

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.06.022

乌司他丁联合参附注射液治疗脓毒症疗效 及对炎症因子的影响

孙宝山¹, 曲颖^{2△}

(1. 沈阳医学院附属中心医院, 辽宁 沈阳 110024; 2. 中国人民解放军沈阳军区总医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘要:目的 探讨乌司他丁联合参附注射液治疗脓毒症的疗效及对炎症因子的影响。方法 选择医院2015年10月至2016年12月收治的于重症监护室(ICU)住院的脓毒症患者108例,根据治疗方法的不同分为对照组和观察组,各54例。两组患者均予抗感染、床旁连续性血液净化及其他对症治疗,静脉泵入乌司他丁注射液,每日1次。观察组患者加用参附注射液100 mL静脉滴注,每日1次。两组均治疗7 d。结果 与治疗前相比,治疗7 d后两组患者血清乳酸(lactate)、急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分,以及改良的Marshall评分均降低,平均动脉压(MAP)均升高,且观察组患者各项指标改善更显著($P < 0.05$);两组患者C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)均降低,且观察组降低程度更大($P < 0.05$);观察组死亡患者平均存活天数多于对照组,ICU住院天数少于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率(22.22% vs 26.67%)相当($P > 0.05$)。结论 乌司他丁联合参附注射液对脓毒症患者具有较肯定的临床疗效,可改善生命体征,降低TNF- α , IL-6, CRP, IL-8水平的表达,延长生存时间,缩短在ICU治疗的时间。

关键词:乌司他丁;参附注射液;脓毒症;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R2-031;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)06-0066-03

Clinical Effect of Ulinastatin Combined with Shenfu Injection for Treating Sepsis and Its Effect on Inflammatory Factors

Sun Baoshan¹, Qu Ying²

(1. Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning, China 110024; 2. The General Hospital of Shenyang Military, Shenyang, Liaoning, China 110024)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of ulinastatin combined with Shenfu Injection for treating patients with sepsis and its effect on inflammatory factors. **Methods** Totally 108 patients with sepsis admitted to ICU in our hospital from October 2015 to December 2016 were selected and divided into the control group and the observation group according to the different treatment methods, 54 cases in each group. The two groups were treated with anti-infection, continuous blood purification by bedside and other symptomatic treatment, and intravenous pump with Ulinastatin Injection, once a day, on this basis, the observation group was given 100 mL Shenfu Injection, once a day. The two groups were treated for 7 d. **Results** After 7 d of treatment, the levels of serum lactate, APACHE II scores and modified Marshall scores were decreased, while the levels of mean arterial pressure (MAP) were increased in the two groups, and the improvement in the observation group was more significant ($P < 0.05$), the levels of CRP, IL-6, IL-8 and TNF- α in the two groups were decreased, and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). The average survival days of death patients in the observation group were more than those in the control group, the days of ICU stay in hospital were less than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar (22.22% vs. 26.67%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin Combined with Shenfu Injection for treating sepsis has definite clinical curative effect, it can improve the vital signs of patients and reduce the expression levels of TNF- α , IL-6, CRP and IL-8, prolong the survival time, and shorten the treatment time in ICU.

Key words: ulinastatin; Shenfu Injection; sepsis; inflammatory factors; clinical effect

脓毒症是因严重感染导致机体过度炎症反应的一类危重疾病,多发生于手术、外伤、感染后,具有临床医疗费用高、发病率高、死亡率高等特点^[1]。目前,国际医学组织、危重症医学工作者均在脓毒症的早期诊断、治疗及发病机制方面付出了诸多努力,并向全球倡导“拯救脓毒症运动”,然而脓毒症目前发病人数每年仍接近2 000万^[2],且发病患者中死亡率高达50%^[3]。尿胰蛋白酶抑制剂为尿液中提取的丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有清

除氧自由基及炎症因子等作用,可改善机体免疫功能、肾功能等^[4]。参附注射液具有益气回阳救逆功效,是临床治疗危重症的常用中成药^[5]。本研究中观察了尿胰蛋白酶抑制剂乌司他丁联合参附注射液治疗脓毒症的临床疗效及对炎症因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:符合危重病医学会(SCCM)及欧洲重

第一作者:孙宝山,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为重症疾病的诊治,(电子信箱)757074270@qq.com。

[△]通信作者:曲颖,女,博士研究生,副主任医师,主要从事医务保健工作,(电子信箱)qy_730321@126.com。

症监护学会(ESICM)制订的脓毒症诊断标准^[6],存在明确的感染、外伤及手术等相关病史,可明确感染病灶,体温高于 38.3℃或低于 36.0℃;心率增快,呼吸频率增快,意识出现改变,伴有血糖增高等应激反应,急性少尿;实验室检查白细胞总数超过 $12 \times 10^9/L$,或低于 $4 \times 10^9/L$,核左移,C 反应蛋白及血清降钙素超过正常值 2 个标准差,氧合指数低于 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),出现血流动力学改变患者收缩压下降,血氧饱和度降低,心排指数超过 3.5 L/min;出现低氧血症、凝血功能异常、肝功能及肾功能异常、高乳酸血症等。本研究经医院医学伦理委员会批准后实施,患者或家属签署知情同意书。

