

• 论著 •

# 脓毒症患者早期应用血必净注射液治疗的临床研究

张晓娟, 章志丹, 穆 恩, 梁英健, 栾正刚, 郑 振, 肇冬梅, 李 旭, 马晓春

(中国医科大学附属第一医院重症医学科, 辽宁 沈阳 110001)

**【摘要】** 目的 观察早期应用血必净注射液治疗脓毒症患者的疗效。方法 筛选本院 2007 年 6 月 1 日至 2008 年 3 月 31 日收治的脓毒症成年患者 32 例, 按随机数字表法分为试验组(16 例)和对照组(16 例)。两组均参照 2004 年美国重症医学会制定的脓毒症治疗指南进行常规治疗; 试验组早期加用血必净注射液 100 ml 静脉滴注, 每日 2 次, 5 d 为 1 个疗程。患者入重症监护病房(ICU)后每日观察凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分、机械通气时间、住 ICU 时间以及入 ICU 24 h 后多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、ICU 治愈率和 28 d 生存率。结果 试验组治疗后, PT、APTT 均较治疗前及对照组明显改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 两组间 PLT 变化则无明显差异; 试验组机械通气时间及住 ICU 时间均明显短于对照组[(83.28 ± 68.87) h 比 (249.21 ± 269.86) h, (3.58 ± 1.16) d 比 (14.54 ± 3.63) d, 均  $P < 0.05$ ]; 且 MODS 发生率明显低于对照组(31.25% 比 37.50%,  $P < 0.01$ )。试验组与对照组患者 ICU 治愈率(87.50% 比 68.75%), 28 d 生存率(81.25% 比 68.75%) 比较差异均无统计学意义。结论 早期应用血必净注射液治疗可改善脓毒症患者的凝血指标, 降低患者 MODS 发生率及缩短机械通气时间、ICU 住院时间, 而对 ICU 治愈率和 28 d 生存率的改善作用无统计学意义。

**【关键词】** 脓毒症; 血必净注射液; 抗凝

中图分类号: R285.6; R365 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.016

**The therapeutic effects of early administration of Xuebijing injection (血必净注射液) on patients with severe sepsis** ZHANG Xiao-juan, ZHANG Zhi-dan, MU En, LIANG Ying-jian, LUAN Zheng-gang, ZHENG Zhen, ZHAO Dong-mei, LI Xu, MA Xiao-chun. Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China  
Corresponding author: MA Xiao-chun, Email: xcma2972@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To study the therapeutic effects of early administration of Xuebijing injection (血必净注射液) on patients with severe sepsis. **Methods** Thirty-two patients with sepsis admitted in the First Affiliated Hospital of China Medical University from June 1, 2007 to March 31, 2008 were screened and randomly divided into two groups; experimental and control groups (each,  $n = 16$ ). According to the sepsis guidelines of Society of Critical Care Medicine 2004, both groups accepted the routine treatment; the patients in the experimental group were additionally given early intravenous drip of Xuebijing injection 100 ml, twice a day, 5 days constituting one therapeutic course, while those in control group were not. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), platelet count (PLT), acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score, duration of mechanical ventilation, the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) occurring after 24 hours in intensive care unit (ICU), duration in ICU, cure rate and 28-day survival rate were investigated daily in ICU in the two groups. **Results** A significant improvement of PT and APTT was observed, compared with that in the control group and that in the experimental group before treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while the PLT between the two groups did not have any significant difference; the duration of mechanical ventilation and days of ICU stay in experimental group were shorter than those in control group [(83.28 ± 68.87) hours vs. (249.21 ± 269.86) hours, (3.58 ± 1.16) days vs. (14.54 ± 3.63) days, both  $P < 0.05$ ], and the incidence of MODS was also obviously lower than that in the control group (31.25% vs. 37.50%,  $P < 0.01$ ). There were no significant differences in cure rate (87.50% vs. 68.75%) and 28-day survival rate (81.25% vs. 68.75%) between the two groups. **Conclusion** Early administration of Xuebijing injection can improve coagulation indexes and reduce the days in ICU, duration of mechanical ventilation and incidence of MODS in patients with severe sepsis; however the cure rate and 28-day survival rate were not improved.

