

• 论著 •

血必净注射液对严重创伤患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化的干预研究

周忠东¹, 陆远强², 杨 林³, 陈大方³, 黄卫东²

(1. 浙江省绍兴市中医院药剂科, 浙江 绍兴 312000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院 急诊科, 浙江 杭州 310003; 3. 浙江大学医学院邵逸夫医院危重医学科, 浙江 杭州 310016)

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对严重创伤患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化的影响及其临床意义。方法 将 33 例严重创伤患者随机分为对照组(16 例)和血必净治疗组(17 例)。对照组患者给予常规救治,血必净治疗组患者则在常规救治的基础上早期加用血必净注射液治疗。采用双抗体标记流式细胞分析技术测定患者入院时、伤后 3 d 和 5 d 的外周血 T 淋巴细胞及其亚群 CD4⁺、CD8⁺ 的百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。结果 两组严重创伤患者伤后 3 d 和 5 d 时,外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较入院时明显下降[CD4⁺: 对照组为 (32.40±6.02)%、(34.19±5.63)% 比 (45.09±6.57)%, 治疗组为 (34.30±5.46)%、(38.55±6.47)% 比 (46.10±6.02)%; CD4⁺/CD8⁺ 比值: 对照组为 1.11±0.20、1.15±0.20 比 1.60±0.20, 治疗组为 1.20±0.22、1.32±0.24 比 1.66±0.24, *P* 均<0.01]。伤后 5 d 时,血必净治疗组患者的外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显回升[(38.55±6.47)%、1.32±0.24], 与对照组[(34.19±5.63)%、1.15±0.20]比较差异有统计学意义 (*P* 均<0.05)。结论 严重创伤患者在常规救治的基础上早期使用血必净注射液,能较快纠正 T 细胞辅助/抑制免疫炎症调节网络的紊乱或抑制,有助于维持免疫炎症调节功能的平衡。

【关键词】 血必净注射液; 创伤; T 淋巴细胞亚群; 流式细胞术

中图分类号:R285.6;R641 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)02-0108-03

An intervention study of Xuebijing injection (血必净注射液) on peripheral T-lymphocyte subpopulations in patients with severe trauma ZHOU Zhong-dong¹, LU Yuan-qiang², YANG Lin³, CHEN Da-fang³, HUANG Wei-dong². 1. Department of Pharmacy, The Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shaoxing, Shaoxing 312000, Zhejiang, China; 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital, Medical College, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China; 3. Intensive Care Unit, SHAO Yi-fu Hospital, Medical College, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310016, Zhejiang, China Corresponding author: LU Yuan-qiang (luyuanqiang@yahoo.cn)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect and clinical significance of Xuebijing injection (血必净注射液) on peripheral T-lymphocyte subpopulations in patients with severe trauma. **Methods** Thirty-three patients with severe trauma were divided into a control group (*n*=16) and a treatment group (*n*=17). The patients of two groups were all treated conventionally, and the only difference was that Xuebijing injection was given to the treatment group at the early stage. The CD4⁺ and CD8⁺ subpopulations of T-lymphocyte in the peripheral blood were detected respectively at admission of hospitalization, and the 3rd and 5th day after trauma by double antibody labeling and flow cytometry. **Results** The CD4⁺ T-lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio of peripheral blood in patients with severe trauma all decreased markedly at the 3rd and 5th day after trauma [CD4⁺: (32.40±6.02)% and (34.19±5.63)%, respectively vs. (45.09±6.57)% in control group, (34.30±5.46)% and (38.55±6.47)%, respectively vs. (46.10±6.02)% in treatment group; CD4⁺/CD8⁺ ratio: 1.11±0.20 and 1.15±0.20, respectively vs. 1.60±0.20 in control group, 1.20±0.22 and 1.32±0.24, respectively vs. 1.66±0.24 in treatment group, all *P*<0.01]. Furthermore, compared with the control group, the peripheral CD4⁺ T-lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio of treatment group elevated obviously at the 5th day after trauma, the differences being statistically significant [(38.55±6.47)% and 1.32±0.24 vs. (34.19±5.63)% and 1.15±0.20 both *P*<0.05]. **Conclusion** In the treatment of patients with severe trauma, on the basis of conventional therapy, the early use of Xuebijing injection can quickly correct the disorder or inhibition of helper/suppressor T-lymphocytes immuno-inflammatory regulating network, and help to maintain a more balanced profile of immunologic function.