意书。

排除标准:合并脓毒症休克,血流动力学不稳定不能行血滤,合并影响本研究治疗结果的其他严重疾病,合并免疫缺陷类疾病或长期服用免疫抑制剂;合并急性心肌梗死或脑血管疾病;合并恶性肿瘤;合并急性传染性疾病;对本研究所用药物过敏。

病例选择与分组:选择医院 2015 年 10 月至 2016 年 12 月收治的于重症监护室(ICU)住院的脓毒症患者 108 例。根据治疗方法的不同分为对照组及观察组,各 54 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 54$)

组别	性别(例)		年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	发病诱因(例)			
	男	女		重症肺炎	大型手术后	腹腔感染	肠道感染
对照组	29	25	63.55 ± 4.55	20	5	16	13
观察组	28	26	62.56 ± 4.43	21	6	14	13

1.2 方法

两组患者立刻监测生命体征,采用可覆盖广泛致病菌的高级抗生素,呼吸机辅助通气,液体容量复苏,静脉滴注糖皮质激素及血管活性药物等,纠正水电解质紊乱,维持酸碱平衡^[7]。采用床旁血滤机给予连续性血液净化治疗。两组患者均将尿胰蛋白酶抑制剂乌司他丁注射液(广东天普生化医药有限公司,国药准字 H20050505,规格为每支 1 mL:50 000 U)4 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 46 mL 中持续静脉泵入,每日 1 次。观察组患者在对照组基础上将参附注射液(华润三九<雅安>药业有限公司,国药准字 Z51020664,规格为每支 10 mL)100 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中静脉滴注,每日 1 次。两组患者均治疗 7 d。

1.3 观察指标^[7-8]

治疗前及治疗 7 d 后,比较两组患者生命体征变化,血清乳酸(lactate)、平均动脉压(MAP)、急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分,以及改良的 Marshall 评分水平;检测炎症因子表达水平,包括 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平变化,抽取患者清晨静脉血离心后送至生化室,采用酶联免疫吸附法检测。观察两组患者转归情况,28 d 死亡率,死亡患者平均存活天数,ICU 住院天数。观察治疗过程中不良反应发生情况,并及时对症处理。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,正态分布数据组间比较采用 t 检验、方差分析,非正态分布数据采用非参数分析;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。对照组发生腹泻 7 例,肝肾功能异常 4 例,惊厥 1 例;观察组发生腹泻 6 例,肝肾功能异常 6 例,无惊厥。两组患者不良反应发生率(22.22% vs. 26.67%)相当,差异不显著($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症是 ICU 常见的危急重症,随着人口老龄化,其发病率呈逐年增高趋势^[9]。脓毒症的发生、发展与机体过度炎症反应、器官衰竭密切相关^[10],而其转归可能与机体自身免疫抑制,无法对炎症进行有效控制有关^[11]。国内相关动物试验及临床研究发现^[12],单纯将治疗重心放在抗炎治疗,应用多重强效抗生素,而动物模型及脓毒症患者的死亡率并未出现明显下降,甚至有所升高,通过尸检发现,免疫损害引发的免疫功能抑制可能是决定疾病转归的关键因素。由于脓毒症的发生机制极为复杂,应采用综合、全面、强效的治疗手段,因此早期发现、早期治疗,采用多重心治疗方法,从多环节入手,才能最大限度地挽救患者生命。

IL-6, IL-8, TNF- α 是脓毒症时组织及血管内皮细胞释放的炎症因子^[13]。随着疾病的发展,内皮细胞受损,炎症因子的过度释放后将内皮细胞当作攻击的靶细胞,因此进一步导致内皮细胞的损害。当炎症因子攻击内皮细胞时,内皮细胞过度释放细胞间黏附分子,可导致血管渗漏,加重凝血功能障碍,由此可出现皮肤花斑,最终出现微循环障碍等,加重病情而出现分布性休克。因此,炎症细胞因子的表达水平可作为治疗效果的重要预测指标。

除给予敏感、强效的抗生素外,早期容量复苏、采用连续性静脉-静脉血液净化治疗均是治疗脓毒症的有

表2 两组患者 lactate, MAP, APACHE II 评分及 Marshall 评分比较 ($\bar{X} \pm s, n = 54$)

组别	lactate($\mu\text{g/L}$)		MAP(mmHg)		APACHE II 评分		Marshall(评分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.92 $\pm$ 0.74	1.89 $\pm$ 0.67*	19.36 $\pm$ 2.34	76.60 $\pm$ 5.37*	27.08 $\pm$ 3.10	14.11 $\pm$ 3.35*	11.34 $\pm$ 2.33	7.34 $\pm$ 2.35*
观察组	4.95 $\pm$ 0.90	1.65 $\pm$ 0.61**	19.41 $\pm$ 2.51	79.63 $\pm$ 6.09**	27.09 $\pm$ 3.03	11.63 $\pm$ 3.22**	11.29 $\pm$ 2.51	6.63 $\pm$ 2.36**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$,表3同。

