

· 论著 ·

开腹手术中应用血必净注射液对围手术期炎症反应和器官功能的保护作用研究

周昕怡 李会 谢郭豪 方军 连燕虹 方向明

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对开腹手术患者围手术期炎症反应的抑制和对器官功能的保护作用。**方法** 采用单盲、随机、平行对照研究方法,纳入浙江大学医学院附属第一医院年龄 18~80 岁、美国麻醉医师协会(ASA)病情评估分级 I~III 级、欲行择期开腹手术的患者 60 例,按随机数字列表法将患者分为对照组(30 例)和治疗组(30 例),分别在麻醉诱导后以 2 mL/min 的速度持续输注 0.9% 生理盐水 200 mL 或血必净注射液 2 mL/kg + 0.9% 生理盐水 100 mL。所有患者均于麻醉诱导前(T1)、术毕(T2)、术后 12 h(T3)或术后 3 d 凌晨 5 点(T4)取血,测定体温、血常规、C-反应蛋白(CRP)、肝肾功能、空腹血糖(Glu)以及血清白细胞介素-6(IL-6)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平,同时记录不良反应发生情况评价血必净的安全性。**结果** 治疗组 T3 时体温、T3 与 T1 体温差值均较对照组明显降低($^{\circ}\text{C}$: 36.70 ± 0.37 比 37.38 ± 0.47 , $t=6.199$, $P=0.000$; 0.07 ± 0.50 比 0.85 ± 0.58 , $t=5.598$, $P=0.000$)。两组患者术后白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP 均较术前明显升高,但两组间比较差异无统计学意义。与对照组比较,治疗组患者 T3 时丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)明显降低[ALT(U/L): 17.56 ± 9.80 比 88.60 ± 179.76 , AST(U/L): 27.53 ± 13.12 比 84.16 ± 151.14 , TBil($\mu\text{mol/L}$): 15.46 ± 9.79 比 25.63 ± 25.33 , 均 $P<0.05$];而两组结合胆红素(CB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、Glu 差异无统计学意义。两组术后 IL-6 均呈升高趋势,其中治疗组 T2 时 IL-6 水平(ng/L)明显低于对照组(41.42 ± 59.74 比 124.84 ± 119.66 , $t=3.405$, $P=0.001$)。两组 T4 时 HMGB1 水平均较 T1 时下降,仅治疗组下降差异有统计学意义($\mu\text{g/L}$: 22.03 ± 15.73 比 45.09 ± 33.79 , $P<0.05$);组间差异不明显。试验期间无严重不良反应事件发生。**结论** 开腹手术麻醉中应用血必净注射液能显著减轻围手术期炎症反应,对肝功能能起到明显的保护作用,有利于恢复器官功能,改善预后,且安全有效。

【关键词】 血必净注射液; 炎症反应; 器官功能; 围手术期; 白细胞介素-6; 高迁移率族蛋白 B1

Protective effect of the use of Xuebijing injection during laparotomy on perioperative inflammatory response and organ function Zhou Xinyi, Li Hui, Xie Guohao, Fang Jun, Lian Yanhong, Fang Xiangming. Department of Anesthesia, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China Corresponding author: Fang Xiangming, Email: xiangming_fang@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of Xuebijing injection in inhibiting perioperative inflammatory responses and protecting the function of multiple organs. **Methods** A single-blind, randomized, parallel controlled trial was conducted. 60 patients in the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, aged 18 to 80 years, ASA grade I-III, undergoing elective abdominal surgery, were enrolled. The patients were randomly divided into the control group ($n=30$) and the treatment group ($n=30$). In the control group, after induction of anesthesia, a continuous infusion of 0.9% normal saline (NS) 200 mL was given in a speed of 2 mL/min, while a continuous infusion of Xuebijing 2 mL/kg in 100 mL of 0.9% NS was given at 2 mL/min in the treatment group after induction of anesthesia. The blood sample was drawn, and body temperature, routine blood test, C-reactive protein (CRP), liver and kidney function, fasting glucose (Glu), and serum interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein B1 (HMGB1) levels were determined in all the patients before anesthesia (T1), at the end of operation (T2), 12 hours after operation (T3), or at 5:00 am on the third day after operation (T4). At the same time the adverse reactions were recorded for evaluation of the safety of Xuebijing. **Results** After using Xuebijing injection, T3 body temperature and the T3-T1 temperature difference in treatment group were significantly lower than those of the control group ($^{\circ}\text{C}$: 36.70 ± 0.37 vs. 37.38 ± 0.47 , $t=6.199$, $P=0.000$; 0.07 ± 0.50 vs. 0.85 ± 0.58 , $t=5.598$, $P=0.000$). Postoperative white blood cell count, neutrophil percentage, and CRP were significantly higher than those before the operation, but the differences between two groups were not statistically significant. Compared with the control group, alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil) levels at T3 of treatment group were significantly reduced [ALT (U/L): 17.56 ± 9.80 vs. 88.60 ± 179.76 , AST (U/L): 27.53 ± 13.12 vs. 84.16 ± 151.14 , TBil($\mu\text{mol/L}$): 15.46 ± 9.79 vs. 25.63 ± 25.33 , all $P<0.05$]. Difference of conjugated bilirubin (CB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.012

