

# 丹红注射液对严重脓毒症凝血功能及预后的影响

李志云<sup>1</sup> 杜仲平<sup>2</sup> 王春雨<sup>3</sup> 王恩燕<sup>1</sup> 戴坤鹏<sup>1</sup> 王滨<sup>1</sup> 白桦<sup>4</sup>

(1 河北医科大学附属华北石油管理局总医院重症医学科,任丘,062552; 2 甘肃省华亭县中医医院,华亭,744100;

3 华北石油管理局中医医院,任丘,062552; 4 中国中医科学院广安门医院南区,北京,102618)

**摘要** 目的:探讨丹红注射液对严重脓毒症患者凝血功能及血乳酸的影响。方法:选择重症医学科收治的严重脓毒症患者100例,随机分为治疗组(n=52)和对照组(n=48),2组患者入院开始即给予充分的液体复苏、积极的抗感染治疗,必要时予血管活性药物、选择性的给予氢化可的松、呼吸机辅助通气等支持治疗,治疗组加用丹红注射液40 mL 静脉滴注,1次/d。2组患者在入院时及入院第7天时监测急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分)、凝血指标及血乳酸水平,并监测患者28 d死亡率。结果:2组患者入院第7天的凝血指标、血乳酸(Blood Lactic Acid, BLA)及 APACHE II 评分比较均有统计学意义( $P < 0.05$ );患者28天死亡率治疗组比对照组低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:丹红注射液可改善严重脓毒症患者凝血状态及低灌注缺氧代谢。

**关键词** 丹红注射液;严重脓毒症;凝血功能;血乳酸

## Effect of Danhong Injection on Severe Sepsis Blood Coagulation Function and Prognosis

Li Zhiyun<sup>1</sup>, Dai Kunpeng<sup>2</sup>, Wang Chunyu<sup>3</sup>, Wang Enyan<sup>1</sup>, Dai Kuipeng<sup>1</sup>, Wang Bin<sup>1</sup>, Bai Hua<sup>4</sup>

(1 Department of Intensive Care Unit, the General Hospital of North China Petroleum Bureau Affiliated to Hebei Medical University, Renqiu 062552, China; 2 Traditional Chinese Hospital of North China Petroleum Bureau, Renqiu 062552, China)

**Abstract Objective:** To observe the effect of Danhong injection on blood coagulation function and blood lactic acid in patients with severe sepsis. **Methods:** A hundred patients with severe sepsis from the Intensive Care Unit were randomly classified into treatment group (n = 52) and control group (n = 48). Patients in both groups were treated with fluid resuscitation, anti infection drugs at admission and given the vasoactive drug, hydrocortisone and mechanical ventilation support when necessary. The treatment group was treated with Danhong injection intravenous infusion of 40 mL once a day. APACHE II score, blood coagulation indexes and blood lactic acid were measured at admission and the seventh day of hospitalization. The mortality was monitored at the 28th day of hospitalization. **Results:** The blood coagulation indexes, blood lactic acid and APACHE II score of the treatment group and the control group were of significant difference at the seventh day ( $P < 0.05$ ). The 28d mortality of the treatment group was lower than the control group, but the difference were not of statistically significance ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Danhong injection can improve the blood coagulation state and decrease perfusion hypoxia in severe sepsis patients.

**Key Words** Danhong injection; Severe sepsis; Coagulation function; Blood lactic acid

中图分类号:R259;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.016

脓毒症是严重创伤、感染、休克等多种应激状态下的常见并发症,发病率及死亡率高<sup>[1]</sup>,而其导致的严重脓毒症/脓毒症休克和多脏器功能障碍综合征严重影响着危重患者的预后,成为重症医学科首要的致死原因。凝血功能障碍与炎症反应在脓毒症的进展中起着重要作用,它们同时发生、密不可分、互相影响、互为因果,共同构成脓毒症恶化的关键因素。BLA是反映组织低灌注状态和缺氧的灵敏指标。丹红注射液是提取自中药丹参、红花的复方制剂,主要功效为通脉舒络、活血化瘀。本研究通过观察丹红注射液对凝血指标、血乳酸及预后的影响,探

