

综 述

内毒素血症的中医药研究进展

李 顺 保*

主题词 毒血症/中医药疗法

内毒素是革兰氏阴性细菌细胞外壁溶解后的一种脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS),它具有多种生物活性。每当感染革兰氏阴性菌后或肠道内毒素增加及网状内皮系统功能受损时,内毒素进入血液即可发生内毒素血症(Endotoxaemia, ETM)。ETM可以出现于多系统的多种疾病之中,通常导致致死性感染性休克、多器官功能衰竭、血管内弥漫性凝血等,病死率极高,因此ETM引起临床医生的普遍关注。

治疗ETM,目前尚无有效药物,而中医中药治疗ETM疗效显著,并开展了临床和实验研究,现将内毒素血症的中医药研究进展综述如下。

1 实验研究

实验研究分别有单味中草药的筛选和临床行之有效的复方研究等内容,多数采用试管法和动物(小白鼠、猫、狗等)实验法。

1.1 中药单味药:采用鲎试剂试管凝集反应来测试中草药拮抗内毒素作用是简易的方法。王今达等^[1,2]证明板蓝根、蒲公英、穿心莲和玄参呈阳性反应,有拮抗内毒素作用。刘云海^[3]的结果示板蓝根注射液呈阳性反应,但不同厂家的产品阳性反应强弱不同。抗内毒素作用有较大差异。李顺保等^[4]通过鲎试验和兔温法对照检测,发现茵栀黄注射液、银黄注射液和穿心莲注射液在试管法中呈阴性反应,而兔温法则为阳性反应,非清热解毒药当归注射液的试管法呈阳性反应,所以李氏认为应用单纯的试管法检测中草药对抗内毒素的方法不可靠。

动物试验则多用微量测定或偶氮法,少数采用酶联免疫法。赵淑颖等^[5]和陈有为等^[6]均发现大黄能降低血浆内毒素水平,早期应用还可以抑制内毒素血症的发生,并通过兔试验得以证实。申冬珠等^[7]通过家兔发热试验,证实大黄是通过影响中枢介质cAMP含量

来抑制内毒素致热反应的。谢恬等^[8]实验结果表明大黄是通过抑制血浆cAMP和cGMP的含量来实现抑制内毒素性发热的。王景田等^[9]发现窄叶兰盆花(蒙药)能抑制大肠杆菌内毒素致家兔发热作用。黄星垣等^[10]报告黄连对细菌内毒素所致大白鼠的死亡有保护作用。

1.2 中药复方:中药复方的实验研究多取于临床疗效显著的方剂,开展较单味药多,并获得可喜成果。同济医科大学对“热毒清”(原名抗炎6号)进行了实验研究,该方由金银花、蒲公英、大青叶、鱼腥草组成。林菊生等^[11]通过体外实验,在电镜下观察发现经“热毒清”处理的大肠杆菌内毒素大部分失去原来的链状结构,而被裂解成杆状、短片段或完全解聚,证明“热毒清”对内毒素有直接降解作用,并使之失去活力,同时还发现“热毒清”能增强单核-吞噬细胞系统(MPS)的功能,提高补体C₃旁路的活性,从而拮抗内毒素DIC的生物效应。邓泽明等^[12]采用内毒素所致家兔DIC模型,检测肝组织及线粒体脂质过氧化物、超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶,结果揭示“热毒清”能增强对自由基的清除功能,抑制脂质过氧化水平,对保护肝细胞和线粒体起到良好作用,并提出具有高度活性的氧自由基(OFR_r)是“热毒”的一种,清热解毒的现代涵义应该包括对自由基的清除作用的新观点。梁驹卿^[13]通过家兔内毒素血症模型试验,证实“热毒清”能减轻内毒素对线粒体H⁺-ATP合酶的毒性作用。李鸣真等^[14]采用内毒素致家兔DIC模型试验后,发现经“热毒清”处理的动物肝细胞超微结构基本正常,溶酶体标志酸性磷酸酶明显降低,线粒体呼吸功能、ATP酶、过氧化脂质接近正常,表明该药对内毒素所致溶酶体损伤有保护作用,同时亦能保护微粒体的结构、呼吸功能和活力,体外实验与动物试验结果一致。涂胜豪等^[15]的动物试验结果表明,“热毒清”能减轻细胞色素P-450含量和苯胺羟化酶活性降低程度,降低DIC病理过程中微粒体内脂质过氧化水平,提示该药具有拮抗内毒素DIC所致肝细胞微粒体膜的过氧化损伤的作用,达到其保护微粒体功能。邓益明等^[16]通过体内和体外动物

