

• 论著 •

血必净注射液对重型颅脑创伤后肺部感染患者血浆炎症介质表达的影响

刁云锋，杨细平，涂悦，张赛，孙世中，张民

(武警后勤学院附属医院脑系科，天津，300162)

【摘要】目的 探讨血必净注射液对重型颅脑创伤(sTBI)后肺部感染患者血浆白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的影响。**方法** 将85例sTBI后肺部感染患者按随机原则分为对照组(42例)和治疗组(43例)。两组均给予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用血必净注射液,连续治疗7d。观察两组患者体温、白细胞计数(WBC)恢复正常以及影像学检查基本正常和肺部啰音消失的例数;采用放射免疫法测定两组患者不同时间点的血浆IL-6、TNF- α 含量。**结果** 治疗组患者体温、WBC恢复正常例数以及影像学检查基本正常和肺部啰音消失的例数均较对照组明显增多[体温恢复正常(例):38比26,WBC恢复正常(例):34比22,影像学检查基本正常及肺部啰音消失(例):35比23,均P<0.01]。治疗组治疗前及治疗后1d血浆IL-6(ng/L)、TNF- α (ng/L)水平与对照组同期比较差异均无统计学意义(IL-6治疗前:40.7±12.6比41.3±11.5,治疗后1d:39.8±10.3比40.5±9.7;TNF- α 治疗前:73.4±11.5比72.8±13.3,治疗后1d:74.1±11.8比73.6±14.2,均P>0.05),两组治疗后4d、7d均较治疗前明显降低,且治疗组降低程度较对照组更显著(IL-6治疗后4d:22.1±7.4比25.6±6.6,治疗后7d:9.6±5.2比17.1±8.5;TNF- α 治疗后4d:41.6±12.6比50.5±11.2,治疗后7d:27.9±9.8比37.2±8.5,P<0.05或P<0.01)。**结论** 血必净注射液可降低sTBI后肺部感染患者IL-6、TNF- α 水平,从而对sTBI患者起到一定的辅助治疗作用。

【关键词】 颅脑创伤,重型;肺部感染;血必净注射液;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α ;中西医结合疗法

中图分类号:R285.6; R651.15 文献标识码:A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.04.003

Effect of Xuebijing injection on expressions of plasma mediators of inflammation in patients with pulmonary infection after severe traumatic craniocerebral injury DIAO Yun-feng, YANG Xi-ping, TU Yue, ZHANG Sai, SUN Shi-zhong, ZHANG Min. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Logistics College of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Corresponding author: ZHANG Sai, Email: zhangsai718@yahoo.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of Xuebijing injection on the expressions of interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in plasma in patients with pulmonary infection after severe traumatic brain injury(sTBI). **Methods** Eighty-five patients with pulmonary infection after sTBI were randomly assigned to the control group(42 cases) and the treatment group(43 cases). Conventional treatment was given to both groups, while in the treatment group, Xuebijing injection was additionally given for consecutive 7 days. The numbers of cases with body temperature, white blood cell count(WBC), and imaging studies basically returned to normal and disappearance of pulmonary rales were observed, and the expression levels of IL-6 and TNF- α in plasma were detected by radioimmunoassay method at different time points in both groups. **Results** Compared with the control group, the numbers of cases with body temperature and WBC recovered to normal and the number of cases with imaging studies basically normal and the disappearance of pulmonary rales were significantly higher in the treatment group than those in the control group [body temperature returned to normal(cases): 38 vs. 26, WBC returned to normal(cases): 34 vs. 22, imaging studies returned to normal and pulmonary rales disappeared(cases): 35 vs. 23, all P<0.01]. Compared with the control group at the same time, the plasma IL-6 and TNF- α levels before treatment and 1 day after treatment had no significant difference [IL-6(ng/L) before treatment: 40.7±12.6 vs. 41.3±11.5, 1 day after treatment: 39.8±10.3 vs. 40.5±9.7; TNF- α (ng/L) before treatment: 73.4±11.5 vs. 72.8±13.3, 1 day after treatment: 74.1±11.8 vs. 73.6±14.2, all P>0.05]. On the 4th and 7th day after treatment in both groups, the expression levels of IL-6 and TNF- α were obviously lower than those before treatment, and the levels were decreased more significantly in the treatment group than those in the control group [IL-6(ng/L) 4th day after treatment: 22.1±7.4 vs. 25.6±6.6, 7th day after treatment: 9.6±5.2 vs. 17.1±8.5; TNF- α (ng/L) 4th day after treatment: 41.6±12.6 vs. 50.5±11.2, 7th day after treatment: 27.9±9.8 vs. 37.2±8.5, P<0.05 or P<0.01]. **Conclusion** Xuebijing injection can reduce the levels of IL-6 and TNF- α in patients with pulmonary infection after sTBI, thus this agent has certain auxiliary therapeutic effect on them.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Pulmonary infection; Xuebijing injection; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Treatment of integrated traditional Chinese and western medicine