讨丹红注射液在严重脓毒症治疗中的作用。

## 1 临床资料与方法

1.1 入组标准 所有入组患者均符合《脓毒症中西医结合诊治专家共识》提出的严重脓毒症的诊断标准<sup>[2]</sup>,年龄 $\geq 18$ 岁;排除标准:1)血液系统疾病及需要输血患者;2)应用低分子肝素等抗凝剂或其他活血化瘀中药的患者;3)对丹红注射液过敏患者;4)治疗7 d内死亡或自动出院患者;5)晚期肿瘤患者;6)妊娠期哺乳期妇女。采用随机数字表法分为治疗组和对照组,本研究经医院伦理委员会批准,符合临床伦理学标准,入组患者和/或家属了解治疗过程及可

能存在的风险,均签署知情同意书。

1.2 一般资料 研究对象为2012年7月1日至2014年6月30日我院ICU收治的严重脓毒症患者100例,其中男性56例,女性44例,年龄22~78岁,平均(57.6±7.2)岁。病因:重症肺炎患者40例,多发伤患者15例,重症胰腺炎患者12例,肠道感染患者10例,胆道感染患者5例,腹部手术导致腹腔感染患者5例,泌尿系统感染患者5例,颅内感染患者4例,其他患者4例。记录患者的一般资料。2组患者的性别、年龄、入院时APACHE II评分、凝血相关指标及血乳酸比较,无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ ),见表1、表2。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 患者参照2012年国际脓毒症指南<sup>[3]</sup>,采取“序贯”与“集束化”治疗:1)在入院1~2h内通过锁骨下静脉或颈内静脉留置双腔中心静脉导管,监测CVP和中心静脉血氧饱和度( $ScvO_2$ );2)监测血乳酸水平,明确是否存在低灌注情况;3)应用抗菌药物前留取病原学标本,并在入院1h内应用广谱抗菌药物治疗,待培养结果回报后可选择应用窄谱抗菌药物进行靶向治疗;4)液体复苏治疗(20 mL/kg),血压不达标应用血管活性药物,首选去甲肾上腺素,效果不佳可加用肾上腺素或多巴胺,根据患者病情也可选用多巴酚丁胺和血管加压素,在入院6h内达到MAP≥65 mmHg,CVP 8~12 mmHg,尿量≥0.5 mL/kg·h, $ScvO_2$ ≥70%;5)并发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征时予机械通气治疗;6)积极控制血糖≤180 mg/dL;7)选择性应用氢化可的松

治疗。8)营养支持治疗,维持电解质平衡,补充维生素及微量元素,保证机体营养需求;9)必要时进行血液滤过治疗,清除炎性递质,维持内环境稳定;10)加强口腔、气道护理,防止褥疮发生;必要时给予镇静治疗。

1.3.2 治疗组 在对照组的治療基础上联合丹红注射液(菏泽步长制药有限公司,国药准字Z20026866)40 mL,加入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,1次/d,治疗7 d。

### 1.4 观察项目与统计学处理

1.4.1 观察项目 分别在入院时及治疗7 d时记录患者的APACHE II评分、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)及BLA,并统计患者的28 d死亡率。

1.4.2 统计学方法 应用SPSS 15.0统计软件对实验数据进行统计学分析。2组之间的均数采用独立样本 $t$ 检验,治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后APACHE II评分比较 2组患者治疗7 d后APACHE II评分治疗组低于对照组,有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如表1所示。

2.2 PLT、PT、APTT、FIB、TT、D-D、BLA均值比较 2组患者治疗7 d后各项凝血指标及BLA比较,治疗组较对照组明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 治疗前性别、年龄及治疗前后APACHE II评分比较

组别	性别(男/例数)	年龄(岁)	入院时APACHE II评分	治疗后APACHE II评分
治疗组	30/52*	56.6±7.5*	24.3±6.5*	14.5±4.2 <sup>△</sup>
对照组	26/48	58.8±9.1	23.1±7.3	16.8±5.7