【Key words】 Xuebijing injection; trauma; T-lymphocyte subsets; flow cytometry

近年来,在创伤免疫调理研究中,中医药因其整体调节、平衡作用而备受重视。本研究旨在通过动态观察早期使用血必净注射液对严重创伤患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化的影响,探讨血必净注射液对创伤后免疫炎症调节网络的干预情况及其在创伤救治中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选择 2006 年 1 月—2007 年 9 月收治的严重创伤患者 33 例。入选标准:①伤情评估以手术记录、最后诊断以 2005 版简明损伤定级标准(AIS)^[1]的损伤严重度评分(ISS)为依据,ISS ≥ 20 分。②经过积极救治,在伤后 72 h 内未死亡者。③伤前体健,无心、肺、脑、肝、肾、代谢性疾病及免疫性疾病等病史。男 23 例,女 10 例;年龄 19~59 岁,平均 33.88 岁;交通事故伤 19 例,坠落伤 8 例,锐器伤 3 例,钝器伤 2 例,挤压伤 1 例。

1.2 分组及治疗:将 33 例严重创伤患者按照随机原则分为对照组和血必净治疗组。①对照组 16 例中男 12 例,女 4 例;年龄 20~56 岁,平均(32.88 ± 10.99)岁;ISS(31.25 ± 10.85)分。入院后根据伤情需要予以积极救治,如急诊手术、防治感染、营养支持、器官功能支持以及维持水、电解质和酸碱平衡等对症支持治疗。②血必净治疗组 17 例中男 11 例,女 6 例;年龄 19~59 岁,平均(34.88 ± 11.45)岁;ISS(29.88 ± 8.62)分。在受伤当日即给予血必净注射液治疗,每次 50~100 ml 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注,每日 2 次,用药 5 d 为 1 个疗程,其余救治原则同对照组。经 *t* 检验和四格表确切概率法分析,两组患者的年龄、性别和 ISS 分值等比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),有可比性。

1.3 T 淋巴细胞及其亚群的测定:所有严重创伤患者在入院时(限定在到达医院后 3 h 内)、伤后 3 d 和 5 d 各抽取 2 ml 的外周静脉血,用乙二胺四乙酸二钾(EDTA_{K₂})抗凝,试剂盒由美国 B-D 公司提供,采用双抗体标记流式细胞分析技术测定外周血 T 淋巴细胞及其亚群 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4 统计学分析:所有实验数据进行正态性检验或方差齐性检验,采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 13.0 统计软件进行四格表确切概率法检验、*t* 检验、双因素方差分析和最小显著差法(LSD)分

析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组创伤患者的诊治经过和预后:对照组中有 11 例接受急诊手术,3 例因后期出现多器官功能衰竭(MOF)和脓毒症而死亡,1 例死于脑疝,病死率为 25.0%。血必净治疗组有 10 例接受急诊手术,3 例因后期出现 MOF 和脓毒症而死亡,病死率为 17.6%。两组患者预后情况比较差异无统计学意义(*P* = 0.688)。

2.2 外周血 T 淋巴细胞亚群的变化(表 1):在伤后 3 d 和 5 d,两组 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较入院时明显下降,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.01);而 CD8⁺ 无明显变化(*P* > 0.05)。血必净治疗组 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值在伤后 5 d 时明显回升,与对照组比较差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05),且伤后 5 d CD4⁺ 较 3 d 时亦明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。

表 1 两组严重创伤患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值
对照组	入院时	16	45.09 ± 6.57	28.67 ± 6.16	1.60 ± 0.20
	伤后 3 d	16	32.40 ± 6.02 ^a	29.49 ± 4.68	1.11 ± 0.20 ^a
	伤后 5 d	16	34.19 ± 5.63 ^a	30.09 ± 3.69	1.15 ± 0.20 ^a
治疗组	入院时	17	46.10 ± 6.02	28.47 ± 5.88	1.66 ± 0.24
	伤后 3 d	17	34.30 ± 5.46 ^a	29.11 ± 4.33	1.20 ± 0.22 ^a
	伤后 5 d	17	38.55 ± 6.47 ^{abc}	29.45 ± 3.42	1.32 ± 0.24 ^{ac}

注:与本组入院时比较,^a*P* < 0.01;与本组伤后 3 d 比较,^b*P* < 0.01;与对照组同期比较,^c*P* < 0.05

3 讨论

机体维持正常的免疫功能有赖于各种免疫炎症性细胞,特别是 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞间的相互协作或相互制约,以产生适度的免疫应答。CD4⁺ 亦称辅助性 T 细胞(Th),Th 与细胞因子释放、介导细胞、体液免疫(CI)与迟发超敏(DTH)等有关。CD8⁺ 主要包括抑制性 T 细胞(Ts)、细胞毒性 T 细胞/杀伤性 T 细胞(Tc/Tk),具有抑制体液免疫与细胞免疫的功能。CD4⁺/CD8⁺ 比值表明 Th/Ts 间功能的平衡状态,是反映机体免疫炎症反应是否平衡的重要指标之一。

既往研究表明:严重创伤后机体的免疫功能常发生紊乱或失调,反映在创伤早期的过度炎症反应和随后的细胞免疫抑制,尤其是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能受到显著抑制,使机体防御感染的免疫功能明显减弱,机体倾向于发生感染及器官功能

基金项目:浙江省中医药科研基金资助项目(2005C052)

通讯作者:陆远强,Email:luyuanqiang@yahoo.cn

作者简介:周忠东(1970-),男(汉族),浙江省人,主管药师。

衰竭,主要表现为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞活性受损, CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,自然杀伤细胞(NK 细胞)和淋巴因子激活杀伤细胞活性下降等^[2-3]。本研究结果也显示,严重创伤患者在伤后 3 d 和 5 d 时外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显下降,这反映患者发生了持续的免疫炎症调节功能紊乱或抑制。