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872668);天津市科技创新专项基金资助项目(06F22DSH00403)

通信作者:张赛,Email:zhangsai718@yahoo.com

作者简介:刁云锋(1981-),男(汉族),河北省人,医学硕士,医师。

肺部感染是重型颅脑创伤(sTBI)患者最常见的并发症之一,严重影响患者的预后。积极治疗肺部感染对于sTBI患者的救治非常重要。本研究中通过观察血必净注射液对sTBI后肺部感染患者血浆炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的影响,探讨其治疗sTBI后肺部感染的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2009年6月至2011年10月本院脑系科重症监护病房(ICU)收治的sTBI合并肺部感染患者85例,其中男性54例,女性31例;年龄15~75岁,平均(38.1±16.2)岁。入选标准:(1)均有明确的头部外伤史,入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~8分。(2)无心、肺、肝、肾等器官功能衰竭病史,无内分泌、代谢性疾病。(3)具备以下5项条件中的任何3项者:入院后在3d内出现发热,体温>38℃;血常规检查提示白细胞计数(WBC)或中性粒细胞比例(N)升高;一侧或双侧肺部可闻及啰音;X线或胸部CT检查提示肺纹理增粗或可见斑片状高密度影;痰细菌学培养结果阳性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 分组及治疗:入选病例按随机原则分为对照组(42例)和血必净治疗组(43例)。对照组给予抗感染治疗(根据临床经验、细菌学培养结果选择抗菌药物种类及剂量)、脱水降颅压、营养脑神经、维持水电解质平衡等常规西医治疗,需手术者急诊手术治疗,呼吸困难者行气管切开并行呼吸机辅助治疗;治疗组在对照组常规西医治疗基础上加用血必净注射液(由天津红日药业股份有限公司提供)50ml静脉滴注,每日2次,连续使用7d。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 临床体征及检验结果:两组治疗7d后统计体温连续2d正常(≤37.2℃)的例数;WBC恢复正常[(4~10)×10⁹/L]、N≤0.70的例数;影像学检查基本正常及肺部啰音消失的例数。

1.3.2 IL-6及TNF- α 含量测定:分别于治疗前及治疗后1、4、7d清晨抽取静脉血3ml,离心分离上清液,采用放射免疫法检测IL-6及TNF- α 含量,试剂盒均由北京美迪科生物技术研究所提供,操作严格按试剂盒说明书进行,批内及批间变异系数<10%。

1.4 统计学方法:应用SPSS 13.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床体征及检验结果(表1):治疗组患者体温恢复正常、WBC恢复正常、影像学检查基本正常及肺部啰音消失的例数均明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表1 两组临床体征及检验结果比较 例(%)

组别	例数	体温	WBC	影像学检查基本正常
		恢复正常	恢复正常	及肺部啰音消失
对照组	42	26(61.9)	22(52.4)	23(54.8)
治疗组	43	38(88.4) ^a	34(79.1) ^a	35(81.4) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$

