

- 运用[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 244.
- [4] 于敏, 史耀勋, 田谧. 南征教授从毒损肾络立论治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国中医急症, 2009, 18(1): 74.
- [5] 韩春达, 南征. 通络解毒化痰法治疗糖尿病肾病的重要性[J]. 吉林中医药, 2006, 26(6): 7.
- [6] 宋长山, 南红梅, 赵金祥, 等. 湿浊 1 号方治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(3): 342.
- [7] 王平, 李春雨, 沈晓飞, 等. 大黄水煎液治疗慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 91-94.
- [8] 陈波华. 中药降氮灌肠治疗慢性肾衰 106 例临床观察[J]. 中医药信息, 2008, 25(6): 58-59.
- [9] 王永丽. 血液透析结合中药灌肠治疗慢性肾衰 30 例临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11(22): 1775.
- [10] 李岚. 慢性肾功能衰竭的中医中药治疗[J]. 四川中医, 2005, 3(2): 31.
- (2011-08-23 收稿)

血必净治疗脓毒症患者临床疗效观察

沈洪丽 韩 玉 苗晓云 回 志 代庆春 张晓卫

(沧州市中心医院重症医学科, 沧州, 061001)

摘要 目的: 观察中药血必净注射液对脓毒症治疗效果。方法: 选脓毒症患者 40 例随机, 分为 2 组。对照组和血必净组, 每组 20 例。治疗组和对对照组分别如何治疗, 监测患者体温并分别于治疗前、治疗 3d、治疗 7d 采静脉血检测血常规、C-反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-8。结果: 2 组患者治疗均有效, 血必净组体温、白细胞计数较对照组水平下降, 血 TNF- α 、IL-8 及 CRP 浓度随病情好转, 浓度随之下降, 血必净组下降明显, 28d 病死率及住 ICU 时间较对照组下降。结论: 中药血必净能够降低炎症介质水平, 改善脓毒症预后, 缩短住 ICU 时间, 从而降低总住院费用。

关键词 脓毒症; TNF- α ; IL-8; CRP; 血必净注射液

Clinical Effectiveness and Impact of Xuebijing Injection on Inflammatory Cytokines of Septic Patients

Shen Hongli, Han Yu, Miao Xiaoyun, Hui Zhi, Dai Qingchun, Zhang Xiaowei

(Department of Intensive Care Medicine, Central Hospital of Cangzhou, Cangzhou, Post code: 061001)

Abstract Objective: To investigate the clinical effectiveness of Xuebijing injection on septic patients. **Methods:** Forty patients were randomized to control group (n=20) and xuebijing group (n=20). Both groups were treated according to 2008 sepsis guideline. Xuebijing group added xuebijing 100mL + 0.9% NS 100mL, bid, 7days for one period. Body temperature was monitored and 3ml blood was collected before treatment, 3days and 7days after treatment and stored in -80°C. TNF- α , IL-8 and CRP were determined by the method of ELISA and immunoturbidimetry. **Conclusion:** Xuebijing injection can degrade inflammatory cytokines, improve sepsis prognosis, and reduce the length of ICU stay, so the expense of hospitalization can be decreased.

Key Words Sepsis; Xuebijing Injection; TNF- α ; IL-8; CRP

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.01.017

脓毒症(sepsis)是指由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),临床上证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。虽然脓毒症是由感染引起,但是一旦发生后,其发生发展遵循其自身的病理过程和规律,故从本质上讲脓毒症是机体对感染性因素的反应,进一步发展可导致脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),病死率高达 50%~60%^[1]。中医对于脓毒症病因的理解不外乎内因(正气不足)和外因(邪毒入侵)共同作用的结果,病机是正虚毒损,毒热、瘀血、痰浊瘀滞脉络,气机逆乱,脏腑功能失调。王今达以“三证三法”为研究突破口,即热毒证应用清热解毒法,血证应用活血化瘀法,急性虚证则采用扶正固本法治疗脓毒症取得了显著效果。现代医学研究表明,人体感染严重时炎症因子 TNF- α 、

