

生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克的临床研究

王咸安, 陈 梁, 王玉花

屯昌县人民医院 重症医学科, 海南 屯昌 571600

摘要: **目的** 探讨生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克的临床疗效。**方法** 对2013年3月—2016年3月在屯昌县人民医院接受治疗的感染性休克患者80例, 随机分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组患者静脉滴注注射用乌司他丁, 20万U加入生理盐水200 mL, 2次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注生脉注射液, 60 mL加入生理盐水250 mL, 1次/d。两组患者均连续治疗7 d。比较两组患者治疗前后临床效果、血清细胞因子水平和免疫功能变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.00%和95.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板(PCT)、内皮素-1(ET-1)及NO水平都显著降低, IL-10则升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标水平优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD^{3+} 和 CD^{4+} 水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 都显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者免疫功能显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克疗效显著, 可增强机体免疫功能及减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 生脉注射液; 注射用乌司他丁; 感染性休克; 肿瘤坏死因子; 内皮素; 免疫功能

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)02-0249-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.021

Clinical study on Shengmai Injection combined with ulinastatin in treatment of septic shock

WANG Xian-an, CHEN Liang, WANG Yu-hua

Department of Critical Care Medicine, Tunchang County People's Hospital, Tunchang 571600, China

Abstract: Objective To study Shengmai Injection combined with ulinastatin in treatment of septic shock. **Methods** Patients (80 cases) with septic shock in Tunchang County People's Hospital from March 2013 to March 2016 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Ulinastatin for injection, 0.2 million U added into normal saline 200 mL, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shengmai Injection on the basis of the control group, 60 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy, serum inflammatory factors level, and immune function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 95.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, TNF- α , PCT, ET-1, and NO levels in two groups were significantly decreased, IL-10 was obviously increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups were significantly increased, and there was difference in the groups ($P < 0.05$). And immune function of patients in the treatment group was significantly better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengmai Injection combined with ulinastatin has a significant effect in treatment of septic shock, can enhance immune function and reduce inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Shengmai Injection; Ulinastatin for injection; septic shock; TNF; ET; immune function

收稿日期: 2016-08-19

作者简介: 王咸安(1981—), 本科, 主治医师, 研究方向为重症医学。Tel: 15103021303 E-mail: wxa7049n@163.com

感染性休克是因病原微生物及其毒素等直接或间接导致急性微循环功能障碍所引起的临床综合征,是 ICU 危重患者死亡的重要原因之一,其病死率高达 30%以上^[1]。而全身炎症反应和机体免疫状态受抑制是导致感染性休克发生的主要机制。研究表明,感染性休克患者仅给予抗炎治疗而忽视免疫系统的调节是不合理的,增强机体免疫功能也是治疗感染性休克的一个重要方法^[2]。乌司他丁具有抑制胰蛋白酶及多种蛋白酶水解作用,还可抑制溶酶体酶释放以及清除氧自由基和抑制炎症因子释放等作用^[3]。生脉注射液具有改善机体血流动力学、改善细胞氧代谢、预防脏器功能衰竭及增强机体免疫力和抗感染能力等作用^[4]。因此,本研究采用生脉注射液与乌司他丁相联合治疗感染性休克,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2013 年 3 月—2016 年 3 月在屯昌县人民医院接受治疗的 80 例感染性休克患者为研究对象,所有患者均符合感染性休克诊断标准^[5]。其中男 43 例,女 37 例;年龄 35~65 岁,平均年龄(49.72±3.34)岁。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)对研究药物过敏者;(3)伴有严重心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤及风湿免疫性疾病等患者;(4)近期应用过免疫抑制剂及糖皮质激素等对本研究疗效有影响者;(5)具有精神障碍及不配合治疗者;(6)未签署知情协议书者。

1.2 药物

注射用乌司他丁由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格 10 万 U/支,产品批号 130214;生脉注射液由江苏苏中药业集团股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 130214。

1.3 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组(40 例)和治疗组(40 例),其中对照组男 22 例,女 18 例;年龄 36~65 岁,平均年龄(49.67±3.29)岁。治疗组男 21 例,女 19 例;年龄 35~65 岁,平均年龄(49.64±3.27)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者都进行补充血容量、积极控制感染及营养支持等常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用乌司他丁,20 万 U 加入生理盐水 200 mL,2 次/d。治疗

