

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

陈齐红, 郑瑞强, 汪华玲, 林 华, 卢年芳, 邵 俊, 於江泉

(江苏省苏北人民医院, 扬州大学临床医学院 ICU, 江苏 扬州 225000)

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者呼吸功能的影响。方法 采用前瞻性研究方法, 将 2008 年 1 月至 12 月重症监护病房(ICU)收治的成人 ARDS 患者随机分为两组。对照组(30 例)按常规治疗; 观察组(31 例)在对照组基础上加用血必净注射液 100 ml 静脉滴注, 每日 2 次, 治疗 7 d。记录治疗前后急性肺损伤 Murray 评分、器官功能评分 Marshall 评分及氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), 检测治疗前后外周血白细胞介素(IL-6、IL-10)水平。结果 观察组治疗后 5~7 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均明显高于对照组(均 $P < 0.01$); 4~7 d Murray 评分明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后 7 d 外周血 IL-6[(3.4 ± 1.9) ng/L 比 (8.9 ± 10.2) ng/L]、IL-10[(1.5 ± 0.8) ng/L 比 (4.2 ± 4.8) ng/L] 水平较对照组明显下降(均 $P < 0.01$); 且与对照组比较, 观察组治疗后 Marshall 评分、Murray 评分明显降低($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 机械通气时间、住 ICU 时间明显缩短(均 $P < 0.01$), 但 28 d 病死率比较差异无统计学意义。结论 血必净注射液能改善 ARDS 患者呼吸功能及器官功能状态, 缩短机械通气和住 ICU 时间, 其机制可能与调控炎症反应有关。

【关键词】 血必净注射液; 急性呼吸窘迫综合征; 呼吸功能

中图分类号: R285.6; R256.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.005

A prospective random-control clinical study of the effect of Xuebijing injection (血必净注射液) on the pulmonary function in treating acute respiratory distress syndrome patients CHEN Qi-hong, ZHENG Rui-qiang, WANG Hua-ling, LIN Hua, LU Nian-fang, SHAO Jun, YU Jiang-quan. Department of Critical Care Medicine, Subei Hospital of Jiangsu Province Medical School, Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHENG Rui-qiang, Email: rqzh7@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To study the effect of Xuebijing injection (血必净注射液) on the pulmonary function in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** From January to December 2008, a prospective clinical study was conducted on consecutive adult patients with ARDS in intensive care unit (ICU), and they were divided into control group ($n=30$) and observation group ($n=31$). The patients in control group were treated with the conventional therapy of ARDS. Xuebijing injection was used, 100 ml twice a day for 7 days, in observation group. Murray score, Marshall score, and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) were recorded, and contents of interleukin (IL-6, IL-10) in peripheral blood were measured. **Results** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was higher in observation group than that of control group 5-7 days after treatment with Xuebijing injection (all $P < 0.01$). Murray score in observation group became lower compared with that of control group at 4-7 days ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the plasma levels of IL-6 [(3.4 ± 1.9) ng/L vs. (8.9 ± 10.2) ng/L] and IL-10 [(1.5 ± 0.8) ng/L vs. (4.2 ± 4.8) ng/L] were decreased significantly after the use of Xuebijing injection (both $P < 0.01$). Compared with control group, Marshall score, Murray score, duration of mechanical ventilation and length of stay in ICU in observation group were significantly lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no significant difference in 28-day mortality between two groups. **Conclusion** Xuebijing injection improves the pulmonary function and organ function, decreases mechanical ventilation time and length of stay in ICU in treating ARDS patients, and the mechanism may be related to an adjustment of inflammatory reaction.

【Key words】 Xuebijing injection; Acute respiratory distress syndrome; Pulmonary function

尽管近年来对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗提出了肺保护性通气和肺开放策略等治疗措施以期降低 ARDS 患者的病死率,但是 ARDS 患者的病死率仍高达 30%~60%^[1]。所以进一步探索新的治疗措施,具有重要的意义。本研究旨在观察血

基金项目:江苏省“333 高层次人才培养工程”基金资助项目(2007-58)

通信作者:郑瑞强,Email:rqzh7@yahoo.com.cn

作者简介:陈齐红(1977-),男(汉族),江西省人,医学硕士,主治医师,Email:chenqihong00@163.com。

必净注射液对 ARDS 患者呼吸功能的影响,并探讨其可能的作用机制,为临床治疗 ARDS 提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准:2008 年 1 月至 12 月入住本院重症监护病房(ICU)早期 ARDS 患者(发病 3 d 内),符合 1994 年欧美联席会议提出的 ARDS 诊断标准:急性起病,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),肺动脉楔压(PAWP) $<$

