

血必净对严重感染患者机体炎症状态影响的前瞻性研究

王道静 韩云花 唐文峰

(山东省济钢总医院重症医学科, 山东 济南 250101)

【摘要】 目的 观察血必净注射液对严重感染患者炎症反应的影响。方法 采用前瞻性研究方法,选择 2013 年 5 月至 2014 年 5 月山东省济钢总医院重症医学科收治的 36 例严重感染患者,按随机数字表法分为血必净治疗组(21 例)和对照组(15 例)。两组患者入院后均给予常规抗感染、营养支持、呼吸支持等对症治疗;血必净治疗组在常规治疗基础上加用血必净注射液 50 mL 静脉滴注,每日 2 次,两组均连续治疗 14 d。于治疗前和治疗后 3、7、10、14 d 取血检测两组患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平的变化。**结果** 随着治疗时间的延长,两组 WBC、N、CRP、IL-6 均逐渐下降;与治疗前比较,WBC、N 于治疗 7 d 差异有统计学意义,并持续至 14 d 达最低值;而 CRP 和 IL-6 在 3 d 时就出现了统计学意义。7 d 时血必净治疗组 CRP 水平明显低于对照组(mg/L: 10.8±4.2 比 35.2±4.9), 3、7、10、14 d 时血必净治疗组 IL-6 均明显低于对照组(μg/L: 67.4±15.6 比 82.2±19.8, 29.5±16.8 比 42.8±26.5, 8.2±3.2 比 21.2±3.6, 8.4±3.1 比 11.5±2.9, 均 $P<0.05$)。血必净治疗组 28 d 病死率明显低于对照组[14.3%(3/21)比 26.7%(4/15), $P<0.05$]。**结论** 应用血必净注射液可调控重症感染患者炎症因子的表达,促进患者炎症状态的恢复,与抗菌药物联合应用可发挥协同抗炎作用,并可降低患者 28 d 病死率。

【关键词】 血必净; 重症感染; 炎症状态; 白细胞介素-6

目前临床对常见的细菌、真菌常采取针对致病菌的敏感抗菌药物治疗,但对感染所产生的内毒素效果较差。血必净注射液具有活血化瘀、扶正固本、清热解毒等功效,有调控炎症反应的作用^[1]。本研究对比分析严重感染患者血必净注射液前后炎症指标的变化,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2013 年 5 月至 2014 年 5 月本院重症医学科收治的 36 例严重感染患者,诊断符合标准^[2]。肺部感染 22 例,腹腔感染 6 例,感染性休克 3 例,肾盂肾炎 2 例,肠道感染 3 例。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.3 研究分组: 将入选患者按随机数字表法分为对照组和血必净治疗组,其中对照组 15 例,年龄 61~83 岁,平均(67.5±5.6)岁;血必净治疗组 21 例,年龄 58~85 岁,平均(69.1±5.1)岁。

1.4 治疗方法: 所有患者在感染确诊后留取血标本监测相关指标,并根据经验进行抗感染治疗,同时加强营养和呼吸支持等治疗;血必净治疗组加用血必净注射液 50 mL 静脉滴注(静滴),每日 2 次。两组均连续治疗 14 d。