注:与对照组比较,\* $P > 0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表2 PLT、PT、APTT、FIB、TT、D-D、BLA比较

组别	PLT/( $\times 10^9$ )	PT/s	APTT/s	FIB/(g/L)	TT/s	D-D/(mg/L)	BLA/(mmol/L)	
治疗组	入院时	89.7±29.3*	17.8±3.2*	43.8±5.3*	1.57±0.34*	28.4±3.9*	1.38±0.72*	4.7±0.7*
	治疗后	163.9±29.2 <sup>△</sup>	12.2±2.4 <sup>△</sup>	29.6±3.6 <sup>△</sup>	2.70±0.38 <sup>△</sup>	15.2±2.1 <sup>△</sup>	0.45±0.21 <sup>△</sup>	1.9±0.4 <sup>△</sup>
对照组	入院时	79.3±31.6	18.6±2.1	42.6±4.8	1.38±0.56	26.9±4.3	1.41±0.69	4.6±0.8
	治疗后	133.8±46.3	14.5±2.4	34.1±5.7	2.12±0.47	19.2±3.8	0.98±0.56	2.4±0.7

注:与对照组,\* $P > 0.05$ ,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者的28 d死亡率比较 治疗组患者28 d死亡12/52例,死亡率为23.1%;对照组28 d死亡13/48例,死亡率27.1%,2组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 不良反应 治疗组2例患者出现皮疹,8例患者谷丙转氨酶(ALT)轻度升高,对症处理后好转;2例患者在输注丹红注射液过程中出现颜面潮红,心慌,心电监护示窦性心动过速,1例患者诉头痛,考

虑与输液速度快相关,减缓输液速度后症状消失;对照组1例患者出现皮疹,9例患者出现ALT升高。2组患者在治疗过程中均未发生过过敏性休克、重要脏器出血、喉头水肿等严重过敏反应,2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

脓毒症为ICU常见的急危重症,其发病机制复杂,常涉及到严重感染、免疫力低下、凝血功能障碍与组织损伤等一系列问题,与多脏器、多系统的病理改变密切相关<sup>[4]</sup>。脓毒症大多由感染引起,多发于重大手术后、严重烧伤等疾病的患者中,也可发生于血液系统疾病、糖尿病、尿路结石等慢性疾病的患者中<sup>[3]</sup>。研究表明脓毒症的死亡率可高达30%~70%,严重危及患者的生命,因此积极治疗脓毒症,改善患者预后,降低患者的死亡率、改善患者生存质量是十分重要的医学课题<sup>[5]</sup>。在脓毒症的发生、发展过程中,凝血功能障碍与炎症反应相互影响,互为因果,导致患者出现微循环障碍,组织器官的低灌注,患者病情迅速恶化,甚至死亡,保证组织灌注和维持正常的凝血功能是治疗的重点。监测凝血相关指标可以了解患者是否存在凝血功能障碍,BLA又是反映组织是否存在缺血缺氧的敏感指标,我们可以通过监测以上指标明确凝血障碍对脓毒症患者微循环的影响,以期早期的干预治疗,提高患者的生存率。

严重脓毒症的发病机制现代医学认为是各种原因的感染导致的机体平衡系统的失衡,即炎症反应失控,免疫功能失调,凝血功能障碍,进而毛细血管内形成微血栓,导致微循环障碍,组织灌注不良,器官功能障碍。中医并无“脓毒症”病名,但可见于“外感热病”“温病”“内陷”等各种严重疾病的过程中,病机是正虚毒损,络脉瘀滞,气机逆乱,脏腑功能衰竭;通过活血化痰治疗可以改善络脉瘀滞,从而减轻严重脓毒症的症状,遏制病情进展。丹参具有活血祛瘀、安神宁心、排脓止痛的作用,始载于《神农本草经》,“气味苦、微寒,无毒,主心腹邪气,肠鸣幽幽如有走水,寒热积聚,破癥除瘕、止烦满益气。”《妇人明理论》提出“一味丹参,功同四物”,更加强化了丹参的作用,对后世影响颇大;红花的作用为活血通经、祛瘀止痛,为行血和血要药,它的药用最早见于东汉张仲景的《伤寒杂病论》中“妇人杂病篇”的红蓝花酒,《药品化义》指出:“红花善通利经脉,为血中气药,能泻而又能补,各有妙义。”丹红注射液是由丹参、红花组成的复方制剂,具有中药制剂的

