

破格救心汤对急诊心脏骤停病人心肺复苏、氧化应激及血清 S100b、TNF- α 、IL-8 的影响



腾占国¹, 王小龙²

摘要:目的 观察破格救心汤对急诊心脏骤停病人心肺复苏、氧化应激及血清 S100b、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)的影响。方法 选取 2016 年 3 月—2017 年 3 月吉林省长春市农安县中医院急诊抢救室救治的心脏骤停病人 80 例为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组,各 40 例。对照组给予西医基础治疗,研究组在对照组基础上配合破格救心汤治疗,持续用药 24 h。统计两组自主循环恢复(ROSC)时间、ROSC 率,记录两组复苏后格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分,检测两组复苏后氧化应激水平、血清 S100b、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)水平。结果 急救后研究组 ROSC 率显著高于对照组($P < 0.05$),研究组 ROSC 时间显著短于对照组($P < 0.05$);复苏后 24 h,对照组存活 18 例,研究组存活 25 例,研究组 GCS 评分较复苏后 12 h 显著升高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$);复苏后 24 h,两组血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平较 ROSC 后显著降低,丙二醛(MDA)水平较 ROSC 后显著升高($P < 0.05$),且研究组显著优于对照组($P < 0.05$);复苏后 24 h,两组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平较 ROSC 后显著升高($P < 0.05$),且研究组显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 破格救心汤治疗急诊心脏骤停病人可促进心肺复苏,改善氧化应激水平和血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平。

关键词:心脏骤停;破格救心汤;心肺复苏;氧化应激;S100b;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-8

中图分类号:R541.7 R289.5 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.13.028

心脏骤停是急诊科常见的急危重症,病发后心脏射血功能突然停止,导致全身重要组织、器官缺血缺氧、灌注不足,严重威胁病人生命安全^[1]。心肺复苏术(cardiopulmonary resuscitation, CPR)是临床上治疗心脏骤停的重要措施,随着 CPR 技术的发展,急救后达到自主循环恢复(restoration of spontaneous circulation, ROSC)的比例呈增加趋势,但心脏骤停抢救的成功率仍处于较低水平,且在预后方面无明显改善^[2]。中医药在治疗急危重症方面积累了丰富的经验,不仅能根据病因进行针对性治疗,还能对可能产生的并发症起到良好的预防和治疗作用,众多研究显示,中医药应用于心脏骤停病人能够降低复苏后病人死亡率,改善预后效果^[3-4]。基于此,本研究利用破格救心汤治疗急诊心脏骤停病人,观察其对病人心肺复苏、氧化应激及血清 S100b 蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)的影响,探讨其疗效和作用机制,以期为此类病人的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

基金项目 吉林省科技发展计划项目(No.20160101126JC)

作者单位 1.吉林省长春市农安县中医院(吉林农安 130200);2.吉林省妇幼保健院

通讯作者 王小龙, E-mail: wangxiaolong19691@sina.com

引用信息 腾占国,王小龙.破格救心汤对急诊心脏骤停病人心肺复苏、氧化应激及血清 S100b、TNF- α 、IL-8 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(13):2026-2029.

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月—2017 年 3 月吉林省长春市农安县中医院急诊抢救室救治的心脏骤停病人 80 例作为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组。研究组 40 例,男 22 例,女 18 例;年龄 27~72(54.61 \pm 11.28)岁;原发病:心源性疾病 24 例,慢性呼吸疾病 8 例,脑血管疾病 3 例,药物中毒 2 例,其他 3 例。对照组 40 例,男 21 例,女 19 例;年龄 25~75(52.37 \pm 12.94)岁;原发病:心源性疾病 23 例,慢性呼吸疾病 7 例,脑血管疾病 4 例,药物中毒 3 例,其他 3 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《2010 年美国心脏病学会心肺复苏及心血管急救指南》中心脏骤停诊断标准^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中医急诊医学》猝死气阴两脱、阳气暴脱中医证候诊断标准^[6]。气阴两脱:面白肢冷,神昏不语,冷汗淋漓,尿少或无尿,舌质淡或深红,苔少,脉虚或伏而不出。阳气暴脱:四肢厥冷,面色苍白,口开目合,神志淡漠或不清,舌质淡黯,脉微欲绝或六脉全无。

