

山莨菪碱在感染性休克中的临床应用^①

覃纲

(广西壮族自治区民族医院重症医学科, 广西 南宁 530001)

E-mail: 2839761653@qq.com)

摘要: 近年来,我国重症医学的快速发展使感染性休克的诊断、监测和治疗水平得到长足的进步。然而,感染性休克仍是世界范围内的治疗难题,脓毒症的病死率仍很高。我国中草药提取物山莨菪碱(anisodamine, 654-2)具有改善微循环、保护细胞和降低血乳酸浓度等作用,能降低感染性休克的病死率,是感染性休克治疗的一个重要辅助手段,值得在临床推广应用。

关键词: 山莨菪碱;感染性休克;生物医学研究

中图分类号: R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)06-0498-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.06.020

感染性休克(infective shock),又称为脓毒性休克,是分布性休克的一种,由严重感染引起,易导致多器官功能障碍,休克很难逆转。山莨菪碱是从茄科植物唐古特莨菪中分离出的一种生物碱,其分子式为 $C_{17}H_{23}NO_3$,一般天然品称 654-1,人工合成制品为 654-2,临床上常用的是合成的消旋山莨菪碱。山莨菪碱广泛应用于临床各种疾病的治疗,包括心律失常^[1]、急性肺损伤^[2]、哮喘^[3]、关节炎^[4]、感染性休克及心肺复苏^[5]等,其机制与山莨菪碱具有的细胞保护^[6]、抗氧化应激^[7]、改善微循环^[8-10]、参与细胞信号转导^[5]等作用有关。本文就近年来国内外有关山莨菪碱的研究结果,结合感染性休克的发病机制和病理生理基础,对山莨菪碱在治疗感染性休克的作用机制(如扩张血管、改善微循环、改善心血管功能、降低血乳酸浓度等)、使用剂量、治疗时机等作一综述。

1 山莨菪碱治疗感染性休克的作用机制

1.1 扩张血管 感染性休克的微循环特征性改变是内毒素介导的微循环灌注不良,出现病理性分流。感染性休克时,病原微生物及其毒素可刺激单核-巨噬细胞释放大量细胞因子及其他血管活性物质(如儿茶酚胺、前列环素、血栓素 A_2 、内皮素-1 和一氧化氮)等,使毛细血管壁通透性增加,外周血管床扩张,大量血浆外渗,导致有效循环血量下降。

山莨菪碱能抑制肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS),减少 NO 的生成^[5];山莨菪碱促进一氧化氮合酶(NOS)的活性,催化 L 精氨酸转变成 NO,NO 经弥散或载体转运至血管平滑肌,促使血管扩张^[11];可通过阻滞乙酰胆碱受体,间

接抑制儿茶酚胺的释放,解除儿茶酚胺强烈缩血管作用,从而舒张血管平滑肌^[12];通过解除 5-羟色胺及 TXA_2 引起的微血管强烈收缩痉挛,增加组织有效灌注,进而改善微循环瘀滞状态^[10]。

1.2 改善微循环 ET-1 是血管活性肽,具有强烈而持久的缩血管效应,可刺激多种炎性介质释放。山莨菪碱可减少 ET-1 的分泌及释放,使 NO/ET-1 比值升高,扩张血管,微循环得到改善^[13]。感染性休克时,有效循环血量降低引起组织细胞缺血缺氧,红细胞释放 NO 的作用受到抑制,红细胞变形能力丧失,血液浓缩,血流缓慢、瘀滞。山莨菪碱能增强红细胞^[5]及白细胞^[14]的变形能力,利于红白细胞透过毛细血管壁,加快血液流速,从而改善循环。山莨菪碱还能抑制 TXA_2 的形成,抑制血小板聚集和活化及微血栓的形成,防止血管内弥散性凝血和微血栓形成,从而改善组织微循环和氧代谢^[15]。

