

基于“伏邪”理论中医药对多重 耐药菌的干预作用研究

北京中医药大学东直门医院
刘清泉

提纲

1

研究背景

2

研究内容与方法

3

研究结果与结论

4

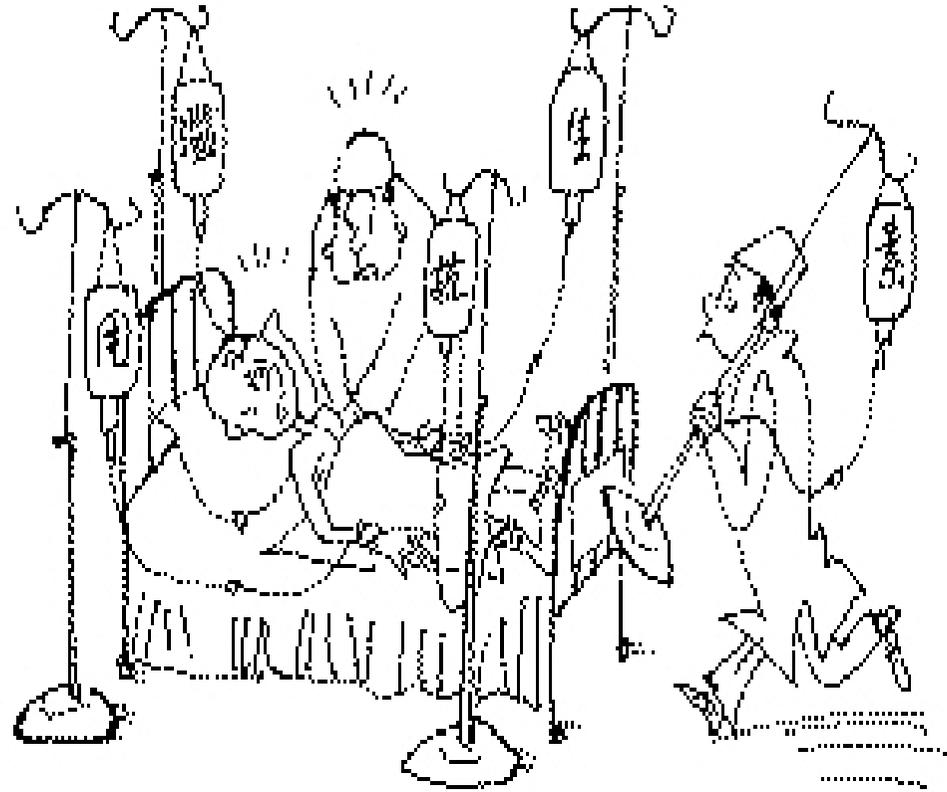
展望

归属国家科技部“重大新药创制”项目（2009ZX09103-415）



形势严峻 问题棘手

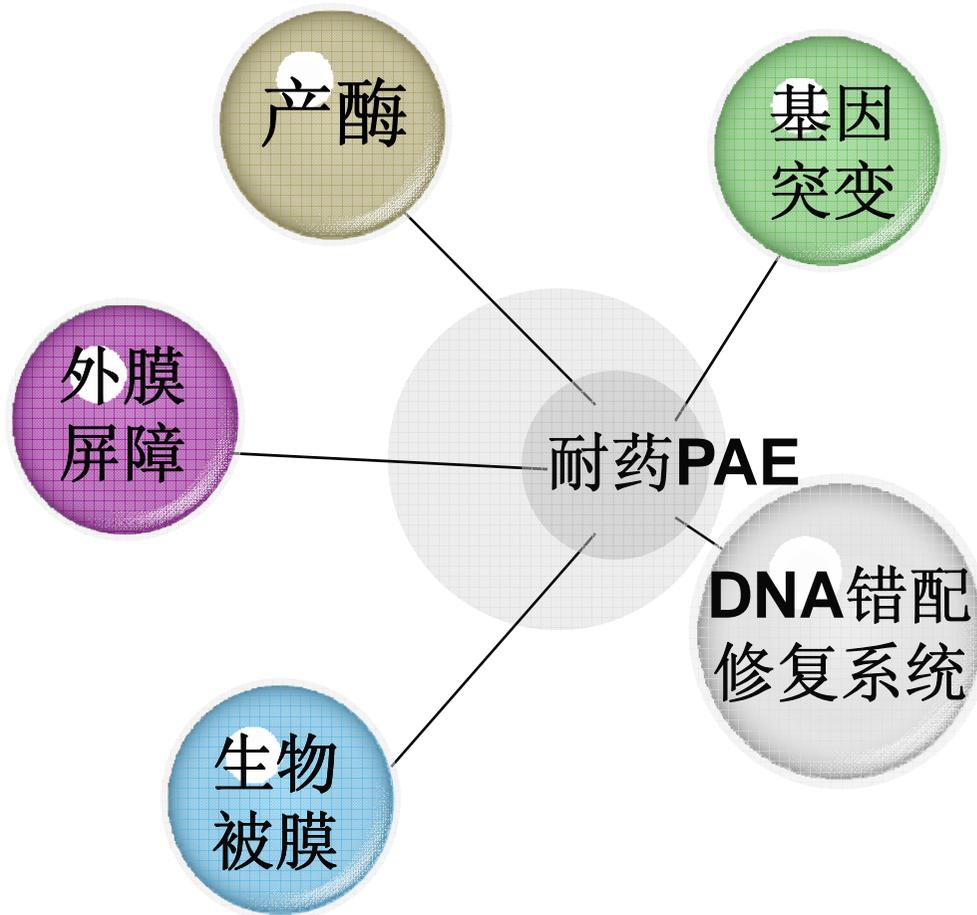
随着全球抗菌素的不合理使用，耐药菌感染形势日趋严峻，细菌耐药性日益增强，多重耐药菌感染的发病率急剧攀升。超级细菌的出现再次敲响警钟！