基金项目:卫生部医药科技发展项目(WH2011-01-03)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院麻醉科

通信作者:方向明,Email:xiangming_fang@163.com

(Cr), Glu were not statistically significant between two groups. IL-6 showed an increasing trend after the operation in both groups, and IL-6 level (ng/L) at T2 of the treatment group was significantly lower than that of the control group (41.42 ± 59.74 vs. 124.84 ± 119.66 , $t=3.405$, $P=0.001$). The HMGB1 level of two groups at T4 were lower than those at T1, but it decreased significantly only in treatment group ($\mu\text{g/L}$: 22.03 ± 15.73 vs. 45.09 ± 33.79 , $P<0.05$), and there was no significant difference between two groups. No serious adverse events occurred during the clinical trial.

Conclusions Application of Xuebijing injection during anesthesia can significantly diminish postoperative inflammatory injury, which plays an important role in the protection of liver function, helps restore organ function and improve prognosis, and it is safe and effective.

[Key words] Xuebijing injection; Inflammatory response; Organ function; Perioperation; Interleukin-6; High mobility group protein B1

外科大手术直接相关的失血、组织损伤、免疫功能抑制以及术后活动受限、疼痛、留置胃管等因素增加了术后感染和器官功能损伤的风险,炎症反应在术后多种并发症的发生发展中起着重要的作用,近年来的研究明确了“炎症风暴”与术后器官功能不全或衰竭等并发症发生率存在密切的关系^[1]。

血必净注射液是一种由红花、赤芍、川芎、丹参、黄芪和当归组成的中草药制剂,能在体内有效拮抗内毒素,抑制过度炎症反应介导的病理生理作用,并上调受到抑制的免疫功能。目前,血必净注射液在治疗脓毒症等免疫功能紊乱的疾病中已得到广泛的应用^[2]。然而,研究中都以长期使用血必净来评定脓毒症/多器官功能障碍综合征(MODS)等疾病的疗效,而在对围手术期器官功能保护作用的预处理中的应用却未见报道。本研究采用单盲、随机、平行对照的方法,观察血必净注射液对择期开腹手术患者围手术期抑制炎症反应、保护器官功能的作用,以提供科学的临床依据。

1 研究对象

1.1 纳入标准:本研究经医院伦理委员会批准,并由每位患者签署知情同意书,最终纳入 60 例年龄 18~80 岁、美国麻醉医师协会(ASA)病情评估分级 I~III 级、欲行择期开腹手术的患者。手术范围:胃、肠、肝胆、胰腺恶性肿瘤根治术;腹部创伤;术前已经存在感染、脓毒症而需外科手术治疗的患者(如梗阻及穿孔等引起的弥漫性腹膜炎、化脓梗阻性胆管炎、深部器官脓肿等);其他原因需实施腹部手术并可导致炎症反应者。全部病例来源于 2012 年 1 月至 3 月期间本院住院的患者。

1.2 排除标准:孕妇、哺乳期妇女和可能妊娠的妇女;存在影响生存的严重原发性疾病者,如不能切除的肿瘤、血液病、脑血管疾病致长期卧床、老年痴呆和人类获得性免疫缺陷综合征(HIV)等;长期使用类固醇激素者;精神病患者;糖尿病患者;颅脑损伤患者;过敏体质者(对多种药物过敏,既往有过敏性哮喘和休克史)。