1.3 入选标准

1.3.1 纳入标准 ①符合上述西医、中医诊断标准者;②心脏骤停时间 < 15 min;③年龄 18~85 岁;④自愿签署知情同意书者。

1.3.2 排除标准 ①合并有严重心、肝、肾、造血系统疾病者;②合并有恶性肿瘤、遗传性疾病、系统性硬化症者;③伴有多器官功能衰竭病变者;④对本研究所使

用药物有过敏史者；⑤创伤性严重脑损伤者；⑥合并多发性外伤者。

1.4 方法

1.4.1 对照组 给予西医基础治疗。参考《2010 年美国心脏病学会心肺复苏及心血管急救指南》^[5]中心心肺复苏术进行抢救,包括注射肾上腺素、胸外按压、电除颤、呼吸机通气等措施。复苏 5~30 min 内给予亚低温治疗,即头部采用冰帽或冰枕,使体温下降至 32~34 ℃。监测血糖、血压,情况稳定后可在必要时给予胰岛素控制血糖至 8~10 mmol/L,给予甘露醇调整血压。针对性病因治疗,如酸中毒、电解质紊乱者给予积极纠正,药物中毒或过敏者给予解毒或抗过敏治疗,急性心肌梗死病人给予经皮冠状动脉介入治疗等。

1.4.2 研究组 在对照组基础上配合破格救心汤治疗。组方:炮附片 200 g,山萸肉 120 g,干姜 60 g,炙甘草 60 g,高丽参 30 g,龙骨粉 30 g,牡蛎粉 30 g,磁石粉 30 g,麝香 0.5 g。将上述组方药物加入 2 500 mL 水中煎 90~120 min,取 400 mL 装入袋内制成袋装制剂。在基础治疗开始时,微波加热 20 s 取 100 mL 鼻饲给药,4 次/日,24 h 结束给药。

1.5 评价指标 ①统计两组自主循环恢复(ROSC)时间、ROSC 率。其中 ROSC 标准为:颈动脉或股动脉搏动恢复,或平均动脉压 ≥ 60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);心电监护提示室上性自主心率;上述状态维持 10 min 以上。②记录两组复苏后 12 h、24 h 格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分。GCS 评分包括睁眼反应、语言反应、肢体运动等 3 个方面,满分 15 分,<8 分为昏迷,分数越低表示昏迷状态越严重。③检测两组 ROSC 后、复苏后 24 h 氧化应激水平。抽取病人肘部静脉血 6 mL,用比色法检测血清超

氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,具体操作参考试剂盒(购自上海酶联生物科技有限公司)说明书。④检测两组 ROSC 后、复苏后 24 h 血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平。抽取病人肘部静脉血 6 mL,用酶联免疫法检测血清 S100b、IL-8、TNF- α 水平,具体操作参考试剂盒(购自武汉博士德生物科技有限公司)说明书。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ROSC 时间、ROSC 率比较 研究组 ROSC 时间较对照组缩短($P < 0.05$),ROSC 率显著高于对照组($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组 ROSC 时间、ROSC 率比较

组别	例数	ROSC[例(%)]	ROSC 时间(min)
对照组	40	34(85.00)	11.34 \pm 2.58
研究组	40	25(62.50)	8.59 \pm 2.41
统计值		$\chi^2 = 4.132$	$t = 4.926$
<i>P</i>		0.042	0.000