13720株铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药率



PAE耐药机制复杂



多种机制
协同作用



多重耐药PAE防治措施



- ❖ 抗菌素是问题的关键，新型抗菌素同样存在诱导出新的耐药菌株的可能，目前仍缺乏有效措施。



中医药的潜力与优势

整体观念 辨证施治

1

审证求因
据因论治
早期治疗

2

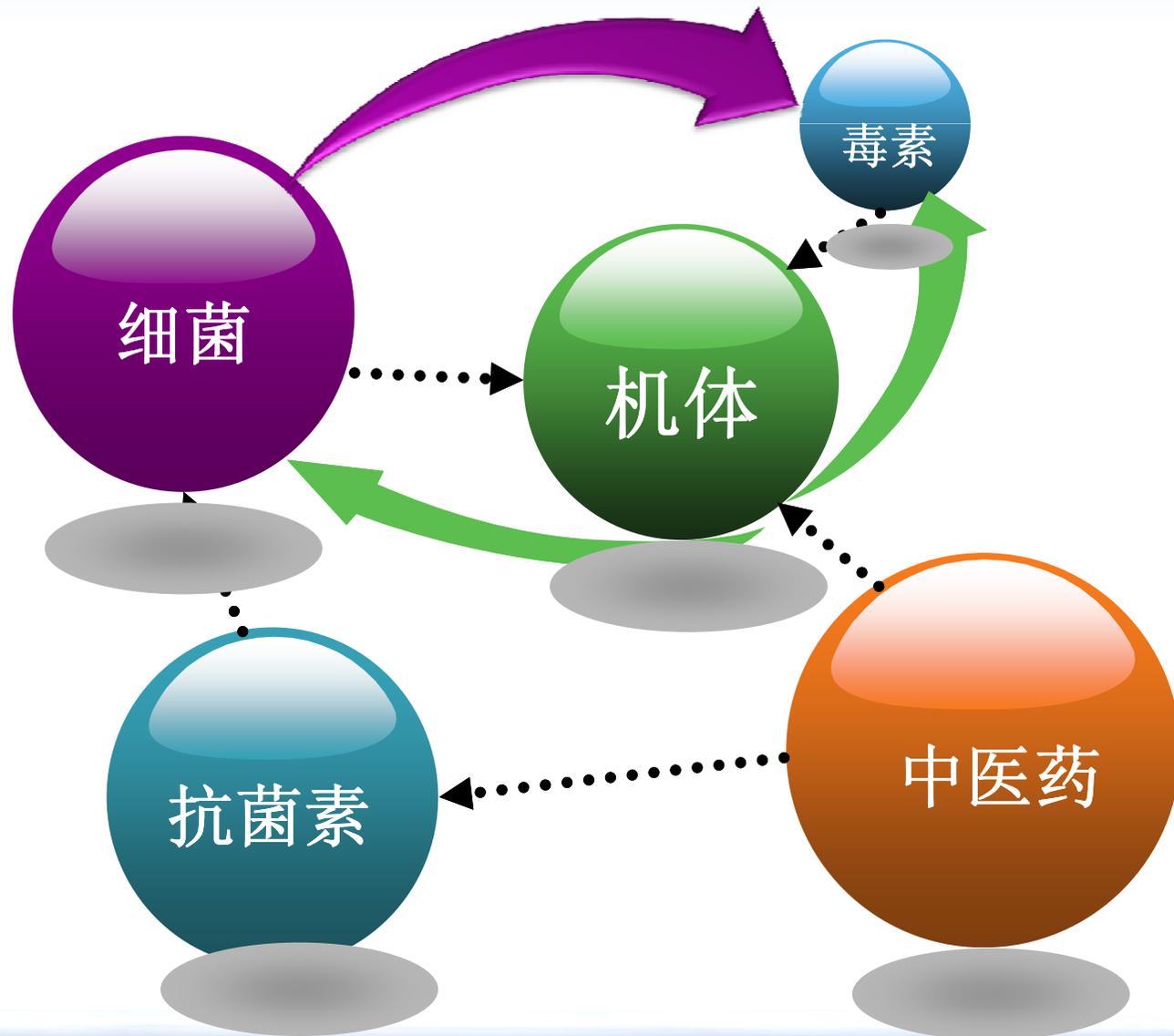
多途径
多环节
多靶点

3

清除毒素
调节免疫
促进修复



人、菌、毒共治



目前研究

- ❖ 对耐药菌的中药研究多偏重清热、化痰、解毒等祛邪之法，强调了邪毒的致病作用，却忽视了扶正和透邪的结合。
- ❖ 偏重于对细菌耐药机制的干预研究，忽视了中药对机体的调节作用。



耐药菌感染的中医认识

- ❖ 耐药菌感染的发生不仅仅取决于邪气的性质更与正气的盛衰密切相关。



- ❖ 正虚邪侵，热毒内伏是多重耐药菌感染特有的病机和发病特点，治疗应扶正固本，清热透邪，以培补元气，透邪外出，扶正固脱，解除危候。



炎症免疫是突破口



研究内容与方法

多重耐药铜绿假单胞菌

扶正透邪方

有效性

体外抑菌

死亡率保护

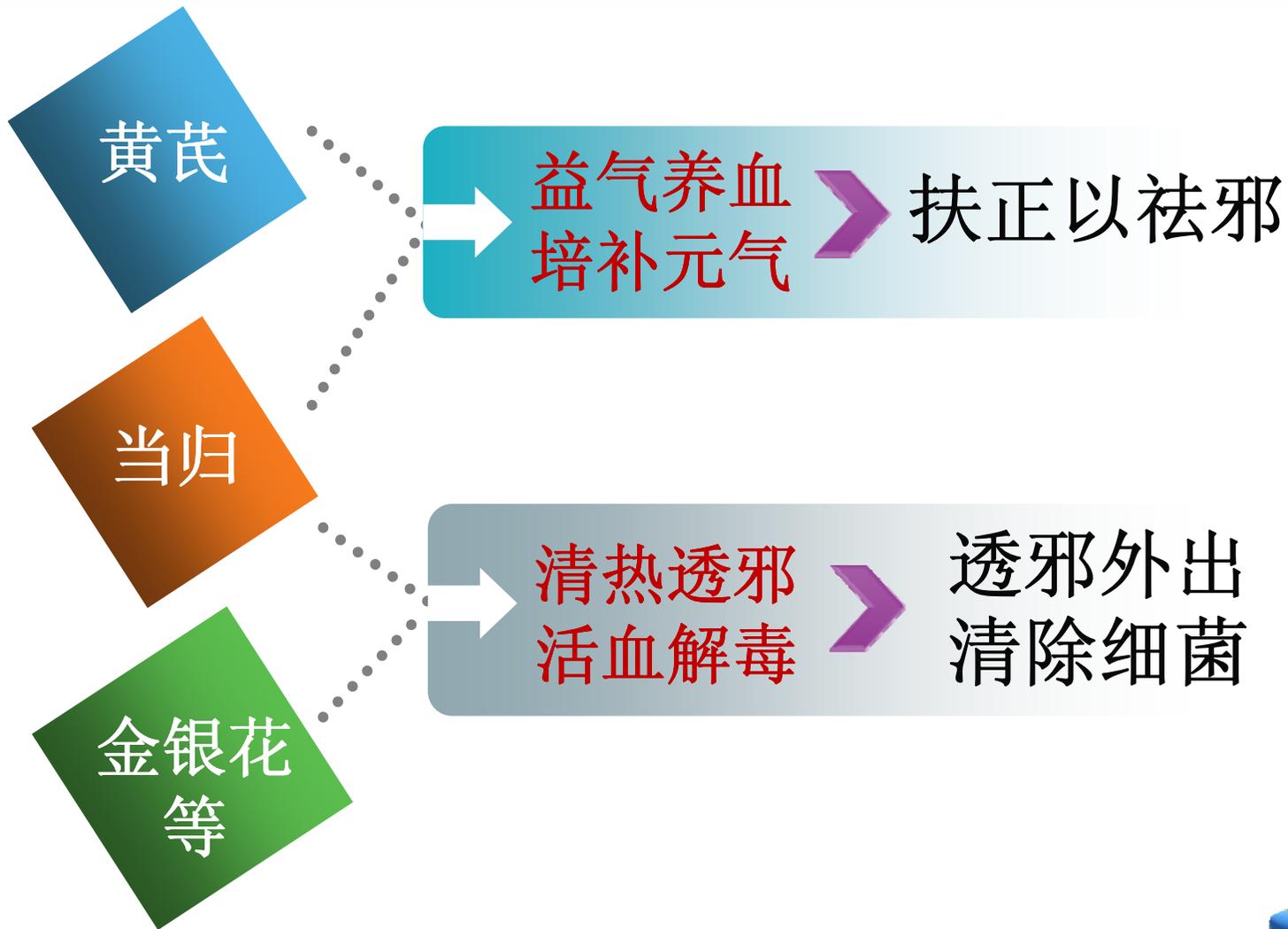
干预机制

炎症因子

免疫因子



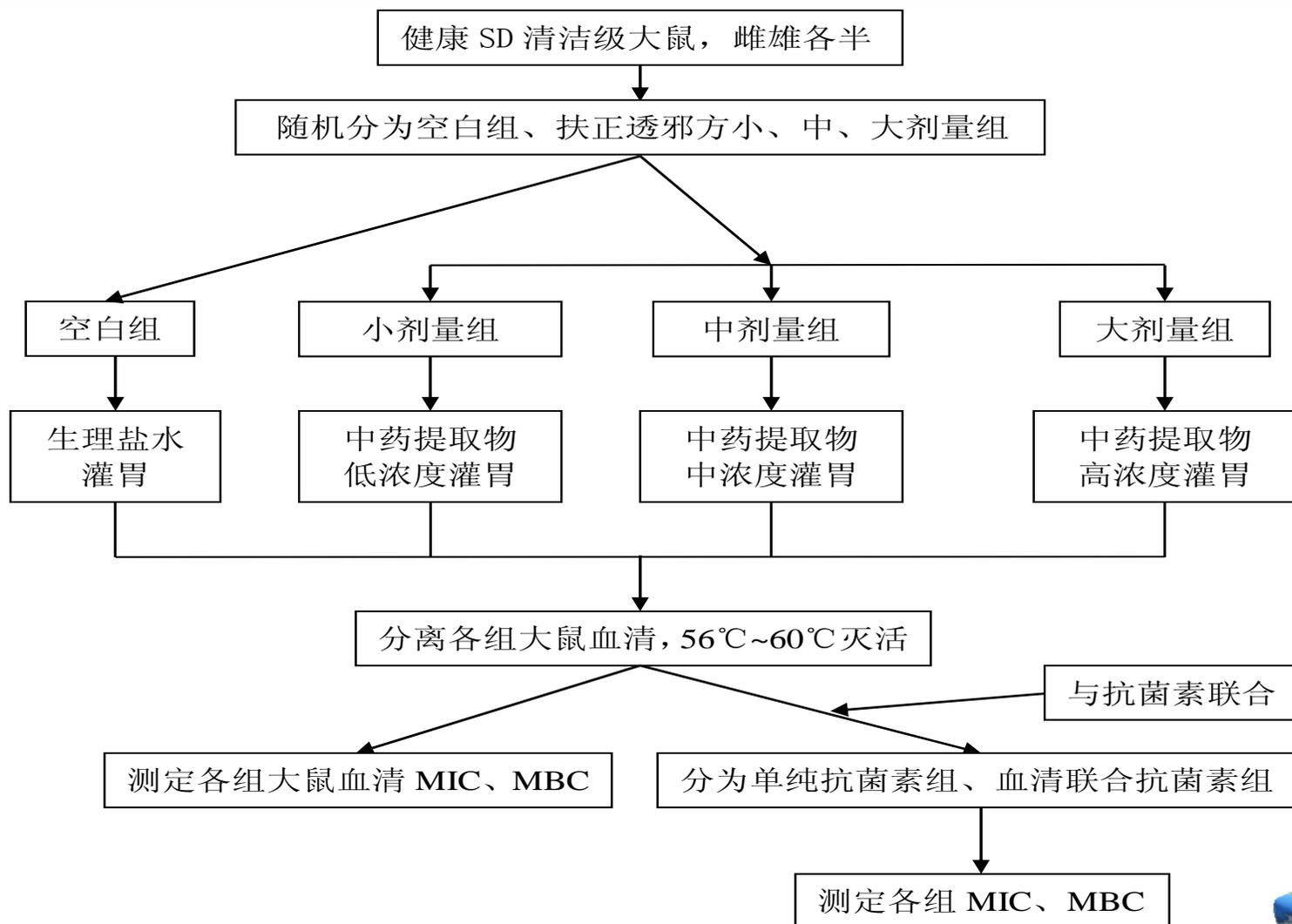
组方分析



体外抑菌实验



体外抑菌实验方案



各种血清体外抑菌结果

血清种类	血清含量				
	80%	40%	30%	20%	10%
空白血清	+++	+++	++++	++++	++++
中药小剂量含药血清	++	+++	++++	++++	++++
中药中剂量含药血清	++	+++	++++	++++	++++
中药大剂量含药血清	—	—	++++	++++	++++
中药超大剂量含药血清	—	—	+++	++++	++++