1.3 分组及治疗方案:根据随机数字列表法,将患者分为治疗组(30 例)和对照组(30 例)。所有患者术前禁食 10~12 h。进入手术室后监测心电图(ECG)、无创血压(NIBP)和脉搏血氧饱和度(SpO_2)。静脉注射咪唑安定 0.05 mg/kg 、依托咪酯 0.2 mg/kg 、芬太尼 $5 \mu\text{g/kg}$ 、维库溴铵 0.12 mg/kg 进行全麻诱导。患者意识消失后置入气管导管,接麻醉机,吸入 100% 氧气进行容量控制通气,潮气量 $8 \sim 10 \text{ mL/kg}$,呼吸频率 $10 \sim 12 \text{ 次/min}$,吸呼比 1:2。行颈内静脉穿刺置管检测中心静脉压(CVP),桡动脉穿刺置管连续监测有创血压。术中静脉泵注异丙酚 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $10 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,以维持麻醉深度和血流动力学稳定。在麻醉平稳后、手术切皮前,对照组予 0.9% 生理盐水 200 mL,以 2 mL/min 的速度从外周静脉泵注。治疗组予血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033) 2 mL/kg 加入 0.9% 生理盐水 100 mL 中,以 2 mL/min 的速度由静脉泵注。术中除必要时应用抗心律失常药物及血管活性药物等外,不用其他药物。维持血压、心率的波动范围在基础值的 20% 以内,呼气末二氧化碳分压(P_{ETCO_2})在 $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。术后包扎切口前停止输注丙泊酚和瑞芬太尼。术后予舒芬太尼 $150 \mu\text{g}$ 、欧赛 0.25 mg 溶于 500 mL 乳酸林格液中,以 10 mL/h 的速度镇痛泵泵注,追加剂量为 2 mL/h ,单次追加给药时间间隔为 15 min。拔管前接镇痛泵于外周静脉预防术后疼痛。

1.4 检测指标及方法:患者入院后即采血进行血常规、肝肾功能、C-反应蛋白(CRP)、空腹血糖(Glu)等术前检测。所有病例分别于进入手术室后麻醉诱导前(T1)、术毕(T2)、术后 12 h(T3)、术后 3 d 凌晨 5 点(T4)采血。T1、T3 时检测体温。T1、T2、T3 时采集外周静脉血 10 mL [枸橼酸抗凝管、乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管各 5 mL];T4 时采集外周静脉血 $2 \sim 3 \text{ mL}$ (EDTA 抗凝管)。T3 时抽血后立即进行血常规,并按规定量留取血液标本,肝肾功能、血清 CRP 和 Glu 于次日清晨 5 点再抽血检查。每次抽血后于

4℃下保存。3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 5 min 分离血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素-6(IL-6)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的水平,操作按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 16.0 软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验和方差分析,组内比较采用配对 t 检验;定性数据采用 χ^2 检验。所有统计均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选情况(表 1):两组患者人口学特征和描述性数据比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),提示随机入组的两组病例资料均衡,具有可比性,故可纳入疗效评定分析。

2.2 并发症:治疗组输注血必净注射液后均未出现全身皮疹、血压下降 30%以上、过敏性休克、过敏性哮喘等严重并发症。所有患者术中及术后均未出现低血压、低氧血症、严重心律失常、血栓栓塞等相关并发症;住院期间状态良好,均未发生器官功能障碍等相关并发症,没有患者需要接受二次手术。

2.3 两组患者手术前后体温变化比较(表 2):治疗组患者 T3 时体温以及 T3 与 T1 体温差值均低于对照组(均 $P<0.01$),提示血必净注射液能明显降低患者的术后体温,有效减小围手术期体温的波动幅度,维持体温的稳定。

2.4 两组患者手术前后白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)及 CRP 的变化比较(表 3):两组患者术后 WBC、N 和 CRP 均较术前明显升高(均 $P<$