多成分、多环节、多层次、多靶点的特点,有效成分主要为丹参酮、丹参乙酸、红花黄色素和红花苷等。现代研究证明,丹红注射液作用广泛,它可以抑制血栓形成,促进纤溶系统活性、调节血脂、扩张血管增加组织血流量、抗氧化、防止动脉硬化,还能抑制血小板聚集,纠正外周循环血栓素 $2$ /前列腺素 $I_2$ 失调,防治缺血再灌注损伤<sup>[7-11]</sup>,还能减少炎症反应细胞因子表达<sup>[12-13]</sup>;丹参的活性成份通过抑制内皮素的合成与释放,同时增加内皮细胞一氧化氮(NO)的释放,从而抑制凝血因子释放保护血管内皮细胞<sup>[14-15]</sup>;还可以通过下调炎症反应细胞因子TNF- $\alpha$ 、抵抗素、C-反应蛋白等,从而减轻炎症反应<sup>[16-20]</sup>,阻断机体凝血障碍和炎症反应严重紊乱导致的恶性循环;还可增加红细胞2,3-二磷酸甘油(2,3-DPG)含量,改善缺氧状态下的氧分压和血氧饱和度,防止微循环、多器官功能迅速衰竭,是治疗严重脓毒症的重要手段。

本研究显示治疗7d后,凝血相关指标PLT、PT、APTT、TT、FIB、DD、BLA 2组患者均较前改善,治疗组优于对照组,脓毒症患者PLT下降与促凝系统与抗凝系统失调后的消耗过多与器官功能障碍PLT合成减少相关,是脓毒症患者的独立危险因素,与脓毒症的严重程度负相关,PT体现外源性凝血系统状况,APTT体现内源性凝血系统状况,TT反映纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间,DD变化是机体内高凝状态和纤溶亢进的标志,而BLA是反映组织缺血缺氧的指标,说明丹红注射液在改善严重脓毒症的凝血功能异常和组织低灌注方面有一定的作用。APACHE II评分是目前评估危重患者病情严重程度使用最广泛的评分系统,可以预测危重患者病情严重程度及预后情况。结果显示2组患者在治疗后APACHE II评分均较前下降,治疗组与对照组比较下降更明显,提示丹红注射液的治疗可使严重脓毒症患者的病情改善。对本组病例的28d死亡率进行统计,治疗组患者的死亡率低于对照组,但无统计学意义,不能表明应用丹红注射液对改善严重脓毒症生存率有意义,还需要有更多病例和更严格的设计进行验证。

### 参考文献

- [1] Liu X, Cheng J, Zheng X, 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(9): 1021-1031.
- [2] 李志军, 刘清泉, 沈洪, 等. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J].