2.2 两组 GCS 评分比较 复苏后 24 h,对照组存活 18 例,研究组存活 25 例,评价两组复苏后昏迷状态。复苏后 12 h,两组 GCS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);复苏后 24 h,对照组 GCS 评分与复苏后 12 h 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组 GCS 评分较复苏后 12 h 显著升高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组 GCS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	复苏后 12 h	复苏后 24 h	<i>t</i> 值	<i>P</i>
对照组	18	4.11 \pm 0.89	4.73 \pm 1.07	-1.890	0.067
研究组	25	4.53 \pm 0.92	6.36 \pm 1.45	-5.328	0.000
<i>t</i> 值		-1.497	-4.038		
<i>P</i>		0.142	0.000		

2.3 两组氧化应激水平比较 ROSC 后研究组血清 SOD、GSH-Px 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),血清 MDA 水平显著低于对照组($P < 0.05$);复苏后 24 h,两组血清 SOD、GSH-Px 水平较 ROSC 后显著降低($P < 0.05$),MDA 水平较 ROSC 后显著升高($P < 0.05$),且研究组显著优于对照组($P < 0.05$)。详见表 3。

2.4 两组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平比较 ROSC

后两组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);复苏后 24 h,两组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平较 ROSC 后显著升高($P < 0.05$),且研究组显著低于对照组($P < 0.05$)。详见表 4。

3 讨论

心脏骤停是指因心肌细胞机械性收缩和舒张运动突然消失而出现意识丧失、大动脉搏动消失、心音消

表 3 两组氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD(U/mL)			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	84.51±8.71	61.37±6.58	8.994	0.000
研究组	25	96.75±9.36	87.64±9.11	3.487	0.001
t 值		-4.353	-10.419		
P		0.000	0.000		

组别	例数	GSH-Px(U/L)			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	73.59±10.64	51.94±8.97	6.600	0.000
研究组	25	82.47±11.38	65.73±9.64	5.612	0.000
t 值		2.593	4.762		
P		0.000	0.000		

组别	例数	MDA(nmol/mL)			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	14.26±2.34	17.85±2.95	-4.000	0.000
研究组	25	10.39±2.16	14.23±2.46	-5.900	0.000
t 值		5.598	4.379		
P		0.000	0.000		

表 4 两组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100b			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	0.14±0.03	1.35±0.21	-24.200	0.000
研究组	25	0.13±0.03	1.12±0.23	-21.341	0.000
t 值		1.078	3.353		
P		0.287	0.002		

组别	例数	TNF- α			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	1.13±0.26	2.93±0.54	-12.742	0.000
研究组	25	1.17±0.28	2.24±0.47	-9.779	0.000
t 值		-0.476	4.462		
P		0.637	0.000		

组别	例数	IL-8			P
		ROSC 后	复苏后 24 h	t 值	
对照组	18	0.32±0.08	1.24±0.26	-14.349	0.000
研究组	25	0.34±0.07	0.98±0.19	-15.804	0.000
t 值		-0.871	3.793		
P		0.389	0.000		

失、伴或不伴有自主呼吸停止等临床症状,一旦发生如不及时、有效抢救,病人将迅速死亡^[7]。临床上 CPR 能促进病人 ROSC,但缺氧缺血再灌注会造成机体多个重要器官损伤,导致复苏后死亡率和残疾率居高不下^[8]。昏迷是心脏骤停病人 ROCS 后最常见和最严重的继发病之一,研究表明,S100b 是一种酸性钙偶联蛋白,主要存在于神经胶质细胞中,脑损伤后胶质细胞完整性破坏、血脑屏障受损,使细胞内 S100b 渗入外

周血,因此血清 S100b 水平可反映脑部损伤的严重程度^[9]。相关研究表明,氧化应激是引起和加重缺血再灌注损伤的原因之一,其作用机制在于,缺血再灌注后由中性粒细胞暴发、黄嘌呤氧化酶激活、儿茶酚胺自身氧化等途径产生大量氧自由基,并通过攻击细胞膜中多不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化损伤,导致细胞膜功能障碍从而损害器官功能^[10]。SOD 是人体清除氧自由基的主要抗氧化酶,GSH-Px 则是一种重要的过氧化物分解酶,而 MDA 是自由基作用于细胞膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的主要最终产物,三者常作为反映氧化应激水平的基本指标^[11]。此外,有研究指出^[12-13],炎症因子参与了心脏骤停病人缺血再灌注损伤,其中 TNF- α 在复苏后水平迅速升高,可诱发其他炎性介质的释放,引发连锁炎症反应,而 IL-8 对中性粒细胞、巨噬细胞有趋化作用,促进其在损伤部位聚集,加重组织损伤。