表 2 血必净注射液对择期开腹手术患者围手术期体温变化的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体温(℃)		
		T1	T3	差值
对照组	30	36.53 $\pm$ 0.28	37.38 $\pm$ 0.47	0.85 $\pm$ 0.58
治疗组	30	36.63 $\pm$ 0.42	36.70 $\pm$ 0.37	0.07 $\pm$ 0.50
t 值		-1.301	6.199	5.598
P 值		0.307	0.000	0.000

注:T1 为麻醉诱导前,T3 为术后 12 h

0.05);但两组间比较差异均无统计学意义。

2.5 两组患者手术前后 IL-6、PAI-1 和 HMGB1 的变化比较(表 3):两组患者 T1 时 IL-6 水平差异无统计学意义,且数值均接近于 0;随时间延长 IL-6 水平呈递增趋势,且 T2 时 IL-6 水平明显高于 T1 时(均 $P<0.05$)。组间比较,治疗组 T2、T3 时血清 IL-6 水平均低于对照组,且 T2 时差异有统计学意义($P<0.01$)。两组术后 PAI-1 水平均呈上升趋势,但由于 T1 时有临床差异,故不纳入研究。两组 T4 时 HMGB1 水平较 T1 时降低,且治疗组差异有统计学意义($P<0.05$),但组间差异不明显。

2.6 两组患者手术前后肝肾功能和 Glu 水平变化比较(表 4):两组患者术前各指标基础值比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),故可纳入疗效评定。与术前比较,对照组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)出现不同程度的升高;治疗组患者 ALT、AST 水平呈下降趋势。术后各指标异常升高的患者例数见图 1。组间比较显示,治疗组术后各项指标较对照组降低,以 ALT、AST 和总胆红素(TBil)差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。提示治疗组患者术后肝功能优于对照组。

表 1 两组择期开腹手术患者人口统计学和基线数据比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x}\pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	ASA 分级 (I/II/III,例)
		男性	女性						
对照组	30	21	9	54.53 $\pm$ 11.48	22.94 $\pm$ 2.76	78.00 $\pm$ 12.65	127.03 $\pm$ 16.22	75.93 $\pm$ 11.53	13/14/3
治疗组	30	20	10	56.40 $\pm$ 14.07	21.87 $\pm$ 2.29	75.03 $\pm$ 10.15	123.53 $\pm$ 14.10	75.16 $\pm$ 10.65	10/15/5
检验值				$t=-0.563$	$t=1.627$	$t=1.001$	$t=0.892$	$t=0.267$	
P 值			0.781	0.576	0.109	0.321	0.376	0.790	0.781

注:BMI 为体质指数,ASA 分级为美国麻醉医师协会病情评估分级方法;1 mmHg=0.133 kPa;空白代表无此项

表 3 血必净注射液对择期开腹手术患者围手术期 IL-6、PAI-1 和 HMGB1 变化的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)			PAI-1(μg/L)			HMGB1(μg/L)	
		T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T4
对照组	30	4.85 $\pm$ 9.50	124.84 $\pm$ 119.66 ^a	172.63 $\pm$ 154.20	3.10 $\pm$ 1.54	5.38 $\pm$ 4.89 ^a	6.17 $\pm$ 5.95 ^a	33.19 $\pm$ 44.32	22.23 $\pm$ 38.46
治疗组	30	5.72 $\pm$ 13.14	41.42 $\pm$ 59.74 ^a	113.49 $\pm$ 104.90	5.19 $\pm$ 2.77	5.58 $\pm$ 4.73	6.70 $\pm$ 6.10	45.09 $\pm$ 33.79	22.03 $\pm$ 15.73 ^a
t 值		-0.289	3.405	1.728	-3.499	-0.155	-0.332	-1.041	0.026
P 值		0.773	0.001	0.089	0.001	0.878	0.741	0.302	0.979

注:IL-6 为白细胞介素-6,PAI-1 为纤溶酶原激活物抑制剂-1,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,T1 为麻醉诱导前,T2 为术毕,T3 为术后 12 h,T4 为术后 3 d 凌晨 5 点;与本组 T1 比较,^a $P<0.05$