2.2 IL-6及TNF- α 含量测定结果(表2):治疗前、治疗后1d两组血浆IL-6、TNF- α 含量比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后4d、7d两组血浆IL-6、TNF- α 含量均较治疗前明显降低,且以治疗组降低更显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表2 两组患者治疗前后不同时间点IL-6、TNF- α 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	42	41.3±11.5	72.8±13.3
	治疗后1d	42	40.5±9.7	73.6±14.2
	治疗后4d	42	25.6±6.6 ^a	50.5±11.2 ^a
	治疗后7d	42	17.1±8.5 ^a	37.2±8.5 ^a
治疗组	治疗前	43	40.7±12.6	73.4±11.5
	治疗后1d	43	39.8±10.3	74.1±11.8
	治疗后4d	43	22.1±7.4 ^{ab}	41.6±12.6 ^{ac}
	治疗后7d	43	9.6±5.2 ^{ac}	27.9±9.8 ^{ac}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

3 讨论

sTBI患者很容易并发肺部感染,主要原因有以下几个方面:(1)sTBI患者均伴有不同程度的意识障碍,咳嗽反射及吞咽功能减弱或消失,加之颅内压增高所致频繁呕吐易造成胃内容物误吸。(2)气管插管与气管切开等操作性因素,破坏了呼吸道的自然屏障,使气管与外界相通,容易导致呼吸道感染^[1-2]。(3)sTBI患者机体释放大量炎症细胞因子导致免疫调节失控及免疫功能下降^[3]。(4)颅底骨折后出现的脑脊液漏直接误吸,引起肺部感染。(5)创伤后应激性高血糖使血浆渗透压升高,白细胞吞噬能力降低,从而增加了肺部感染的风险^[4]。肺部感染的出现,可导致肺部氧合不足、低氧血症,从而加重脑水肿,使颅内压进一步增高,加重颅脑创伤患者的病情。

IL-6、TNF- α 是 sTBI 后出现继发性脑损伤和肺部感染的两种主要炎症介质。IL-6 及 TNF- α 主要由血管内皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等合成分泌, TNF- α 可以通过直接损伤肺血管内皮细胞, 抑制肺泡表面活性物质的合成引起肺损伤, 还可以促进炎性细胞聚集、黏附, 进一步诱导白细胞介素 (IL) 等细胞因子的分泌, 加重炎症反应。研究表明, sTBI 后血浆中 IL-6 和 TNF- α 的表达明显增多, 且增多程度与颅脑创伤的严重程度有关^[5-6]。罗显荣等^[7]研究表明, 闭合性颅脑创伤患者 IL-6 升高, 提示其参与颅脑创伤后的发病过程, 并引起炎症反应, 使患者处于前炎症状态。彭丽^[8]研究发现, 重症肺炎患者血清中 IL-6 的水平升高, 通过激活中性粒细胞诱导产生黏附因子, 激活补体及 C- 反应蛋白等途径使炎症反应逐级扩大, 动态检测血清中 IL-6 的水平能反映患者的临床预后。王蓉美等^[9]研究表明, 血浆中 IL-6 和 TNF- α 升高是肺部感染时的重要指标, 并与疾病严重程度有关。由此可见, sTBI 患者血浆中 IL-6 及 TNF- α 的表达增多会加重其肺部感染。

控制血浆中 IL-6 及 TNF- α 的水平对于 sTBI 后肺部感染有一定的治疗作用。血必净注射液是王今达教授在血府逐瘀汤基础上, 以“菌、毒、炎”并治的理论为指导研制而成的静脉制剂, 其有效成分包括红花黄色素 A、丹参素、川芎嗪、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等。研究表明, 这些中药成分可能通过以下机制发挥治疗作用: ①拮抗内毒素、降低内毒素水平, 拮抗炎症细胞因子, 降低炎症反应, 保护内皮细胞、改善微循环、增加血流量^[10-11]。②降低脓毒症大鼠 TNF- α 水平, 使促炎 / 抗炎达到平衡^[12]。③保护损伤的内皮细胞, 保护组织, 防治 MODS, 还具有活血化瘀、疏通脉络、溃散毒邪的作用^[13]。④从基因水平降低肺组织 TNF- α mRNA 表达, 阻断 TNF- α 介导的炎症反应^[14]。王静等^[15]在临幊上也发现, 血必净注射液通过抑制创伤患者伤后过度的炎症反应和内毒素释放, 改善血流动力学状态, 纠正内毒素性休克症状, 降低重症创伤患者血中 TNF- α 的水平, 有效抑制患者的炎症反应。刘雪峰等^[16]也观察到血必净注射液能够降低严重脓毒症患者血清促炎因子 IL-6 和 TNF- α 水平, 改善临床症状, 保护器官功能。王静恩等^[17]研究发现, 血必净注射液通过降低血清 IL-6、TNF- α 水平, 减轻细胞因子介导的过度炎症反应, 改善病情严重程度, 降低多发性创伤患者脓毒症、多器官功能障碍综合征 (MODS) 的发生率。

