

不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察

赵欣¹, 李志军², 张书荷³

(1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192 ;

2. 天津第一中心医院中西医结合科, 天津 300192 ; 3. 天津市公安消防医院, 天津 300161)

【摘要】 目的 观察不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效。方法 选择天津医科大学一中心临床学院收治的脓毒症患者 80 例,按随机数字表法分为对照组和血必净小、中、大剂量组,每组 20 例。4 组患者均给予西医常规治疗,血必净小、中、大剂量组在常规治疗基础上分别静脉滴注(静滴)血必净注射液 50 mL、每日 2 次,100 mL、每日 2 次和 100 mL、每日 4 次治疗。于治疗前(0 d)和治疗后 3、7、14 d 观察患者生命体征变化;采集静脉血检测血常规、白细胞介素-18(IL-18)、降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)水平,观察 28 d、60 d 病死率。结果 随治疗时间延长,各组体温、心率(HR)、呼吸频率(RR)、白细胞计数(WBC)、IL-18、PCT、CRP 水平均逐渐降低(均 $P < 0.05$),于治疗 14 d 达谷值,且以血必净大剂量组较血必净中、小剂量组和对照组同期降低更显著[体温($^{\circ}\text{C}$): 36.22 ± 0.55 比 36.55 ± 0.99 、 36.87 ± 1.05 、 36.93 ± 1.07 , HR(次/min): 82.11 ± 8.99 比 93.45 ± 10.02 、 109.02 ± 11.44 、 113.13 ± 10.34 , RR(次/min): 15.48 ± 6.45 比 17.33 ± 6.94 、 20.35 ± 7.19 、 22.34 ± 6.67 , WBC($\times 10^9/\text{L}$): 5.35 ± 1.37 比 8.35 ± 2.98 、 10.54 ± 3.22 、 13.33 ± 4.78 , IL-18(ng/L): 107.36 ± 55.89 比 136.55 ± 80.19 、 177.78 ± 102.32 、 193.93 ± 98.07 , PCT($\mu\text{g/L}$): 0.33 ± 0.19 比 0.66 ± 0.22 、 1.62 ± 0.44 、 2.78 ± 0.34 , CRP(mg/L): 15.40 ± 1.37 比 48.34 ± 8.98 、 100.45 ± 30.67 、 131.92 ± 49.53],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。血必净大剂量组 28 d、60 d 病死率较小、中剂量组和对照组降低(28 d: 25% 比 40%、40%、45%, 60 d: 30% 比 45%、40%、50%)。结论 大剂量血必净治疗起效时间短,可显著降低脓毒症患者的炎症介质水平,改善其预后。

【关键词】 血必净; 脓毒症; 疗效

Clinical evaluation of different doses of Xuebijing injection for treatment of sepsis Zhao Xin*, Li Zhijun, Zhang Shuhe. *First Center Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China
Corresponding author: Li Zhijun, Department of Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China, Email: doctorzhijun@yahoo.cn

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effects of different doses of Xuebijing injection in the treatment of sepsis. **Methods** Eighty patients with sepsis from First Center Clinical College of Tianjin Medical University were selected and randomly divided into four groups: the control group, Xuebijing small, middle and large dose groups (each, 20 patients). All patients in the four groups were given Western medicine conventional treatment, whereas in the Xuebijing small, middle and large dose groups, additionally they were intravenously dripped with Xuebijing injection 50 mL, 2 times a day, 100 mL, 2 times a day and 100 mL, 4 times daily respectively. The patients' vital signs, blood routine, interleukin-18 (IL-18), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were detected before treatment (0 d) and 3, 7 and 14 days after Xuebijing injection, 28-day and 60-day death rate were observed. **Results** With prolonged treatment, the body temperature, heart rate (HR), respiratory rate (RR), white blood cell count (WBC), IL-18, PCT, CRP levels were all decreased in each group (all $P < 0.05$), and on 14 days they reached the valley; when compared with middle, small dose Xuebijing groups and control group, in the Xuebijing large dose group they were decreased the most significantly over the same period [temperature ($^{\circ}\text{C}$): 36.22 ± 0.55 vs. 36.55 ± 0.99 , 36.87 ± 1.05 , 36.93 ± 1.07 , HR (beats/min): 82.11 ± 8.99 vs. 93.45 ± 10.02 , 109.02 ± 11.44 , 113.13 ± 10.34 , RR (breaths/min): 15.48 ± 6.45 vs. 17.33 ± 6.94 , 20.35 ± 7.19 , 22.34 ± 6.67 , WBC ($\times 10^9/\text{L}$): 5.35 ± 1.37 vs. 8.35 ± 2.98 , 10.54 ± 3.22 , 13.33 ± 4.78 , IL-18 (ng/L): 107.36 ± 55.89 vs. 136.55 ± 80.19 , 177.78 ± 102.32 , 193.93 ± 98.07 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.33 ± 0.19 vs. 0.66 ± 0.22 , 1.62 ± 0.44 , 2.78 ± 0.34 , CRP (mg/L): 15.40 ± 1.37 vs. 48.34 ± 8.98 , 100.45 ± 30.67 , 131.92 ± 49.53], the differences all being statistically significant (all $P < 0.05$). The 28-day and 60-day death rate in Xuebijing large dose group were significantly lower than those in control group, Xuebijing small, middle dose groups (28-day: 25% vs. 40%, 40%, 45%; 60-day: 30% vs. 45%, 40%, 50%). **Conclusion** The time for onset of therapeutic effect in large dose Xuebijing group is short, and reduce the levels of inflammatory mediators significantly, and improve the prognosis of patients with sepsis, therefore it can be used clinically.

