

血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床研究

王昱良¹, 郑永青², 吕 歆¹, 张 丽¹, 李俊娜¹

1. 黄河三门峡医院 消化内科, 河南 三门峡 472000

2. 武警 8650 部队医院 内科, 山西 晋中 030600

摘要: **目的** 探究血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 8 月—2015 年 8 月黄河三门峡医院消化内科收治的肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者 88 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组患者腹腔穿刺放液 $\leq 2\ 000\ \text{mL/d}$, 放液后给予注射用亚胺培南西司他丁钠 $0.5\ \text{g/次}$, $1\ \text{次/d}$, 同时静脉滴注注射用亚胺培南西司他丁钠, $0.5\ \text{g}$ 加入到 0.9% 生理盐水 $100\ \text{mL}$ 中, $3\ \text{次/d}$ 。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血必净注射液, $50\ \text{mL}$ 加入到 0.9% 生理盐水 $100\ \text{mL}$ 中, $1\ \text{次/d}$ 。两组均连续治疗 $7\ \text{d}$ 。观察两组的临床疗效, 比较两组发热、腹胀、腹痛、腹部压痛和反跳痛等临床症状消失时间。观察两组并发症的发生率, 同时比较两组治疗前后白细胞 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 75.00% 、 90.91% , 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组发热、腹胀、腹痛、腹部压痛和反跳痛等临床症状消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 $7\ \text{d}$ 后治疗组这些观察指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组并发症的总发生率分别为 18.18% 、 4.55% , 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床疗效显著, 可以显著缓解临床症状, 降低并发症的发生率, 还可以降低血清炎症因子的表达, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 血必净注射液; 注射用亚胺培南西司他丁钠; 肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)12-1482-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.012

Clinical study on Xuebijing Injection combined with imipenem in treatment of liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis

WANG Yu-liang¹, ZHENG Yong-qing², LV Xin¹, ZHANG Li¹, LI Jun-na¹

1. Department of Gastroenterology, Huanghe Sanmenxia Hospital, Sanmenxia 472000, China

2. Department of Internal Medicine, Armed Police Force 8650 Army Hospital, Jinzhong 030600, China

Abstract: Objective To explore clinical efficacy of Xuebijing Injection combined with imipenem in treatment of liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis. **Methods** Patients (88 cases) with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis in Huanghe Sanmenxia Hospital from August 2013 to August 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. The patients in the control group were administered with abdominal puncture, and drainage was less than or equal to $2\ 000\ \text{mL/d}$, and they were given Imipenem and Cilastatin Sodium for injection $0.5\ \text{g/time}$ after liquid discharge, once daily. The patients in the control group were iv administered with Imipenem and Cilastatin Sodium for injection, $0.5\ \text{g}$ added into 0.9% normal saline $100\ \text{mL}$, three times daily. The patients in the treatment group were iv administered with Xuebijing Injection, $50\ \text{mL}$ added into 0.9% normal saline $100\ \text{mL}$, once daily. The patients in two groups were treated for $7\ \text{d}$. After treatment, the efficacy was evaluated, and disappeared time of clinical symptoms such as fever, abdominal distension, abdominal pain, abdominal tenderness, and back pain in two groups were compared. The incidence of complications in two groups was observed, and the changes of WBC, CRP, PCT, TNF- α , and IL-6 in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 90.91% , respectively, and there were differences between two groups

收稿日期: 2015-06-21

作者简介: 王昱良(1978—), 男, 副主任医师, 研究方向是消化内科疾病的诊疗、消化内镜的应用。Tel: 18503983769 E-mail: wyl37699@163.com

($P < 0.05$)。Disappeared times of clinical symptoms such as fever, abdominal distension, abdominal pain, abdominal tenderness and back pain in two groups were shorter than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). WBC, CRP, PCT, TNF- α , and IL-6 were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 7 d, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of complications in the control and the treatment groups were 18.18% and 4.55%, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with imipenem has clinical curative effect in treatment of liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis, and can significantly relieve the clinical symptoms, also can reduce the incidence of complications, while can reduce the expression of serum inflammatory cytokines, which has a certain clinical application value.