注：“+”为浑浊、有菌落生长，程度依次增加，阳性对照为“++++”；“—”为澄清、无明显菌落生长。

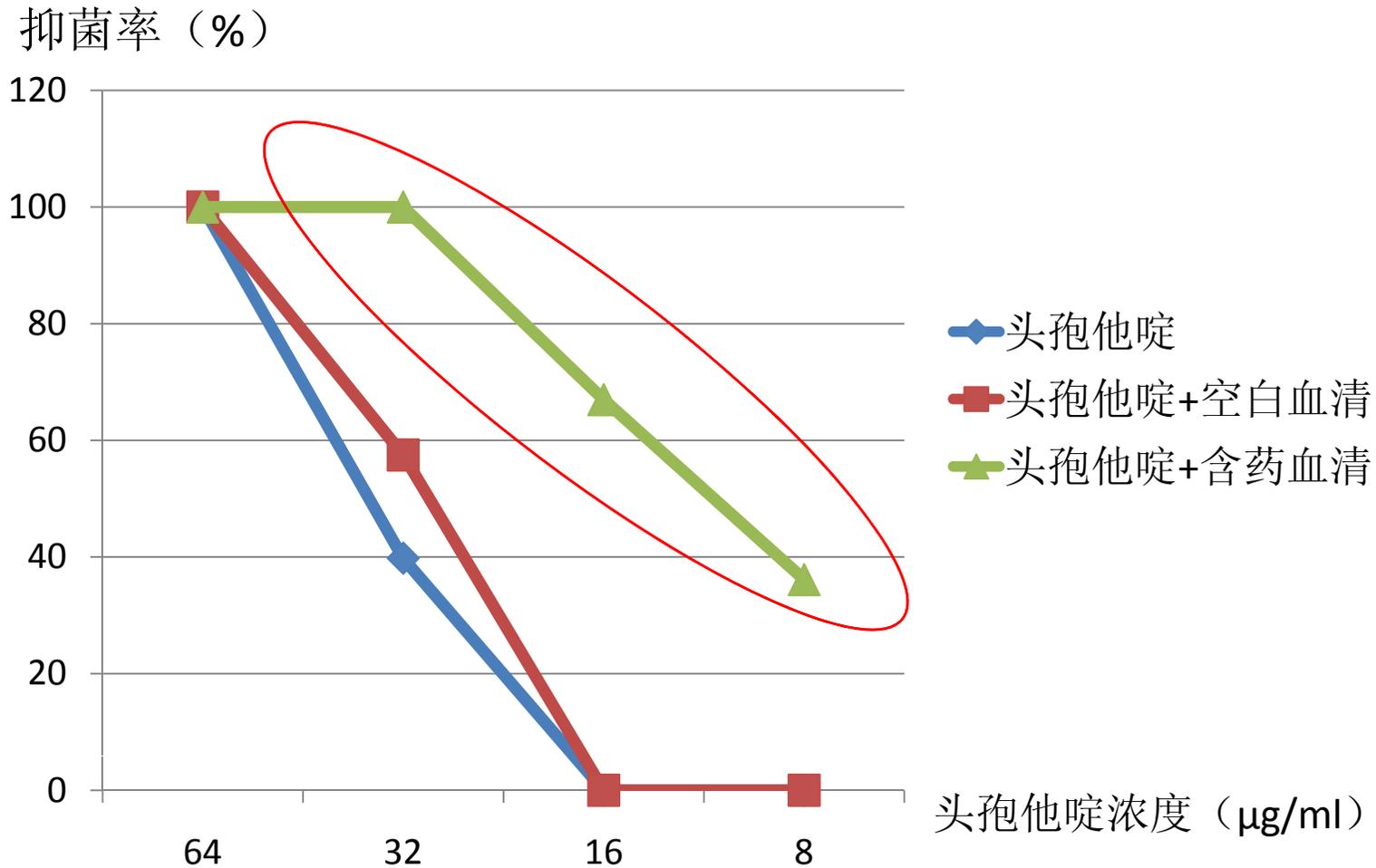


协同抑菌作用结果

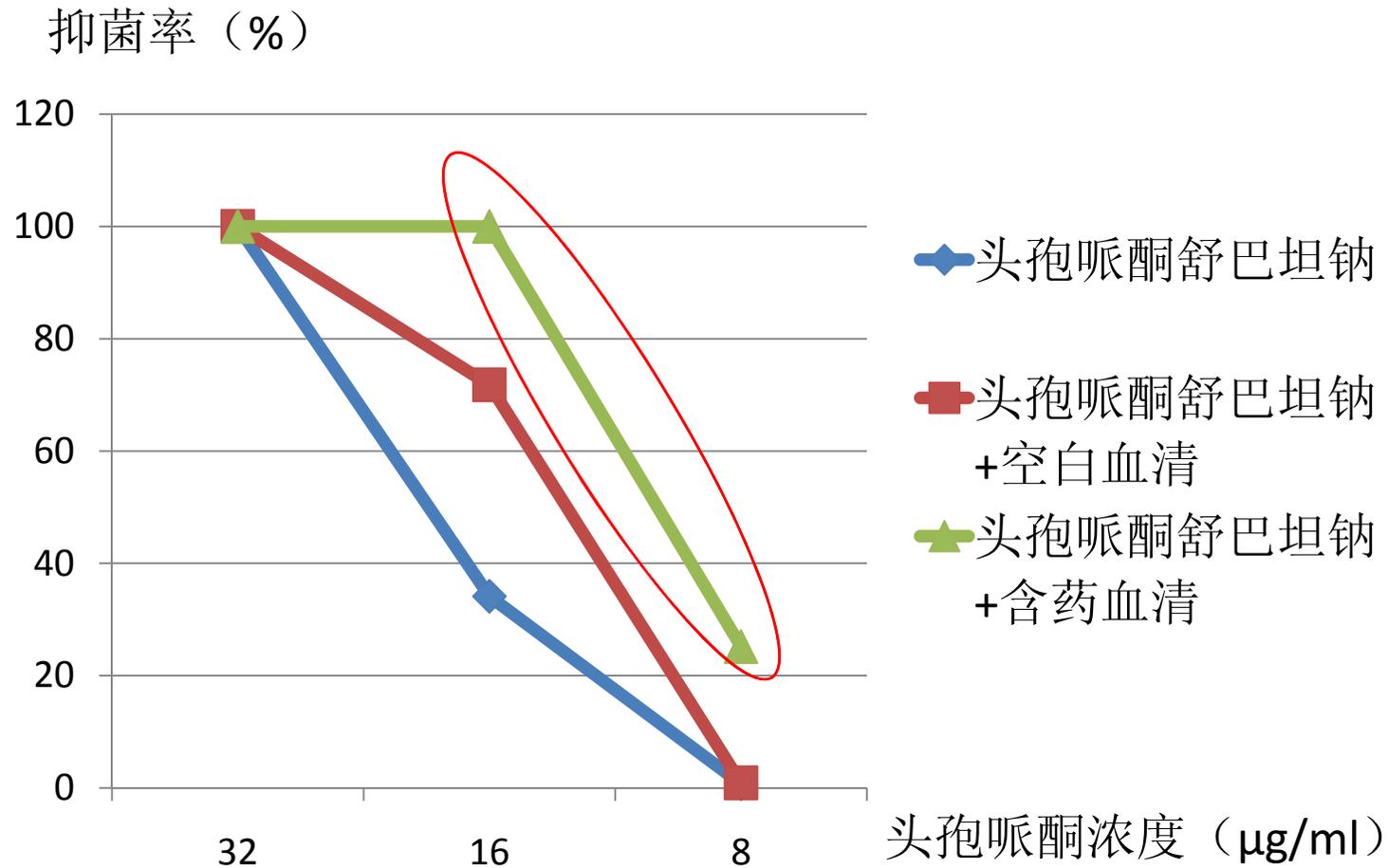
药物	MIC 值 ($\mu\text{g/ml}$)	MBC 值 ($\mu\text{g/ml}$)
头孢他啶	64	—
头孢他啶+空白血清	64	128
<u>头孢他啶+含药血清</u>	<u>32</u>	128
头孢哌酮舒巴坦钠	64	256
头孢哌酮舒巴坦钠+空白血清	64	64
<u>头孢哌酮舒巴坦钠+含药血清</u>	<u>16</u>	<u>32</u>
亚胺培南西司他丁钠	32	64
亚胺培南西司他丁钠+空白血清	32	32
<u>亚胺培南西司他丁钠+含药血清</u>	<u>8</u>	<u>16</u>