【Key words】 Xuebijing; Sepsis; Clinical effect

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),严重的脓毒症进一步发展可导致多

器官功能障碍综合征(MODS)^[1-3],其病死率每年以 1.5%~8.0% 的速度增加^[4-6]。王今达教授采用“三证三法”,研制成功了血必净注射液^[7]。本研究采用不同剂量的血必净注射液治疗脓毒症患者,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2010 年 5 月至 2012 年 3 月入住本院的脓毒症患者 80 例,其中男性 44 例,女性 36 例;年龄 33~56 岁,平均(44.2±10.9)岁。所有入选患者均符合 2001 年国际会议制定的关于脓毒症的诊断标准^[8-9]。排除标准:年龄<18 岁或>75 岁者,消化道或颅内出血者,合并恶性肿瘤、获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)者。将患者按随机数字表法分为对照组和血必净小、中、大剂量组,每组 20 例。4 组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分方面均衡,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),具有可比性。

表 1 4 组脓毒症患者一般资料及病死率比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	病死率[% (例)]	
		男性	女性			28 d	60 d
对照组	20	10	9	47.2±11.3	15.19±2.95	45 (9)	50 (10)
血必净小组	20	12	8	45.6±10.2	14.59±1.95	40 (8)	45 (9)
血必净中组	20	11	10	48.9±11.1	15.93±2.99	40 (8)	40 (8)
血必净大组	20	11	9	48.2±11.3	15.25±2.78	25 (5)	30 (6)

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,治疗和检测均经患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:所有患者均采用常规西医方法进行^[10-11]。血必净组在常规治疗基础上加用不同剂量的血必净注射液:血必净小剂量组给予血必净注射液 50 mL 加入 0.9% 生理盐水 100 mL 静脉滴注

(静滴),每日 2 次;血必净中剂量组给予血必净注射液 100 mL 加入 0.9% 生理盐水 100 mL 静滴,每日 2 次;血必净大剂量组给予血必净注射液 100 mL 加入 0.9% 生理盐水 100 mL 静滴,每日 4 次。

1.3 观察指标及方法:于入院即刻(0 d)及治疗后 3、7、14 d 取患者空腹静脉血 3 mL,离心取血清,-20℃ 保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-18(IL-18)、降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自上海索莱宝生物科技有限公司,操作步骤按说明书进行;并观察 4 组患者 28 d、60 d 病死率的变化。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析,计数资料以例数(率)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者疾病分布情况:80 例脓毒症患者中重症胰腺炎 17 例,重症肺炎 14 例,感染性休克 13 例,细菌性脑膜炎 10 例,外科术后腹腔感染 4 例,颅脑外伤 12 例,多发伤 10 例。

2.2 脓毒症患者生命体征及白细胞计数(WBC)变化比较(表 2):随治疗时间延长,各组体温、心率(HR)、呼吸频率(RR)、WBC 均逐渐降低,于治疗 14 d 达谷值(均 $P<0.05$),且以血必净大剂量组较血必净小、中剂量组和对照组同期降低更显著。