* 甘肃中医学院兰化教学医院,兰州市西固区福利西路585号(730060)

收稿日期:1994-08-29

实验,经生化和电镜形态学检查,结果证实“热毒清”能稳定溶酶体膜,防止释放的蛋白水解酶对微粒体的自溶作用,起到对内毒素所致溶酶体膜损伤的保护作用。

李新吾等^[17]在归红液(当归、红花)对兔ETM溶酶水平影响的实验中,发现归红液可以阻遏兔ETM中 β -葡萄糖醛酸酶和组织蛋白酶D的升高作用,是改善内毒素引起的微循环障碍,稳定溶酶体膜的结果。陆付耳等^[18]通过复方五参冲剂(生黄芪、南北沙参、太子参、玄参、丹参、石斛、二冬、连翘等)对内毒素DIC家兔线粒体呼吸功能影响的实验中,发现线粒体呼吸功能的关键指标RCR明显升高。邓文龙等^[19]应用抗病毒注射液(银花、大青叶、贯仲、鱼腥草、蚤休、射干、赤芍)拮抗大肠杆菌内毒素和伤寒杆菌苗引起的发热,结果示能明显抑制内毒素或2,4-二硝基酚所致的发热。

ETM会出现微循环障碍、内毒素性休克和血管内弥漫性凝血(DIC),也是临床上主要致死原因。众多学者通过小白鼠、猫或狗的内毒素性休克实验,探求中药单、复方抗休克的药理机制。陈祥银等^[20]证实“益气活血”方(丹参、当归、黄芪、益母草、川芎)能明显减弱内毒素所致的血压下降, β -g活力无明显变化。邹丽琰等^[21]的实验证明益气(党参、黄芪、黄精)活血(丹参、赤芍、郁金、川芎)注射液可防止内毒素致家兔血浆粘度下降,可抗微血栓形成并能减少血小板及白细胞微聚物在肺小血管的阻塞,从而达到抗家兔内毒素休克的作用。贺石林等^[22]应用复方丹参液(丹参、降香)抗狗内毒素性休克的实验发现无直接对血管作用,对DIC过程无明显影响,但能使血浆中游离血红蛋白与溶酶体含量降低。黄启福等^[23]通过家兔内毒素休克模型的实验,发现“心脉灵液”(人参总甙、猪胆汁、附子总碱、干姜挥发油、甘草次酸)能使内毒素休克家兔脱离休克状态,能改善内毒素所致血液流变学(全血粘度比、红细胞电泳时间、血浆粘度比、红细胞压积等)的异常指标。吴大正等^[24]实验证实参附青注射液(人参、附子、青皮)可改善机体缺氧及调整酸碱失衡,从而达到抗内毒素性休克的作用。竺稽能等^[25]通过伤寒菌苗内毒素性休克猫实验,说明“清胆注射液”(柴胡、黄芩、银花、连翘、枳实、半夏、蒲公英、丹参、大黄、龙胆草)有一定的提升和稳定血压作用。张陈福等^[26]实验证明“人参附子青皮注射液”有抗内毒素性微血管痉挛,类似 α -肾上腺素能阻滞剂作用,对大鼠内毒素性休克有防治作用。吴轰^[27]通过“保元汤”(人参、黄芪、甘草)及金钱吊白米对实验小鼠内毒素休克研究,证实该药为非激素样物质,而是增强肾上腺皮质功能实现抗休克。以上中药虽

均有抗内毒素性休克的作用,多数认为其机理是改善微循环,但真正抗休克的机理尚不清楚。

治疗ETM的中药除清热解毒药外,尚有活血化瘀药、扶正祛邪药、通腑泻下药等,其机理是多样的,有直接抗内毒素而灭活,有排除或减少肠道内毒素吸收,有破坏内毒素结构而消除毒性,有稳定线粒体膜和溶酶体膜作用,有抑制细菌生长以减少内毒素产生等作用,中药治疗ETM是针对ETM形成的各个环节的,因此药理作用不尽相同。

