

血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能的干预作用

龚瑞莹 铁明慧 龚为义 沈琳 庞永诚 马继恩

650011 云南昆明, 昆明市中医医院

通讯作者: 龚瑞莹, Email: 617665570@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.008

【摘要】 目的 观察血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响。**方法** 选择 2015 年 2 月至 2017 年 6 月昆明市中医医院急诊科和重症加强治疗病房(ICU)收治的 62 例严重脓毒症患者,按随机数字表法将患者分为血必净组和常规治疗对照组,每组 31 例。两组均给予对症支持治疗,血必净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,连用 7 d。比较两组治疗前后血小板计数(PLT)和凝血五项 D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分的差异。**结果** 两组治疗后 PLT、Fib 均较治疗前明显升高, D-二聚体、APACHE II 评分均较治疗前明显降低, APTT、PT、TT 较治疗前明显缩短,且以血必净组的变化更显著〔PLT($\times 10^9/L$): 186.63 ± 45.29 比 119.96 ± 59.76 , Fib(g/L): 3.88 ± 1.82 比 2.33 ± 1.33 , D-二聚体(mg/L): 0.40 ± 0.11 比 0.65 ± 0.14 , APTT(s): 30.95 ± 8.48 比 42.25 ± 7.73 , PT(s): 10.97 ± 1.51 比 13.16 ± 2.22 , TT(s): 16.17 ± 1.28 比 18.98 ± 1.12 , APACHE II 评分(分): 6.62 ± 2.91 比 12.87 ± 4.54 , 均 $P < 0.05$ 〕。**结论** 血必净能纠正严重脓毒症患者凝血功能紊乱,改善患者病情,阻止疾病的发展恶化,从而改善患者预后。

【关键词】 血必净; 脓毒症,严重; 凝血功能

基金项目: 云南省科技厅运用基础研究中医联合专项项目〔2015FB205(042)〕

Intervention effect of Xuebijing injection on coagulation function of patients with severe sepsis Gong Ruiying,

Tie Minghui, Gong Weiyi, Shen Lin, Pang Yongcheng, Ma Jien

Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, Yunnan, China

Corresponding author: Gong Ruiying, Email: 617665570@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of Xuebijing on coagulation function in patients with sepsis. **Methods** Sixty-two patients with severe sepsis were admitted to Department of Emergency and Intensive Care Unit (ICU) of Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2015 to June 2017, and they were divided into Xuebijing group and routine treatment control group according to the random number table method, 31 cases in each group. Both groups were treated with symptomatic supportive therapy, and the Xuebijing group was treated with Xuebijing injection 50 mL intravenous drip on the basis of routine treatment, twice a day for consecutive 7 days. The differences in platelet count (PLT), 5 items of coagulation: D-dimer, fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, in both groups, the levels of PLT and Fib were significantly higher than those before treatment, the level of D-dimer, APACHE II were obviously lower than those before treatment, APTT, PT and TT were significantly shorter than those before treatment, and the changes in Xuebijing group were more marked than those in the routine treatment control group [PLT ($\times 10^9/L$): 186.63 ± 45.29 vs. 119.96 ± 59.76 , Fib (g/L): 3.88 ± 1.82 vs. 2.33 ± 1.33 , D-dimer (mg/L): 0.40 ± 0.11 vs. 0.65 ± 0.14 , APTT (s): 30.95 ± 8.48 vs. 42.25 ± 7.73 , PT (s): 10.97 ± 1.51 vs. 13.16 ± 2.22 , TT (s): 16.17 ± 1.28 vs. 18.98 ± 1.12 , APACHE II score: 6.62 ± 2.91 vs. 12.87 ± 4.54 , all $P < 0.05$]. **Conclusion** Xuebijing can regulate coagulation disorder in patients with severe sepsis, ameliorate the disease condition of patients, block the deterioration of disease development, and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Xuebijing; Severe sepsis; Coagulation function

Fund program: Application of Basic Research in Yunnan Science and Technology Department-Joint Project of Traditional Chinese Medicine Item [2015FB205(-042)]

“脓毒症 3.0”定义是由于宿主对机体感染作出的应答导致危及生命的器官功能障碍,是导致患者死亡的重要因素,根据新指南,脓毒症=感染+序贯器官功能衰竭评分(SOFA) ≥ 2 分^[1]。国内外近年来的研究显示,脓毒症患者病情严重程度与凝血功能紊乱以及预后有密切关系^[2-3]。在脓毒症的整个发病过程中始终存在凝血功能障碍,凝血功能变化在病情演变及预后中起着关键作用^[4]。血必净

是由川芎、丹参等活血化瘀药制成的中药制剂,现代药理学研究表明其具有抗炎和改善凝血功能的作用^[5]。本研究通过观察血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能的影响,并探讨其作用机制,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择: 选取 2015 年 2 月至 2017 年 6 月本院急诊科和重症加强治疗病房(ICU)收治的

严重脓毒症患者 62 例。

1.1.1 纳入标准：诊断均符合“Sepsis 2.0”严重脓毒症标准^[6]，伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压。