本研究结果表明, 创伤患者的血浆 IL-6 及 TNF- α

含量逐渐升高。血必净注射液治疗后患者血浆 IL-6 及 TNF- α 水平较治疗前及对照组明显降低, 恢复正常体温更快, 各检查结果恢复较快, 因此 IL-6 及 TNF- α 表达水平的变化与颅脑创伤后肺部感染程度存在密切关系。

目前的相关研究主要是针对血必净注射液对于患者炎症反应的治疗作用。由于颅脑创伤的特殊性, 单纯颅脑创伤和肺部感染患者血浆中 IL-6 及 TNF- α 的表达均会升高。临幊上应用血必净注射液治疗 sTBI 后肺部感染的同时, 通过抑制炎症反应, 对 sTBI 后肺部感染患者有一定的辅助治疗作用, 还可以减轻继发性脑损伤。

参考文献

- [1] 吴晓翠, 刘时萍. 颅脑外科气管切开患者医院感染危险因素分析. 中华医院感染学杂志, 2005, 15 (6): 631-633.
- [2] 徐建平, 孙婷. ICU 昏迷患者下呼吸道感染的危险因素护理与预防. 实用医技杂志, 2008, 15 (17): 2270-2272.
- [3] 曾因明. 危重病医学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 7-9.
- [4] 赵晓东, 孟海东, 姚咏明. 创伤后胰岛素抵抗与血糖控制治疗. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (12): 766-768.
- [5] Hang CH, Shi JX, Li JS, et al. Expressions of intestinal NF-kappaB, TNF-alpha, and IL-6 following traumatic brain injury in rats. J Surg Res, 2005, 123 (2): 188-193.
- [6] Ahn MJ, Sherwood ER, Prough DS, et al. The effects of traumatic brain injury on cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide levels and cytokine expression. J Neurotrauma, 2004, 21 (10): 1431-1442.
- [7] 罗显荣, 罗旭坚, 张永. 闭合性颅脑损伤患者血清白细胞介素-2、6 和 16 的变化及意义. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (4): 205.
- [8] 彭丽. 重症肺炎患者血清中 IL-6 和 IL-10 的水平与临床预后的相关性分析. 浙江临床医学, 2011, 13 (7): 729-731.
- [9] 王蓉美, 李小波, 罗先蓉, 等. IL-6、TNF- α 与 sIgA 在 COPD 急性加重期的临床意义. 中国医刊, 2005, 40 (5): 47-48.
- [10] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒病的新对策. 中国危重病急救医学, 1998, 10 (6): 323-325.
- [11] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察. 中国危重病急救医学, 1997, 9 (12): 720-722.
- [12] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎性介质及 Th1/2 的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 673-676.
- [13] 王文江, 姚咏明, 咸力明, 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.
- [14] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 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. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (8): 488-491.
- [15] 王静, 高燕, 赵雪生, 等. 血必净注射液对重症创伤患者炎症反应的抑制作用. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (4): 203-205.
- [16] 刘雪峰, 李文放, 赵良, 等. 血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (1): 20-23.
- [17] 王静恩, 蔡金芳, 王志华, 等. 血必净注射液对多发性创伤患者早期的治疗作用及对预后的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (5): 276-278.

(收稿日期: 2012-04-16)

(本文编辑: 李银平)