2.3 脓毒症患者 IL-18、PCT 和 CRP 水平变化比较

表 2 4 组脓毒症患者治疗各时间点体温、心率、RR、WBC、IL-18、PCT、CRP 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数(例)	体温(℃)	HR(次/min)	RR(次/min)	WBC($\times 10^9/L$)	IL-18(ng/L)	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)
对照组	入院即刻	20	37.44±1.33	119.07±16.37	25.23±6.77	16.66±5.31	265.27±110.33	5.06±0.46	187.65±67.88
	治疗后 3 d	20	37.31±1.05	117.65±15.24	25.11±7.11	15.89±5.13	255.79±110.24	4.65±0.24	176.43±50.55
	治疗后 7 d	20	37.29±1.14	115.74±14.28	24.51±6.35	14.99±5.67	237.29±123.41	3.74±0.31	158.98±42.33
	治疗后 14 d	20	36.93±1.07 ^a	113.13±10.34 ^a	22.34±6.67 ^a	13.33±4.78 ^a	193.93±98.07 ^a	2.78±0.34 ^a	131.92±49.53 ^a
血必净小组	入院即刻	20	37.42±1.01	119.12±15.33	24.32±6.62	16.13±6.01	266.72±120.36	4.77±0.33	186.31±60.89
	治疗后 3 d	20	37.42±1.34	117.43±12.98	24.33±5.45	14.99±6.49	237.42±123.34	4.43±0.38	164.66±49.23
	治疗后 7 d	20	36.98±1.01 ^{ab}	112.13±12.33 ^{ab}	21.21±6.46 ^{ab}	12.89±4.98 ^{ab}	189.89±99.89 ^{ab}	2.73±0.23 ^{ab}	132.98±40.88 ^{ab}
	治疗后 14 d	20	36.87±1.05 ^a	109.02±11.44 ^a	20.35±7.19 ^a	10.54±3.22 ^a	177.78±102.32 ^a	1.62±0.44 ^a	100.45±30.67 ^a
血必净中组	入院即刻	20	37.31±1.21	118.99±18.81	25.01±7.01	16.58±4.80	268.91±121.33	4.64±0.44	176.88±64.81
	治疗后 3 d	20	36.78±1.23 ^{ab}	111.33±10.98 ^{abc}	22.11±6.78 ^{abc}	12.12±3.15 ^{abc}	175.63±103.23 ^{abc}	2.73±0.48 ^{abc}	122.31±30.51 ^{abc}
	治疗后 7 d	20	36.71±1.09 ^{ab}	105.45±9.99 ^{abc}	18.78±6.66 ^{abc}	9.23±3.33 ^{abc}	143.71±108.11 ^{abc}	1.45±0.19 ^{abc}	89.67±23.01 ^{abc}
	治疗后 14 d	20	36.55±0.99 ^{ab}	93.45±10.02 ^{abc}	17.33±6.94 ^{abc}	8.35±2.98 ^{abc}	136.55±80.19 ^{abc}	0.66±0.22 ^{abc}	48.34±8.98 ^{abc}
血必净大组	入院即刻	20	37.41±1.23	118.21±17.32	25.11±6.89	16.13±6.22	265.14±98.23	4.83±0.32	186.43±59.89
	治疗后 3 d	20	36.66±1.00 ^{ab}	101.11±11.46 ^{abd}	19.33±6.89 ^{abd}	9.56±3.43 ^{abd}	153.17±95.31 ^{abd}	1.51±0.66 ^{abd}	89.24±13.21 ^{abd}
	治疗后 7 d	20	36.60±0.98 ^{ab}	90.12±10.33 ^{abd}	16.22±7.10 ^{abd}	6.33±4.01 ^{abd}	122.69±71.98 ^{abd}	0.92±0.33 ^{abd}	56.03±14.11 ^{abd}
	治疗后 14 d	20	36.22±0.55 ^{ab}	82.11±8.99 ^{abd}	15.48±6.45 ^{abd}	5.35±1.37 ^{abd}	107.36±55.89 ^{abd}	0.33±0.19 ^{abd}	15.40±1.37 ^{abd}

注:与本组入院即刻比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$;与血必净低剂量组同期比较,^c $P<0.05$;与血必净中剂量组同期比较,^d $P<0.05$

(表 2): 随治疗时间延长, 各组 IL-18、PCT、CRP 均逐渐降低, 于治疗 14 d 达谷值 (均 $P < 0.05$), 且以血必净大剂量组较血必净小、中剂量组和对照组同期降低更显著。