表 4 血必净注射液对择期开腹手术患者围手术期 WBC、N、血清 CRP、肝功能和 Glu 变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	WBC($\times 10^9/L$)	N	CRP(mg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	术前	30	5.95 $\pm$ 2.27	0.623 $\pm$ 0.118	11.47 $\pm$ 21.22	30.30 $\pm$ 33.16	29.70 $\pm$ 26.04
	术后	30	11.67 $\pm$ 3.61 ^a	0.881 $\pm$ 0.043 ^a	54.63 $\pm$ 36.60 ^a	88.60 $\pm$ 179.76	84.16 $\pm$ 151.14
治疗组	术前	30	5.70 $\pm$ 2.35	0.637 $\pm$ 0.118	13.50 $\pm$ 22.95	25.26 $\pm$ 16.84	29.40 $\pm$ 16.76
	术后	30	11.68 $\pm$ 3.90 ^a	0.860 $\pm$ 0.084 ^a	62.72 $\pm$ 31.45 ^a	17.56 $\pm$ 9.80 ^{ab}	27.53 $\pm$ 13.12 ^b
组别	时间	例数	TBil($\mu\text{mol/L}$)	CB($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	Glu(mmol/L)
对照组	术前	30	30.89 $\pm$ 59.36	15.10 $\pm$ 35.30	4.51 $\pm$ 1.45	70.86 $\pm$ 11.58	5.17 $\pm$ 0.91
	术后	30	25.63 $\pm$ 25.33	11.61 $\pm$ 18.09	3.70 $\pm$ 1.53 ^a	70.86 $\pm$ 14.96	6.93 $\pm$ 1.98 ^a
治疗组	术前	30	9.90 $\pm$ 4.38	3.23 $\pm$ 1.85	4.74 $\pm$ 1.60	65.40 $\pm$ 17.69	5.50 $\pm$ 0.98
	术后	30	15.46 $\pm$ 9.79 ^{ab}	5.13 $\pm$ 3.77 ^a	3.25 $\pm$ 1.98 ^a	66.13 $\pm$ 17.46	6.86 $\pm$ 2.68 ^a

注:WBC 为白细胞计数,N 为中性粒细胞比例,CRP 为 C-反应蛋白,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,TBil 为总胆红素,CB 为结合胆红素,BUN 为尿素氮,Cr 为肌酐,Glu 为空腹血糖;与本组术前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$

注:ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,
TBil 为总胆红素,CB 为结合胆红素,BUN 为尿素氮,
Cr 为肌酐,Glu 为空腹血糖

图 1 两组择期开腹手术患者肝功能指标异常升高患者数

3 讨论

术后切口、肺部感染是外科手术常见的并发症,而炎症反应是其发生发展的基础,可进一步发展为严重脓毒症和脓毒性休克,已成为临床危重病患者的主要死亡原因之一。其共同病理生理特征是一系列炎性细胞被相继激活,并释放出大量促炎因子,呈现出“瀑布效应”形成全身炎症反应而对远隔器官造成损害^[3]。细胞因子是介导炎症反应、感染性休克等病理生理过程的重要内源性物质。IL-6 是人急性相蛋白反应的主要介质,是敏感的组织损伤的早期标志物之一,在手术创伤后会出现明显的升高,其升高的幅度和峰值与创伤和全身炎症反应综合征(SIRS)的严重程度呈正相关,是围手术期炎症反应最主要的细胞因子,可作为评价 SIRS 严重程度的指标^[4-5]。IL-6 主要参与对免疫和炎症反应的调控,其对血管内皮细胞及炎性细胞具有直接激活作用,并可促进急性期蛋白的合成,诱导细胞因子的表达,从而催化和放大炎症反应^[6]。

在炎症反应发生前进行药物预处理是防治进一

步损伤的有效手段之一。目前全麻药物、他汀类药物等药物预处理对外科术后炎症反应的调控和器官功能的保护作用已有不少报道。如舒芬太尼、异氟醚预处理可减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤^[7-8];他汀类药物预处理能显著降低冠状动脉旁路移植术患者循环中炎症因子 IL-6、IL-8 的释放,并减少中性粒细胞对血管内皮细胞的黏附作用^[9],能更好地恢复患者术后肾功能^[10],降低进行性肾损伤的发生率^[11],恢复脓毒症导致的肝脏线粒体酶活性的降低,并降低超氧化物歧化酶-1(SOD-1)和肿瘤坏死因子-2(TNF-2)基因的表达^[12]; ω -3 脂肪酸的围手术期预处理能显著减少炎症内皮细胞释放 IL-8 和细胞间黏附因子-1,并能降低核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性^[13]。而以血必净注射液为术前预处理给药方式的研究还未见报道。