IL-8 和 CRP 浓度升高且与脓毒症患者严重程度呈正相关。本研究在应用中药制剂血必净治疗脓毒症,分别于治疗前后检测患者血清中 TNF- α 和 IL-8 及 CRP 的浓度与预后的影响,探讨血必净对脓毒症的抗炎治疗效果与作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料 所选病例均为 2007 年 9 月至 2009 年 3 月沧州市中心医院 ICU 收治患者,56 例患者均符合 2001 年美国胸科医师学会/危重病医学学会(ACCP/SCCM)联席会议委员会明确的脓毒症诊断标准^[2]。原发疾病重症肺炎 16 例、阑尾炎穿孔 4 例、胃穿孔 7 例、胃食管弓下吻合口瘘 2 例、肠破裂腹腔感染 9 例、子宫破裂盆腔感染 1 例、泌尿系感染 3 例、导管感染 2 例、多发伤 12 例患者。剔除病例中 6 例治疗过程中因经济原因放弃治疗出院;10 例 7d 内死亡,其中对照组 7

例,血必净组 3 例。最后,对纳入研究后存活超过 7d 者进行统计分析。40 例符合上述标准,其中男性 29 例,女性 11 例。随机分为 2 组。对照组和血必净组,每组患者 20 例。2 组患者在男女比例、年龄、急性生理及慢性健康评分(APACHE - II)差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 血必净组和对照组性别,年龄,APACHE - II,死亡人数和住 ICU 时间比较

	对照组	血必净组	P 值
性别			
男	15	14	$P = 0.723$
女	5	6	
年龄	51.60 ± 22.47	47.25 ± 13.24	$t = 1.138$
APACHE - II	15.95 ± 2.19	14.95 ± 1.93	$t = 1.532$
死亡人数	7	5	$P = 0.49$
住 ICU 时间	14.00 ± 4.27	20.25 ± 6.73	$t = 3.506$

1.2 治疗方法 对照组按照 2008 年脓毒症治疗指南进行治疗;血必净组在指南基础上加用血必净 100mL + 0.9% 氯化钠 100mL 静点,2 次/d。

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗 3d、7d 采静脉血 3mL 离心后取上清, -80°C 冰箱保存,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 TNF - α 和 IL - 8,试剂盒由美国 RapidBio Lab 公司提供,免疫比浊法检测 CRP CRP(正常值为 $< 10\text{mg/L}$)。另选 20 名献血员采血进行 TNF - α (均值为 3.95 ± 2.87)和 IL - 8(均值为 9.69 ± 2.33)检测,检测结果设为参考值。

1.4 统计学方法 用 SPSS11.5 for Windows 统计分析软件进行统计学分析。数据用均数 $\pm$ 标准差表示,用完全单因素方差分析,独立样本 t 检验以及卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 认为统计学上有非常显著差异。

表 2 血必净组和对照组 CRP, TNF - α , IL - 8 浓度比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}, \text{pg/mL}$)

	对照组	血必净组	P 值
治疗前	154.79 ± 34.05	160.11 ± 36.75	0.598
CRP	三天 124.82 ± 42.53	$93.58 \pm 29.61^*$	0.003
	七天 95.71 ± 28.08	$60.12 \pm 16.41^*$	0.001
	治疗前 198.17 ± 59.36	182.21 ± 62.49	0.350
TNF - α	三天 160.73 ± 52.79	$117.83 \pm 58.96^*$	0.013
	七天 106.72 ± 47.11	$66.65 \pm 37.58^*$	0.020
	治疗前 803.44 ± 111.51	852.82 ± 139.39	0.223
IL - 8	三天 691.36 ± 92.34	$543.88 \pm 178.86^*$	0.000
	七天 465.34 ± 115.77	$315.69 \pm 107.83^{**}$	0.000

注:与对照组比较, $* P < 0.05$;与对照组比较, $** P < 0.01$ 。

2 结果

2 组在治疗前检测炎症因子 TNF - α 、IL - 8 和 CRP 浓度均升高,治疗后下降,血必净组下降明显,与

对照组相比具有统计学意义(见表 2)。体温、白细胞计数治疗后均明显下降,但 2 组间比较无统计学意义(见表 3)。28 天病死率及住 ICU 时间血必净组较对照组下降(见表 1)。