表3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 54$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		IL-8(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	95.92 $\pm$ 18.78	69.45 $\pm$ 15.65*	119.37 $\pm$ 12.11	72.60 $\pm$ 10.47*	67.18 $\pm$ 9.10	48.11 $\pm$ 8.35*	212.29 $\pm$ 21.58	89.61 $\pm$ 15.53*
观察组	95.90 $\pm$ 8.59	62.35 $\pm$ 14.11**	117.40 $\pm$ 12.01	68.43 $\pm$ 9.89**	67.24 $\pm$ 9.73	36.30 $\pm$ 9.29**	209.40 $\pm$ 22.91	80.82 $\pm$ 19.41**

表4 两组患者 28 d 死亡率、死亡患者平均存活天数及 ICU 住院天数比较 ($n = 54$)

组别	28 d 死亡 [例(%)]	死亡患者存活 天数($\bar{X} \pm s, d$)	ICU 住院天数 ($\bar{X} \pm s, d$)
对照组	21(38.89)	11.41 $\pm$ 4.05	21.45 $\pm$ 6.35
观察组	15(27.78)	15.32 $\pm$ 3.26*	19.38 $\pm$ 6.25*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

效手段。尿胰蛋白酶抑制剂具有广泛的抗炎作用,而且其内源性来源性质,故临床使用更安全。乌司他丁是临床常用的尿胰蛋白酶抑制剂,可通过内源性凝血途径稳定细胞溶酶体膜,并抑制细胞过度释放溶酶体以帮助清除大量氧自由基及炎症因子,保护内皮细胞;针对炎症因子导致的血液高凝状态,乌司他丁同样具有良好的效果,可缓解机体的抗凝抑制,降低继发性纤溶亢进,抑制纤维蛋白原降解,从而最终改善机体凝血功能^[14]。

在中医领域,脓毒症虽无特定病名,但根据患者临床表现可归纳为“邪毒炽盛,阳气虚损”,因此临床救治需“逆流挽舟”,回阳救逆^[15]。参附注射液是临床治疗危急重症的有效中成药,其主要成分为人参、附子的有效提取物,两药均为中药中回阳救逆、改善预后最名贵的中药。现代药理学证实,人参含有改善机体免疫功能的有效成分,附子已被证实可稳定细胞膜功能,并有效改善机体凝血功能。参附注射液在急诊及危重学科中应用于危急重症患者,对于改善预后效果显著。

本研究结果显示,两组患者临床疗效及 28 d 死亡率虽差异不显著($P > 0.05$),但观察组患者生命体征改善程度、机体炎症因子的表达改善等均较对照组显著($P < 0.05$)。

综上所述,乌司他丁联合参附注射液治疗脓毒症临床疗效肯定,可改善生命体征,降低 TNF- α , IL-6, CRP, IL-8 水平的表达,延长生存时间,缩短 ICU 治疗时间。但本研究尚存在不足之处,如并未对患者长期预后、转归进行统计和分析,今后的研究可增加观察内容,增加样本量。

参考文献:

- [1] 王正国,张 良. 脓毒症研究进展[J]. 中华创伤杂志,2015,31(6):481-483.
- [2] 屈纪富,梁华平. 炎症调控与脓毒症研究进展[J]. 创伤外科杂志,2012,14(5):459-463.
- [3] 师灵灵,韩艳秋,任慧娟,等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(8):1914-1916.
- [4] 苏艳丽,王 红,张淑文,等. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(11):698-701.
- [5] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- [6] 许 程,徐元宏. 脓毒症早期预警生物标志物的研究进展[J]. 检验医学,2015,30(5):533-536.
- [7] 孙树印,刘云海. 脓毒症的治疗进展[J]. 医学综述,2013,19(3):499-501.
- [8] 熊 剑,杨朝晖. 脓毒症的治疗进展[J]. 海南医学,2013,24(7):1017-1019.
- [9] 戴全喜,王赤华. 尿胰蛋白酶抑制剂对严重脓症患者血清 TNF- α , IL-8 和 IL-10 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(3):146-148.
- [10] 於 达,胡慈贤,陈娜蜜,等. 尿胰蛋白酶抑制剂对严重脓症患者炎症因子及认知功能的影响[J]. 中国现代医生,2017,55(12):17-20.
- [11] 邱泽亮,叶一萍,张 宁,等. 参附注射液治疗严重脓毒症临床疗效及对血清 IL-6、IL-10 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):348-351.
- [12] 吕成文. 谷氨酰胺双肽强化早期肠内营养对脓症患者肠道免疫功能的影响[J]. 中国药业,2015,24(23):54-56.
- [13] 薛其骏. 黄芪注射液治疗脓毒症合并心肌损伤 28 例[J]. 中国药业,2012,21(12):85.
- [14] 张媛娜. 参附注射液对重症监护病房严重脓毒症休克患者的临床疗效[J]. 吉林中医药,2017,37(10):993-997.
- [15] 高玉雷,柴艳芬,姚咏明,等. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2013,29(2):162-165.

(收稿日期:2017-11-28)