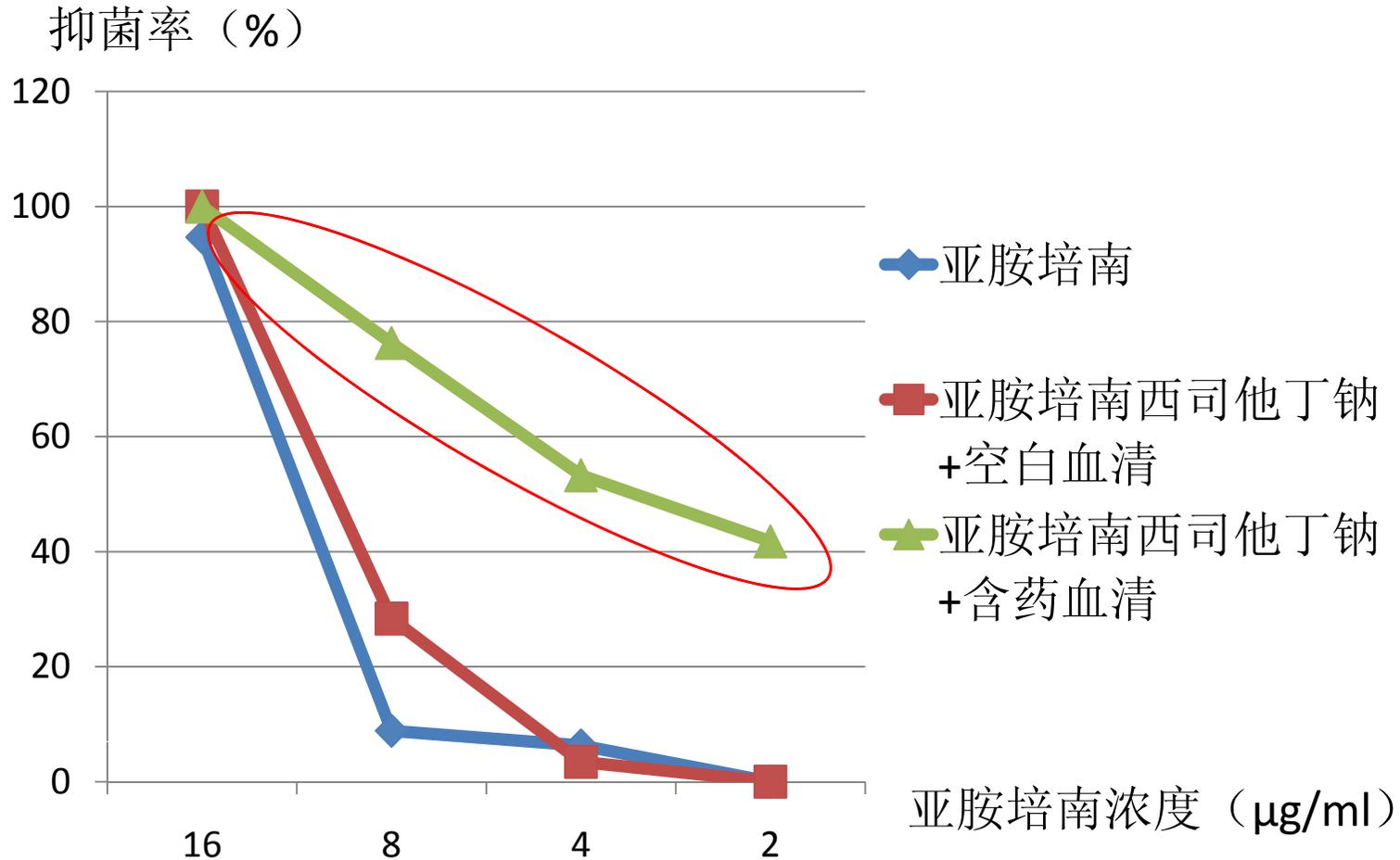
协同抑菌作用结果



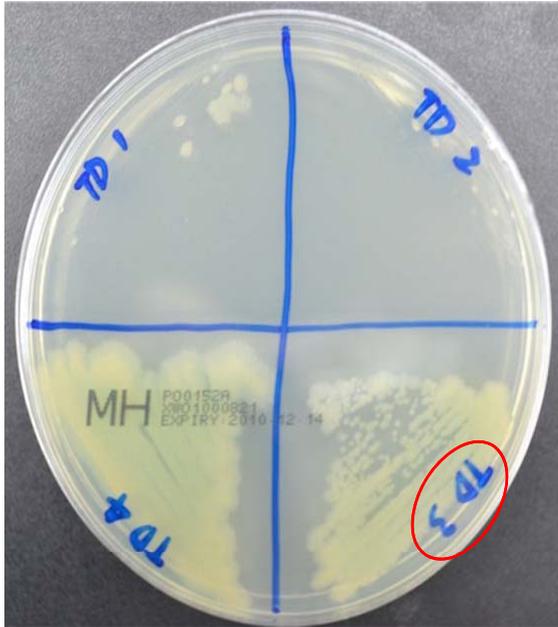
协同抑菌作用结果



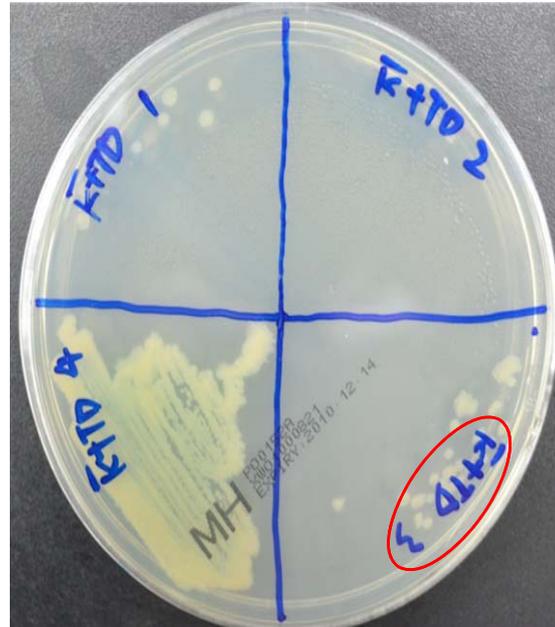
协同抑菌作用结果



协同抑菌作用结果



单纯头孢他啶



头孢他啶+空白血清



头孢他啶+含药血清



体外抑菌实验结论

- ❖ 扶正透邪方提取物及其皂苷组分和含药血清具有较好的体外抑菌作用。
- ❖ 含药血清对抗菌素具有明显的体外**协同**抑菌作用。

抗菌素“增敏剂”

