

· 临床研究 ·

安宫牛黄丸对热射病患者热休克蛋白70及炎症因子的影响

沈晓圆 许冠华 沈建军 俞林峰 莫路姣 来嘉伟 金王燕 王云超

[摘要] 目的 探讨安宫牛黄丸对热射病患者热休克蛋白70(HSP70)、炎症因子的影响。方法 选取热射病患者38例为研究对象,随机分为观察组和对照组,对照组按照西医常规治疗,观察组在对照组基础上联合安宫牛黄丸3g鼻饲,每8小时一次,连续服用7d。比较两组治疗前、治疗后第1天、第4天白细胞(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子及HSP70变化情况。结果 治疗前两组患者的炎症因子(WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF- α)、HSP70比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.98、-1.21、-1.08、-1.21、0.77、-1.04、-0.13, P 均 >0.05)。两组患者治疗后第1天,对照组WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF- α 表达水平及观察组WBC、CRP、PCT、TNF- α 整体表现为上升趋势(t 分别=-9.65、-18.98、-7.74、-3.76、-2.99、-3.09、-7.64、-12.70、-5.03、-2.19, P 均 <0.05),但观察组治疗后第1天IL-6、IL-10较治疗前变化不明显(t 分别=-2.98、0.98, P 均 >0.05)。治疗后第4天,观察组患者的炎症因子(WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF- α)水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.16、6.44、2.08、3.29、5.38、2.06, P 均 <0.05)。与对照组治疗后同一时间段HSP70比较,观察组治疗后第4天表现为明显上升趋势($t=-6.76, P<0.05$)。结论 安宫牛黄丸对热射病患者可降低炎症因子表达水平、提高HSP70的表达,具有积极的影响。

[关键词] 安宫牛黄丸; 热射病患者; 热休克蛋白70; 炎症因子

Influence of Angong Niu Huang pill on HSP70 and inflammatory factors in patients with heat stroke SHEN Xiaoyuan, XU Guanhua, SHEN Jianjun, et al. Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Xiaoshan District First People's Hospital, Hangzhou 311200, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of angong niu Huang pill on HSP70 and inflammatory factors in patients with heat stroke. **Methods** Totally 38 heat stroke patients divided into the control group and observation group. The control group was treated with conventional treatment, the observation group received Angong niu Huang pill on the basis of the conventional treatment, 3g nasal feeding, every 8 hours, continuously for 7 days. The changes of inflammatory factors including WBC, CRP, PCT, IL-6, IL-10, and TNF- α and HSP70 between two groups were compared before treatment, first day and fourth day after treatment. **Results** There was no significant difference in WBC, CRP, PCT, IL-6, IL-10, TNF- α and HSP70 between the two groups before treatment ($t=0.98, -1.21, -1.08, -1.21, 0.77, -1.04, -0.13, P>0.05$). On the first day after treatment, the WBC, CRP, PCT, IL-6, IL-10, TNF- α in control group and the WBC, CRP, PCT, TNF- α in observation group showed increasing trend ($t=-9.65, -18.98, -7.74, -3.76, -2.99, -3.09, -7.64, -12.70, -5.03, -2.19, P<0.05$). However, compared with that before treatment, the IL-6 and IL-10 in the observation group showed no significant changes on first day after treatment ($t=-2.98, 0.98, P>0.05$). On the fourth day after

treatment, the WBC, CRP, PCT, IL-6, IL-10, TNF- α in the observation group were lower than the control group ($t=2.16, 6.44, 2.08, 3.29, 5.38, 2.06, P<0.05$). On the fourth day after treatment, the HSP70 of the observation group was significantly higher than that of the control group ($t=-6.76, P<0.05$). **Conclusion** Angong

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.010

基金项目:萧山区科技局重大攻关项目(2017206);北京
医药卫生公益基金会(T210);浙江中医药大学校级课题
(2018ZY27)

作者单位:311200 浙江杭州,杭州市萧山区第一人民
医院重症医学科

通讯作者:王云超, Email: 1669518275@qq.com

Niu Huang pill can reduce the expression level of inflammatory factors and HSP 70 in patients with heat stroke.