血必净注射液是根据王今达教授的“菌、毒、炎”并治理论研制的中药静脉制剂,其由红花、赤芍、丹参、当归等 5 味中药组成。系列动物实验已证实,血必净注射液具有强效的拮抗内毒素、调节机体免疫功能、防治弥散性血管内凝血(DIC)、保护机体器官组织(如肝、肺、血管内皮组织)等作用,能明显提高实验性全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)模型动物的存活率^[4-6]。临床观察证实,血必净注射液治疗创伤、脓毒症和 MODS 具有较好的临床疗效和安全性^[7-10]。本研究结果表明,对严重创伤患者,在积极的常规救治基础上早期即给予血必净注射液治疗,能促使 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值较快回升,使患者的免疫调节功能恢复至正常,缩短创伤后 T 细胞辅助/抑制免疫炎症调节网络紊乱或抑制的持续时间,从而有助于维持免疫炎症调节功能的平衡。

参考文献

- [1] 官晓鸣,刘国龙. AIS 2005 的改进与应用[J]. 创伤外科杂志, 2006,8(3):287-289.
- [2] Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation [J]. World J Surg, 1996,20(4):454-459.
- [3] Giannoudis P V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma; an update [J]. Injury, 2003, 34(6):397-404.
- [4] 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.
- [5] 武子震,李银平,乔佑杰,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠器官功能及死亡率的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2007,26(2):68-70.
- [6] 李银平,乔佑杰,武子震,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007,19(8):488-491.
- [7] 张畔,曹书华,崔克亮,等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002,9(1):21-23.
- [8] 王庆,赖国祥. 血必净注射液与甲泼尼龙治疗脓毒症临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007,14(5):292-295.
- [9] 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.
- [10] 杨林,徐秋萍,陆远强. 血必净辅助救治胸腹联合伤合并多器官功能障碍综合征 1 例[J]. 全科医学临床与教育, 2007,5(5):422-423.

(收稿日期:2008-01-18)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

第八次全国抗菌药物临床规范应用与新进展研讨会征文与报名通知

为了进一步规范抗菌药物的合理应用,降低不良反应,减少药源性疾病的发生,中华医学会继续教育部经研究决定于 2008 年 4 月中旬在云南昆明、6 月下旬在北京召开第八次全国抗菌药物临床规范应用与新进展研讨会。国家级继教项目编号:2008-13-01-038,10 学分。

1 昆明会议报到日期为 4 月 11 日;会议日期为 4 月 12—18 日;地点为齐宝大酒店(昆明市穿金路 156 号,准四星级);电话:0871-5628888 总机转。

北京会议报到日期为 6 月 27 日;会议日期为 6 月 28—30 日;地点为众晶鑫大酒店(复兴路 26 号院,解放军总医院正门往东 150 m,四星级);电话:010-66854771(总台),66854029(总机)。

2 会议期间举办高级学习班,拟邀请专家有:复旦大学华山医院汪复、张婴元教授;北京协和医院王爱霞、徐英春教授;首都医科大学友谊医院王汝龙教授;北京大学临床药理研究所肖永红教授;北京医院张秀珍教授等。

3 授课主要内容:抗菌药物的临床药理学;抗菌药物用药原则、用药指征,用药品种剂量疗程及给药方案,预防用药;抗菌药物应用的分级管理;各类抗菌药物的临床应用进展;各类常见疾病的感染诊疗进展;抗菌药物的临床应用误区;特殊人群(妊娠与哺乳期、儿童、老年、免疫功能低下、肾功能不全)感染的抗菌药物合理应用;细菌耐药监测及难治性病原菌监测与抗菌药物选择方案;深部真菌感染诊治中的问题及用药策略;微生物实验室质控、微生物培养与耐药监测、药敏分析。

4 征文内容与要求:各类抗菌药物临床应用,临床各科微生物感染诊断与治疗,抗菌药物不良反应,微生物检测与药敏等内容。全文在 2 000 字左右论文 1 份,或只寄 600 字左右摘要 1 份,论文题目下注明省市、工作单位、科室、姓名及邮编。自留底稿,恕不退回。

5 来稿请寄:100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“昆明抗菌会议”或“北京抗菌会议”,梁鸿收,Email: jxjy@vip. 163. com, Email 发稿时务必注明“昆明抗菌会议”或“北京抗菌会议”字样。征文截止日期:昆明会议邮局寄稿为 3 月 26 日前,Email 发稿为 4 月 1 日前;北京会议邮局寄稿为 6 月 6 日前,Email 发稿为 6 月 18 日前。

6 每位参会代表需交纳会务费 980 元,住宿费昆明会议每人每天 120 元左右,北京会议每人每天 130 元左右。

7 联系人及电话:杨桂芳 010-51798200(带传真),88820399;梁鸿:010-85158402。 (中华医学会继续教育部)