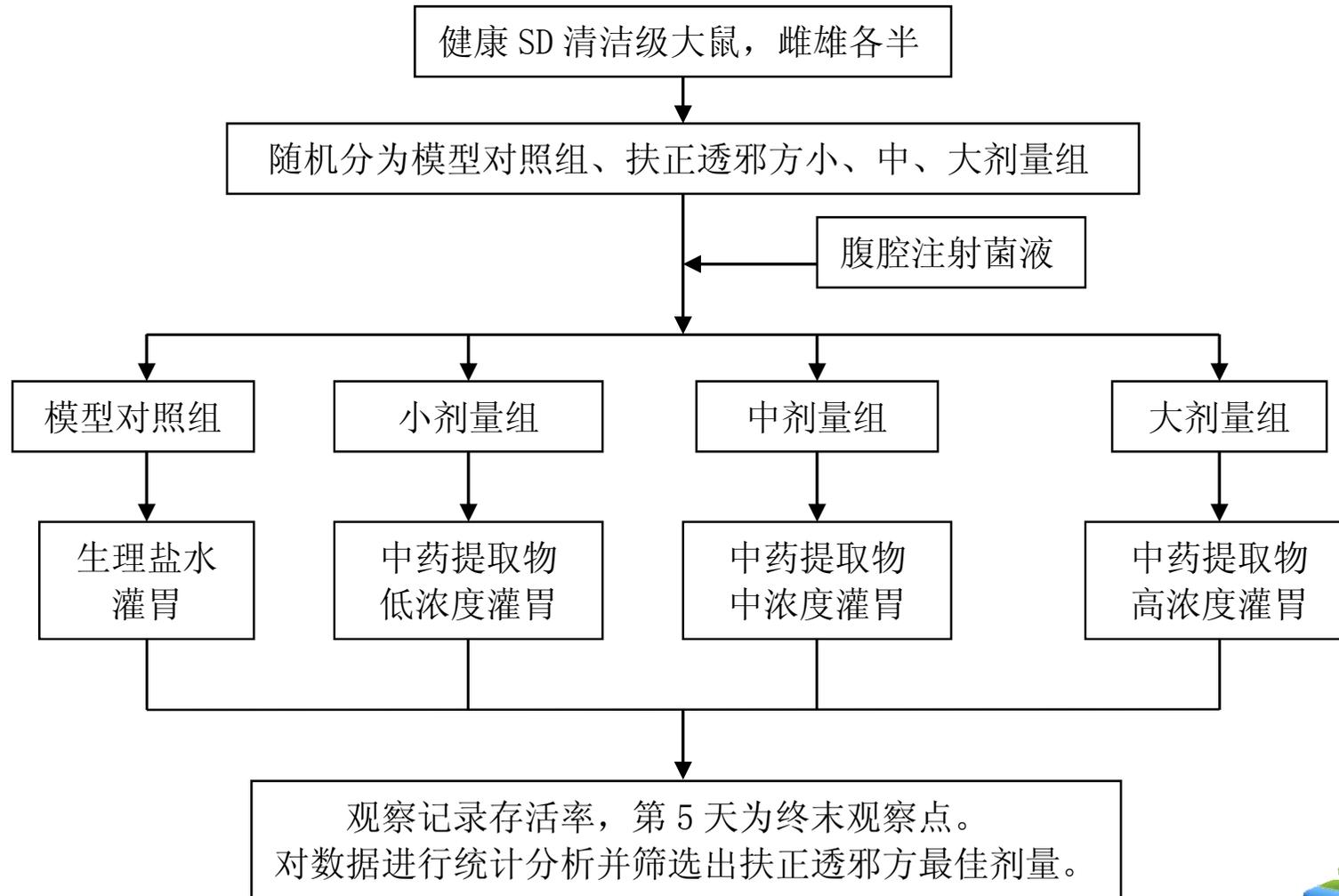


体内实验

按照杨钧等报道的方法建立多重耐药铜绿假单胞菌腹腔感染大鼠模型

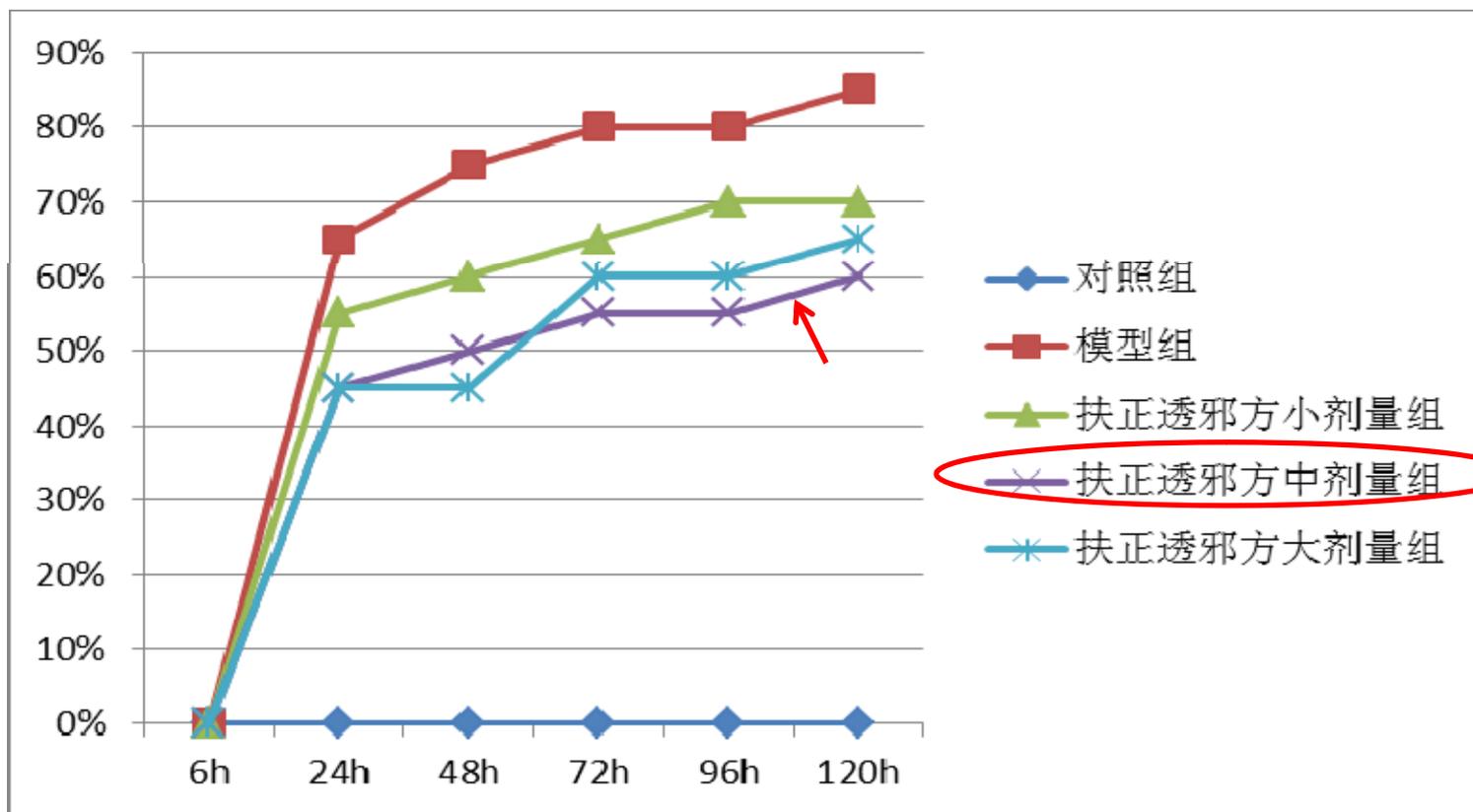


剂量筛选实验方案



剂量筛选实验结果

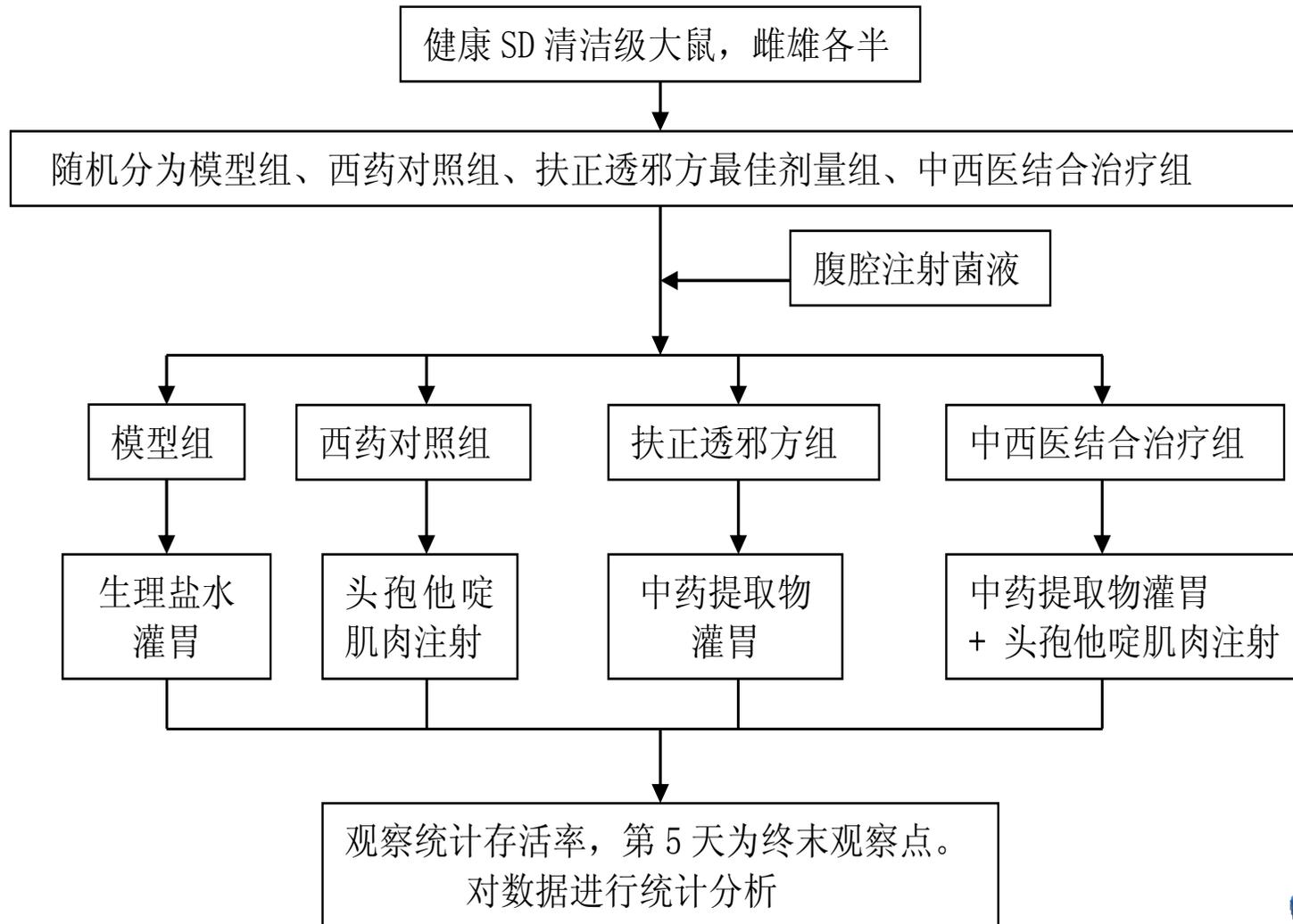