2.4 脓毒症患者 28 d 和 60 d 病死率比较 (表 1): 血必净大剂量组 28 d、60 d 病死率均较对照组和血必净小、中剂量组降低。

3 讨论

脓毒症是机体对包括感染、缺氧、坏死等在内的刺激而出现的全身失控性炎症反应^[12]。脓毒症可诱发脓毒性休克、MODS^[13-15], 其发病机制涉及全身炎症网络效应、微血管凝血及血管内皮细胞损伤等因素间的相互作用^[15-19]。IL-18 在脓毒症的发生发展中具有重要的作用^[20-22]。PCT 是一种新的感染性炎症标志物, 能帮助临床医生早期诊断患者是否存在或合并细菌感染^[23-24]。正常人血清中 PCT 含量极低, 当发生急性感染时 PCT 水平显著升高^[25]。CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症刺激时肝细胞合成的急性时相蛋白。研究表明, CRP 升高程度与脓毒症严重程度呈正相关, 其持续升高提示疾病预后不良^[26-28]。本研究结果表明, 在西医常规治疗基础上加用血必净注射液, 可显著改善脓毒症患者的生命体征, 提高脓毒症患者远期存活率, 并可显著降低 WBC、IL-18、PCT 和 CRP 水平。本研究结果还显示, 不同剂量的血必净治疗脓毒症疗效不尽相同, 其中大剂量的血必净注射液治疗脓毒症见效快, 对各项检测指标的改善效果最为显著。因此, 可以认为, 在临床治疗脓毒症时应早期使用大剂量血必净注射液^[29-30], 可提高患者的治愈率。

参考文献

- [1] 沈洪丽, 韩玉, 苗晓云, 等. 血必净治疗脓毒症患者临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2013, 8 (1): 45-47.
- [2] 王东强, 李银平, 李志军, 等. 老年多器官功能障碍综合征的中医证候探讨[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (9): 550-553.
- [3] 刘瑜, 赵玉生. 多器官功能障碍综合征与基因多态性[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (11): 699-702.
- [4] 邱海波, 周韶霞, 杨毅, 等. 多器官功能障碍综合征的死亡危险因素分析及临床对策[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10 (1): 13-16.
- [5] Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): S99-106.
- [6] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [7] 李志军, 任新生, 李银平, 等. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (6): 321-323.
- [8] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/

ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4): 1250-1256.

- [9] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 194-197.
- [10] 潘娅静, 徐建国, 赵洁. 血必净注射液对脓毒症细胞因子的影响和肾保护作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11 (2): 143-144.
- [11] Yee LJ, Tang J, Gibson AW, et al. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection [J]. Hepatology, 2001, 33 (3): 708-712.
- [12] 叶德文, 吴金国. 乌司他丁联合血必净治疗脓毒症的临床观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17 (4): 514-515.
- [13] 葛胜梅, 胡振杰, 刘丽霞, 等. 血必净对脓毒症患者凝血功能及肾功能影响的临床研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39 (5): 1323-1324.
- [14] Summer WR. Severe sepsis: new concepts in pathogenesis and management [J]. Am J Med Sci, 2004, 328 (4): 193-195.
- [15] 唐丽群, 彭娜, 潘志国, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (3): 132-136.
- [16] Hoetzl A, Dolinay T, Schmidt R, et al. Carbon monoxide in sepsis [J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9 (11): 2013-2026.
- [17] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112 (1): 235-243.
- [18] Iba T, Kidokoro A, Yagi Y. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis [J]. J Am Coll Surg, 1998, 187 (3): 321-329.
- [19] 章志丹, 马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (2): 125-128.
- [20] Furtado MV, Rossini APW, Campani RB, et al. Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up [J]. Coron Artery Dis, 2010, 20 (5): 327-331.
- [21] 孙荣青, 张少雷. 脓毒症早期血清白细胞介素-18 和 10 在疾病严重程度及预后评估中的价值研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (5): 299-301.
- [22] Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis [J]. J Med, 2000, 31 (1-2): 15-20.
- [23] 奚晶晶, 王红, 杨钧. 降钙素原在脓毒症患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (6): 327-329.
- [24] 马新华, 徐道妙, 艾宇航, 等. 血必净注射液预先给药对内毒素诱导肺泡 II 型上皮细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (1): 46-48.
- [25] 张立天, 陆家齐, 姚咏明. 脓毒症的预警指标及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13 (5): 304-306.
- [26] Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [J]. Crit Care, 2004, 8 (4): R234-242.
- [27] 朱捷, 丁宁, 陈晓雄. 降钙素原及 C 反应蛋白动态变化与严重多发伤后 MODS 的相关性研究[J]. 创伤外科杂志, 2009, 11 (3): 253-255.
- [28] 刘朝晖, 苏磊, 廖银光, 等. 脓毒症患者营养目标摄入对临床预后影响的前瞻性随机对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 131-134.
- [29] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 193-194.
- [30] 刘雪峰, 李文放, 赵良, 等. 血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (1): 20-23.

(收稿日期: 2014-04-14) (本文编辑: 李银平)