1.3 改善心血管功能 感染性休克时,细菌毒素及内源性生物活性物质直接或间接介导损伤心肌细胞,造成心肌功能障碍。山莨菪碱能提高心肌细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性,增加氧自由基清除力,减轻心肌微结构损伤^[16];通过抑制脂质过氧化反应,减少 ET-1 的合成,增加 NO 的释放,抑制血管过度收缩,解除冠脉痉挛,增加冠脉流量^[17];通过作为钠通道和 L-钙通道的阻滞剂,发挥抗心律失常作用^[2]。

1.4 细胞保护机制 休克可增加儿茶酚胺的释放, Ca^{2+} 大量内流激活磷脂酶 A_2 ,膜磷脂降解生成花生四烯酸增加,使膜稳定性下降。同时花生四烯酸代谢产生的脂质炎性介质如前列腺素、白三烯也相应增加。

① 基金项目:广西崇左市科技计划项目(崇科 FA2017014)

山莨菪碱能够通过阻断 Ca^{2+} 内流,减轻钙超载,进而抑制线粒体脂质过氧化,阻止花生四烯酸代谢成前列腺素、白三烯等多种活性物质,增强网状内皮系统的吞噬功能,减少和清除细胞因子及氧自由基的作用,提高细胞对缺血、缺氧及内毒素的耐受,保护细胞完整性^[18]。山莨菪碱能通过上调热休克蛋白的表达,抑制缺血-再灌注脑损伤时氧自由基的生成,减少兴奋性氨基酸的生成与释放,减轻细胞内 Ca^{2+} 超载,从而减少神经元细胞的坏死和凋亡,参与保护脑损伤和肝细胞损伤。

2 山莨菪碱可降低感染性休克时血乳酸的浓度

血乳酸(LAC)是体内无氧代谢的中间产物,反映组织灌注与氧代谢情况。LAC的升高反映了低灌注情况下无氧代谢的增加,连续性监测LAC水平,可作为评价感染性休克患者严重程度及预后的指标之一^[19]。Trzeciak S等^[20]进行单因素方差分析发现,当 $\text{LAC} \geq 4 \text{ mmol/L}$ 时,急性期($\leq 3 \text{ d}$)死亡概率为原来的6倍以上。山莨菪碱能有效降低感染性休克患者的血乳酸浓度,使用方法为:每次20 mg,每15 min 静脉注射1次,连续使用48 h,可明显降低患者的LAC,改善休克症状^[21]。邹毅成等^[22]采用山莨菪碱结合液体目标治疗30例脓毒症休克患者,结合组治疗后6 h和24 h的LAC均低于30例ICU常规治疗的对照组。

3 山莨菪碱治疗感染性休克的用药时机与剂量的选择

国外学者 Nguyen HB 等^[23]研究发现,在严重脓毒症或感染性休克发生6 h内,乳酸清除率每提高10%,大概可降低11%的病死率。国内学者邹毅成等^[24]研究早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)结合应用山莨菪碱,可以更好地改善感染性休克患者的循环灌注,且心率快等不良反应少,血乳酸清除率高,28 d病死率低,改善组织器官低灌注。积极对症处理能改善山莨菪碱常见不良反应,如心率快、腹胀、烦躁等^[25]。

山莨菪碱用药时机的选择应充分考虑感染性休克的病程,如在积极的液体复苏基础上,仍出现持续的低灌注状态时,可考虑使用^[25]。山莨菪碱与阿托品相比,毒性小,起效快,15 min 即可达到作用高峰,半衰期短(45 min),但用药的剂量个体差异很大^[4]。临床上对山莨菪碱使用剂量有不同的看法,剂量在0.5~1.0 mg/kg 时,能抑制肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS),减少炎症介质和细胞因子的释放^[5];使用1.2~4.0 mg/(kg·d)的剂量,能增加血乳酸清除率,提高感染性休克患者抢救成功率^[22];使用较大剂量时,可明显改善组织器官