死亡率



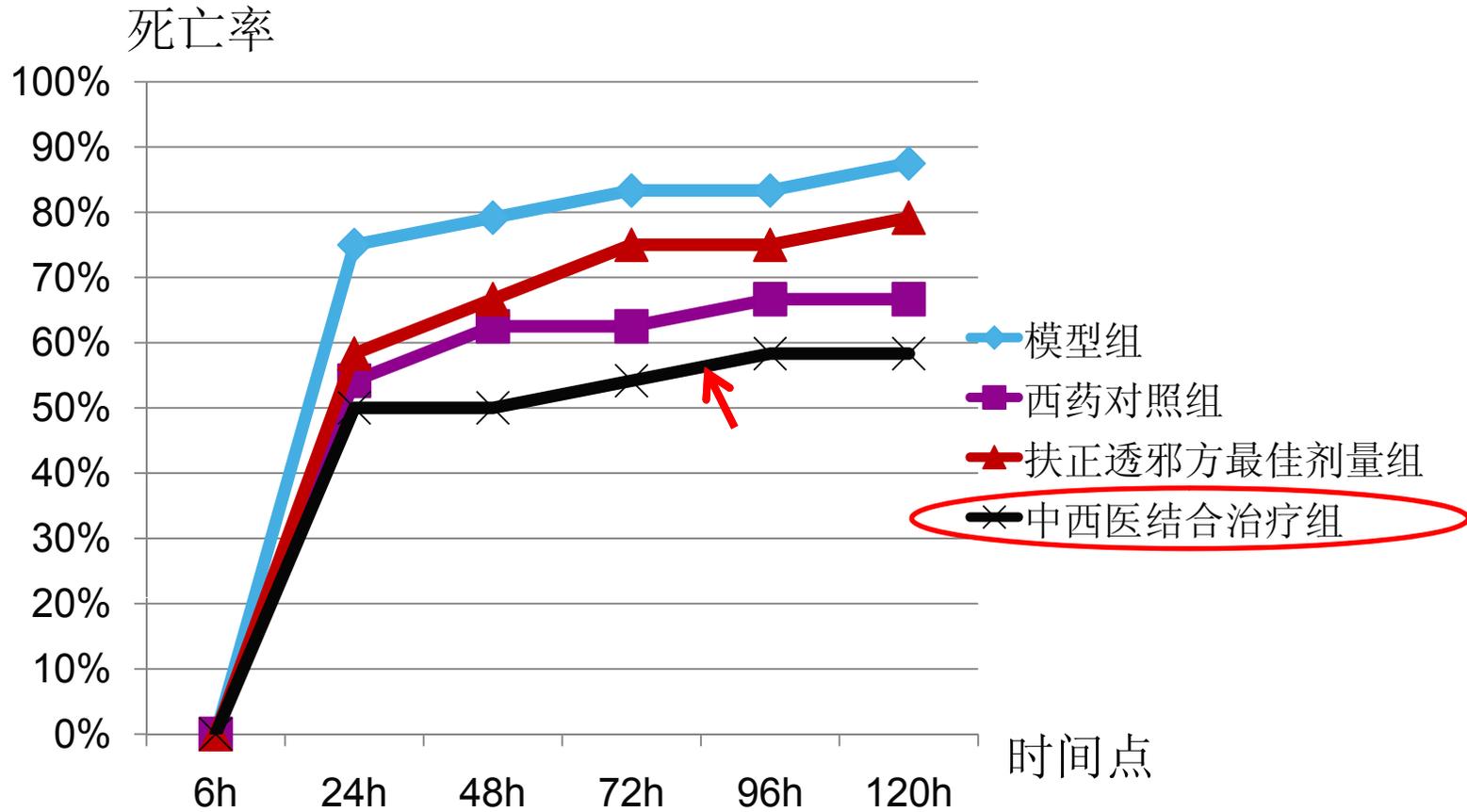
虽然各剂量组相应时间点组间比较并无显著差异，但是中剂量组显示出了较好的趋势。



死亡率保护实验方案



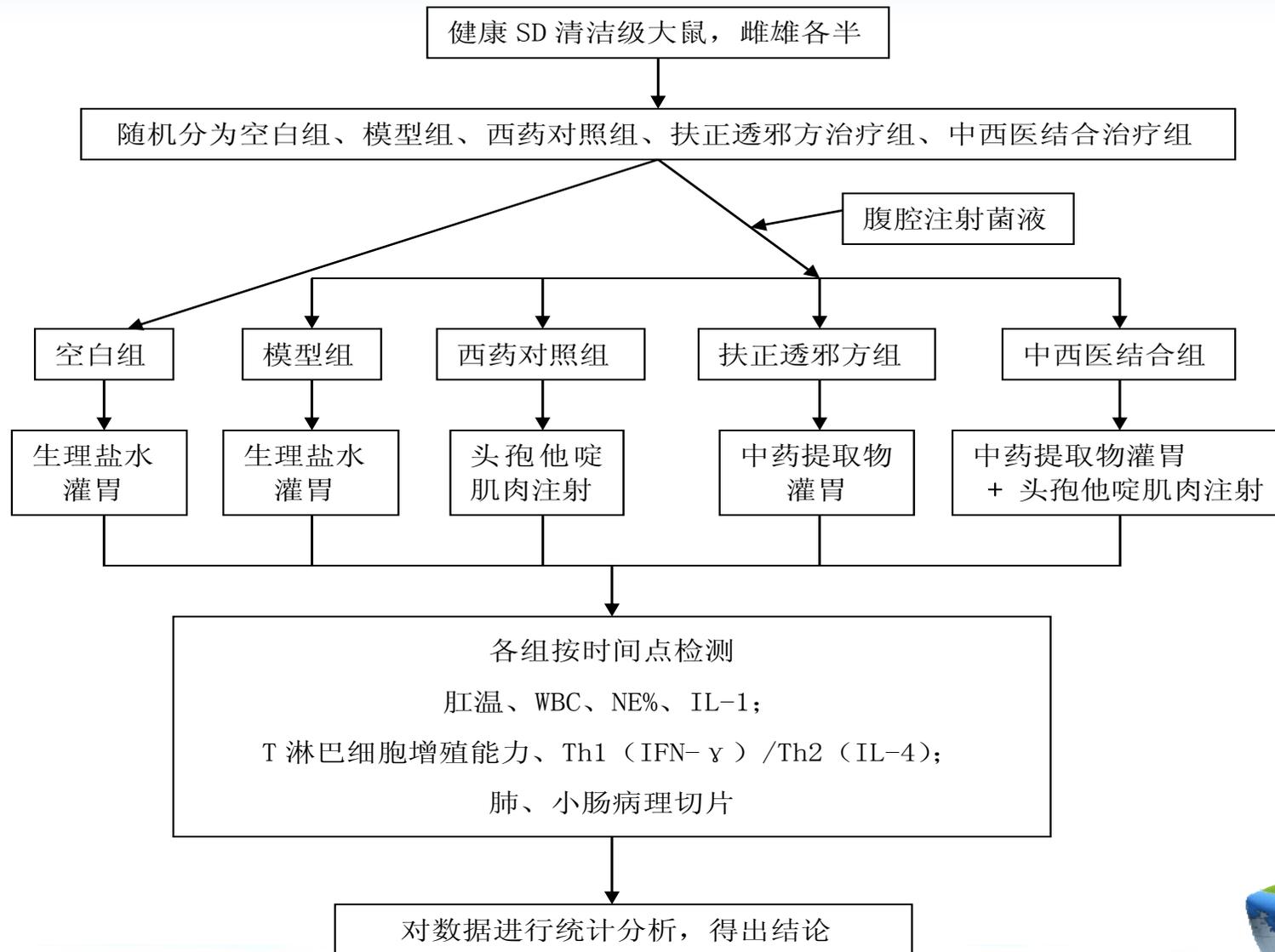
死亡率保护实验结果



