片五味消毒饮治疗急性咽炎 83 例,并与传统中药汤剂五味消毒饮对照观察 32 例,现将临床观察结果报告如下。

临床资料

115 例患者均符合《中药新药治疗急性咽炎的临床指导原则》诊断标准。发病在 2 天之内,按 3:1 的原则随机分为治疗组与对照组。治疗组 83 例,其中男 49 例,女 34 例;年龄 18~76 岁,平均(49.19±14.78)岁;对照组 32 例,男 18 例,女 14 例;年龄 20~76 岁,平均(34.07±11.73)岁;两组均有咽痛、发热、咽充血、咽侧索充血红肿、扁桃体充血;舌红苔薄黄,脉数。中医辨证属风热外侵、肺胃热盛型。

治疗方法

治疗组:五味消毒饮免煎饮片(组成:蒲公英 15g 金银花 10g 紫花地丁 15g 野菊花 15g 天葵子 10g,按上方比例,由江苏省江阴市天江药业有限公司生产,经全成分提取,制成粉末颗粒)每日 1 剂,分 2 次冲服。对照组:药物组成与剂量同治疗组,每日 1 剂,水煎分 2 次服,两组疗程均为 5 天,治疗期间不使用其他任何治疗药物。

结 果

1 疗效判断标准 临床治愈:用药 5 天后症状与体征全部消失;显效:用药 5 天后症状和体征积分较治疗前下降 2/3 以上;有效:用药 5 天后症状和体征积分较治疗前下降 1/3~2/3;无效:用药 5 天后症状和体征积分较治疗前下降不足 1/3 或加重。

2 疗效结果 经 1 个疗程治疗,治疗组 83 例中临床治愈 15 例,显效 47 例,有效 20 例,无效 1 例,总有效率为 98.80%。对照组 32 例中临床治愈 1 例,显效 20 例,有效 10 例,无效 1 例,总有效率为 96.87%。两组比较差异无显著性($P>0.05$)。

讨 论

免煎饮片五味消毒饮,根据中医古方,经全成分提取,低温浓缩,瞬间干燥而成粉末颗粒,不加糖及防腐剂,治疗急性咽炎疗效确切,总有效率为 98.80%,与对照组传统中药制剂比较差异无显著性。新剂型免煎饮片既保留了中医特色和疗效,又省去了以往病家一锅文火“苦煎熬”的不便,符合当前社会生产、生活快节奏的需求。新型剂型对药量控制精确,容易保存和携带,辨病辨证正确,即可使用。

(收稿:1999-11-10 修回:2000-07-03)