灌注^[21],使用8 mg/kg 时,对兔肺缺血-再灌注损伤具有明显的保护作用^[26]。由此可见,在感染性休克治疗中,山莨菪碱在剂量选择上均未有统一标准。在感染性休克的治疗中,原发病的治疗是关键,山莨菪碱仅起辅助治疗的作用。

4 山莨菪碱治疗感染性休克的效果监测

已有大量研究表明,感染性休克早期使用山莨菪碱能够获得好的疗效。有学者研究发现^[25],感染性休克患者早期(与常规治疗组同时)使用山莨菪碱,0 h 与8 h 相比,乳酸清除率、平均动脉压比对照组高,心率较对照组慢,乳酸值比对照组低,能够很好地改善组织器官灌注。研究表明^[25,27],感染性休克早期交感-肾上腺髓质激活,并出现血管痉挛、微循环缺血等临床症状。感染性休克是一种微循环疾病。微循环主要由微动脉、真毛细血管、微静脉组成。微动脉中存在大量血管平滑肌,机体主要靠儿茶酚胺调节平滑肌收缩,改变微循环血流量,微静脉对儿茶酚胺的敏感性较微动脉低,其口径变化在一定程度上决定静脉回心血量。安静状态时,真毛细血管仅有20%开放,即可容纳全身血量的5%~10%。可见微循环有很大的潜在容量。如果某些原因引起全身真毛细血管开放数目增多,大量血液将滞留在微循环内,影响血流动力学稳定。积极的液体容量复苏和血管活性药的应用能有效改善感染性休克患者血流动力学,但对宏观血流动力学的复苏并不能改善微循环灌注、器官功能和生存率,微循环已成为判断感染性休克预后的一个重要依据。为及时发现机体是否存在氧代谢障碍,积极实施改善组织氧代谢障碍的治疗决策,评估休克治疗的有效性,需要进行氧代谢监测。全身的氧代谢监测:监测指标包括 DO_2 、 VO_2 、氧摄取率(ERO_2)、混合静脉血氧饱和度(SvO_2)和中心静脉血氧饱和度(ScvO_2)、血乳酸浓度及乳酸清除率(LCR)等。器官的氧代谢监测:器官的氧代谢监测包括组织氧饱和度(StO_2)、局部微循环监测等。这些监测可以通过 PiCCO 导管,以及通过放置在中心静脉导管主腔的专用光纤探头和 CeVOX 光学模块相连接来完成,持续地监测中心静脉血氧饱和度。刘岩松等^[28]的研究结果发现,21例采用常规综合疗法+山莨菪碱治疗的感染性休克患者,在治疗后第2 d至第7 d的氧摄取率高于21例仅用常规综合疗法治疗的对照组($P < 0.05$)。

迄今为止,山莨菪碱在使用人群、剂量、疗程、治疗时机、使用方法等方面仍缺乏全面而有效的评估手段,但出现严重不良反应的鲜有报道,山莨菪碱不失为一个价格低廉、临床应用广泛的药物。也许能为感染性休克的治疗提供一条新途径。