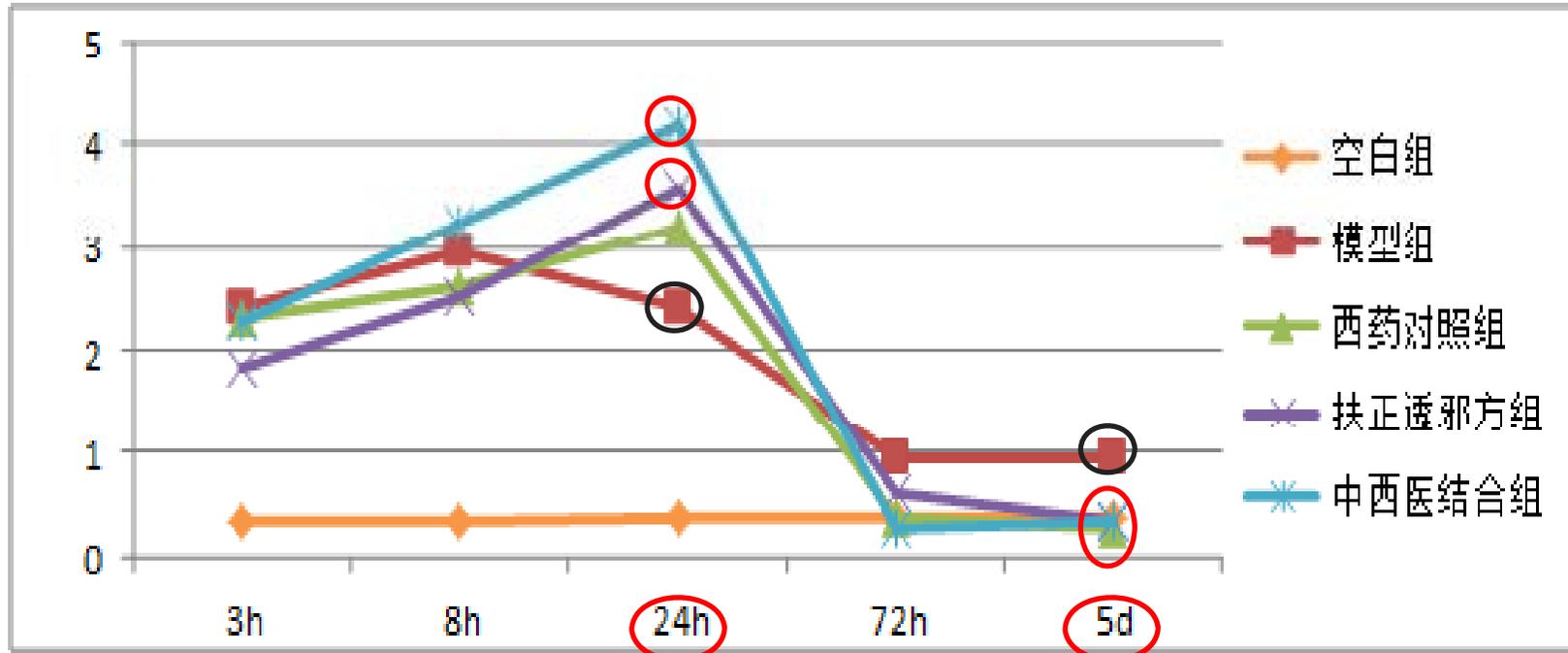
48h、72h、5d，中西医结合治疗组大鼠死亡率较模型组降低，差异显著（ $P < 0.05$ ）。



干预机制实验方案（指标检测）



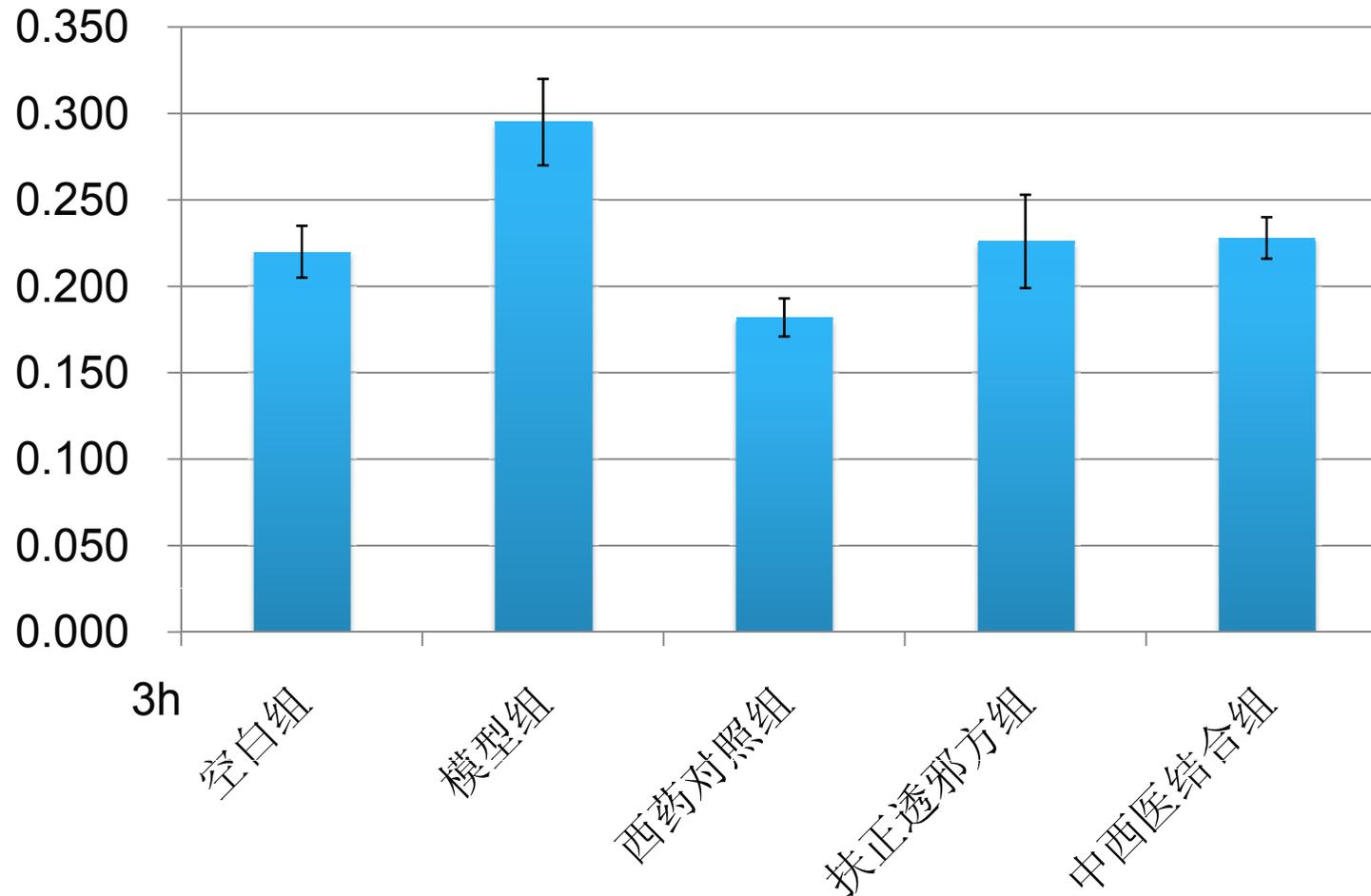
炎症因子 (IL-1 β)