**【Key words】** Sepsis; Xuebijing injection; Anti-coagulation

在脓毒症的发生机制中, 除炎症反应、免疫失衡等外, 凝血功能紊乱非常普遍, 包括促凝活性增加、抗凝活性减少、纤溶系统受抑等。脓毒症早期的凝血

紊乱以促凝血、凝血激活为主<sup>[1]</sup>, 随着病情的发展, 纤溶活性下降, 纤维蛋白沉积在组织, 进而出现组织代谢障碍, 器官功能衰竭。因此, 改善凝血状态可能有助于预防多器官功能障碍综合征(MODS)的发生, 从而降低患者的病死率<sup>[2]</sup>。中药血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成, 具有活血化瘀、改善微循环、改善体内凝血反应和纤溶抑制的作

基金项目: 天津市科技创新专项基金项目(06F22DSH00403); 天津市现代中药大品种群系统开发基金资助项目(2006)

通信作者: 马晓春, Email: xcma2972@sina.com

作者简介: 张晓娟(1976-), 女(汉族), 辽宁省人, 主治医师。

用<sup>[3-4]</sup>,对于改善脓毒症患者器官功能损伤,减少病死率可能有益。本研究中观察了血必净注射液对脓毒症患者凝血指标、疗效及预后的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择本科 2007 年 6 月 1 日至 2008 年 3 月 31 日确诊的 56 例脓毒症患者。排除合并急性肾功能不全需持续血液净化治疗者 11 例;肝硬化且肝功能失代偿 2 例;治疗过程中因其他原因中途退出 6 例;未配对的 5 例。实际入选病例 32 例。脓毒症的诊断参照 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的标准<sup>[5]</sup>。

1.2 研究方法:本研究为前瞻、随机、对照临床研究。按照患者入住重症监护病房(ICU)时先后顺序,将邻近相同急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHE Ⅰ)评分的患者进行配对,按随机数字表法分为试验组(16 例)和对照组(16 例)。

1.3 治疗方法:对照组参照 2004 年美国重症医学会制定的脓毒症治疗指南,采用常规治疗;试验组除进行相同常规治疗外,入 ICU 后 24 h 内即开始应用血必净注射液(由天津红日药业股份有限公司生产)100 ml 静脉滴注,每日 2 次,疗程为 5 d。

1.4 检测指标及方法:取晨空腹静脉血,检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及血小板计数(PLT);记录患者的机械通气时间和入 ICU 24 h 后 MODS 发生率;记录患者住 ICU 时间;观察患者 ICU 治愈率;以入 ICU 当日作为观察点随访其长期生存情况。

1.5 治愈的标准:入选的脓毒症患者在接受常规治疗(包括进入试验组应用血必净注射液治疗的病例)后达到临床缓解,MODS 得到纠正,可以转回普通病房。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 11.5 软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两个独立样本 *t* 检验,组间率的比较用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况(表 1):两组患者性别、年龄、疾病严重程度及合并感染性休克患者例数比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	APACHE Ⅰ 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	感染性 休克(例)
		男	女			
试验组	16	9	7	65.25±15.33	13.12±4.42	6
对照组	16	11	5	64.81±16.85	13.12±4.42	4

2.2 两组 PLT、PT、APTT 水平比较(表 2):试验组患者治疗 3 d、5 d PT、APTT 均较治疗前及对照组明显改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );对照组 PT、APTT 则无明显变化。两组间 PLT 比较差异无统计学意义。