表 3 血必净组和对照组白细胞,体温比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}, ^{\circ}\text{C}$)

	对照组	血必净组	P 值
治疗前	13.82 ± 6.73	13.17 ± 4.30	0.637
白细胞	三天 12.48 ± 5.44	10.11 ± 2.80	0.086
	七天 $9.49 \pm 2.37^*$	$7.36 \pm 2.16^*$	0.121
	治疗前 38.97 ± 0.61	38.95 ± 0.70	
体温	三天 38.71 ± 0.33	38.49 ± 0.71	
	七天 $37.48 \pm 0.94^*$	$37.32 \pm 0.83^*$	

注:与治疗前比较, $* P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒症病理生理机制复杂,近年来,随着对脓毒症发病机制研究的不断深入,人们认识到炎症、凝血与纤溶失衡以及内皮细胞损伤共同构成的内环境紊乱病情变化和造成脓毒性休克、MODS 的根本原因^[3]。中医学对于脓毒症认识早有记载,东汉末年张仲景所著《伤寒论》说明伤寒在初始阶段为我们现代医学所说的脓毒症,而三阴证则已涉及正气的损伤,脏腑功能受损,疾病进一步加重,进入重度脓毒症阶段,甚至是脓毒症休克、MODS。明清时期,以叶天士所论的卫气营血作为疾病发展的四个渐次深入的阶段,进一步加深了中医对脓毒症的认识,补充了伤寒论的不足,进一步作补充的是吴鞠通的三焦辨证,在卫气营血辨证及三焦辨证所指中后期证型均已不是单纯感染的病变表现,而是感染所致脓毒症而出现内环境紊乱、脏器功能受损等所致。现代医学认为人体对严重感染的免疫反应主要通过初期的炎症反应及之后的代偿性抗炎反应,如促炎反应和抗炎反应保持平衡,则内环境的稳定得以维持,不会引起多脏器功能障碍综合征(MODS),当促炎反应占优势时,即表现为“免疫亢进”或全身性炎症反应综合征(SIRS),使机体对外来的打击反应过于强烈,而损伤自身细胞,导致 MODS^[4]。相反抗炎反应占优势时,则表现为“免疫麻痹”或 CARS,使机体对外来打击反应低下,对感染更为易感,从而加剧脓毒症和 MODS^[5]。

TNF - α 由单核巨噬细胞和内皮细胞产生,在创伤、感染、休克等应激打击下可大量释放,且被认为是炎症反应中最重要启动因子,它可以促进中性粒细胞聚集,活化凝血因子,并进一步促进 IL - 1、IL - 6、IL - 8、氧自由基等介质的释放^[6],这些炎症细胞因子可造成机体损害,引起 SIRS、MODS。IL - 8 是细胞趋化因子家族中的主要组成成分,是许多炎症性疾病的重要介

质,与炎症过程中中性粒细胞和 T 淋巴细胞的聚集和活化有关,参与炎症反应和免疫调节。IL-8 可诱导中性粒细胞形态改变、趋化,使细胞内 Ca^{2+} 浓度一过性升高,促进其脱颗粒,溶酶体酶释放,黏附蛋白上调,生物活性脂质形成和呼吸爆发^[7]。CRP 是肝脏在细胞因子 IL-6 作用下合成的非特异性急性时相蛋白,正常人血中浓度一般 $<10\text{mg/L}$,在正常情况下以微量形式存在健康人血液中,当机体处于感染状态时,CRP 的改变远早于体温,外周血白细胞计数的改变,而在重症感染患者中,由于炎症反应剧烈使病情不断加重,或临床干预措施尚未能有效阻止炎症发展,CRP 值仍可持续升高,且同重症患者器官衰竭数和病死率相关^[8]。

虽然近年来采用了一些新的治疗方法,包括降阶梯使用抗生素、早期目标导向性治疗、活化蛋白 C 的应用、强化血糖控制、肾上腺皮质激素替代治疗、小潮气量机械通气及肺复张等措施应用,但严重脓毒症患者病死率仍居高不下,中西医结合方法对此有独特疗效^[9]。

