· 临床报道 ·

通腑净化汤对创伤后 MODS 患者炎症反应与免疫麻痹的影响

韩卢丽　杨铁柱　明松林　何冬梅　李良业

严重创伤、休克及外科大手术应激后常并发脓毒症,严重者形成多器官功能障碍综合征(MODS),为临床危重病患者最主要的死亡原因之一。近年来,相关研究标明,机体过度或失控炎症反应和免疫功能麻痹已成为 MODS 发生和发展的中心环节[1]。本试验旨在从外周血炎症因子、体液免疫分子和调节性 T 细胞水平,观察 MODS 免疫功能障碍中西医结合治疗疗效。现报道如下。

资料与方法

1　诊断标准　西医诊断依据 2001 年美国胸科医师学会(ACCP)/危重病学会(SCCM)华盛顿国际脓毒症定义会议提出的 MODS 诊断标准[2],脓毒症伴器官功能障碍症状与体征[2]。中医诊断依据中华急诊医学杂志《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)》[3]中相关标准。

2　纳入标准　(1)符合中、西医诊断标准;(2)为创伤所致;(3)年龄 30 ~62 岁;(4)签署本研究知情同意书。

3　排除标准　(1)不可逆的临终状态;(2)存在严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、急腹症患者、明确内脏严重损伤而未行手术处理等;(3)严重中枢神经系统病变;(4)存在心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全。

4　一般资料　60 例均为河南省洛阳正骨医院重症医学科 2012 年 6 月—2013 年 5 月间创伤后脓毒症休克患者。按照抽签方法随机分为两组,每组各 30 例。治疗组中多发伤 12 例,复合伤 4 例,闭合性颅脑损伤 3 例,心肺复苏术后 4 例,合并肺部感染 7 例;对照组中多发伤 14 例,复合伤 3 例,闭合性颅脑损伤 2 例,心肺复苏术后 2 例,合并肺部感染 9 例。治疗前两组患者一般资料、病情及 APACHE Ⅱ、ISS、SOFA 评分比较(表 1),差异无统计学意义(P >0.05)。

表 1　两组临床资料比较　($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(30 例)	对照组(30 例)
性别(男/女)	22/8	23/7
平均年龄(岁)	41.82 ±10.32	42.13 ±11.65
WBC($\times 10^9$/L)	14.56 ±4.81	14.37 ±4.52
PCT(ng/L)	5.82 ±3.07	5.67 ±2.83
APACHE Ⅱ 评分(分)	24.32 ±1.26	23.56 ±2.04
ISS 评分(分)	25.58 ±8.20	25.40 ±8.47
SOFA 评分(分)	5.63 ±3.72	5.54 ±3.60

注:WBC:白细胞计数;PCT:血浆降钙素原;APACHE Ⅱ 评分:急性生理学与慢性健康状况评分系统 Ⅱ[1];ISS 评分:创伤严重程度评分[1];SOFA 评分:序贯器官衰竭估计评分[1]

5　治疗方法　两组患者均参照 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南[4],对 MODS 进行常规治疗(积极控制原发病、改善氧代谢和纠正组织缺氧、代谢支持与调理、免疫调节等),治疗组在常规治疗同时加用通腑净化汤(组成:黄芪 25 g　栝蒌 25 g,枳壳 12 g　当归 12 g　生地 12 g　杏仁 10 g　生大黄 10 g 桃仁 10 g　莱菔子 15 g　厚朴 10 g)口服或鼻饲。上方煎 2 次,取汁 300 mL,早、晚各 1 次,每次 150 mL。中药汤剂均由河南省洛阳正骨医院煎药室完成。

6　观察项目及检测方法　于治疗前、治疗后第 3、7 天抽取外周静脉血,应用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$、自然杀伤细胞(NK 细胞);ELISA 法测定白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α);透射比浊法测定和免疫比浊法测定血清免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA、补体 3(C3)。

7　统计学方法　采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较采用 t 检验,P <0.05 为差异有统计学意义。

结　果

1　两组 TNF-α 及 IL-6、IL-10 水平比较(表 2)　与本组治疗前比较,治疗后两组各时间点 TNF-α、IL-6、IL-10 水平均明显下降,差异有统计学意义(P <0.05,P <0.01)。与对照组同期比较,治疗组各时间点 TNF-α、IL-6、IL-10 水平下降更显著(P <0.05,P <0.01)。

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(No. 2013zy02010)
作者单位:河南省洛阳正骨医院重症医学科(河南　471002)
通讯作者:李良业,Tel:13937977898,E-mail:864085196@qq.com
DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0111

中国中西医结合杂志

2　两组体液免疫水平比较(表 3)　与本组治疗前比较,治疗后 3、7 天,两组 IgG、IgM、C3 改善明显($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组 IgA 亦有改善($P<0.05$)。治疗后两组同期比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3　两组 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比较(表 4)　与本组治疗前比较,治疗后 3、7 天,两组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 比值、NK 细胞均升高,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),且以治疗组改善更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后 7 天两组比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

