

血必净注射液联合利奈唑胺治疗脓毒症的临床研究

周页芬¹, 吴海峰^{2*}, 陆俊杰², 朱涛峰², 顾婧¹

1. 宜兴市第六人民医院 重症医学科, 江苏 无锡 214200

2. 宜兴市人民医院 重症医学科, 江苏 无锡 214200

摘要: **目的** 探讨血必净注射液联合利奈唑胺葡萄糖注射液治疗脓毒症的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 6 月—2023 年 6 月在宜兴市第六人民医院就诊的 82 例脓毒症患者作为研究对象, 按照计算机随机排列法将所有患者分为对照组和治疗组, 各有 41 例。对照组静脉滴注利奈唑胺葡萄糖注射液, 600 mg/次, 1 次/12 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL 加入 100 mL 的生理盐水中, 在 30~40 min 输注完毕, 2 次/d。两组患者连续治疗 10 d。观察两组临床疗效, 并比较两组治疗后的症状恢复时间、病情程度、外周血管阻力指数 (SVRI)、每搏指数变异度 (SVV)、血管外肺水指数 (ELVWI) 以及 CD163、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、中性粒细胞/淋巴细胞的比值 (NLR) 的变化。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率达 87.80%, 对照组总有效率为 68.29%, 组间对比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者完成复苏时间、血压复常时间、体温恢复时间均比对照组短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的急性生理学与健康状况评分量表 (APACHE II) 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 APACHE II 评分较对照组更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 SVRI、SVV、ELVWI 低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 SVRI、SVV、ELVWI 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 CD163、HMGB1 水平、NLR 低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 CD163、HMGB1 水平、NLR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液联合利奈唑胺葡萄糖注射液可提高脓毒症的治疗效果, 促进患者复苏, 减轻病情严重程度, 改善患者的心排出量, 降低炎症程度。

关键词: 血必净注射液; 利奈唑胺葡萄糖注射液; 脓毒症; 体温恢复时间; APACHE II 评分; 外周血管阻力指数; 每搏指数变异度; 高迁移率族蛋白 B1; 中性粒细胞/淋巴细胞的比值

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2023)11 - 2792 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.022

Clinical study on Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of sepsis

ZHOU Ye-fen¹, WU Hai-feng², LU Jun-jie², ZHU Tao-feng², GU Jing¹

1. Department of Critical Care, Yixing City Sixth People's Hospital, Wuxi 214200, China

2. Department of Critical Care, Yixing People's Hospital, Wuxi 214200, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xuebijing Injection combined with Linezolid and Glucose Injection in treatment of sepsis. **Methods** Patients (82 cases) with sepsis in Yixing City Sixth People's Hospital from June 2021 to June 2023 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Linezolid and Glucose Injection, 600 mg/time, once every 12 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Xuebijing Injection on the basis of the control group, 50 mL added into normal saline 100 mL, the infusion was completed within 30 — 40 min, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the symptom recovery time, disease severity, SVRI, SVV, ELVWI, CD163, HMGB1, and NLR in two were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 87.80%, while that of the control group was 68.29%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time, blood pressure normalization time, and temperature recovery time of the treatment group were shorter than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, APACHE II score of two groups was significantly lower than that

收稿日期: 2023-09-12

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题 (Z2018011)

作者简介: 周页芬 (1980—), 女, 副主任护师, 本科, 研究方向为重症医学、重症护理。E-mail: whf202307@163.com

*通信作者: 吴海峰 (1980—), 男, 副主任护师, 硕士, 研究方向为重症护理、重症医学。E-mail: whf2222022@163.com

before treatment ($P < 0.05$). After treatment, APACHE II score of the treatment group was significantly lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, SVRI, SVV, and ELVWI of two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, SVRI, SVV, and ELVWI of the treatment group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CD163, HMGB1 and the NLR in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of CD163, HMGB1 and the NLR of the treatment group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with Linezolid and Glucose Injection can improve the treatment effect of sepsis, promote the recovery of patients, reduce the severity of the disease, improve the cardiac output of patients, and reduce the degree of inflammation.