Key words: Xuebijing Injection; Imipenem and Cilastatin Sodium for Injection; liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis

自发性细菌性腹膜炎是肝硬化失代偿期最常见的并发症,其预后较差,病死率高达60%以上^[1-2]。近年来,随着诊疗技术的不断提高,医学界对自发性细菌性腹膜炎的早期诊断以及治疗水平也不断提高,其病死率也显著降低。有研究报道,肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎采用腹腔穿刺联合腹腔灌洗以及注射抗生素来治疗具有较好的临床疗效^[3]。此外,肝硬化患者自身免疫功能降低,极易发生自发性细菌性腹膜炎,使得肝脏损伤加重,并且细菌可由门静脉侧支循环入侵,使患者感染加重。所以,对肝硬化并自发性细菌性腹膜炎的患者要进行综合治疗。本文采用血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并自发性细菌性腹膜炎取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年8月—2015年8月黄河三门峡医院消化内科收治的肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者88例为研究对象,均符合肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的诊断标准^[4],并伴有不同程度的腹胀、腹痛、腹泻、腹部压痛等症状。其中男45例,女43例;年龄27~69岁,平均年龄(38.14±4.62)岁;发病到接受治疗的时间为0.4~2.6个月,平均(1.31±0.27)个月。

排除标准 (1)外伤性腹膜炎、消化性溃疡穿孔等患者;(2)合并自身免疫系统疾病者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)伴有酒精性肝损伤、药物性肝损伤等患者;(5)伴有糖尿病以及甲状腺功能异常者;(6)未签署知情同意书者。

1.2 药物

注射用亚胺培南西司他丁钠由杭州默沙东制药有限公司分包装,规格亚胺培南500 mg和西司他丁500 mg,产品批号J20030020;血必净注射液由

天津红日药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号10030302。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各44例。其中,对照组男22例,女22例;年龄27~69岁,平均(37.92±4.48)岁;发病到接受治疗的时间为0.4~2.6个月,平均(1.27±0.24)个月;肝硬化病史3~9年,平均(5.42±1.15)年。治疗组男23名,女21名,年龄28~68岁,平均(37.85±4.52)岁;发病到接受治疗的时间为0.5~2.5个月,平均(1.26±0.25)个月;肝硬化病史3~8年,平均病史(5.36±1.13)年。两组患者在年龄、病程、病情方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予保肝、利尿、抗感染以及退黄等常规内科治疗。对照组腹腔穿刺放液 $\leq 2\ 000$ mL/d,放液后给予注射用亚胺培南西司他丁钠0.5 g/次,1次/d,同时静脉滴注注射用亚胺培南西司他丁钠,0.5 g加入到0.9%生理盐水100 mL中,3次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血必净注射液,50 mL加入到0.9%生理盐水100 mL中,1次/d。两组均连续治疗7 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

自发性细菌性腹膜炎患者临床症状及体征均完全消失,腹水减少或细菌培养为阴性,腹水白细胞低于 $3 \times 10^8/L$,多形核白细胞低于 $2.5 \times 10^8/L$ 为痊愈;患者的临床症状及体征明显减轻,腹水中白细胞小于 $5 \times 10^8/L$,多形核白细胞小于 $2.5 \times 10^8/L$ 为有效;患者的临床症状及体征没有明显好转,甚至较前有所加重,腹水逐渐增多,腹水中白细胞、多形核白细胞没有限制降低的趋势为无效。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录两组发热、腹痛、腹胀、腹部压痛等临床

症状消失时间。使用美国贝克曼 Coulter LH780 血液分析仪在治疗 3、7 d 检测血白细胞 (WBC); C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 采用 ELISA 法测定。

记录两组发生肝性脑病、消化道出血、肺部感染、肝肾综合征等并发症的发生情况。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无皮肤红痒感、头晕、血栓性静脉炎、恶心、呕吐等不良反应发生。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 15 例, 有效 18 例, 总有效率为 75.00%; 治疗组痊愈 27 例, 有效 13 例, 总

有效率为 90.91%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗组发热、腹痛、腹胀、腹部压痛和反跳痛等临床症状消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症指标比较

治疗后, 两组 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 7 d 后治疗组这些观察指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组并发症发生情况比较