2 临床研究

中药治疗ETM的研究最早始于临床观察,各家报道均取得满意疗效,主要临床观察有退热作用、抗腹腔脏器感染、抗休克等。

2.1 退热:陈有为^[28]应用肺炎III号(虎杖、半枝莲、败酱草、蒲公英)加大黄治疗29例急性肺炎病人,入院2小时后血浆内毒素水平明显降低。李鸣真等^[29]应用抗炎6号注射液(后更名“热毒清”)治疗282例急性感染性疾病(主要为细菌性感染和病毒性感染)取得有效率85.82%的疗效。范淑惠^[30]应用清热解毒为主治疗内科急性高热350例,总有效率83.4%。

2.2 抗腹腔脏器感染:王宝恩等^[31]应用泻热汤(大黄、芒硝、玄参、甘草)治疗急性胰腺炎30例、胆道感染65例、急性菌痢87例、细菌性肝脓肿30例、消化性溃疡出血100例、肝硬化食管静脉曲张破裂出血245例,疗效满意,并通过青紫蓝兔内毒素模型实验,证明泻热汤有抗内毒素作用。黄星垣等^[32]认为清下法能荡涤积滞,抑制过度发酵,解除肠道缺血缺氧状态,恢复肠粘膜毛细血管通透性和单核巨噬细胞吞噬功能,有效地避免了肠源性内毒素的吸收。陈海龙等^[33]应用复方大承气汤(大黄、芒硝、枳实、厚朴、茵陈、丹皮、栀子、银花、蒲公英、黄芩)防治梗阻性黄疸24例,术中门静脉血ETM和术后周围静脉血ETM的发生率明显下降,提示对梗阻性黄疸时的ETM具有良好的防治作用。秦明放等^[34]应用浓缩大承气合剂(大黄、芒硝、枳实、厚朴)和浓缩承气合剂(大黄、枳实、厚朴、白头翁、败酱草)治疗58例外科腹内感染,结果证实内毒素减毒率提高和并发症发生率降低。

2.3 抗感染性休克:王今达等^[2]采用“菌毒并治,清下并用,扶正祛邪”的方法,治疗感染性休克105例,治愈率达83.9%。宿清和等^[35]运用通腑、固脱(大承气汤和生脉饮)治则治疗感染性休克36例,痊愈27例,好转6例,死亡3例,总有效率91.7%。张琪^[36]应用大承气汤荡涤胃肠通腑泄热法加用抗生素治疗感染性休克24例,获得满意疗效。

3 ETM 与中医证的研究

中医证本质的研究,是揭示中医基础理论物质基础的目的,研究中医证的本质已从临床进入动物实验阶段,制造动物模型是动物实验的首要步骤,而在制造内毒素血症动物模型方面的成绩较为突出。

3.1 温病:戴春福^[37]采用美国 LPS, $O_{127}B_6$ 注射法给青紫蓝家兔制造出温病营分证血瘀病模型,其病理变化与温病营分证病人的尸检一致,动物出现体温升高、神志萎靡、血小板数及血小板聚集率明显下降、血栓素 B_2 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 比值升高,脑脊液乳酸脱氢酶含量明显升高,受累脏器(肺、肝、肾、脾、脑、肠、心肌)见瘀血、出血、微血栓形成以及变性或坏死,出现 DIC。谢恬等^[38]采用 E. coli $O_{55}B_5$ 注入日本大耳白兔制造出温病气血两燔证模型,并拟用清瘟败毒散(石膏、生地、水牛角、连翘、栀子、桔梗、黄芩、知母、赤芍、玄参、黄连、竹叶、丹参、甘草)灌胃,证明该方对气血两燔证的发热具有明显的抑制作用,能拮抗高粘综合征,调整 cAMP、cGMP 比值,减轻脏器组织病理损害。徐应杼^[39]对 88 例温病患者的观察,发现血浆内毒素水平的高低与微循环和功能障碍的严重程度成正比,证实温病的病理是发热、ETM 和微循环障碍。并采用解毒化瘀汤^[40](七叶一枝花、白花蛇舌草、半边莲、金钱草、丹参、黄连、大黄、枳实)治疗温病内毒素血症疗效显著,具有对内毒素的生物活性有灭活作用,有直接对抗或抑制内毒素之抗原作用。

