

• 论著 •

血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响

张平平¹, 王庆树³, 李志军², 王东强², 李银平³

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津第一中心医院, 天津 300192; 3. 天津市天津医院, 天津 300211)

【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** 将 300 例脓毒症患者按随机数字表法分为对照组和血必净治疗组, 每组 150 例。对照组参照脓毒症治疗指南给予常规治疗, 治疗组在对照组用药的基础上加用血必净注射液 50 mL 加入生理盐水 100 mL 静脉滴注(静滴), 每日 2 次, 连用 7 d。观察两组患者治疗前及治疗后 3 d、7 d 血小板计数(PLT)、凝血 4 项〔凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)〕、D-二聚体水平及弥散性血管内凝血(DIC)发生率。**结果** 两组患者治疗前 Fib、PT、TT、APTT、PLT、D-二聚体及 DIC 发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗后 PT、TT、APTT、D-二聚体水平及 DIC 发生率均较治疗前明显降低, Fib、PLT 均较治疗前明显升高, 且以血必净组治疗后 7 d 变化更显著〔Fib (g/L): 3.02 ± 0.51 比 2.53 ± 0.56 , PT (s): 13.82 ± 1.91 比 16.03 ± 1.68 , TT (s): 13.85 ± 1.94 比 16.03 ± 1.65 , APTT (s): 39.47 ± 4.73 比 42.75 ± 5.24 , PLT ($\times 10^9/L$): 118.10 ± 15.80 比 99.77 ± 15.67 , D-二聚体 (mg/L): 3.17 ± 0.26 比 3.66 ± 0.50 , DIC 发生率: 5.3% (8/150) 比 14.0% (21/150); $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 〕。**结论** 血必净注射液能改善脓毒症患者高凝状态, 降低脓毒症患者 DIC 的发生率。

【关键词】 血必净注射液; 脓毒症; 凝血; 弥散性血管内凝血; 中西医结合疗法

Effects of Xuebijing injection on blood coagulation in patients with sepsis Zhang Pingping*, Wang Qingshu, Li Zhijun, Wang Dongqiang, Li Yinping. *Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Corresponding author: Li Yinping, Email: cccmlpy@163.com

【Abstract】Objective To observe the effect of Xuebijing injection on blood coagulation in patients with sepsis. **Methods** 300 patients with sepsis were randomly divided into control group and Xuebijing injection treatment group (each, 150 cases). According to the guidelines of treatment for sepsis, the conventional treatment was given to both groups, and additionally Xuebijing injection 50 mL plus normal saline 100 mL intravenous drip was applied in the treatment group, twice a day for consecutive 7 days. Before treatment and after treatment for 3 days and 7 days, platelet count (PLT), four items of blood coagulation [prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib) and activated partial thromboplastin time (APTT)], D-dimer levels and disseminated intravascular coagulation (DIC) incidence were observed in the two groups. **Results** Before treatment, the levels of Fib, PT, TT, APTT, PLT, D-dimer and the incidence of DIC had no significant differences between the two groups (all $P > 0.05$); after treatment, the levels of PT, TT, APTT, D-dimer and the DIC incidence were significantly lower than those before treatment, while Fib and PLT were significantly enhanced after treatment, and on the 7th day after treatment, the changes in Xuebijing group were more obvious [Fib (g/L): 3.02 ± 0.51 vs. 2.53 ± 0.56 , PT (s): 13.82 ± 1.91 vs. 16.03 ± 1.68 , TT (s): 13.85 ± 1.94 vs. 16.03 ± 1.65 , APTT (s): 39.47 ± 4.73 vs. 42.75 ± 5.24 , PLT ($\times 10^9/L$): 118.10 ± 15.80 vs. 99.77 ± 15.67 , D-dimer (mg/L): 3.17 ± 0.26 vs. 3.66 ± 0.50 , DIC incidence: 5.3% (8/150) vs. 14.0% (21/150), $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusion** Xuebijing injection can improve the hypercoagulable state and reduce the incidence of DIC in patients with sepsis.

【Key words】 Xuebijing injection; Sepsis; Blood coagulation; Disseminated intravascular coagulation; Combined treatment of traditional Chinese and western medicine

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS), 病死率高达 30% ~ 50%^[1-2], 若合并凝血功能障碍, 病死率更高^[3]。近年来国外对脓毒症的治疗提出了一系列针对性的措施, 虽有一定疗效, 但总体病死率仍较高, 部分原因在于脓毒症难以纠正的凝血功能紊乱^[3-4]; 曾进入临床的重组活化蛋白 C

(rhAPC) 因有出血风险, 且未能改善感染性休克患者 28 d 或 90 d 病死率, 最终退出临床^[5-6]。血必净注射液是从红花、赤芍、川芎、当归、丹参 5 味中药中提取有效成分制成的注射液, 具有活血化瘀、溃散毒邪等功效, 可拮抗内毒素, 抑制炎症介质失控释放, 维持免疫平衡, 发挥保护器官, 改善微循环和保护内皮细胞^[7-10], 降低脓毒症患者病死率的作用, 具有较好的临床疗效^[11-13]。本研究观察了血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响, 报告如下。