1.1.2 排除标准：① 基础疾病不可逆、入科即死亡、放弃抢救者；② 妊娠或哺乳期女性；③ 患有精神类疾病；④ 对研究用药过敏者。

1.1.3 伦理学：本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》中人体医学研究的伦理原则，并经本院医学伦理委员会批准，获得过患者或家属知情同意。

1.2 分组及一般资料：按随机数字表法将患者分为血必净组和常规治疗对照组，每组 31 例。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和疾病种类等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$ ；表 1)，说明两组资料均衡，有可比性。

表 1 两组严重脓症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
常规治疗对照组	31	17	14	64.12 ± 10.92
血必净组	31	18	13	62.86 ± 12.25

组别	例数 (例)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	疾病种类 (例)	
			重症肺炎	消化系统感染
常规治疗对照组	31	16.02 ± 4.74	18	13
血必净组	31	15.38 ± 4.77	17	14

1.3 治疗方法：常规治疗对照组根据指南给予抗感染、液体复苏和器官功能支持等治疗，血必净组在常规治疗对照组基础上加用血必净注射液每次 50 mL 静脉滴注 (静滴)、每日 2 次，连用 7 d。

1.4 观察指标

1.4.1 凝血功能指标测定：于治疗前和治疗 7 d 后检测两组血小板计数 (PLT)、D-二聚体、纤维蛋白原 (Fib)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)。

1.4.2 疾病严重程度指标比较：比较两组治疗前后 APACHE II 评分的差异。

1.5 统计学分析：使用 SPSS 24.0 统计软件分析数据，符合正态分布的定量资料以均数 ± 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 两组凝血相关指标比较 (表 2)：两组治疗前 PLT、D-二聚体、Fib、APTT、PT、TT 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，治疗后 PLT、Fib 均较治疗前明显升高，D-二聚体较治疗前明显降低，APTT、PT、TT 较治疗前明显缩短，且以血必净组的变化较对照组更显著 (均 $P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后 APACHE II 评分比较 (表 3)：两组治疗后 APACHE II 评分均较治疗前降低，且以血必净组的降低程度更显著 (均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	APACHE II (分)
常规治疗对照组	治疗前	31	16.02 ± 4.74
	治疗后	31	12.87 ± 4.54 ^a
血必净组	治疗前	31	15.38 ± 4.77
	治疗后	31	6.62 ± 2.91 ^{ab}

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与常规治疗对照组比较，^b $P < 0.05$

3 讨论

脓毒症包括失控的炎症反应、免疫功能失调、凝血功能紊乱、高代谢状态、组织损伤、多器官功能损害、基因多态性、对病原微生物及其毒素的异常反应等全身多个系统，在脓毒症的发病过程中凝血功能起着重要作用，凝血功能与炎症反应相互促进均为脓毒症发生发展的关键因素。内毒素和肿瘤坏死因子 (TNF) 通过诱发巨噬细胞和内皮细胞释放组织因子，可激活外源性凝血途径，被内毒素激活的凝血因子 VII 也可进一步激活内源性凝血途径，最终导致弥散性血管内凝血 (DIC)，病情演变复杂，进展迅速、病死率极高。目前脓毒症的发病机制还未完全阐明，但已知其发生发展过程中始终存在炎症反应及凝血功能障碍，凝血系统被炎症介质及相关细胞因子激活并导致凝血功能障碍，形成微血管血栓，严重影响了脓毒症患者的病情发展过程及其预后，因此纠正凝血功能障碍、抑制炎症反应是治疗脓毒症的关键。关于脓症患者凝血功能障碍方面，洪峰等^[7]将脓毒症的凝血功能障碍归结为“血瘀证”范

表 2 两组治疗前后凝血相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$)	D-二聚体 (mg/L)	Fib (g/L)	APTT (s)	PT (s)	TT (s)
常规治疗对照组	治疗前	31	79.19 ± 19.09	0.84 ± 0.22	1.98 ± 0.74	48.11 ± 4.37	15.29 ± 1.22	23.12 ± 1.22
	治疗后	31	119.96 ± 59.76 ^a	0.65 ± 0.14 ^a	2.33 ± 1.33 ^a	42.25 ± 7.73	13.16 ± 2.22	18.98 ± 1.12
血必净组	治疗前	31	75.93 ± 18.52	0.78 ± 0.33	1.47 ± 0.76	46.88 ± 4.88	15.57 ± 1.88	23.38 ± 1.96
	治疗后	31	186.63 ± 45.29 ^{ab}	0.40 ± 0.11 ^{ab}	3.88 ± 1.82 ^{ab}	30.95 ± 8.48 ^{ab}	10.97 ± 1.51 ^{ab}	16.17 ± 1.28 ^{ab}

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与常规治疗对照组比较，^b $P < 0.05$

畴。在王今达等^[8]的“三证三法”理论中,将脓毒症的凝血功能障碍归属为中医的瘀血症。随着脓毒症研究的深入,后续学者又提出了“四证四法”“菌毒炎并治”的理论^[9]。脓毒症可使凝血系统活化,进而促进炎症的发展;炎症也可促使凝血系统活化,二者相互影响,共同导致脓毒症的恶化。