对照组发生肝性脑病 2 例, 消化道出血 2 例, 肺部感染 3 例, 肝肾综合征 1 例, 并发症的总发生率为 18.18%; 治疗组发生消化道出血 1 例, 肺部感染 1 例, 总发生率为 4.55%, 两组并发症发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	15	18	11	75.00
治疗	44	27	13	4	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 2 Comparison on disappeared time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	临床症状消失时间/d			
	发热	腹痛	腹胀	腹部压痛、反跳痛
对照	4.48 \pm 1.22	4.33 \pm 1.37	5.96 \pm 1.94	7.82 \pm 2.36
治疗	3.26 \pm 1.14*	3.15 \pm 1.16*	4.25 \pm 1.86*	5.38 \pm 2.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	WBC/($10^9/L$)	CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	PCT/($ng \cdot L^{-1}$)	TNF- α /($pg \cdot mL^{-1}$)	IL-6/($pg \cdot mL^{-1}$)
对照	治疗前	13.49 \pm 1.22	19.32 \pm 2.59	5.31 \pm 0.83	28.41 \pm 3.46	164.69 \pm 29.62
	治疗 3 d	9.74 \pm 2.43*	14.32 \pm 3.71*	4.87 \pm 1.17*	17.96 \pm 1.65*	137.64 \pm 21.36*
	治疗 7 d	6.98 \pm 1.83*	4.98 \pm 1.12*	0.78 \pm 0.13*	12.77 \pm 1.58*	60.11 \pm 11.27*
治疗	治疗前	13.58 \pm 1.16	19.24 \pm 2.63	5.24 \pm 0.78	28.39 \pm 3.43	164.76 \pm 29.53
	治疗 3 d	8.68 \pm 2.35*	11.32 \pm 3.63*	3.08 \pm 0.47*	15.28 \pm 1.48*	113.57 \pm 13.48*
	治疗 7 d	5.66 \pm 2.27* [▲]	2.23 \pm 0.75* [▲]	0.47 \pm 0.12* [▲]	10.22 \pm 1.39* [▲]	40.85 \pm 12.36* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表4 两组并发症情况比较

Table 4 Comparison on complications between two groups

组别	n/例	肝性脑病/例	消化道出血/例	肺部感染/例	肝肾综合征/例	总发生率/%
对照	44	2	2	3	1	18.18
治疗	44	0	1	1	0	4.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 不良反应情况

观察两组在治疗中均无皮肤红痒感、头晕和血栓性静脉炎等不良反应, 治疗组发生2例恶心、呕吐, 对照组发生3例恶心、呕吐等消化道不良反应, 两组不良反应发生率比较差别无统计学意义。

3 讨论

肝硬化患者的机体免疫功能通常很低, 肠道菌群容易发生失调, 并过度繁殖, 进而发生菌群易位引起腹腔感染而发生自发性细菌性腹膜炎。因门静脉压力增高致使胃肠道黏膜发生充血水肿, 使得肠壁的通透性增高, 以至于肠道细菌穿过肠壁进入腹腔。患者发生肝脏损伤, 对机体内毒素的清除能力下降, 使得内毒素被不断吸收, 同时排出的减少, 故而引发内毒素血症。又因血液内毒素的增加使得一氧化氮合成增加, 使得动脉压力降低, 血管扩张, 致使门静脉血流增加, 而形成肝硬化高动力循环状态, 使得肝损伤进一步加重。此外, 腹水的大量增加为细菌的繁殖提供了很好的环境, 而腹腔内感染的发生和发展又不利于腹水的消退, 由此造成的恶性循环是临床上治疗自发性细菌性腹膜炎比较困难的主要原因之一。

造成自发性细菌性腹膜炎的致病菌释放内毒素刺激机体炎性细胞, 导致炎性介质介导的瀑布样连锁反应, 进而引起全身炎症反应综合症(SIRS)。这些炎症因子包括CRP、PCT、TNF- α 、IL-6, 这些因子可以加重SIRS^[6]。TNF- α 是许多细胞因子的启动因子, 可通过刺激合成其他血管活性物质, 使得血管内皮细胞的通透性增强以及诱导其他炎症介质的表达, 进而使得微循环发生障碍^[7]。IL-6具有多种细胞活性, 身体处于正常状态时, 机体IL-6水平较低, 起着中枢免疫介导、神经修复和抗炎症反应的作用。CRP是由IL-6诱导并由肝细胞合成的一种急性时相反应蛋白, 是反应全身炎症程度最可靠的指标。