3.2 阳明腑实证:陈海龙等^[41]通过阳明腑实证与非阳明腑实证的血浆内毒素测定,结果证实内毒素血症是阳明腑实证过程中发生热、惊、厥、闭、脱及其器官衰竭的主要原因,认为内毒素血症是阳明腑实证的主要病理基础,其机理是燥热之邪与肠中糟粕相结而成燥屎,影响腑气通降,胃肠道内革兰氏阴性菌过度繁殖且菌群比例变调,菌群失调,毒力剧增,细菌内毒素经由门静脉大量吸入而形成肠源性内毒素血症。黄星垣等^[42]认为肠源性内毒素血症是阳明腑实证的主要病理基础,采用清下法可以有效地避免肠源性内毒素的吸收。肠源性内毒素血症是阳明腑实证的病理基础已被众多学者通过临床观察和动物实验所证实,采用通腑泻下法能够解除和治愈阳明腑实证即是治疗 ETM 的结果。

3.3 胃阴虚证:齐清会等^[42]对腹部手术后(胃大部切除术、胆道术、肠切除吻合术)和急腹症(重症胰腺炎、阑尾穿孔)患者中 21 例胃阴虚证的分析,发现其血浆内毒素的含量超过正常值的 5~21 倍,证明了内毒素血症是胃阴虚证的病理状态之一。

4 参考文献

- 王今达,等. 中国急救医学 1982;2(2):30.
- 王今达,等. 中西医结合杂志 1983;3(1):21.
- 刘云海. 中草药 1993;24(8):413.
- 李顺保,等. 兰州医学院学报 1987;(3):65.
- 赵淑颖,等. 北京中医 1992;(1):46.
- 陈有为,等. 中西医结合杂志 1988;8(11):654.
- 申冬珠,等. 中国病理生理杂志 1991;5(2):77.
- 谢恬,等. 上海中医药杂志 1991;(2):46.
- 王景田,等. 中药通报 1986;11(8):52.
- 黄星垣. 中西医结合杂志 1985;5(9):522.
- 林菊生,等. 中西医结合杂志 1986;6(7):425.
- 邓泽明,等. 中西医结合杂志 1991;11(2):110.
- 梁驹卿. 中西医结合杂志 1989;9(10):607.
- 李鸣真,等. 中西医结合杂志 1989;9(7):412.
- 涂胜豪,等. 中国中西医结合杂志 1992;12(4):226.
- 邓益明,等. 上海中医药杂志 1990;(3):47.
- 李新吾,等. 中西医结合杂志 1985;5(9):556.
- 陆付耳,等. 实用中西医结合杂志 1991;4(9):556.
- 邓文龙,等. 中药通报 1985;10(2):37.
- 陈祥银,等. 中医杂志 1982;23(10):70.
- 邹丽琰,等. 北京中医学院学报 1985;8(1):37.
- 贺石林,等. 中医杂志 1983;24(8):75.
- 黄启福,等. 中医杂志 1984;25(1):76.
- 吴大正,等. 中草药 1989;20(5):27.
- 竺耀能,等. 新医学 1980;11(1):26.
- 张陈福,等. 中西医结合杂志 1987;7(5):291.
- 吴袁. 湖南医药杂志 1981;(4):60.
- 陈有为. 中西医结合杂志 1988;8(11):654.
- 李鸣真,等. 湖北中医杂志 1984;(5):4.
- 范淑惠. 河南中医 1989;9(1):26.
- 王宝恩,等. 中华消化杂志 1984;4(2):98.
- 黄星垣,等. 中西医结合杂志 1985;5(9):522.
- 陈海龙,等. 中西医结合杂志 1991;11(12):724.
- 秦明放,等. 中国中西医结合杂志 1993;13(5):266.
- 宿清和,等. 中西医结合杂志 1986;6(3):181.
- 张琪. 江苏中医 1988;9(10):7.
- 戴春福. 福建中医药 1990;21(6):40.
- 谢恬,等. 中国中西医结合杂志 1993;13(2):94.
- 徐应杼. 四川中医 1987;5(12):14.
- 徐应杼. 中国医药学报 1990;5(3):15.
- 陈海龙,等. 中国中西医结合杂志 1993;13(11):690.
- 齐清会,等. 中西医结合杂志 1990;10(1):16.

本刊启事:凡因故未能在当地邮局订到本刊的读者,可直接与本刊联系邮购。1995 年每册 2.60 元(含邮资)全年 31.20 元。1996 年每期 3.70 元(含邮资),全年 44.40 元。通过邮局汇款,并在汇款单附言栏中注明购买何年、何期,欢迎邮购。