组在对照组的基础上静脉滴注生脉注射液,60 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d。两组患者均连续治疗 7 d。

1.4 疗效评价^[6]

显效:治疗后患者收缩压(SBP)>90 mmHg(1 mmHg=133 Pa),脉压差>30 mmHg,尿量>30 mL/h,意识清楚,呼吸困难、紫绀都明显缓解,周围微循环灌注情况得到改善;有效:治疗后患者 SBP、脉压差均有所改善,但未到达显效标准,患者尿量也有所增加,意识恢复清醒,但仍需间断给予升压药来维持血压;无效:治疗后患者 SBP<90 mmHg,脉压差<30 mmHg,患者病情没有改善,甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用免疫化学发光法检测两组患者治疗前后血清血小板(PCT)水平,采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,采用放射免疫法测定两组患者治疗前后血清内皮素-1(ET-1)水平,采用硝酸还原酶法测定两组患者治疗前后血清 NO 水平;采用流式细胞仪测定两组患者治疗前后血浆 CD⁴⁺、CD⁸⁺外周血细胞亚群数目。

1.6 不良反应

比较两组患者在治疗期间可能发生乏力、皮疹、头痛、恶心呕吐、腹泻等不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,治疗前后血清细胞因子、免疫功能的比较采用 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 18 例,有效 14 例,无效 8 例,总有效率为 80.00%;治疗组显效 25 例,有效 13 例,无效 2 例,总有效率为 95.00%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血清细胞因子比较

治疗后,两组患者血清 IL-6、TNF- α 、PCT、ET-1 及 NO 水平都显著降低,IL-10 则升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组上述血清细胞因子优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组免疫功能比较

治疗后,两组患者 CD³⁺、CD⁴⁺水平和 CD⁴⁺/CD⁸⁺

都显著高于治疗前，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者比对照组增加的更显著，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	14	8	80.00
治疗	40	25	13	2	95.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	PCT/(μg/L)	ET-1/(ng/L)	NO/(μmol/L)
对照	治疗前	235.41 ± 26.38	8.42 ± 1.41	201.49 ± 25.92	3.85 ± 0.28	143.32 ± 27.71	132.87 ± 2.641
	治疗后	163.26 ± 15.78*	13.42 ± 1.45*	128.37 ± 14.38*	0.63 ± 0.15*	132.26 ± 16.73*	123.47 ± 14.65*
治疗	治疗前	235.38 ± 26.35	8.38 ± 1.34	201.46 ± 25.85	3.83 ± 0.26	143.23 ± 27.64	132.94 ± 26.38
	治疗后	132.32 ± 15.26* [▲]	18.38 ± 1.56* [▲]	78.58 ± 13.63* [▲]	0.26 ± 0.12* [▲]	116.35 ± 16.32* [▲]	100.23 ± 14.52* [▲]

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 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	CD ³⁺	CD ⁴⁺	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	治疗前	48.43 ± 8.64	27.78 ± 8.59	0.94 ± 0.06
	治疗后	57.78 ± 8.63*	32.58 ± 8.26*	1.35 ± 0.28*
治疗	治疗前	48.42 ± 8.61	27.74 ± 8.56	0.92 ± 0.04
	治疗后	72.92 ± 8.67* [▲]	39.91 ± 8.65* [▲]	1.74 ± 0.45* [▲]

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

2.4 两组不良反应情况比较

治疗过程中两组患者均未见明显药物相关不良反应发生。

3 讨论

感染性休克是因病原微生物及其毒素等因子直接或间接导致急性微循环功能障碍所引起的临床综合征，是 ICU 危重患者死亡的重要原因之一，其病死率高达 30% 以上^[1]。全身炎症反应和机体免疫状态受抑制是导致感染性休克发生的主要机制。研究表明，感染性休克患者仅给予抗炎治疗是远不够的，增强机体免疫功能也是治疗感染性休克的一个重要方法^[2]。