对于治疗脓毒症围手术期炎症反应和器官损伤,至今还没有特效药物^[14],但是血必净却表现出了令人瞩目的临床疗效。血必净可改善微循环,增加血流量,保护血管内皮细胞,提高组织携氧能力,增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,对缺氧、一氧化氮和氧自由基损伤有保护作用^[15]。动物实验表明,血必净口服泡腾片能显著降低内毒素损伤大鼠 ALT、AST、TBil、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)水平,对肝、肾、心脏有明显保护作用^[16]。血必净注射液对兔肢体再灌注损伤也有明显的减轻作用,且高剂量作用更显著^[17]。而血必净可保护脓毒症动物的肠道黏膜并通过下调抑癌基因 p53 减少细菌和内毒素移位,发挥显著的免疫调节作用^[18]。曹书华和王今达^[19]研究显示,血必净能明显减轻内毒素诱导 MODS 的内皮细胞及组织损伤,且存在一定的剂量相关性,可以起到早期保护组织、防治 MODS 的作用。血必净还可以降低 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的异常表达,有效促进免疫功能恢复,

降低脓毒症患者的病死率^[20],改善胸部外伤患者的免疫功能并减轻炎症反应^[21]。王静等^[22]的研究结果表明,早期应用血必净注射液能显著降低重症创伤患者的体温、WBC、血乳酸和 TNF- α ,有效抑制重症创伤患者的炎症反应。在对烧伤患者的研究中发现,血必净治疗后肝肾功能、凝血指标、心肌酶、动脉血气分析、IL-6 和 TNF- α 均较治疗前明显改善^[23]。多项研究证明了血必净对重症胰腺炎引起的全身炎症反应有显著的治疗作用,能够降低血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10 水平及并发症发生率、转手术率、病死率、住院时间、血淀粉酶(AMS)、恢复时间和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分^[24-26]。一项百草枯中毒患者的救治研究显示,血必净注射液治疗可使入院时存在异常的肝肾功能主要指标和胸片恢复正常^[27]。一项多中心随机对照临床研究表明,血必净治疗组脓毒症患者各项器官功能和凝血功能评分均显著低于对照组^[28]。对于远期疗效,一项纳入 1 970 例患者的荟萃分析(Meta 分析)表明,血必净治疗组 28 d 病死率、治疗期间无效率、并发症发生率以及平均住院天数均低于常规治疗组,且治疗 7 d 和 14 d 的 APACHE II 评分改善情况也优于常规治疗组^[29],说明血必净注射液能有效保护器官功能,避免 MODS 的发生,从而改善预后。然而目前的多项临床研究都以血必净持续性长期使用来评价其治疗效果,本研究首次以血必净单次给药、短时间术前预处理的方式来探讨其对择期开腹手术患者围手术期器官功能的保护作用。用高效液相色谱-电喷雾离子化-质谱(HPLC-ESI-MS)系统检测血必净的具体成分,检测出 21 种不同的化合物,这些成分均来自红花、赤芍^[30]。血必净与炎症靶点环氧化酶(COX-2)、5-脂氧合酶(5-LOX)、核转录因子- κ B 抑制蛋白激酶-2(IKK-2)之间存在较好的结合和抑制效应^[31]。

本研究发现,血必净治疗组术后体温和血清 IL-6 水平均较对照组明显降低,且差异有统计学意义。但术后 12 h 时 IL-6 水平无显著差异,可能与此次研究给予药物的剂量较小且仅为单次给药有关;另外血必净的半衰期目前尚未明确,若其作用时间较短,则术后继续多次给药可能更有效。本研究中,血必净对肝功能的保护作用是很明显的,ALT、AST、TBil 不仅与对照组相比差异有统计学意义,且与术前相比,也出现了明显的下降。两组间 WBC、CRP 及 HMGB1 水平的变化并无统计学差异。