表 2 两组患者治疗前后 PLT、PT、APTT 变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PLT( $\times 10^9/L$ )			
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d
试验组	16	79.1±29.3	86.8±21.8	94.1±14.1	107.2±11.4 <sup>a</sup>
对照组	16	76.6±24.4	81.0±20.9	91.9±16.3	105.1±13.2 <sup>a</sup>
组别	例数	PT(s)			
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d
试验组	16	18.0±1.6	18.3±1.7	13.5±1.1 <sup>ab</sup>	13.8±0.7 <sup>ab</sup>
对照组	16	16.8±1.9	17.0±1.6	16.3±1.5	15.6±1.7
组别	例数	APTT(s)			
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d
试验组	16	44.1±6.4	42.6±4.2	35.6±1.8 <sup>ab</sup>	33.9±1.6 <sup>ab</sup>
对照组	16	44.5±6.2	43.0±13.1	41.7±10.1	40.4±9.2

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.3 两组机械通气及住 ICU 时间比较(表 3):试验组机械通气时间及住 ICU 时间均明显短于对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者机械通气时间及住 ICU 时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	机械通气时间(h)	住 ICU 时间(d)
试验组	16	83.28±68.87	3.58±1.16
对照组	16	249.21±269.86 <sup>b</sup>	14.54±3.63 <sup>b</sup>

注:与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.4 两组预后比较(表 4):对照组 MODS 发生率明显高于试验组( $P < 0.01$ );而两组 ICU 治愈率及 28 d 生存率比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 4 两组患者预后比较 % (例)

组别	例数	MODS 发生率	ICU 治愈率	28 d 生存率
试验组	16	31.25(5) <sup>c</sup>	87.50(14)	81.25(13)
对照组	16	37.50(6)	68.75(11)	68.75(11)

注:与对照组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$

3 讨论

随着对脓毒症和 MODS 认识的深化,近年来大量的研究证实,血瘀证是脓毒症的主要证型之一<sup>[6]</sup>。血瘀证被认为是机体在内外致病因素的作用下,产生形态、结构、代谢、功能等方面的改变,多个病理过程的综合作用导致机体凝血与纤溶平衡失调,内皮细胞损伤,从而使“血行失度”、“血脉瘀血”。实验证明,活血化瘀药能降低脓毒症患者血液中的内毒素水平<sup>[7]</sup>,改善微循环,增加血流量,减少血小板的黏附和聚集,改善急性炎症时毛细血管的通透性,减少

炎症介质释放<sup>[8]</sup>,促进炎症的吸收,同时能增强网状内皮细胞的吞噬功能和吸附能力,促进病变的修复和治愈。因此活血化瘀中药有可能改善脓毒症患者的代谢状态进而影响预后。

内皮细胞损伤和微循环障碍是脓毒症导致的 MODS 发生发展的中心环节。脓毒症时,内毒素可刺激多种细胞合成、释放大量炎症介质和黏附分子,损伤血管内皮,暴露内皮下胶原,使该处血小板活化,激活凝血系统;同时,内皮细胞合成的纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1) 会大量增加和释放<sup>[9]</sup>,使纤维蛋白不能被有效和及时地清除而沉积在微血管床内,导致微血栓形成。血小板活化和广泛的微血栓形成在严重脓毒症的发生发展过程中扮演了重要角色,两者共同参与了严重脓毒症的高凝状态,而血管内皮细胞广泛参与了脓毒症病理生理过程的发生、维持和调节<sup>[10]</sup>;血管内皮功能障碍是严重脓毒症导致 MODS 的中心环节<sup>[11]</sup>。目前认为,脓毒症的病理生理基础是全身炎症反应、微血管凝血以及血管内皮细胞损伤等因素间的相互促进、相互影响<sup>[12]</sup>。