[Key words] Angong Niu Huang pill; heat stroke patients; heat shock protein 70; inflammatory factors

热射病即重症中暑,由于暴露在高温高湿环境中导致机体核心温度超过40℃,伴有皮肤灼热、意识障碍等多器官多系统损伤的极其严重的临床综合征,其特点为发病急,病情进展快,病死率高。安宫牛黄丸具有开窍醒神、降温止惊的作用,是中医治疗高热症的“温病三宝”的代表方剂。本研究重在阐明安宫牛黄丸对热射病患者炎症因子及热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2020年9月杭州市萧山区第一人民医院收治的38例热射病,其中男性20例、女性18例,年龄32~65岁,平均年龄(48.98±12.77)岁;纳入标准为:①符合热射病诊断标准;②年龄18~65岁;③存在白细胞(white blood cell, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素10(interleukin-10, IL-10)等炎症因子升高;或凝血功能障碍;或肾功能损伤;或心功能受损。排除标准为:①由肺部感染、胃肠炎、急性咽炎、急性喉炎、急性扁桃体炎、急性心包炎等疾病导致患者高热或炎症因子升高者;②患有冠心病、心力衰竭、肝硬化、肝功能衰竭、糖尿病肾病、慢性肾功能衰竭、白血病、淋巴瘤导致的多脏器功能衰竭者;③血管性血友病、维生素K缺乏、创伤等

原因导致凝血功能障碍者;④对试验药物过敏者。本研究经医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。依据随机数字表法分为观察组20例和对照组18例。观察组中男性10例、女性10例;平均(43.81±11.83)岁;格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)8~12分12例、GCS评分3~7分8例;对照组中男性10例、女性8例;平均(42.55±10.57)岁;GCS评分8~12分11例、GCS评分3~7分7例;两组患者年龄、性别、GCS评分比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组为传统方法治疗,即给予冰帽、冰躺降温,补液,脱水利尿,护胃抑酸,改善微循环、抗感染、纠正水电解质酸碱失衡、抗休克等对症支持治疗。观察组在对照组基础上,加用安宫牛黄丸3g(一丸)鼻饲,每8小时一次,连续服用7d。

1.3 观察指标 比较热射病患者治疗前及治疗后第1天和第4天PCT、CRP、WBC、TNF-α、IL-6、IL-10、HSP70变化情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件包进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内及不同组别数据比较采用方差分析和独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组治疗前后炎症因子变化情况和HSP70水平比较见表1。

表1 两组治疗前后炎症因子变化情况和HSP70水平比较

组别	WBC/ $\times 10^9/L$	CRP/mg/L	PCT/ $\mu g/L$	IL-6/pg/ml	IL-10/pg/ml	TNF- α /pg/ml	HSP70
观察组 治疗前	9.56 ± 1.49	35.23 ± 10.84	10.65 ± 2.69	55.07 ± 8.21	31.71 ± 13.93	6.71 ± 2.93	36.56 ± 10.29
治疗后第1天	14.97 ± 1.97*#	131.48 ± 12.59*#	21.01 ± 10.53*#	61.48 ± 10.42*	29.02 ± 10.85*	9.92 ± 1.85*#	44.34 ± 9.06*#
治疗后第4天	10.19 ± 2.64*	84.83 ± 23.09*	10.63 ± 3.16*	31.19 ± 7.95*	14.27 ± 5.09*	4.27 ± 2.09*	49.06 ± 12.63*
对照组 治疗前	9.76 ± 1.65	34.89 ± 12.45	10.23 ± 3.10	53.76 ± 7.43	32.77 ± 12.09	6.53 ± 2.75	34.65 ± 12.76
治疗后第1天	17.31 ± 2.18*	150.29 ± 32.97*	29.34 ± 12.38*	72.09 ± 13.09*	45.83 ± 21.43*	10.53 ± 3.17*	36.20 ± 10.01
治疗后第4天	12.84 ± 1.47*	110.54 ± 9.62*	17.28 ± 5.24*	45.62 ± 21.75*	33.76 ± 17.38	6.60 ± 1.47	26.98 ± 8.46

注:*:与同组治疗前比较, $P < 0.05$;#:与对照组同一时间点比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,治疗前,两组患者的炎症因子(WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF-α)比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.98、-1.21、-1.08、-1.21、

0.77、-1.04, P 均>0.05)。治疗后第1天,对照组的炎症因子(WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF-α)水平均高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别