综上所述,血必净预处理可显著减少血清 IL-6

等炎症介质的释放,维持患者围手术期体温的稳定,显著改善围手术期的炎症反应和器官损伤,保护并更好地恢复重要器官的功能,使患者更为平稳地渡过休克期、感染期和围手术期。可以明确的是,对未发生的 MODS,术前进行单次预处理的给药方式是值得推荐的。而对已经发生的多器官功能损伤,单次短时间给予血必净注射液是否能起到保护作用,未来则需要增加入选手术种类和观察时间点,设置不同剂量的血必净治疗组,并纳入大样本的临床病例进行进一步的确认和评估。血必净的保护作用可能涉及多种炎症因子的调节作用,由于对血必净生物活性的具体成分仍不清楚,目前对于其疗效的关键分子机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Nebelsiek T, Beiras-Fernandez A, Kilger E, et al. Routine use of corticosteroids to prevent inflammation response in cardiac surgery [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012, 7(3): 170-174.
- [2] 张淑芬. 血必净注射液的临床应用概况[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(15): 2418-2419.
- [3] Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(8): 680-687.
- [4] Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1990, 79(2): 161-165.
- [5] Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications[J]. *J Trauma*, 2005, 59(5): 1181-1189.
- [6] Patel NS, Chatterjee PK, Di Paola R, et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(3): 1170-1178.
- [7] 刘鲲鹏, 孙海涛, 薛富善, 等. 不同剂量舒芬太尼预处理对大鼠的延迟性心肌保护作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29(5): 405-408.
- [8] 胡朝阳, 刘进. 乳化异氟醚预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤时炎症反应的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(5): 589-592.
- [9] Chello M, Patti G, Candura D, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3): 660-667.
- [10] Presta P, Rubino AS, Lucisano G, et al. Preoperative statins improve recovery of renal function but not by an anti-inflammatory effect: observational study in 69 elderly patients undergoing cardiac surgery[J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(2): 601-609.
- [11] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury [J]. *Circulation*, 2012, 126(25): 3008-3016.
- [12] Stolf AM, Livero Fdos R, Dreifuss AA, et al. Effects of statins on liver cell function and inflammation in septic rats [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2): 888-897.
- [13] McGuinness J, Byrne J, Condon C, et al. Pretreatment with omega-3 fatty acid infusion to prevent leukocyte-endothelial injury responses seen in cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(1): 135-141.
- [14] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues [J]. *Am Surg*, 2012, 78

- (1):1-8.
- [15] 卢明军,任芹,张传青,等.血必净对老年腹部手术患者术后认知功能障碍的影响[J].实用医学杂志,2011,27(18):3400-3403.
- [16] 姚小青,张韻慧,孙长海,等.血必净口服泡腾片对内毒素损伤大鼠器官的保护作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(6):357-359.
- [17] 张良,代维,高志明,等.不同剂量血必净注射液对兔肢体缺血再灌注损伤的治疗作用[J].中华创伤杂志,2013,29(8):796-799.
- [18] 高玉雷,柴艳芬,姚咏明.脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展[J].中华烧伤杂志,2013,29(2):162-165.
- [19] 曹书华,王今达.血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J].中国危重病急救医学,2002,14(8):489-491.
- [20] 邵敏,刘宝,王锦权,等.脓毒症患者辅助性 T 细胞 17 和 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达及血必净注射液的干预作用[J].中国危重病急救医学,2011,23(7):430-434.
- [21] 姜伟青,王建伟,彭保国,等.血必净注射液对严重胸部外伤患者应急及免疫状态影响的研究[J].中国急救医学,2013,33(8):695-697.
- [22] 王静,高燕,赵雪生,等.血必净注射液对重症创伤患者炎症反应的抑制作用[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(4):203-205.
- [23] 唐冰,朱家源,朱斌,等.血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):14-16.
- [24] 曾杰,陈宁波.乌司他丁联合血必净对重症急性胰腺炎患者免疫因子的调节作用[J].实用医院临床杂志,2013,10(5):119-122.
- [25] 王毅,顾湘,邵佳亮,等.血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响[J].现代消化及介入诊疗,2013,18(5):288-290.
- [26] 王健,周晓燕,刘云月,等.血必净联合清胰汤治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(3):156-158.
- [27] Sun ML, Ma DH, Liu M, et al. Successful treatment of paraquat poisoning by Xuebijing, an injection concocted from multiple Chinese medicinal herbs: a case report [J]. J Altern Complement Med, 2009, 15(12):1375-1378.
- [28] 陈云霞,李春盛.血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):130-135.
- [29] 胡晶,商洪才,李晶,等.血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J].解放军医学杂志,2010,35(1):9-12.
- [30] Huang H, Ji L, Song S, et al. Identification of the major constituents in Xuebijing injection by HPLC-ESI-MS [J]. Phytochem Anal, 2011, 22(4):330-338.
- [31] 马世堂,刘培勋,龙伟,等.血必净抗炎作用药效物质基础和靶点作用效应[J].物理化学学报,2009,25(10):2080-2086.