18 mm Hg, 或无左心房压力增高的临床证据。

1.1.2 排除标准:妊娠及哺乳期妇女;肿瘤或其他免疫性疾病;使用免疫抑制药物;有骨髓或肺移植史;原发或继发性肾上腺疾病;3 个月内激素使用史;拒绝接受常规治疗;格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分;30 d 内参加过或正在参加其他临床试验。

1.2 治疗方案:将入选患者按随机数字表法分为观察组和对照组。两组均采用常规治疗,主要有:①原发病治疗:按照临床常规治疗方案对各种原发病进行治疗;②机械通气治疗:按照中华医学会重症医学分会制定的 ARDS 治疗指南^[1]进行治疗;③合并严重感染、感染性休克的患者参考“拯救脓毒症战役”(SSC)治疗指南^[2]进行治疗;④其他基础治疗如补液、使用抗生素等按照常规进行治疗。观察组在常规治疗基础上加用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产,批号:070206)100 ml 静脉滴注,12 h 1 次,7 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标及方法:记录患者治疗前急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分以及治疗前后急性肺损伤 Murray 评分、器官功能评分 Marshall 评分、PaO₂/FiO₂。全部患者于开始纳入研究即刻及研究结束(治疗 7 d)取外周血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IL-6、IL-10;记录机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率。

1.4 统计学处理:所有数据应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料用 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者一般情况(表 1):研究期间有 61 例符合条件的患者被纳入本研究,其中观察组 31 例,对照组 30 例。两组患者性别、年龄、ARDS 病因及治疗前 APACHE I 评分、Murray 评分、Marshall 评分、PaO₂/FiO₂ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 两组 ARDS 患者一般情况及治疗前后病情评分比较

组别	例性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	ARDS 病因(例)		APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	
	男	女		肺内	肺外		
观察组	31	14	17	55.7±17.4	16	15	18.2±3.6
对照组	30	16	14	55.7±13.9	16	14	18.5±3.5

组别	例数	Murray 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		Marshall 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	2.4±0.4	1.7±0.9 ^a	7.2±2.3	2.9±2.7 ^b
对照组	30	2.4±0.3	1.9±0.6	6.6±1.9	6.3±4.1

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.2 两组 PaO₂/FiO₂ 和 Murray 评分的动态变化(表 2):两组治疗后 PaO₂/FiO₂ 均较治疗前升高,观察组升幅高于对照组。观察组 3 d 时有所下降,随后持续升高,而对照组 2 d 时升高达峰值,随后持续下降;观察组治疗后 5、6、7 d PaO₂/FiO₂ 明显高于对照组(均 $P < 0.01$)。两组治疗后 Murray 评分均较治疗前逐渐降低,观察组 4、5、6、7 d Murray 评分明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组 ARDS 患者治疗后 PaO₂/FiO₂ 和 Murray 评分的动态变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	Murray 评分(分)
观察组	治疗前	31	116.8±35.7	2.4±0.4
	治疗 1 d	31	170.0±76.9	2.3±0.4
	治疗 2 d	31	201.4±70.9	2.3±0.5
	治疗 3 d	31	194.8±63.2	2.1±0.4
	治疗 4 d	31	231.6±89.9	1.9±0.4 ^b
	治疗 5 d	31	236.8±68.9 ^b	1.9±0.5 ^a
	治疗 6 d	31	258.8±91.2 ^b	1.7±0.4 ^a
	治疗 7 d	31	263.6±129.0 ^b	1.7±0.9 ^a
对照组	治疗前	30	127.0±36.5	2.4±0.3
	治疗 1 d	30	148.1±19.2	2.4±0.4
	治疗 2 d	30	208.4±102.1	2.2±0.4
	治疗 3 d	30	197.2±88.6	2.2±0.3
	治疗 4 d	30	197.3±98.4	2.3±0.4
	治疗 5 d	30	182.2±77.9	2.1±0.4
	治疗 6 d	30	165.4±35.7	2.0±0.5
	治疗 7 d	30	162.8±41.2	1.9±0.6

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.3 两组血清炎症因子比较(表 3):治疗后观察组 IL-6、IL-10 较治疗前显著降低(均 $P < 0.01$),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义;治疗后观察组 IL-6、IL-10 明显低于对照组(均 $P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)		IL-10(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	5.8±2.6	3.4±1.9 ^{ab}	3.2±1.7	1.5±0.8 ^{ab}
对照组	30	6.3±6.1	8.9±10.2	3.2±2.7	4.2±4.8