血必净注射液是在解毒活血汤基础上化裁而成,具有活血化瘀、行气止痛、清热解毒等的功效,方中红花为君,赤芍、川芎为臣,佐以丹参、当归。研究表明,血必净注射液可抑制血小板聚集和黏附,具有扩张血管、抗凝、抗栓、改善微循环、保护血管内皮细胞的作用^[10-11]。血必净注射液也能改善脓毒症患者的内源性凝血系统,增强血小板功能,纠正凝血功能障碍,改善患者凝血纤溶系统和内皮细胞功能^[12]。现代药理学研究证实,活血化瘀中药可增加血流量,降低毛细血管通透性,改善局部血液循环,减少血小板黏附及聚集,促进凝血纤溶系统恢复正常^[11]。张雷^[13]运用血必净治疗脓毒症患者 50 例发现,血必净通过抑制过度炎症反应,从而改善脓毒症患者的高凝状态。

本研究表明,血必净能纠正脓毒症患者凝血功能紊乱,从而调节患者凝血因子,影响凝血功能,有助于脓毒症患者凝血功能的改善。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 张福清, 陈国忠. 脓毒症的新认识 [J]. 临床军医杂志, 2007, 35 (3): 450-452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2007.03.050. Zhang FQ, Chen GZ. New understanding of sepsis [J]. Clin J Med Offic, 2007, 35 (3): 450-452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2007.03.050.
- [3] Yao YM, Luan YY, Zhang QH, et al. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237: 5-15. DOI: 10.1007/978-1-4939-1776-1_2.
- [4] 马晓春. 加强对获得性凝血病的认识 [J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32 (11): 885-886. Ma XC. To strengthen the understanding of acquired coagulopathy [J]. Chin J Pract Surg, 2012, 32 (11): 885-886.
- [5] 徐伟松, 范辉, 刘玉峰, 等. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 浓度的影响 [J]. 世界华人消化杂志,

2012, 20 (29): 2777-2781.

Xu WS, Fan H, Liu YF, et al. Effects of Xuebijing on serum levels of TNF- α and IL-1 β and IL-6 in rats with acute pancreatitis [J]. World Chin J Digestol, 2012, 20 (29): 2777-2781.

- [6] 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. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.

- [7] 洪峰, 俞兴群. 脓毒症凝血功能障碍的中西医研究进展 [J]. 中医临床杂志, 2014, 26 (8): 864-866.

Hong F, Yu XQ. Advances in the study of coagulation dysfunction in sepsis [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2014, 26 (8): 864-866.

- [8] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.11.002.

Wang JD, Li ZJ, Li YP. Three syndrome patterns and three treatments on overall analysis of the illness and the patient condition of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.11.002.

- [9] 李银平, 武子霞, 李志军, 等. “菌毒并治”与“三证三法”理论的创立及发展: “菌毒并治”与“四证四法”(二) [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (2): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.001.

Li YP, Wu ZX, Li ZJ, et al. The creation and development of theories of "combined treatment of bacteria and toxin" and "three patterns and three methods": "combined treatment of bacteria, toxin and inflammation" and "four patterns and four methods" (2) [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (2): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.001.

- [10] 陈士卉, 陈光艳, 纪书成. 血必净注射液对糖尿病肾病患者凝血纤溶系统及血管内皮功能的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46 (19): 2707-2710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.036.

Chen SH, Chen GY, Ji SC. Effects of Xuebijing injection on coagulation and fibrinolysis system and vascular endothelial function in patients with diabetic nephropathy [J]. Chongqing Med, 2017, 46 (19): 2707-2710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.036.

- [11] 李春盛, 金铭, 武军元, 等. 血必净对严重脓毒症患者血管内皮细胞相关促炎因子和凝血因子的影响 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89 (39): 2744-2747.

Li CS, Jin M, Wu JY, et al. Effect of Xuebijing injection upon related proinflammatory factors and blood coagulation factors of vascular endothelial cells in severe septic patients [J]. Natl Med J China, 2009, 89 (39): 2744-2747.

- [12] 高凤江, 任何菊, 张玮曾, 等. 血必净注射液对创伤性脓毒症患者血清降钙素原、全血细胞计数及脏器功能评分的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8 (10): 104-105. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.10.065.

Gao FJ, Ren HJ, Zhang WZ, et al. The effect of Xuebijing injection on serum calcitonin, whole blood cell count and organ function score in patients with traumatic sepsis [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2015, 8 (10): 104-105. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.10.065.

- [13] 张雷. 益气扶正法对脓毒症患者炎症反应及凝血功能的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37 (10): 1381-1382. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.10.055.

Zhang L. Effect of Yiqi Fuzheng method on inflammatory reaction and blood coagulation function in patients with sepsis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37 (10): 1381-1382. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.10.055.

(收稿日期: 2018-02-02)

• 书讯 •

《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元/本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。内容简明实用, 指导性强, 可作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以供二、三线医院救治热射病参考。