中医学中,心脏骤停属“卒死”“厥证”“癰闭”“关格”等范畴,如《素问·古天真论》提及“黄帝曰:人之夭寿各不同,或夭,或寿,或卒死,或病久,愿闻其道”,又如孙思邈在《备急千金要方卷第二十五·备急》中记载“卒死无脉,无他形候,阴阳俱竭故也”^[14]。现代中医认为,心脏骤停病因复杂,包括心脏精气亏虚、情志过激、劳逸过度、外邪侵袭、久病正虚等,发病机制则是由多病因引起脏腑气机迅猛、严重逆乱,导致心脏阴阳之气遽然离决,气机不能复返,心跳接近停止或停止^[15]。因此其治疗应在发病之时醒神开窍、回阳固脱、益气救阴,以逆转阴阳之气离决之势。本研究所用的破格救心汤源于四逆汤、参附龙牡救逆汤和来复汤,重用附子、山萸肉另加麝香而

失、伴或不伴有自主呼吸停止等临床症状,一旦发生如不及时、有效抢救,病人将迅速死亡^[7]。临床上 CPR 能促进病人 ROSC,但缺氧缺血再灌注会造成机体多个重要器官损伤,导致复苏后死亡率和残疾率居高不下^[8]。昏迷是心脏骤停病人 ROCS 后最常见和最严重的继发病之一,研究表明,S100b 是一种酸性钙偶联蛋白,主要存在于神经胶质细胞中,脑损伤后胶质细胞完整性破坏、血脑屏障受损,使细胞内 S100b 渗入外

成,可发挥益气开窍、活血化瘀、回阳救逆、扶正固脱之功效。其中附子补火助阳,莠寒除湿;山萸肉益肝补肾,敛汗固脱^[16];干姜温中散寒,回阳通脉;炙甘草益气补血,阴阳并调;高丽参大补元气,滋补强壮;龙骨粉平肝潜阳,镇静固涩;牡蛎粉敛阴潜阳,止汗涩精;磁石粉潜阳安神,纳气平喘;麝香破血化瘀,开窍醒神。现代药理研究表明,附子虽有毒性,但其中的去甲乌药碱能增强心肌收缩力,舒张冠状动脉,增加血流量,有强心、抗休克的作用,且本研究所用的附子为炮附片,经长时间加热处理其毒性大大降低,而强心作用不被破坏^[17];山萸肉有调节免疫系统、抗氧化的作用,能有效减轻细胞损伤;炙甘草中含甘草甜素、甘草次酸、甘草多糖的多种化学成分,有解毒、抗炎的作用,可化附子之毒^[18];高丽参不仅能激活并增强细胞免疫,还能抑制有害活性氧增多、脂质过氧化发挥抗氧化作用;麝香能增强耐缺氧,发挥保护心肌细胞、保护脑损伤的作用,还能抑制中性白细胞的趋化反应,发挥增强免疫系统的功效^[19]。

本研究用破格救心汤治疗心脏骤停病人,结果显示,急救后研究组 ROSC 率显著高于对照组,ROSC 时间短于对照组,复苏后 24 h 研究组 GCS 评分显著高于对照组,提示破格救心汤有助于促进心脏骤停病人心肺复苏,改善昏迷状态。复苏后 24 h,两组血清 SOD、GSH-Px 水平较 ROSC 后显著降低,MDA 水平较 ROSC 后显著升高,说明缺血再灌注后产生氧化应激反应,与张叶等^[20]的研究结果相似;复苏后研究组 SOD、GSH-Px、MDA 水平显著优于对照组,提示破格救心汤能改善病人氧化应激水平,减轻由此产生的缺血再灌注损伤。复苏后 24 h,研究组血清 S100b、TNF- α 、IL-8 水平显著低于对照组,提示破格救心汤能保护病人脑损伤,减轻炎症反应。

