

参附注射液联合乌司他丁治疗脓毒血症的临床研究

马建齐, 白静慧*, 朱相宇

辽宁省肿瘤医院 重症医学科, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 研究参附注射液联合乌司他丁治疗脓毒血症的临床疗效。**方法** 选取2012年5月—2015年1月辽宁省肿瘤医院收治的脓毒血症患者120例,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组在基础治疗基础上静脉滴注注射用乌司他丁,溶于500 mL生理盐水, 1×10^5 U/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注参附注射液,溶于250 mL 5%葡萄糖, 100 mL/次, 1次/d。两组均连续治疗7 d。比较两组患者的死亡率,同时比较两组治疗前后急性生理与慢性健康II(APACHE II)评分、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 百分率、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值以及血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素10(IL-10)水平。**结果** 治疗后,对照组死亡率为40.0%,治疗组死亡率为18.3%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组APACHE II评分、TNF- α 、IL-10均显著降低, CD^{3+} 、 CD^{4+} 水平、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 参附注射液联合乌司他丁治疗脓毒血症具有较好的疗效,能够有效降低炎症因子水平,改善免疫功能,值得在临床上进一步推广和应用。

关键词: 参附注射液;注射用乌司他丁;脓毒血症;急性生理与慢性健康II评分

中图分类号: R977.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)11-1367-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.015

Clinical study on Shenfu Injection combined with ulinastatin in treatment of sepsis

MA Jian-qi, BAI Jing-hui, ZHU Xiang-yu

Department of Intensive Care Unit, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of Shenfu Injection combined with ulinastatin in treatment of sepsis. **Methods** Patients (120 cases) with sepsis in Liaoning Cancer Hospital and Institute from May 2012 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were iv administered with Ulinastatin for injection on the basis of foundation treatment, 1×10^5 U/time added into 500 mL normal saline, twice daily. The patients in the treatment group were iv administered with Shenfu Injection on the basis of the control group, 100 mL/time added into 5% glucose solution, once daily. The patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, mortality in two groups were compared, and APACHE II scores, CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , TNF- α , and IL-10 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the mortality in control group was 40.0%, and that in treatment group was 18.3%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). APACHE II scores, TNF- α , and IL-10 in two groups were significantly decreased, and CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observed indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenfu Injection combined with ulinastatin has curative effect in treatment of sepsis, and can effectively reduce the inflammatory factor levels, also can improve the immune function, which is worthy of further promotion and application in clinical practice.

Key words: Shenfu Injection; Ulinastatin for injection; sepsis; APACHE II scores

脓毒血症是由感染引起的全身炎症性反应综合征,其发病率和死亡率均很高,是ICU非心脏因素死亡的住院原因^[1]。细菌内毒素扩散、内毒素移位、机体释放的炎症介质、凝血功能紊乱等与脓毒症的

发生发展密切相关,也有研究表明患者的免疫功能也与之有关^[2-3]。乌司他丁是一种从人尿液中分离纯化提取的广谱胰蛋白酶抑制剂,通过抑制溶酶体酶等多种水解酶的过度释放,抑制炎症介质的释放^[4]。

收稿日期: 2015-06-08

作者简介: 马建齐(1979—),主治医师。Tel: 13478844623 E-mail: majianqizl@126.com

*通信作者 白静慧,女,博士,副主任医师。

参附注射液能够增加心肌的收缩功能,降低外周循环阻力,可有效清除体内的内毒素^[5-6]。本研究旨在探讨参附注射液联合乌司他丁治疗脓毒血症的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2012年5月—2015年1月辽宁省肿瘤医院收治的脓毒血症患者120例,其中男性64例,女性56例;年龄21~78岁,平均年龄(50.1±3.9)岁;病程1~3 d,平均病程(1.0±0.7) d。所有患者均符合美国危重病学会对脓毒症的诊断标准^[7]。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准 年龄<18周岁;有心脏疾病史;妊娠或哺乳期的妇女;近期使用激素类药物的患者。

1.2 药物

参附注射液由雅安三九药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20111207;注射用乌司他丁由广东天普生化医药股份有限公司生产,5×10⁴ U/支,产品批号20110922。

1.3 分组和治疗方法

120例患者按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各60例。其中,对照组男32例,女28例;年龄22~78岁,平均年龄(49.3±5.3)岁;感染原因:肺部感染22例,泌尿系统感染12例,腹腔感染20例,其他感染6例。治疗组男32例,女28例;年龄21~78岁,平均年龄(51.3±4.3)岁;感染原因:肺部感染21例,泌尿系统感染11例,腹腔感染21例,其他感染7例。两组患者在性别组成、年龄、病因等一般资料情况比较差异无统计学意义,有可比性。

所有患者均按2008年国际脓毒症休克指南标准进行治疗,给予抗感染、补充血容量、营养支持等基础治疗。对照组在基础治疗基础上静脉滴注注射用乌司他丁,溶于500 mL生理盐水,1×10⁵ U/

次,2次/d。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注参附注射液,溶于250 mL 5%葡萄糖,100 mL/次,1次/d。两组均连续治疗7 d。

1.4 观察指标

记录治疗30 d后两组的死亡患者人数。观察两组患者治疗前及治疗1、3、7 d时急性生理与慢性健康II(APACHE II)评分。分别在治疗前后抽取患者静脉血,用流式细胞仪测定CD³⁺、CD⁴⁺百分率和CD⁴⁺/CD⁸⁺比值。用酶联免疫吸附法测定两组患者血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素10(IL-10)水平。

死亡率=死亡人数/患者总数

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无心动过速、过敏反应、皮疹、头晕头痛、呼吸困难、恶心、腹泻等不良反应发生。