由于脓毒症导致凝血异常的机制尚未完全明确,被认为是取得突破性进展的重组人活化蛋白 C (rhAPC) 成功的最大意义是反证了高凝问题在脓毒症中的重要性<sup>[13]</sup>,但 rhAPC 价格昂贵,还未在中国应用。肝素虽广泛用于弥散性血管内凝血(DIC) 的治疗,但目前尚缺乏大型、多中心、随机对照试验来验证其作用<sup>[14]</sup>,而常规抗凝剂有明显增加出血的倾向,目前使用也需谨慎,特别是脓毒症伴明显凝血异常患者更需注意。活血化瘀中药可拮抗炎症细胞因子,减少血小板聚集,消除促凝因素,恢复凝血与纤溶系统动态平衡,具有活血化瘀、扩张微循环作用。中医药防治脓毒症可能是今后的一个发展方向<sup>[15]</sup>,对于脓毒症的治疗现在有学者提出中医整体平衡的观点<sup>[16]</sup>。有研究发现,血必净注射液既能抑制脓毒症大鼠肝、肺肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 的表达,减轻多器官炎症反应,又能有效缓解严重感染动物的高凝状态<sup>[17]</sup>,并推测血必净注射液是通过影响蛋白 C 通路发挥效应<sup>[12]</sup>;可以加快机体血流速度,使毛细血管网开放数目增多以及使聚集的红细胞发生一定程度的解聚,改善微循环,改善高凝状态<sup>[18]</sup>。

本研究中按前瞻随机对照方法严格设计,在疾病轻重程度相同的基础上,观察早期应用血必净注射液治疗对脓毒症预后的影响。结果表明,早期应用血必净注射液治疗的患者 PLT、PT、APTT 等凝血

指标在用药后 5 d 明显改善,机械通气时间及 ICU 住院时间明显缩短,MODS 发生率明显减少。本组患者 PLT 均呈逐渐回升趋势,对照组和试验组在治疗后无明显差异,28 d 生存率和治愈率与未应用血必净注射液患者亦无明显差异,可能与本研究样本量有限有关。今后将继续扩大样本量,进一步探讨早期应用血必净注射液治疗对脓症患者预后的影响,为指导临床治疗提供依据。

参考文献

- [1] Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*, 1999, 46: 151-208.
- [2] Jaimes F, De Le Rose G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: a randomized clinical trial. *Crit Care Med*, 2009, 37(4): 1185-1196.
- [3] 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. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1): 21-23.
- [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. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(8): 489-491.
- [5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovation therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [6] 张淑文, 任爱民, 张丽霞, 等. 感染性多脏器功能不全综合征中西医结合诊治的研究. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(2): 85-89.
- [7] 张会云, 曹书华, 王今达. 活血化瘀法对多脏器功能障碍综合征内毒素血症作用的临床研究. *中华医院感染学杂志* 2005, 15(12): 1342-1343.
- [8] 韩芳, 孙仁华, 徐云祥. 血必净治疗急性呼吸窘迫综合征疗效评价. *浙江中西医结合杂志*, 2006, 16(11): 680-681.
- [9] Levi M, de Jonge E, van der Poll T, et al. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*, 2000, 28 (9 Suppl): S20-24.
- [10] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003, 101(10): 3765-3777.
- [11] 曹书华, 王勇强. 脓毒症手册. 长春: 吉林科学技术出版社, 2005: 17-18.
- [12] 李银平, 乔佑杰, 武子震, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  及凝血功能的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(2): 104-107.
- [13] 姚咏明, 盛志勇. 重视对脓毒症本质的探讨. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(3): 185-186.
- [14] 苏艳丽, 王红, 张淑文. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11): 698-701.
- [15] 王今达. 开展中西医结合治疗急性危重病的思路和方法. *中国中西医结合急救杂志*, 2000, 7(6): 323-325.
- [16] 李春盛. 关于脓毒症治疗的哲学思考. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 插页.
- [17] 耿平, 夏忠芳, 顾健, 等. 血必净注射液对严重脓症患者早期高凝状态的干预作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(6): 346-349.
- [18] 邓云峰, 赵洪波, 陈丽芳. 神农 33 注射液改善微循环障碍的研究. *天津药学*, 1999, 11(4): 26-27.

(收稿日期: 2009-12-08)  
(本文编辑: 李银平)