1.5 检测指标及方法: 治疗前及治疗后 3、7、10、14 d 留取血标本,监测两组患者血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平的变化。采用速率散射比浊法测定 CRP 水平,采用双抗体夹心酶免疫吸附试验(EIASA)检测 IL-6 水平,试剂盒均购自美国 RB 公司,操作按试剂盒说明书进行。疗程结束后评定两组 28 d 病死率。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 18.0 统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 WBC、N 水平比较(表 1): 随治疗时间延长,两组患者治疗后 WBC、N 均逐渐下降,均于治疗 14 d 达最低值;在治疗 7 d 与治疗前比较出现统计学差异(均 $P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后 CRP、IL-6 水平比较(表 2): 随治疗时间延长,两组治疗后 CRP、IL-6 均逐渐下降,均于治疗 14 d 达最低值;在治疗 3 d 与治疗前比较出现统计学差异,治疗 7 d 血必净治疗组 CRP 水平明显低于对照组,而 IL-6 的两组间差异在治疗 3、7、10、14 d 都存在(均 $P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后 WBC 和 N 的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	WBC($\times 10^9/L$)					N($\times 10^9/L$)				
		治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗 10 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗 10 d	治疗 14 d
对照组	15	18.2±3.5	15.4±4.1	11.6±3.9 ^a	8.7±2.9 ^a	6.5±3.1 ^a	16.3±4.4	12.5±3.8	9.8±3.3 ^a	5.4±2.4 ^a	3.8±2.0 ^a
血必净治疗组	21	21.2±4.3	14.8±4.8	9.5±3.4 ^a	8.2±3.1 ^a	5.9±2.8 ^a	18.4±5.6	13.2±3.5	7.5±2.6 ^a	6.4±2.1 ^a	3.5±1.8 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.023

通讯作者:王道静, Email: wangdaoqing1003@163.com

表 2 两组治疗前后 CRP 和 IL-6 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	CRP (mg/L)					IL-6 ($\mu\text{g/L}$)				
		治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗 10 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗 10 d	治疗 14 d
对照组	15	254.3 \pm 35.2	145.2 \pm 24.5 ^a	35.2 \pm 4.9 ^a	15.3 \pm 5.4 ^a	8.4 \pm 3.2 ^a	98.5 \pm 24.1	82.2 \pm 19.8	42.8 \pm 26.5 ^a	21.2 \pm 3.6 ^a	11.5 \pm 2.9 ^a
血必净治疗组	21	268.2 \pm 32.3	85.2 \pm 23.8 ^a	10.8 \pm 4.2 ^{ab}	7.2 \pm 4.8 ^a	6.4 \pm 3.3 ^a	105.6 \pm 28.2	67.4 \pm 15.6 ^{ab}	29.5 \pm 16.8 ^{ab}	8.2 \pm 3.2 ^b	8.4 \pm 3.1 ^b

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组比较，^b $P < 0.05$

2.3 两组 28 d 病死率比较：血必净治疗组 28 d 病死率明显低于对照组 [14.3% (3/21) 比 26.7% (4/15), $P < 0.05$]。

3 讨论

对严重感染临床上除给予强有力抗感染及对症支持治疗措措外,在短时间内尽快控制感染是治疗的关键所在。

IL-6 主要来源于单核/巨噬细胞,部分来自 T/B 淋巴细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞,在炎症反应过程中发挥着重要作用,它具有促进 T/B 淋巴细胞分化、刺激干细胞合成急性期反应蛋白,催化和扩大炎症反应和毒性的作用,可造成组织和细胞的损害和反映疾病的严重程度。

CRP 是肝脏在人 IL-6 调控下产生的一种急性时相蛋白,临床上通常将其作为一种反映机体存在炎症的非特异性的、敏感指标。正常人的 CRP 浓度很低,在炎症或急性损伤后短时间内迅速合成释放,峰值可达正常参考值的数百倍。CRP 具有激活补体、促进吞噬细胞的免疫功能、调节炎症过程和御防感染性疾病发生的作用,并参与免疫应答,与 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子密切相关。