4　两组 WBC、PCT 及 APACHE Ⅱ、SOFA 评分比较(表 5)　与本组治疗前比较,治疗后 3、7 天,两组 WBC、PCT、APACHE Ⅱ、SOFA 评分均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),治疗后 3、7 天两组 PCT、APACHE、SOFA 比较,治疗组下降明显($P<0.05$, $P<0.01$)。

讨　论

近年来,随着对脓毒症和 MODS 的深入研究,免疫功能障碍在其发病机制中的地位日益彰显。MODS 免疫功能障碍包括机体过度或失控炎症反应和免疫功能麻痹的动态过程[5]。炎症反应本质上属于免疫反应的范畴,失控的炎症反应是 MODS 发生发展的根本机制,严重的炎症反应或细胞因子风暴可迅速引起微循环衰竭和感染性休克,继发弥散性血管内凝血(DIC)、呼吸衰竭和肝肾等器官功能障碍[1]。

表 2　两组患者治疗前后 TNF-α 及 IL-6、IL-10 水平比较　(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TNF-α	IL-6	IL-10
对照	30	治疗前	51.24 ± 12.73	81.60 ± 16.74	14.76 ± 2.23
		治疗 3 天	36.30 ± 10.97 **	72.50 ± 11.23 *	13.54 ± 1.08 **
		治疗 7 天	16.72 ± 7.05 **	43.85 ± 10.98 **	10.80 ± 2.13 **
治疗	30	治疗前	50.06 ± 11.82	81.84 ± 17.02	14.90 ± 2.62
		治疗 3 天	26.18 ± 11.90 ** △△	66.87 ± 10.25 ** △	12.60 ± 2.2 ** △
		治疗 7 天	12.70 ± 8.38 ** △△	36.20 ± 9.87 ** △△	9.62 ± 2.05 ** △

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与对照组同期比较,△$P<0.05$,△△$P<0.01$;下表同

表 3　两组患者治疗前后体液免疫水平比较　(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IgG	IgM	IgA	C3
对照	30	治疗前	6.82 ± 1.78	0.55 ± 0.31	2.76 ± 1.54	0.90 ± 0.31
		治疗 3 天	8.50 ± 1.92 **	1.03 ± 0.67 **	2.91 ± 1.22	1.09 ± 0.28 *
		治疗 7 天	9.83 ± 3.27 **	1.10 ± 0.26 **	3.05 ± 1.31	1.21 ± 0.40 **
治疗	30	治疗前	6.56 ± 1.44	0.52 ± 0.26	2.87 ± 1.61	0.97 ± 0.25
		治疗 3 天	9.80 ± 2.09 ** △	1.36 ± 0.42 ** △	3.52 ± 0.70 * △	1.28 ± 0.3 ** △
		治疗 7 天	11.81 ± 2.65 ** △	1.28 ± 0.41 ** △	3.70 ± 1.02 * △	1.43 ± 0.27 ** △

表 4　两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞(%)
对照	30	治疗前	27.16 ± 8.34	23.82 ± 8.06	1.13 ± 0.31	10.90 ± 5.07
		治疗 3 天	28.12 ± 7.02	24.97 ± 9.58	1.17 ± 0.47	10.05 ± 5.12
		治疗 7 天	31.91 ± 5.73 *	23.80 ± 9.26	1.37 ± 0.40 *	8.01 ± 3.20 *
治疗	30	治疗前	26.81 ± 8.73	23.47 ± 7.09	1.14 ± 0.46	11.08 ± 4.28
		治疗 3 天	31.80 ± 6.54 * △	24.82 ± 8.26	1.28 ± 0.50	15.60 ± 5.19 ** △△
		治疗 7 天	35.80 ± 8.61 ** △	21.90 ± 8.92	1.63 ± 0.52 ** △	17.98 ± 4.86 ** △△

表 5　两组患者治疗前后 WBC、PCT 及 APACHE Ⅱ、SOFA 评分比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WBC($\times10^9$/L)	PCT(ng/L)	APACHE Ⅱ评分(分)	SOFA 评分(分)
对照	30	治疗前	14.37 ± 4.52	5.67 ± 2.83	23.56 ± 2.04	5.54 ± 3.60
		治疗 3 天	11.72 ± 5.36 *	3.71 ± 1.28 **	18.82 ± 3.90 **	4.64 ± 2.21
		治疗 7 天	10.32 ± 4.30 **	2.06 ± 1.09 **	14.57 ± 2.60 **	4.01 ± 2.06 *
治疗	30	治疗前	14.56 ± 4.81	5.82 ± 3.07	24.32 ± 1.26	5.63 ± 3.72
		治疗 3 天	9.06 ± 4.21 **	2.53 ± 1.86 ** △△	16.30 ± 3.81 ** △	3.62 ± 1.58 ** △
		治疗 7 天	8.10 ± 4.02 **	0.92 ± 0.80 ** △△	12.92 ± 1.83 ** △△	2.81 ± 1.08 ** △△