血必净注射液是活血化瘀重要代表药,是赤芍、川芎、丹参、红花、当归等活血化瘀药提取物。临床研究表明,血必净注射液能够明显缩短发热、腹胀、恶心、呕吐、腹痛等症状的持续时间,并且在降低体温、改善呼吸急促方面有优势^[10-11]。动物实验表明,血必净注射液对 MODS 大鼠的组织器官和内皮细胞损伤具有明显的保护作用,能降低丙氨酸转移酶、天冬氨酸转氨酶、尿素氮、肌酐及肌酸激酶同工酶,改善凝血功能,增加血小板,抑制炎症介质,调节免疫细胞^[12-13]。也有报道血必净注射液能改善脓毒症患者的预后,降低病死率^[14-16]。临床上,血必净大量用于治疗急性危重病,比如由于细菌感染引起的全身炎症反应综合征(即脓毒症),MODS 等,经过大量临床实践,疗效满意^[17]。

本结果表明脓毒症患者, $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-8、CRP 等促炎因子明显高表达,2 组治疗前比较无统计学意义。在治疗 3 天后下降,尤以 7 天后下降明显,且血必净组相对于对照组比较下降明显,有统计学意义。体温、白细胞随治疗好转有所下降,但与 $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-8、CRP 比较下降不明显。应用血必净组在 28 天病死率(血必净组为 25%,对照组为 35%)及总的住 ICU 时间上(见表 1)比较均较对照组下降,但无统计学意义。由此推测,血必净注射液治疗作用可能与以下因素相关:1)保护血管内皮细胞,使得已受损的组织器官得到修复。2)抑制过度表达的炎症反应,使促炎和抗炎反应趋向平衡,重建机体免疫功能的内稳态。3)作为活血化瘀的中药制剂代表药物,改善微循环障碍及患者的凝血

功能。4)早期应用抑制细胞因子释放,阻止对组织器官进一步损伤,避免 MODS 的发生,从而改善预后,降低 28 天病死率及总的住 ICU 时间,降低住院费用。总之,血必净注射液作用机制复杂,充分体现了中药多层次、多环节、多靶点的作用特点,有待进一步实验研究证实。

参考文献

- [1] Xin L, Juan C, Xin CZ, et al. Targeting CpG DNA to screen and isolate anti-sepsis fraction and monomers from traditional Chinese herbs using affinity biosensor technology [J]. International Immunopharmacology, 2009, 9: 1021-1031.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- [3] Summer WR. Severe Sepsis: new concepts in pathogenesis and management [J]. And J Med Sci, 2004, 328(4): 193-195.
- [4] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112: 235-243.
- [5] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CAIRS [J]. Crit Care Med, 1996, 24: 1125-1128.
- [6] Kim YI, Song KE, Ryeon HK, et al. Enhanced inflammatory cytokine production at ischemia-reperfusion in human liver resection [J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(46): 1077-1082.
- [7] Baggiolini M, Moser B, Clark-Lewis I, et al. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines [J]. Chest, 1994, 105: 95s-98s.
- [8] Gian PC, Claudio P, Michael M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [J]. Crit Care, 2004, 8(4): 234-242.
- [9] 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): 634-644.
- [10] 张万祥, 李志军, 王今达. 血必净注射液治疗重症胰腺炎 42 例疗效观察 [J]. 中国急救医学, 2006, 26(8): 635-636.
- [11] 刘清泉, 梁腾霄, 刘红旭, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究 [J]. 北京中医, 2007, 26(1): 15-18.
- [12] 曹卫华, 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.
- [13] 武子霞, 李银平, 乔佑杰, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠器官功能及死亡率的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2007, 26(2): 68-70.
- [14] 冯家立. 血必净注射液治疗腹部手术后脓毒血症、多器官功能障碍综合症的疗效评价 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(12): 1007.
- [15] 宋永照, 姜维. 血必净注射液治疗脓毒血症多器官功能障碍综合征 49 例 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 344.
- [16] 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.
- [17] 王今达. 脓毒症感染性 MODS 的预防 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(8): 453.

(2012-09-14 收稿)