本研究显示,随着治疗时间的延长,两组 WBC、N、CRP、IL-6 均逐渐下降,CRP 在 7 d 时、IL-6 在 3 d 时两组均出现了统计学意义,血必净治疗组较对照组降低更加明显。表明抗感染治疗过程中,在有效、合理的抗菌药物应用控制感染的基础上,应用血必净注射后患者 IL-6 水平下降更快,CRP 的下降幅度也更明显,其最佳抗炎作用发挥时间在应用后 3~7 d 左右。陈悱等^[3]通过对热应激大鼠模型全身炎症反应的研究表明,血必净注射液可显著降低大鼠体内炎症因子如 TNF、IL-1、IL-6 的表达,从而减轻炎症反应;张淑文等^[4]所进行的动物实验表明,血必净注射液可以减少大鼠肾组织 IL-6 的表达,减轻肾损伤程度,降低多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率。袁雪松等^[5]发现,血必净注射液可抑制脑外伤后 IL-6 的合成与分泌,从而降低局部和全身炎症反应程度,也支持了本研究的结论。周昕怡等^[6]对开腹手术患者在围手术期内应用血必净注射液治疗可减轻炎症反应和器官损伤,保护器官功能,使患者平稳渡过休克期、感染期和围手术期。对于存在呼吸道重症感染的患者,临床研究表明,血必净注射液同样可改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)症状^[7]和重型颅脑外伤后肺部感染患者的炎症反应及免疫功能^[8];而对于需要呼吸支持、应用有创机械通气治疗的患者,应用血必净注射液可以改善患者呼吸功能,缩短患者机械通气及 ICU 住院时间,有利于患者拔除气管插管、撤机^[9-10]。对血必净注射液发挥最佳作用的剂量进行研究结果显示,大剂量(100 mL,每日 4 次)组较中剂量(100 mL,

每日 2 次)、小剂量(50 mL,每日 2 次)组能在短时间内达到有效血药浓度,并发挥调节炎症性介质表达的作用;而应用小剂量血必净注射液也可降低炎症因子表达,改善患者体内炎症状态,对经济条件受限的患者仍可小剂量应用该药^[11]。

本研究还显示,血必净治疗组 28 d 病死率明显低于对照组,推测其差异可能是由患者感染控制程度的不同所致。国内研究表明,血必净注射液可拮抗内毒素并抑制内源性炎症性介质释放,有效控制严重感染,并能阻止 MODS 发生^[12]。谢铭^[13]研究证实,抗菌药物联合血必净治疗,即细菌、内毒素、炎症介质并治,具有显著提高 MODS 患者存活率的作用。本结果提示,血必净能确能有效控制感染,降低患者的病死率。

综上,本研究结果也提示,对严重感染患者采用有效抗菌药物联合血必净注射液治疗,可缩短炎症过程,有助于患者病情恢复,改善预后并降低病死率。由于本研究患者数相对较少,有待于大规模、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [3] 陈悱, 董华生, 潘志国, 等. 血必净注射液预处理通过减轻小肠损伤缓解重症中暑大鼠全身炎症反应[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(8): 643-648.
- [4] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(11): 673-676.
- [5] 袁雪松, 卞晓星, 戚传平. 血必净对大鼠外伤性脑损伤后血清 S100B 和 IL-6 水平的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2009, 19(1): 35-38.
- [6] 周昕怡, 李会, 谢郭豪, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(4): 258-263.
- [7] 罗玲, 潘玲. 血必净注射液对重症慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者全身炎症反应及免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 173-177.
- [8] 刁云锋, 杨细平, 涂悦, 等. 血必净注射液对重型颅脑外伤后肺部感染患者血浆炎症介质表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 200-202.
- [9] 陈齐红, 郑瑞强, 汪华玲, 等. 血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸功能影响的前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(3): 145-147.
- [10] 王玉春, 张正寿, 钟春妍, 等. 血必净注射液用于机械通气患者疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(5): 287-289.
- [11] 赵欣, 李志军, 张书荷. 不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(3): 183-185.
- [12] 宋永熙, 姜维. 血必净注射液治疗脓毒症多脏器功能失常综合征 49 例[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 344.
- [13] 谢铭. 血必净治疗多发性创伤合并多器官功能障碍的临床分析[J]. 中国急救医学, 2006, 26(5): 382-383.

(收稿日期: 2015-04-29) (本文编辑: 邸美仙 李银平)