中国中西医结合杂志

严重创伤后,免疫功能发生紊乱往往表现为早期炎症反应亢进,后期免疫功能抑制。创伤早期,肠缺血-再灌注损伤,导致肠道黏膜屏障破坏,短时间内发生肠道细菌、内毒素移位[6],产生大量 TNF-α、IL、血小板活化因子(PAF)等多种炎症介质,且呈序贯性表达和不同幅度的升高,同时可引起严重的炎症反应或暴风式炎症反应,使机体很短时间内出现休克和多器官功能障碍综合征[7,8]。同时,多种吞噬细胞活化,补体系统激活,造成血管内皮细胞和器官组织细胞进行性损伤,且可造成微循环瘀血,加重器官损伤[9]。Sassi F 等[10]研究表明:C3 缺乏患者易发生广泛而严重的感染。免疫功能抑制即免疫麻痹,常引起机体继发感染,甚至严重感染而死亡。严重创伤、出血、休克,促使过度全身炎症反应诱发多种免疫细胞凋亡,严重感染时大量 B 淋巴细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞和抗原提呈细胞凋亡致使抗体产生减少、$CD4^+$ T 淋巴细胞激活障碍和细胞抗原提呈能力下降,使得天然免疫功能显著削弱和受抑,最终造成免疫功能失谐调或紊乱状态[11]。虽然现代对 MODS 的研究不断发展,但其发病率及病死率依然居高不下。

通腑净化汤为我科多年临床经验之总结,可起到正本清源,通腑净肠,祛邪生化的作用。方中大黄能促进肠蠕动,有利于排出积粪、积气、细菌及内毒素;改善肠黏膜微循环,抑制肠道内细菌易位,减轻肠源性细菌感染,减少炎症介质及氧自由基释放[12]。黄芪增强免疫,增加机体对胰岛素的敏感性,清除氧自由基,抑制 TNF 以及白介素等细胞因子的产生[13];栝蒌促进 T 淋巴细胞成熟和细胞免疫,减轻炎症程度[14];枳壳、厚朴联合大黄能抑制肠道内细菌内毒素移位,调节免疫功能,抑制细胞释放炎症介质[15]。其他药物在药理学研究标明,具有不同程度的抗凝、改善循环、抗炎杀菌、改善血液流变与组织氧代谢、多脏器保护作用。

本研究结果显示经通腑净化汤治疗后 TNF-α、IL-6、IL-10 以及 WBC、PCT 水平均有显著性降低,其机制可能是抑制内毒素及细菌移位,减少炎症介质和氧自由基相关。同时,体液免疫中相关免疫蛋白和补体的改善,进而辅助抑制炎症反应,改善循环。再者,T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞在治疗前均无明显差异,$CD4^+$ T 细胞下降为主,通过治疗,两组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 比值、NK 细胞活性均升高,且治疗组较对照组更为显著,说明通腑净化汤对创伤、脓毒症所致 MODS 的 T 淋巴细胞免疫功能麻痹改善显著,能有效抑制免疫效应细胞大量丢失介导的免疫功能麻痹。由此表明通腑净化汤用于创伤所致 MODS 的治疗,可减少炎症介质产生、抑制炎症反应、调节免疫功能 。

参 考 文 献

[1] 刘大为,邱海波,许媛,等. 实用重症医学[M].北京:人民卫生出版社, 2010: 387-399.

[2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[3] 任新生,张淑文,杨兴易,等. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J].中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797.

[4] 吴彩军,刘朝霞,刘禹赓,等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南[J].继续医学教育, 2008, 22(1): 52-60.

[5] 邱海波,刘大为,郭凤梅,等. ICU 主治医师手册[M].南京:江苏科学技术出版社, 2013:13-23.

[6] Toms C, Powrie F. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells[J]. Microbes Infect, 2001, 3(11): 929-935.

[7] Olanders K, Sun Z, Borjesson A, et al. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats[J]. Shock, 2002, 18(1): 86-92.

[8] Schroder O, Laun RA, Held B, et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma: results of a prospective pilot study[J]. Shock, 2004, 21(4): 306-310.

[9] 李丽.多器官功能障碍综合征炎症机制的研究进展[J].现代诊断与治疗, 2003, 14(3): 164-167.

[10] Sassi F, Bejaoui M, Ayed K. A congenital deficiency of the C3 fraction of complement. A familial study[J]. Tunis Med, 2003, 8(5): 354-358.

[11] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.

[12] 方凯,王晓玲,顾霞,等. 大黄对危重病患者多器官功能障碍综合征的保护作用及机制研究[J].中国现代应用药学, 2012, 29(10): 953-955.

[13] 张蕾,高文远,满淑丽.黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志, 2012, 37 (21): 3203-3207.

[14] 孙娟,孟冰雪,赵启韬.栝蒌药理作用的物质基础研究概括[J].山东中医药, 2012, 31(6): 462.

[15] 曹书华,王今达.大承气汤在多器官功能障碍综合征治疗过程中的免疫调节作用[J].中华创伤杂志, 2004, 20(12): 720-723.

(收稿:2013-07-28 修回:2014-09-15)