1 对象与方法

1.1 诊断标准: 参照 2001 年国际脓毒症会议提

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.010

基金项目: 天津市应用基础及前沿技术研究计划(12JCYBJC17600); 天津市科技计划项目(10JCZDJC18900); 天津市中医药管理局中医中西医结合科研项目(11086); 国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目

通信作者: 李银平, Email: cccmlpy@163.com

出的脓毒症诊断标准^[14]。凝血功能障碍诊断参照 1995 年全国危重病急救医学学术会议制定的多器官功能障碍综合征 (MODS) 病情分期及严重程度评分标准^[15]。

1.2 纳入及排除标准:①纳入标准:符合脓毒症诊断标准;合并凝血功能障碍;患者或家属签署知情同意书;年龄>18 岁。②排除标准:器官移植或长期使用影响免疫功能药物者;严重肝病患者;有肿瘤及血液系统病史者;有消化道或内脏出血者;正在使用对凝血功能有影响的药物者;过敏体质者;妊娠、哺乳期患者;精神病患者。③剔除标准:入组 24 h 内死亡者;中途停用血必净注射液者;出现严重不良事件者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.3 分组及治疗方法:选取 2010 年 1 月至 2013 年 6 月天津市第一中心医院中西医结合科符合纳入标准的 300 例脓毒症患者,按随机数字表法分为对照组和血必净治疗组,每组 150 例。对照组参照脓毒症治疗指南给予常规治疗,血必净组在对照组用药基础上加血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产,生产批准文号:z20040033) 50 mL 加入生理盐水 100 mL 静脉滴注(静滴),每日 2 次,连用 7 d。

1.4 观察指标:治疗前及治疗后 3 d、7 d 取外周静脉血,检测纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)及 D-二聚体水平,记录弥散性血管内凝血(DIC)评分^[16],观察 DIC 发生率。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件处理分析。先进行正态性检验和方差齐性分析,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或 *t'* 检验。非正态分布或不明分布则用中位数(四分位间距)[$M(Q_R)$]表示,组间比较采用非参数检验,配对资料用 Wilcoxon 符号秩

和检验, $P < 0.05$ 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、疾病严重程度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者入组时一般情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	150	67	83	75.56 ± 8.36	12.12 ± 3.59
血必净组	150	79	71	75.16 ± 9.29	12.01 ± 3.77

2.2 两组治疗前后 Fib、PT、TT、APTT 变化比较(表 2):血必净组治疗后 3 d、7 d PT、TT、APTT 均较治疗前及对照组同期下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗后 3 d Fib 较治疗前及对照组同期略升高,但治疗后 7 d Fib 较治疗前及对照组同期升高($P < 0.01$)。

2.3 两组治疗前后血小板计数(PLT)及 D-二聚体变化比较(表 2):两组治疗后 PLT 均较治疗前明显升高(均 $P < 0.01$),D-二聚体均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且以血必净组改善更显著(均 $P < 0.01$)。

2.4 两组 DIC 发生率比较(表 2):两组治疗前 DIC 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗后 DIC 发生率均较治疗前明显下降(均 $P < 0.01$),以血必净组下降程度更显著($P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症的发病机制非常复杂,凝血系统异常在脓毒症发生过程中起重要作用。研究发现,感染启动了宿主的炎症反应,细菌入血引起单核/巨噬细胞活化,巨噬细胞吞噬大量细菌,细菌死亡释放大量的毒素,毒素与单核/巨噬细胞受体相互作用,导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-6)等炎症介质“瀑布样”释放,引起全身炎症反应,多种炎症介质、细胞因子可以直接或间接激活凝

表 2 两组患者治疗前后 Fib、PT、TT、APTT、PLT、D-二聚体、DIC 发生率变化比较

组别	时间	例数 (例)	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	TT (s, $\bar{x} \pm s$)	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	D-二聚体 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	DIC 发生率 [% (例)]
对照组	治疗前	150	1.76 ± 0.53	20.48 ± 1.89	20.62 ± 1.91	48.07 ± 5.36	73.19 ± 13.77	4.90 ± 0.22	98.7 (148)
	治疗后 3 d	150	2.11 ± 0.68	18.97 ± 1.98	18.97 ± 1.98	45.38 ± 5.46	86.58 ± 14.69 ^a	4.61 ± 0.27 ^a	72.7 (109) ^a
	治疗后 7 d	150	2.53 ± 0.56 ^a	16.03 ± 1.68 ^a	16.03 ± 1.65 ^a	42.75 ± 5.24 ^a	99.77 ± 15.67 ^a	3.66 ± 0.50 ^a	14.0 (21) ^a
血必净组	治疗前	150	1.66 ± 0.47	20.59 ± 1.97	20.65 ± 1.99	47.55 ± 4.93	74.22 ± 13.85	4.96 ± 0.27	98.0 (147)
	治疗后 3 d	150	2.14 ± 0.55	16.88 ± 1.93 ^{ab}	16.88 ± 1.96 ^{ab}	43.55 ± 4.77 ^{ac}	96.11 ± 14.16 ^{ab}	3.96 ± 0.24 ^{ab}	38.7 (58) ^{ab}
	治疗后 7 d	150	3.04 ± 0.51 ^{ab}	13.82 ± 1.91 ^{ab}	13.85 ± 1.94 ^{ab}	39.47 ± 4.73 ^{ab}	118.10 ± 15.80 ^{ab}	3.17 ± 0.26 ^{ab}	5.3 (8) ^{ab}