- 中华危重病急救医学,2013,25(4):194-107.
- [3] Dellinger RP, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock;2012[J]. Crit Care Med,2013,41(2):580-637.
- [4] 杜慧,徐丽婷,孙爱军,等.中性粒细胞表面抗原 CD64 在脓毒症诊断中的应用价值[J].中国医药,2014,9(6):919-921.
- [5] 刘慧,黄艳.血必净注射液辅助治疗脓毒症的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2012,22(26):109-112.
- [6] 何慧敏,段美丽.脓毒症血管内皮细胞损伤的研究进展[J].中国全科医学,2010,13(11):3603-3606.
- [7] 郑东海.丹红注射液治疗椎动脉型颈椎病的临床观察[J].中国药师,2011,14(11):1654-1655.
- [8] 黎晓莉,何亦龙,陈利玲,等.丹参多酚酸盐在矽肺合并肺心病急性发作期的疗效观察[J].世界中医药,2014,9(4):446-448.
- [9] 郭艳萍,谌河琴,王昭兰.丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].中医临床研究,2010,2(18):34.
- [10] 宋春伶,姚建华,南善姬,等.丹红注射液对脑梗死患者白细胞介素-1,6及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的影响[J].中国老年学杂志,2011,31(13):2452-2453.
- [11] 王涛.丹红注射液对下肢骨折患者凝血及局部微循环状态的影响研究[J].世界中医药,2014,9(8):1020-1022.
- [12] 顾俊泉,胡玲玲,孔亮.丹红注射液对急性脑梗死患者疗效及血清炎性细胞因子水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(7):841-842.
- [13] 崔英华,王林.丹红注射液对急诊经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死患者氧化应激和炎性反应的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(3):215-218.
- [14] 王鹏,赵启韬,郭庆梅,等.丹参活性成分保护血管内皮细胞研究进展[J].山东中医药大学学报,2011,26(2):184-186.
- [15] 周鹏,何昱,杨洁红,等.丹红注射液对缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护机制[J].中国中药杂志,2014,39(24):4844-4848.
- [16] 高玉琪,吴宗贵,梁春,等.丹参多酚酸盐对 ApoE 基因敲除小鼠血清 TNF- $\alpha$  的影响[J].放射免疫学杂志,2008,21(6):547-549.
- [17] Li M, Zhang L, Cai R L, et al. Lipid-soluble extracts from *Salvia miltiorrhiza* inhibit production of LPS-induced inflammatory mediators via NF- $\kappa$ B modulation in RAW 264.7 cells and perform anti-inflammatory effects in vivo[J]. Phytother Res,2012,26(8):1195-2004.
- [18] Kim J K, Jun J G. Ailanthoidol suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory reactions in RAW 264.7 cells and endotoxin shock in mice[J]. J Cell Biochem,2011,112(12):3816-3823.
- [19] 张辉,张杨,杨荣,等.丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究[J].中国中西医结合杂志,2014,33(5):598-601.
- [20] 齐海宇,阴赓宏.严重脓毒症及其治疗中的相关问题[J].中国医刊,2011,46(12):82.

(2015-03-11 收稿 责任编辑:王明)

### (上接第 1196 页)

- [6] 扬树源,杨新宁.急性脑创伤后继发性神经细胞损伤的研究进展[J].中华神经外科杂志,2004,20(21):91-95.
- [7] 黎晓莉,何亦龙,陈利玲,等.丹参多酚酸盐在矽肺合并肺心病急性发作期的疗效观察[J].世界中医药,2014,9(4):446-447.
- [8] 仲蕾,徐立平,钱先中.丹红注射液对 SMMC-7721 肝癌细胞的促凋亡作用[J].医药导报,2014,33(5):565-566.
- [9] 吴笛,叶秋雄,王德勤,等.HPLC-ELSD 法同时测定复方丹参片中 4 种皂苷的含量[J].世界中医药,2013,8(2):201-203.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.川穹化学成分及药理作用[M].3版,上海:上海科技教育出版社,2009:3114-3116.
- [11] 王羽馨.丹参有效成分的分离与提取[J].吉林中医药,2008,28(3):204-206.
- [12] 刘士平.脑梗死应用丹红与脑心通联合治疗临床观察[J].医学信息,2013,26(11):513-515.
- [13] 周金龙.长春西汀联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):944-945.
- [14] 赵俞平,武红斌,焦俊利,等.长春西汀注射液治疗急性脑梗死 50 例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(12):1517-1518.
- [15] 郭自强,王硕仁,朱陵群,等.丹参素和川芎嗪对血管紧张素 II 诱导乳鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(6):494-495.

(2014-08-15 收稿 责任编辑:徐颖)