$=-9.65$ 、 -18.98 、 -7.74 、 -3.76 、 -2.99 、 -3.09 , P 均 <0.05); 观察组 WBC、CRP、PCT、TNF- α 表现出明显上升趋势(t 分别 $=-7.64$ 、 -12.70 、 -5.03 、 -2.19 , P 均 <0.05), IL-6、IL-10 变化不明显(t 分别 $=-2.98$ 、 0.98 , P 均 >0.05)。观察组治疗后第4天的炎症因子表达水平低于对照组治疗后第4天的炎症因子表达水平, 差异均有统计学意义(t 分别 $=2.16$ 、 6.44 、 2.08 、 3.29 、 5.38 、 2.06 , P 均 <0.05)。

两组治疗前 HSP70 水平比较, 差异无统计学意义($t=-0.13$, $P>0.05$)。对照组治疗后第1天、治疗后第4天 HSP70 与治疗前比较, 未见明显差异(t 分别 $=-0.21$ 、 0.99 , P 均 >0.05)。观察组 HSP70 治疗前后呈现上升趋势($F=9.55$, $P<0.05$), 观察组治疗后第1天 HSP70 与对照组同时点比较, 差异无统计学意义($t=-1.15$, $P>0.05$); 观察组治疗后第4天 HSP70 与对照组同时点比较, 差异有统计学意义($t=-6.76$, $P<0.05$)。

3 讨论

伴随经济的快速发展、高温天气的增多, 尤其长江以南地区气温温热, 热射病的发病率及发病人数日益增多, 在热射病的发病过程中, 全身炎症反应扮演着极其重要的角色。Grogan 等^[11]研究表明, 在热射病中, 随着热暴露后恢复时间的不同, 炎症因子水平亦随之变化, TNF- α 水平在热暴露后 3 h 最高, IL-6 在热暴露后 6 h 表达最高, 正是炎症介质导致热射病成为一种全身炎症性反应综合征, 其中 TNF- α 是炎症反应关键性因子, 在中性粒细胞募集和炎症级联反应中发挥了重要的作用, 可诱导产生其他炎症细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 等, 刺激中性粒细胞的迁移和黏附, 诱发炎症级联。有动物实验证明: 中暑动物血液循环中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的含量显著升高, 严重的全身炎症、内皮损伤和凝血障碍导致热射病病理生理过程类似于重症脓毒血症, 从而诱导多脏器功能衰竭的发生, 是导致热射病患者死亡的重要诱因之一^[2,3]。

热射病患者即使幸存, 仍有 30% 患者遗留永久性的神经系统与肢体功能障碍^[4]。故对热射病患者采取积极、有效的治疗显得尤为重要, 迅速降温是热射病治疗的基本原则^[5]。中医中药是中华五千年文明的瑰宝, 在迅速降温方面有“温病三宝”, 安宫牛黄丸就是其中重要的一员。现代药理学研究表明: 安宫牛黄丸不仅具有和传统中医治疗相关疾病一致的药理活性, 如解热、镇静、抗惊厥、复苏及脑

保护作用, 是其清热解毒、豁痰开窍的药效学基础, 且在抗炎方面发挥积极的作用^[6]。现代临床上一直将其作为治疗高热惊厥、重症颅外伤、脑卒中、脑出血导致的意识障碍要药^[7-10]、对心血管系统、白血病的治疗方面皆发挥了积极的临床作用^[6]。

HSP 是一种在哺乳动物体内广泛存在的热应激蛋白, 是人体细胞在高温环境应激原刺激下所产生的一组蛋白质, HSP 是较为经典的分子伴侣之一, 在几乎所有生物的应激细胞中常被高度诱导, 为保护细胞正常生理功能的重要蛋白质分子, 发挥内源性保护作用。正常情况下, HSP70 在细胞内且呈基础表达, 表达水平较低, 当细胞受到高温或各种有害应激刺激后, HSP70 合成速度显著提高, 从而发挥增强机体的自我保护能力, 在细胞实验、动物模型及小样本的临床试验中均得到证实^[11-13]。何森等^[14]通过动物实验证明 HSP70 高水平表达能下调脓毒症早期大鼠外周血促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达, 降低大鼠的死亡率。任潇潇等^[15]研究表明, 提高 HSP70 的表达, 对于改善脓毒症导致的急性肺损伤亦可发挥积极的保护作用。正是由于 HSP70 在应激反应中的敏感性以及功能的多样性, HSP70 逐渐成为研究的热点并吸引了大量科研人员的关注。