1.6 统计学方法

对所有数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组死亡率及APACHE II评分比较

治疗后,对照组死亡率为40.0%,治疗组死亡率为18.3%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组APACHE II评分均显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的下降程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗组,两组CD³⁺、CD⁴⁺水平、CD⁴⁺/CD⁸⁺比值均显著升高,TNF-α、IL-10显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组死亡率及APACHE II评分比较

Table 1 Comparison on mortality and APACHE II scores between two groups

组别	n/例	死亡情况		APACHE II评分			
		死亡人数/例	死亡率/%	治疗前	治疗1 d	治疗3 d	治疗7 d
对照	60	24	40.0	24.6±10.8	21.2±8.8*	18.2±6.2*	15.9±5.3*
治疗	60	11 [▲]	18.3 [▲]	24.3±9.9	19.7±7.9* [▲]	15.4±5.8* [▲]	12.5±4.3* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-10/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	32.3 $\pm$ 5.5	31.6 $\pm$ 7.9	1.1 $\pm$ 0.7	258.3 $\pm$ 39.5	87.6 $\pm$ 13.9
	治疗后	36.1 $\pm$ 4.4*	22.1 $\pm$ 6.4*	1.4 $\pm$ 0.7*	241.3 $\pm$ 26.7*	81.1 $\pm$ 16.4*
治疗	治疗前	31.8 $\pm$ 4.9	31.1 $\pm$ 6.2	1.1 $\pm$ 0.8	261.8 $\pm$ 44.9	88.1 $\pm$ 16.2
	治疗后	39.3 $\pm$ 6.7* [▲]	25.9 $\pm$ 6.1* [▲]	1.6 $\pm$ 1.0* [▲]	126.1 $\pm$ 34.4* [▲]	69.9 $\pm$ 11.1* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

两组均未发生心动过速、过敏反应、头晕头痛、呼吸困难、恶心、皮疹、腹泻等不良反应。

3 讨论

脓毒血症是危重症科常见的一种疾病, 并发多器官功能衰竭可能性很高, 预后较差, 死亡率很高。脓毒血症的发病机制与机体炎症网络机制、组织损伤和患者对不同的感染源微生物反应异常有关^[8-9]。脓毒症患者的免疫功能紊乱也是其中一个重要因素, 体内的 T 细胞功能失去平衡, 抗炎因子增加, 致炎因子减少; 患者的免疫功能暂时麻痹, T 细胞对特异性的抗原不反应^[10]。此外, 脓毒血症患者易并发休克, 为高排低阻型, 组织灌注减少, 导致心肌代偿受限^[11]。有研究证实, 脓毒血症患者早期即有心肌功能下降, 时间越久越容易发生心肌损害, 因此, 治疗脓毒血症患者也应加强心肌功能的治疗^[12]。

乌司他丁是从尿液中提取的胰蛋白酶抑制剂, 对多种蛋白酶有抑制作用, 稳定溶酶体膜, 抑制心肌抑制因子的产生, 抑制多种炎症介质的释放, 切断细胞因子、炎症因子和白细胞间的联系, 达到维持体内环境稳定的目的。参附注射液能够加强心肌的收缩功能, 改善脓毒症患者血液黏稠度, 还可抑制肾上腺素的释放, 调节机体免疫力, 改善微循环。

本研究结果表明, 治疗组治疗 30 d 后死亡率明显低于对照组患者; 治疗组患者治疗后 CD³⁺、CD⁴⁺ 水平和 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 比值的改善程度优于对照组; 两组患者治疗后 APACHE II 评分、TNF- α 、IL-10 水平较治疗前均降低; 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 有统计学差异 ($P < 0.05$)。

综上所述, 参附注射液联合乌司他丁治疗脓毒血症具有较好的疗效, 能够有效降低炎症因子水平, 改善免疫功能, 值得在临床上进一步推广和应用。

参考文献

- [1] 苏明华, 冯璇璘, 邓磊, 等. 脓毒血症患者抗炎和促炎指标动态变化在临床病情评估中的意义 [J]. 重庆医学, 2015, 44(4): 467-469.
- [2] Manzanares W, Langlois P L, Hardy G. Selenium pharmacotherapy in sepsis: To give or not to give is this still the question [J]. *Nutrition*, 2013, 29(11-12): 1429-1430.
- [3] Van der Flier M, Sharma D B, Estevão S, et al. Increased CD4(+) T cell co-inhibitory immune receptor CEACAM1 in neonatal sepsis and soluble CEACAM1 in meningococcal sepsis: a role in sepsis-associated immune suppression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68294.
- [4] 曾文红, 白国强. 乌司他丁研究进展 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(1): 52-54.
- [5] 侯雅竹, 毛静远, 王贤良, 等. 参附注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011(3): 292-299.
- [6] 陈慧萍, 周旦阳. 参附注射液对 II 型糖尿病病人血液流变学的影响 [J]. 中草药, 2006(4): 582-583.
- [7] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4): 530-538.
- [8] 张思敏, 徐俊, 李俊华. 乌司他丁增强抗生素治疗儿童细菌致脓毒血症疗效的机制研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014(2): 135-137.
- [9] Dellinger R P, 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.
- [10] Douglas J J, Walley K R. Metabolic changes in cardiomyocytes during sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): 186.
- [11] 马建华, 杨瑛, 宋熔, 等. 早期连续血液滤过治疗慢性肾衰竭并脓毒血症效果 [J]. 齐鲁医学杂志, 2014(1): 38-39, 42.
- [12] 王祖柏. 血必净联合乌司他丁治疗脓毒血症 36 例疗效分析 [J]. 海南医学院学报, 2014(3): 362-365.