(收稿日期:2013-12-06)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

连续性肾脏替代治疗能改善合并急性肾损伤危重患者的远期肾功能预后

目前,不同肾脏替代治疗模式对合并急性肾损伤(AKI)危重患者远期肾功能的影响尚不清楚。与传统的间歇性透析治疗相比,连续性肾脏替代治疗(CRRT)对患者血流动力学的影响更小,但其费用较高,而且目前尚未证实其能改善患者的远期预后。为此,加拿大学者进行了一项回顾性队列研究,旨在了解 CRRT 能否降低 AKI 存活患者远期维持性透析的风险。研究对象为加拿大安大略省一个全面健康数据库中因 AKI 而需要进行透析的危重患者(1996 年 7 月至 2009 年 12 月期间,透析治疗后存活 90 d 以上)。研究人员根据患者慢性肾病史、机械通气情况以及接受 CRRT 的倾向性评分情况,按 1:1 比例将 CRRT 患者和间歇性血液透析(血透)患者进行匹配分析。利用 Cox 比例风险回归模型评估肾脏替代治疗模式与患者维持性血透(指需要连续透析 90 d 以上)的关系。结果共有 2 315 例 CRRT 患者,其中 2 004 例患者(87%)成功与另外 2 004 例间歇性血透患者进行了匹配分析。研究人员对患者进行了 3 年(中位随访时间)左右的随访观察,结果发现,CRRT 组患者需要进行维持性血透的风险明显低于间歇性血透组(风险比为 0.75,95%可信区间为 0.65~0.87),这种优势对原本就患有慢性肾病(交互作用 P 值为 0.065)或心力衰竭(交互作用 P 值为 0.035)的患者更为明显。研究人员据此得出结论:与间歇性血透相比,CRRT 能降低合并 AKI 危重患者远期维持性血透的风险。

罗红敏,胡森,编译自《Crit Care Med》,2013-11-22(电子版)

补充鱼油脂肪乳剂对危重患者预后的影响:一项系统评价和荟萃分析

鱼油中含有丰富的 ω -3 多不饱和脂肪酸,其具有抗炎、抗氧化等作用,因此可能对危重患者的预后有益。为此,乌拉圭学者进行了一项系统评价和荟萃分析,旨在评价补充鱼油脂肪乳剂对危重患者预后的影响。研究人员对有关补充鱼油脂肪乳剂(包括肠内和肠外营养)对重症患者影响的相关随机对照临床试验(RCT)进行了评价分析。结果共有 6 项 RCT(共 390 例患者)纳入了本次研究,这些研究的平均方法学评分为 10 分(6~13 分)。将研究数据进行合并分析后发现,补充鱼油脂肪乳剂具有降低患者病死率和机械通气时间的趋势,但尚未达到统计学差异[死亡风险比为 0.71,95%可信区间(95%CI)为 0.49~1.04, $P=0.08$;机械通气时间差值为 -1.41 d,95%CI 为 -3.43~0.61, $P=0.17$]。但是,补充鱼油脂肪乳剂并不能降低患者的感染风险(比值比为 0.76,95%CI 为 0.42~1.36, $P=0.35$)以及重症监护病房(ICU)住院天数(住院天数差值为 -0.46 d,95%CI 为 -4.87~3.95, $P=0.84$)。研究人员据此得出结论,补充鱼油脂肪乳剂也许能降低危重患者病死率及机械通气时间,但是目前相关的临床数据不多,缺乏足够的证据支持临床上进行常规肠外补充鱼油脂肪乳剂。

罗红敏,胡森,编译自《JPEN》,2014,38(1):20-28