本次研究结果显示, 两组热射病患者治疗前炎症因子、HSP70 均较高, 经积极治疗后炎症因子表达水平出现不断下降趋势, 常规治疗基础上联合安宫牛黄丸后热射病患者炎症因子下降尤为明显, 而 HSP70 表达上升明显, 由此可见安宫牛黄丸应用后提高了机体对于高热的应激反应, 发挥了保护机体的作用, 进而发挥降低炎症因子的作用。但本次研究为单中心、小样本的临床研究, 研究结果存在一定的局限性, 仍需后续科研人员及临床医务人员深入研究安宫牛黄丸在热射病患者治疗中的疗效, 同时摸索其可能存在分子生物学机制。

参考文献

- 1 Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anesthesia[J]. Br J Anaesth, 2002, 88(5): 700.
- 2 Roberts GT, Ghebeh H, Chishti MA, et al. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the pathogenesis of heat stroke: A study in baboon model[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1130-1136.
- 3 刘军, 王宫, 何根林, 等. 热射病小鼠早期中枢神经炎症和

- 外周炎症的变化[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 311-316.
- 4 Leon LR, Helwig BG. Heat stroke role of the systemic inflammatory response[J]. J Appl Physiol, 2010, 109(6): 1980-1988.
 - 5 宋青. 热射病规范化诊断与治疗专家共识(草案)[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 1-7.
 - 6 茆文莉. 安宫牛黄丸临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 10(3): 252-254.
 - 7 项琳. 安宫牛黄丸对急性脑梗死伴意识障碍患者的促醒作用[J]. 新中医, 2015, 47(6): 19-21.
 - 8 刘效筠, 汪安. 安宫牛黄丸对急性重症颅脑外伤患者格拉斯哥评分的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(22): 82-84.
 - 9 付杰. 安宫牛黄丸对重型脑损伤患者降温止抽和促醒作用的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 162-164.
 - 10 雷利锋, 帅家忠. 安宫牛黄丸治疗重症脑出血疗效观察[J]. 中医中药, 2007, 45(20): 84-85.
 - 11 成晓燕, 张轶, 卢洪梅. 清热解毒中药黄芩诱导小鼠肝癌 H22 细胞 HSP70 免疫原性的实验研究[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(6): 629-631.
 - 12 刘斌焰, 邢雁霞, 赵一锦, 等. 紫草素对大鼠重症急性胰腺炎 ZO-1 与 HSP70 的影响[J]. 现代预防医学, 2018, 45(14): 2615-2618.
 - 13 欧春元, 李艳美. 大剂量参附注射液对重症急性胰腺炎合并脓毒症休克患者 HSP70 及 IL-10 表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(1): 48-51.
 - 14 何森, 计高荣, 熊旭东, 等. 炎调方对巨噬细胞中 HSP70 表达及其效应的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 76-79.
 - 15 任潇潇, 沈晓红, 汪海慧. 炎调方对巨噬细胞中 HSP70 表达及其效应的影响[J]. 药物评估研究, 2018, 41(6): 1014-1020.

(收稿日期 2020-07-30)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 1087 页)

- 8 Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, et al. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereo tactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 77(3): 685-690.
- 9 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 10 王志勇. 三维适形放疗并发放射性肺炎的 CT 影像特点[J]. 中国医药指南, 2017, 15(19): 159-160.
- 11 秦福双. MRI 对食管癌 T 分期诊断及手术切除中的评估价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(1): 94-97.
- 12 潘秀花, 江晓聪, 蓝玉宏. 肿瘤异常蛋白在食管癌放射治疗疗效评价中的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(21): 3-5.
- 13 吴万艳. 调强放疗模式下食管癌患者急性放射性肺损伤的影响因素分析[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2019.
- 14 卢科宇. 胸部肿瘤调强放疗后放射性肺纤维化 CT 图像参数分级的剂量学危险因素研究[D]. 广西: 广西医科大学, 2019.

(收稿日期 2020-01-13)

(本文编辑 蔡华波)