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

血及干扰机体的抗凝^[17-18]。内毒素还可激活凝血因子 XII,使血小板凝集,最后导致 Fib 转化为纤维蛋白,引起微血管内凝血,形成血栓;由于凝血因子和血小板的大量消耗,可发生出血,同时活化的凝血因子 XII 可激活纤维蛋白溶解系统而加重出血,继发纤溶产生 D-二聚体,消耗超过机体代偿后出现 PT、APTT 延长,即凝血系统功能障碍,发生 DIC,导致脓毒症和多器官损害^[19-20]。李冰等^[21]发现脓毒症大鼠 PT、TT、APTT 均延长,而 Fib 减少,提示脓毒症时内源性和外源性凝血功能障碍均存在,抗凝治疗已成为脓毒症综合治疗方案的重要组成部分。

脓症患者常伴发 DIC,早期检测出凝血情况有助于评估患者病情危重程度及进行早期干预治疗。本研究中对照组治疗后 DIC 发生率显著高于血必净组,在一定程度上说明血必净注射对脓症患者凝血功能有很好的改善作用,能更好地评价脓症患者凝血功能变化,指导临床治疗与监护,阻止患者病情向 MODS 发展,降低病死率^[22]。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成,具有活血解毒作用,通过拮抗内毒素、抑制炎症介质、调节免疫反应、改善凝血等治疗脓毒症^[23-27]。动物实验发现,血必净注射液可能通过提高脓毒症大鼠血浆活化蛋白 C 浓度改善其凝血功能^[28];临床研究也发现,血必净注射液能改善脓症患者 PT、APTT、TT,升高 PLT^[29]。本研究结果表明,脓症患者 PLT、PT、APTT、D-二聚体等凝血指标随着血必净用药时间延长明显改善,且患者 PLT、Fib 均呈逐渐回升趋势,DIC 明显减轻,提示血必净注射液可以改善脓毒症患者的凝血功能。

参考文献

[1] Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock : the CUB-Réa Network [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168 (2) : 165-172.

[2] Hodgin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis [J]. Curr Pharm Des, 2008, 14 (19) : 1833-1839.

[3] Knoebl P. Blood coagulation disorders in septic patients [J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160 (5-6) : 129-138.

[4] Levi M, Schouten M, van der Poll T. Sepsis, coagulation, and antithrombin : old lessons and new insights [J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34 (8) : 742-746.

[5] Kanji S, Perreault MM, Chant C, et al. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis : a Canadian multicenter observational study [J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (3) : 517-523.

[6] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (22) : 2055-2064.

[7] Qi F, Liang ZX, She DY, et al. A clinical study on the effects and mechanism of Xuebijing injection in severe pneumonia patients [J].

Tradit Chin Med, 2011, 31 (1) : 46-49.

[8] 王今达. 开展中西医结合治疗急性危重病的思路和方法 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (6) : 323-325.

[9] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策 [J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10 (6) : 323-325.

[10] 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.

[11] 张晓娟, 章志丹, 穆恩, 等. 脓症患者早期应用血必净注射液治疗的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (3) : 172-174.

[12] 胡晶, 商洪才, 李晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35 (1) : 9-12.

[13] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11) : 643-644.

[14] 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.

[15] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准 [J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7 (6) : 346-347.

[16] Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis : a 5-year overview [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5 (3) : 604-606.

[17] Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention [J]. Crit Care Med, 2000, 28 (9 Suppl) : S4-8.

[18] Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (5 Suppl) : S241-250.

[19] Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (9) : 840-851.

[20] 李志军. 菌毒炎并治与多器官功能障碍综合征 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (6) : 381-383.

[21] 李冰, 朱志宏, 田万管, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠凝血功能障碍的干预 [J]. 中国急救医学, 2009, 29 (3) : 234-237.

[22] 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 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (6) : 364-366.

[23] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4) : 193-194.

[24] 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.

[25] 周忠东, 陆远强, 杨林, 等. 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 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (2) : 108-110.

[26] 张淑文, 孙成栋, 文燕, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清内毒素及脾脏特异性免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (2) : 91-94.

[27] 唐冰, 朱家源, 朱斌, 等. 血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (1) : 14-16.

[28] 李银平, 郑贵军, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6) : 361-364.

[29] 刘晓蓉, 任新生, 徐杰, 等. 血必净注射液治疗脓毒症凝血功能障碍的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (4) : 252.

(收稿日期: 2014-01-02)

(本文编辑: 李银平)