综上所述,破格救心汤治疗心脏骤停病人可促进心脏复苏,减轻脑部损伤,改善机体氧化应激水平及炎症因子水平,效果肯定。但本研究存在一定不足之处,如样本量较小,观察时间较短,今后还需增加样本量、延长观察时间做进一步研究。

参考文献:

[1] 王小刚,高丁.院前心脏骤停患者 505 例心肺复苏的临床体会及其成功影响因素分析[J].中国临床医生杂志,2015,43(4):39-41.
 [2] 龙飞华,胡艳娟,马有根,等.心肺复苏机在心脏骤停患者急诊抢救

中的临床疗效观察[J].临床急诊杂志,2015,16(1):54-55.
 [3] 邓海霞,王政林,黄丹,等.早期亚低温联合参附注射液对心脏骤停后脑保护的影响[J].中国中医急症,2014,23(11):2125-2127.
 [4] 宋守宗.补益开窍法在改善心肺复苏后昏迷患者预后中的价值[D].济南:山东中医药大学,2015.
 [5] FIELD J M,HAZINSKI M F,SAYRE M R, et al. Part 1:executive summary:2010 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J].Circulation,2010,122(18 Suppl 3):S640-S656.
 [6] 任继学.中医急诊学[M].上海:上海科学技术出版社,2006:17-18.
 [7] HERLITZ J,EKSTRÖM L,AXELSSON A, et al. Continuation of CPR on admission to emergency department after out-of-hospital cardiac arrest. Occurrence, characteristics and outcome [J].Resuscitation,2015,33(3):223-231.
 [8] HASSELQVIST-AX I,RIVA G,HERLITZ J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest [J].N Engl J Med,2015,372(24):2307-2315.
 [9] 徐化国,李来传,史有奎,等.亚低温治疗对心脏骤停综合征病人血清 S100b 蛋白及格拉斯哥评分的影响 [J].安徽医药,2017,21(2):293-296.
 [10] 宋海洋.心肺复苏患者缺血修饰白蛋白的变化及临床意义[D].福州:福建医科大学,2014.
 [11] 史亦男,侯瑞田,张楠,等.通心络对 2 型糖尿病合并冠心病患者 GSH-Px、SOD 和 MDA 的影响 [J].河北医学,2015,21(7):1076-1078.
 [12] 何旋芳.心脏骤停后促炎细胞因子的变化 [J].药学服务与研究,2016,16(5):390-393.
 [13] MAEKAWA T,KUMAGAI K,ODA Y, et al. 515: Prediction of six months neurological outcome on admission in out of hospital cardiac arrest victims [J].Crit Care Med,2013,41(12):A125-A126.
 [14] 张文青,曾瑞峰,郑丹文,等.平衡针刺急救穴对急诊心跳骤停患者复苏效果的影响 [J].新中医,2015,47(2):208-210.
 [15] 郭文秀.中医药治疗心肺复苏后患者的疗效 [D].大连:大连医科大学,2016.
 [16] 褚思娟,李林,张兰.山茱萸环烯醚萜苷主要药理作用研究进展 [J].中国医药,2013,8(4):568-570.
 [17] 邱常萍,许秀萍.附子现代药理及配伍解毒机制研究 [J].内蒙古中医药,2013,32(6):86.
 [18] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展 [J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.
 [19] 刘源香,李谨,杨继国.麝香的药理作用及临床应用研究概况 [J].山东中医杂志,2014,33(8):693-694.
 [20] 张叶,徐卫明,金叶,等.纳洛酮对心搏骤停患者心肺复苏后氧化应激反应及缺血缺氧性脑病的影响 [J].现代生物医学进展,2015,15(10):1862-1865.

(收稿日期:2018-03-06)

(本文编辑:郭怀印)