有关研究表明, 自发性细菌性腹膜炎感染的主要细菌为需氧的革兰阴性菌, 其中以大肠杆菌最为

常见。亚胺培南属于人工合成的一种碳青霉烯类抗生素, 属于广谱抗菌药物, 特别是对革兰阴性菌的作用更为显著, 将其溶于生理盐水中直接注射到自发性细菌性腹膜炎患者的腹腔内, 可以提高药物浓度, 可以快速发挥杀菌的作用, 有利于腹腔感染的控制^[8]。应用静脉注射亚胺培南进行治疗, 有利于较早的控制自发性细菌性腹膜炎, 还可在一定程度上抑制自发性细菌性腹膜炎的发展, 减少相关并发症的发生。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等制成的中药制剂。赤芍、红花和丹参具有改善微循环、增加血流量的作用, 还能够减轻炎症反应和毛细血管的通透性, 减少炎症介质的渗出, 促进炎症的吸收, 对炎性肉芽肿的形成具有抑制作用, 进而降低感染过程中的病理性损害^[9]。当归和川芎有抗氧化、清除氧自由基以及增强谷胱甘肽过氧化物酶活性的作用^[10]。除此之外, 有研究显示, 血必净注射液还具有护肝、下调血清中IL-6表达水平、改善肝脏炎症反应和强效抗内毒素的作用, 还有抗术后全身炎症反应综合征的作用^[11-13]。

本研究结果显示, 治疗组与对照组治疗总有效率分别为90.91%、75.00%, 两组比较差异具有统计学意义。治疗组发热、腹胀、腹痛、腹部压痛和反跳痛等临床症状消失时间显著短于对照组, 治疗后两组PCT、CRP、IL-6、TNF- α 和白细胞均较治疗前显著降低, 并且治疗组治疗7天后上述指标均较对照组低, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床效果显著, 可明显减轻患者的炎症反应。

综上所述, 血必净注射液联合亚胺培南治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床疗效显著, 可以显著缓解临床症状, 降低并发症的发生率, 还可以降低血清炎症因子的表达, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Salerno F, La Mura V. Treatment of spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Dig Dis*, 2015, 33(4): 582-585.
- [2] Steib C J, Schewe J, Gerbes A L. Infection as a trigger for portal hypertension [J]. *Dig Dis*, 2015, 33(4): 570-576.
- [3] 吴冬鸣. 头孢曲松钠联合左氧氟沙星治疗肝硬化并自发性细菌性腹膜炎的疗效观察 [J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(11): 1049-1051.
- [4] 全国腹水学术讨论会. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的诊断参考标准 [J]. *中华消化杂志*, 1989, 6: 359.
- [5] 孙文锦. 亚胺培南与头孢哌酮舒巴坦治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎的疗效比较 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(3): 240-241.
- [6] 杜春艳. 大叶性肺炎患儿血清和支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、HMGB1 的水平变化及意义 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [7] Wang Y, Gao L, Meng L. Small-dose naloxone combined with epinephrine improves the resuscitation of cardiopulmonary arrest [J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(8): 898-901.
- [8] 陈伦虎, 赵 华, 罗寿军. 腹腔穿刺引流联合亚胺培南注射治疗肝硬化自发性腹膜炎的疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(13): 1054-1055.
- [9] 郑 远. 血必净注射液的药理研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(7): 143-144.
- [10] 张 焕, 王一涛, 严 灿, 等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(2): 293-295.
- [11] 张荣文, 冷爱民. 血必净注射液治疗自发性细菌性腹膜炎临床研究 [J]. *西部医学*, 2014, 26(12): 1656-1658.
- [12] 邱小宇. 血必净注射液联合左氧氟沙星注射液治疗经皮肾镜碎石术后全身炎症反应综合征的疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 194-197.
- [13] 吴江莹, 吴江雁, 刘晓新. 血必净注射液辅助治疗脑卒中相关性肺炎的临床疗效观察 [J]. *中草药*, 2013, 44(16): 2285-2287.