乌司他丁是从健康人尿中提炼出来的一种广谱胰酶抑制剂，对胰蛋白酶具有强效的抑制作用，可抑制多种蛋白酶水解作用，还具有抑制溶酶体酶释

放以及清除氧自由基和抑制炎症因子释放等作用^[3]。生脉注射液含有红参、五味子、麦冬等中药成分，具有改善机体血流动力学、改善细胞氧代谢、预防脏器功能衰竭及增强机体免疫力和抗感染能力等作用^[4]。因此，本研究采用生脉注射液与乌司他丁相联合治疗感染性休克，取得了满意效果。

全身炎症反应和机体免疫状态受抑制是导致感染性休克发生的主要机制。IL-6 为一种白细胞趋化因子，具有致炎作用及诱导急性反应蛋白生成^[7]。IL-10 为抗炎因子，具有减轻炎症反应和增强机体免疫功能等作用^[8]。TNF-α 是一种炎症反应标志物，具有抗感染、杀伤肿瘤细胞、增强中性粒细胞吞噬功能等作用^[9]。T 淋巴细胞亚群为反应细胞免疫功能的重要群体，而 CD³⁺和 CD⁴⁺细胞是最为重要的亚群，CD⁸⁺细胞属于细胞毒性 T 淋巴细胞，相对稳

定的 CD^{4+}/CD^{8+} 值对机体免疫功能的保持有着重要作用, 免疫能力降低, 其比值也下降^[10]。PCT 是降钙素蛋白质的前体, PCT 在感染性休克发生时比其他细胞因子的产生及释放更早, PCT 对感染性休克疾病严重程度及发展具有很好的预测价值^[11]。ET-1 和 NO 与休克的发生与发展有着密切关系, ET-1 存在于血管内皮细胞, 具有强大的收缩血管作用, 是诱导血管内皮细胞损伤的重要因子之一^[12]。NO 为舒血管因子, 具有抑制血小板激活和聚集等作用, 为儿茶酚胺的天然拮抗剂^[13]。

本研究中, 治疗后两组患者血清 IL-6、TNF- α 、PCT、ET-1 和 NO 水平都显著降低, 而 IL-10 则升高, 但治疗组改善的更加明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 水平都显著高于治疗前, 但治疗组增加的更显著 ($P < 0.05$)。说明生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克疗效确切, 可明显减轻机体炎症反应和增加机体免疫功能。

综上所述, 生脉注射液联合乌司他丁治疗感染性休克疗效显著, 可增强机体免疫功能及减轻炎症反应, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, out-come, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [2] 杨 纯, 苏美仙. 脓毒血症患者免疫功能的改变与治疗对策 [J]. *医学综述*, 2010, 16(11): 1604-1607.
- [3] 史雪梅, 娄 斌, 代丹丹. 乌司他丁治疗脓毒血症的临床疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(5): 746-748.
- [4] 张晓明, 刘 亚. 生脉注射液的药理作用机制及临床应用 [J]. *医学综述*, 2013, 19(15): 2813-2816.
- [5] 黄 洁, 毛恩强. 感染性休克诊断与鉴别诊断 [J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(12): 1046-1048.
- [6] 吴彩军, 刘朝霞, 刘禹赓, 等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南 [J]. *继续医学教育*, 2008, 22(1): 52-60.
- [7] 洪维聪, 王冲杰, 胡耿东. 血浆 IL-6 浓度与肠穿孔并发感染性休克的相关分析 [J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(5): 654-655.
- [8] Rajan S, Vyas D, Clark A T, *et al.* Intestine-specific overexpression of IL-10 improves survival in polymicrobial sepsis [J]. *Shock*, 2008, 29(4): 483-489.
- [9] Kothari N, Bogra J, Abbas H, *et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock [J]. *Cytokine*, 2013, 61(2): 676-681.
- [10] 立 彦, 李秀华, 瞿 卫, 等. 感染性休克患者外周血 T 淋巴细胞凋亡和影响因素分析 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(18): 1581-1585.
- [11] 黄伟平, 胡 北, 江稳强, 等. 血清降钙素原对感染性休克病情程度及疗效评估的价值 [J]. *广东医学*, 2012, 33(14): 2083-2084.
- [12] 肖志辉. 休克新生儿血浆内皮素和心钠素变化及其临床意义 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(5): 453-454.
- [13] 马 洁, 李铁威, 赵鹏飞. 新型急性疾病生物标记物-一氧化氮及其代谢物 [J]. *科技信息*, 2013, 11(14): 121-122.