- 参考文献:
- [1] 丁超,傅向华,赵玉英,等.山莨菪碱对兔心室肌细胞离子通道电流的影响[J].临床误诊误治,2010,23(3):211-213.
 - [2] 林瑞云,林建滨,戴建伟.肝素联合山莨菪碱治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J].广东医学院学报,2016,34(4):414-419.
 - [3] 肖天津,古中东,魏美霞,等.654-2氧气驱动雾化吸入治疗哮喘急性发作的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2016,10(5):141-142.
 - [4] 孙凯,杨丽敏.山莨菪碱的药理和临床研究进展[J].世界临床药物,2010,31(3):182-186.
 - [5] 李玉华.山莨菪碱联合肾上腺素对心脏骤停家猪复苏影响的实验研究[D].遵义:遵义医学院,2012.
 - [6] Zhou JX, Ke P, Huan G, et al. Combined treatment with anisodamine and neostigmine inhibits joint inflammation in collagen-induced arthritis in mice [J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(2):186-187.
 - [7] 蒋崇慧,侯德仁,汤彦,等.脑缺血预处理联合山莨菪碱对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国急救医学,2002,20(1):26-28.
 - [8] 于天狐.阿奇霉素联合山莨菪碱治疗小儿支原体肺炎临床疗效观察及其免疫功能的变化[J].河北医学,2016,22(4):586-588.
 - [9] 张务敬.山莨菪碱辅助治疗暴发型流行性脑脊髓膜炎临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(17):30-31.
 - [10] 金淑蓉,徐凤娟,叶宏辉,等.血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜的疗效观察[J].临床血液学杂志,2015,28(2):110-111.
 - [11] 蓝三琴,陈玉珠.山莨菪碱足三里穴位注射治疗癌症呃逆10例及护理[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(21):68.
 - [12] Qi YM, Yang DJ, Duan X, et al. Endomorphins inhibit contractile responses of rat thoracic aorta rings induced by phenylephrine and angiotensin II in vitro [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(1):40-44.
 - [13] 谭红梅,李万成,张维,等.阿奇霉素联合山莨菪碱治疗小儿支原体肺炎临床疗效及其免疫功能变化[J].陕西医学杂志,2015,44(11):1528-1530.
 - [14] 童宗焰,黄宗海,厉周,等.创伤性休克大鼠血浆内皮素与一氧化氮的动态变化及山莨菪碱的治疗作用的实验研究[J].中国急救医学,2004,24(10):725-727.
 - [15] 刘红艳.使用山莨菪碱治疗妊娠高血压的临床疗效观察[J].当代医药论丛,2014,12(10):289-290.
 - [16] 赫丽杰,王海宽,兰海波,等.高压氧联合山莨菪碱综合治疗糖尿病足部深部溃疡及肢端坏疽的临床研究[J].中国初级卫生保健,2015,29(6):142-144.
 - [17] 唐燕华,陈朋,胡大仁,等.山莨菪碱心肌保护作用的临床研究[J].中国危重病急救医学,2001,13(10):604-606.
 - [18] 汪雁博.ST段抬高心肌梗死溶栓后早期冠脉介入治疗对心肌灌注的影响及山莨菪碱的心肾保护作用[D].石家庄:河北医科大学,2012.
 - [19] 陈国双,陈思思,吕英.山莨菪碱治疗小儿重度烫伤合并腹腔间隙综合征16例疗效观察[J].中国医药科学,2012,2(7):19,81.
 - [20] Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6):970-977.
 - [21] 覃纲,韦柳青,符兆胤,等.山莨菪碱对感染性休克患者血乳酸值的影响[J].中国医学工程,2010,18(3):113-114.
 - [22] 邹毅成,周立新,黎昌,等.山莨菪碱结合液体目标治疗对脓毒症休克患者乳酸清除率的影响[J].临床医学工程,2013,20(5):548-549.
 - [23] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1637-1642.
 - [24] 邹毅成,廖富毅,李轶男,等.早期目标导向治疗结合山莨菪碱对重度脓症患者预后的影响[J].岭南急诊医学杂志,2013,18(1):24-25.
 - [25] 马立芝,程尉新,盛志勇.山莨菪碱治疗感染性休克的作用及用法[J].中国危重病急救医学,2001,13(9):563-564.
 - [26] 吴昊,晁福,杨鸿生,等.山莨菪碱对兔肺缺血-再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(5):310-313.
 - [27] 贾立静,陈威,沈洪,等.山莨菪碱对心脏停搏大鼠复苏中微循环的影响[J].中国危重病急救医学,2008,20(12):737-739.
 - [28] 刘岩松,卢君强,安宇,等.山莨菪碱对感染性休克患者氧代谢的影响[J].广东医学,2008,29(7):1201-1202.

收稿日期:2017-11-13;修回日期:2017-11-28