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

2.4 两组预后比较(表 1, 表 4):与对照组比较,观察组治疗后 Murray 评分、Marshall 评分均显著下降($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),机械通气时间、ICU 住院时间也明显缩短(均 $P < 0.01$),28 d 病死率虽然较对照组降低了 11.2%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组 ARDS 患者预后比较

组别	例数	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	28 d 病死率 [% (例/例)]
观察组	31	4.0±3.3 ^b	8.4±4.2 ^b	35.5(11/31)
对照组	30	5.9±3.8	12.0±7.6	46.7(14/30)

注:与对照组比较,^b $P < 0.01$

3 讨论

中药血必净注射液由红花、川芎、丹参、当归等组成,具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞的作用^[3-5]。血必净注射液治疗脓毒症的基础和临床研究都发现,其可明显缩短病程,尤其在降低体温,改善呼吸急促,调节免疫失衡方面有优势,是治疗脓毒症的临床有效药物^[6-7]。对 40 例 ARDS 患者的临床研究发现,血必净注射液可以通过减轻炎症反应而显著降低患者的病死率,是安全有效的治疗方法^[8]。本研究中发现,给予 ARDS 患者血必净注射液治疗 5 d 后 PaO₂/FiO₂ 较对照组明显提高,治疗 4 d 后 Murray 评分比对照组明显好转。Murray 评分是定量评价和判断 ARDS 患者病情演变严重程度的重要指标。提示血必净注射液可以改善 ARDS 患者的呼吸功能,从而降低 ARDS 患者的病死率。

全身炎症反应是导致 ARDS 的根本原因。在致病因素作用下多种炎性细胞介导的肺局部炎症反应和炎症反应失控所致的肺泡毛细血管内皮细胞损伤,通透性增加,产生肺水肿和肺泡塌陷,肺容积减少,顺应性降低,通气/血流比例失调^[9]。释放出的大量炎症介质和细胞因子在 ARDS 发病中起着关键性的作用,其中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-8 与炎症损伤过程密切相关;而 IL-10 由 T 淋巴细胞、巨噬细胞产生,具有抗炎和抑制机体免疫功能双重作用。监测代表促炎介质的 IL-6 和代表抗炎介质的 IL-10 水平变化,在一定程度上可反映机体促炎与抗炎反应的平衡状态^[10]。本研究结果表明,用血必净注射液治疗 7 d 后 IL-6 和 IL-10 水平明显降低,提示血必净注射液能使机体的促炎反应与抗炎反应均减弱,但 IL-6 较 IL-10 下降更明显,两者趋于平衡,失控的炎症反应得到控制,阻断炎症介质和

进一步激活的“瀑布样反应”,与国内文献报道结果^[6]相似。

Murray 评分是定量评价和判断 ARDS 患者病情严重程度的重要指标。Marshall 评分是评价器官功能状态的有效指标。本研究中观察组 Murray 评分和 Marshall 评分均较对照组明显降低,机械通气时间和 ICU 住院时间也明显缩短,28 d 病死率较对照组降低了 11.2%。说明血必净注射液改善 ARDS 患者呼吸功能及器官功能状态,缩短机械通气和 ICU 住院时间,其机制可能与调控炎症反应有关。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006). 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- [2] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 2003 年“拯救脓毒症战役”(SSC)会议制定的脓毒症治疗指南. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645-646.
- [3] 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.
- [4] 李志军, 孙元莹, 吴云良, 等. 血必净注射液防治家兔急性性脏器损伤的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 105-108.
- [5] 王文江, 姚咏明, 威力明, 等. 血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能及死亡率的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18(1): 16-18.
- [6] 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/Th2 的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 673-676.
- [7] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 血必净注射液对急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的前瞻性随机对照临床研究. 中国危重病急救医学, 2009, 21(7): 405-408.
- [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] Gando S, Kameue T, Matsuda N, et al. Systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in early stage of ALI and ARDS; role of neutrophil and endothelial activation. Inflammation, 2004, 28(4): 237-244.
- [10] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 血必净注射液治疗脓毒性休克的前瞻性随机对照研究. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 364-366.

(收稿日期: 2009-02-17)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅 2010 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2010 年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期 10 元,全年 60 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希期刊指南》(UPD)、中国期刊网、中国知网(CNKI)、万方数据网络系统(China Info)、万方医学网、em120.com 危重病急救在线以及国家中医药管理局中国传统医药信息网(<http://www.Medicine.China.com>)。投本刊论作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者亲笔在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专题讨论、博士论坛、论著、研究报告、经验交流、病例报告、治则·方剂·针灸、基层园地、临床病理(病例)讨论、消息、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

2010 年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订阅:022-23197150。

地址:天津市和平区睦南道 122 号;邮编:300050。

(本刊编辑部)