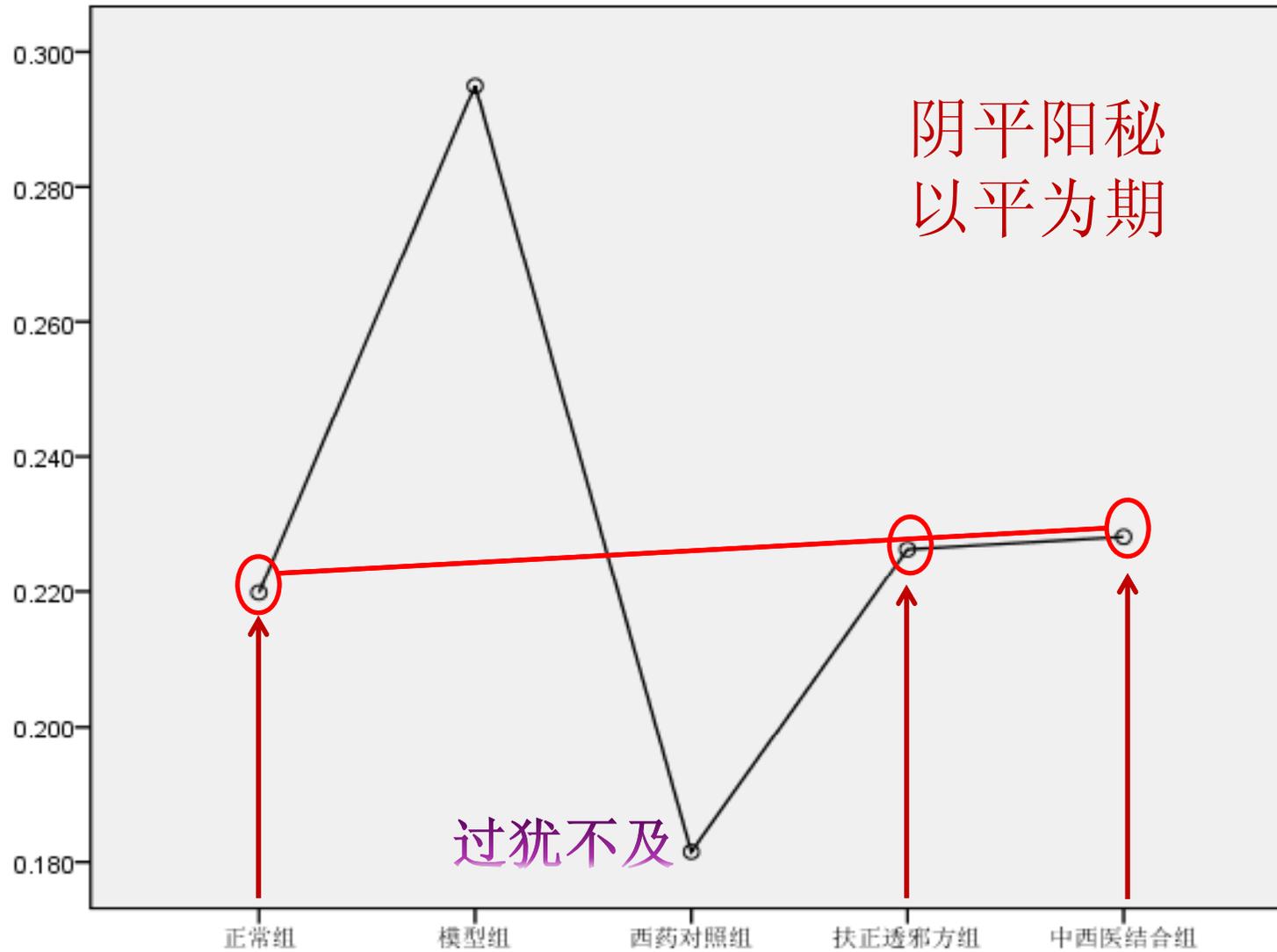
各治疗组大鼠血清IL-1 β 高峰的出现均较模型组延迟；24h、5d，扶正透邪方组和中西医结合组与模型组大鼠血清IL-1 β 水平存在显著差异；提示扶正透邪方可能通过调节IL-1 β 的释放干预炎症反应。



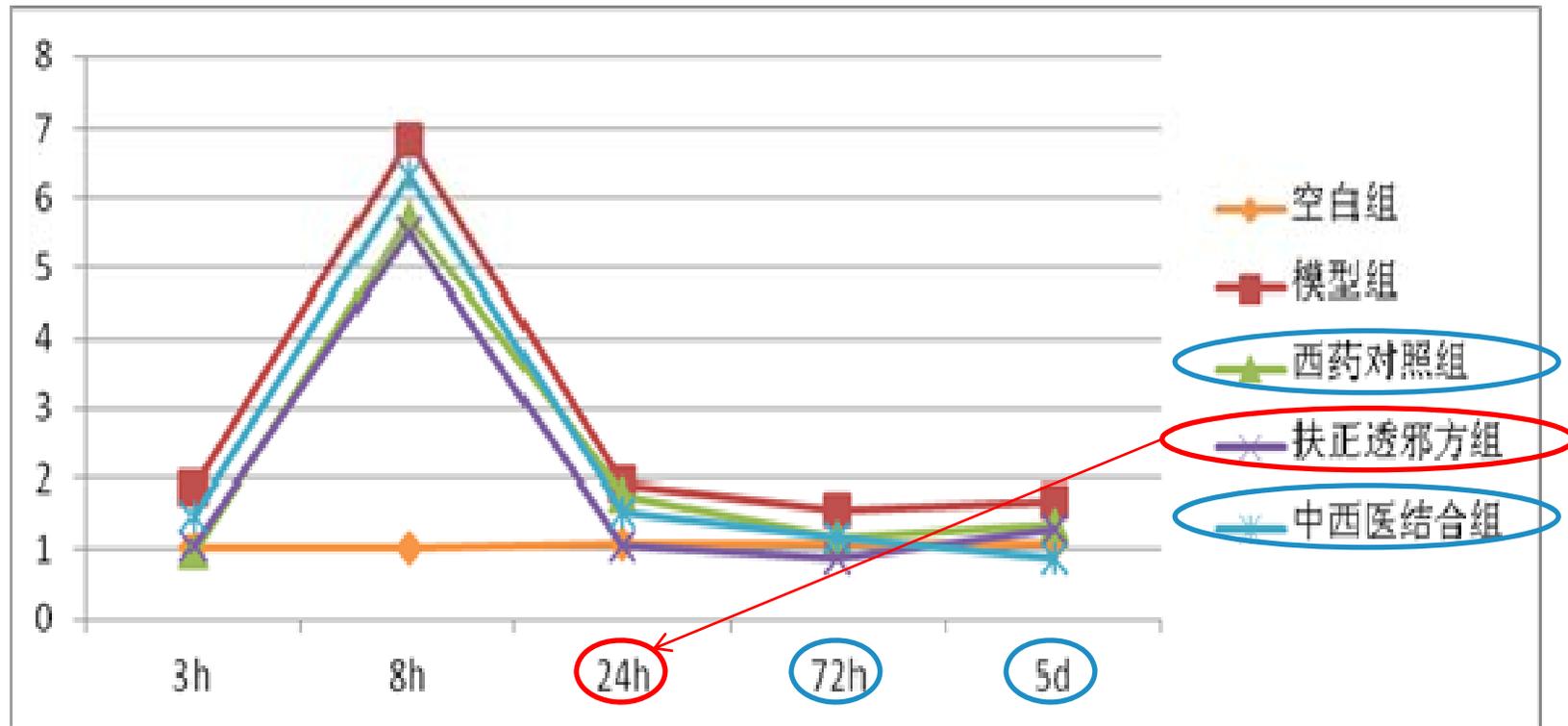
T淋巴细胞增殖变化



T淋巴细胞增殖水平



Th1/Th2水平



西药对照组和中西医结合组在72h、5d较模型组差异显著；扶正透邪方组在24h即开始出现显著差异，而且在24h较西药对照组差异显著（ $P=0.040$ ）。



影响IFN- γ 、IL-4水平

扶正透邪

降低血清IFN- γ 水平
抑制促炎介质的释放

升高血清IL-4水平
促进抗炎介质的释放

IFN- γ 是机体杀灭
细菌的有效手段

IL-4能够产生
抗体，中和毒素



体内实验结论

协同
增效

改善
炎症

调节
免疫

降低多重耐药铜绿假单胞菌
腹腔感染大鼠死亡率



课题总结

正虚邪侵、热毒内
伏是多重耐药菌感
染的主要病机特点

理论探讨

A

体外抑菌

具有体外抑菌和协同
增效作用，可能成为
抗菌素的“增敏剂”

B

扶正
透邪

干预炎症介质和免
疫因子的释放

D

干预机制

能够降低感染大鼠死
亡率，与抗生素联合
效果明显

C

死亡率保护

为多重耐药菌感染的中医药治疗提供了临床和实验依据
拓展了多重耐药菌感染的临床治疗手段和措施



意义

1

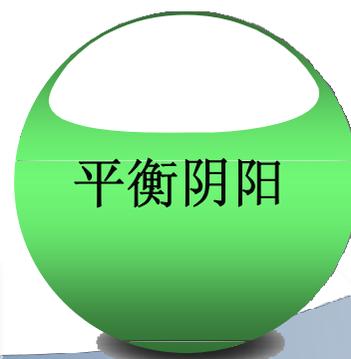
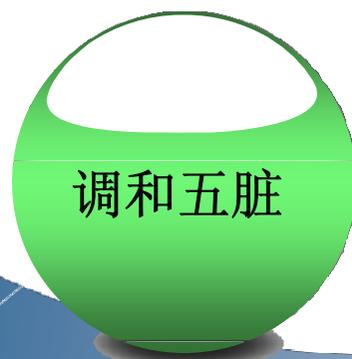
重视三纲辨证，抓住主要病机；
体现了“异病同治”、“治病求本”；
为中医药预防和早期干预奠定了基础。

2

目前正在进行扶正透邪方对耐药机制的干
预研究，前景广阔。



中医药切入点与展望



中医药时代的到来



谢谢!