Key words: Xuebijing Injection; Linezolid and Glucose Injection; sepsis; temperature recovery time of treatment; APACHE II score; SVRI; SVV; HMGB1; NLR

脓毒症是威胁人类生命健康的主要病变之一，成人的发病率为 2%~10%，在 ICU 的发病率约为 40%^[1]。临床对脓毒症常根据病因选择青霉素类、头孢类、喹诺酮类、阿奇霉素类抗生素治疗，若效果不明显，常选用万古霉素、利奈唑胺等治疗^[2]。利奈唑胺属于唑烷酮类抗生素，广泛用于多重耐药革兰阳性菌感染的病变，不易产生耐药性，生物利用度高，不良反应轻，临床上用于脓毒症的治疗^[3]。血必净注射液是由红花、川芎、丹参、当归等组成的复方制剂，可清热解毒、活血祛瘀、行气补血，能拮抗机体内毒素的产生、调节免疫功能、显著改善局部微循环、抗凝血、抗炎，临床上用于脓毒症的治疗^[4]。本研究选取在宜兴市第六人民医院就诊的 82 例脓毒症患者作为研究对象，使用血必净注射液联合利奈唑胺葡萄糖注射液治疗，取得了较好的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 6 月—2023 年 6 月在宜兴市第六人民医院就诊的 82 例脓毒症患者作为研究对象。其中男 57 例，女 25 例；年龄 40~83 岁，平均年龄 (67.17 ± 5.42) 岁；病程 1~5 d，平均病程 (3.16 ± 0.80) d；原发病因分为呼吸道感染 33 例、消化道感染 34 例、泌尿感染 15 例。

纳入标准：(1) 符合脓毒症的诊断标准^[5]；(2) 自愿加入本研究，签订知情同意书；(3) 近 1 个月未进行脓毒症的相关治疗；(4) 预计生存期不低于 10 d。

排除标准：(1) 多个脏器严重功能不全；(2) 对血必净注射液、利奈唑胺过敏；(3) 严重出血倾向者；(4) 伴有恶性肿瘤病变的患者；(5) 自身免疫、内分泌、造血系统病变；(6) 重要器官移植病史；(7) 休克患者。

1.2 药物

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 20210418、20220309、20230107。利奈唑胺葡萄糖注射液由 Fresenius Kabi Norge AS 生产，规格 300 mL：(利奈唑胺 0.6 g 与葡萄糖 15.0 g)/袋，产品批号 20210505、20220416、20230209。

1.3 分组与治疗方法

按照计算机随机排列法将所有患者分为对照组和治疗组，各有 41 例。对照组中男 30 例，女 11 例；年龄 40~83 岁，平均 (67.32 ± 5.11) 岁；病程 1~5 d，平均 (3.02 ± 0.84) d；原发病因分为呼吸道感染 18 例、消化道感染 16 例、泌尿感染 7 例。治疗组中男 27 例，女 14 例；年龄 42~81 岁，平均年龄 (67.02 ± 5.73) 岁；病程 1~5 d，平均病程 (3.30 ± 0.76) d；原发病因分为呼吸道感染 15 例、消化道感染 18 例、泌尿感染 8 例。两组患者的性别、年龄、病程、原发病因等资料未见明显差异，存在可比性。

全部患者给予常规基础治疗，包括呼吸机、抑酸、抗凝、纠正电解质、水、酸碱紊乱、营养支持、降糖等。对照组静脉滴注利奈唑胺葡萄糖注射液，600 mg/次，1 次/12 h。治疗组在对照组基础上静脉滴注血必净注射液，50 mL 加入 100 mL 生理盐水中，在 30~40 min 输注完毕，2 次/d。两组患者连续治疗 10 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈：症状消退，原发灶或转移脓肿治愈；好转：症状基本消退，引流窗口未痊愈；无效：未达到好转的标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 恢复时间 记录患者完成复苏时间、血压复

常时间、体温恢复时间。

1.5.2 病情程度 在治疗前后,使用急性生理学与健康状况评分量表 (APACHE II) 对患者的病情程度进行评估。APACHE II 分为急性生理学、健康状况、血气指标、血常规等内容,分值 0~71 分,病情越轻则 APACHE II 评分分值越小^[7]。

1.5.3 脉搏指示连续心输出量监测 (PICCO) 参数指标 使用 NICAP-T20A 无创连续血压及心输出量监测系统 (浙江脉联医疗设备有限公司) 进行 PICCO,测定并记录外周血管阻力指数 (SVRI)、每搏指数变异度 (SVV)、血管外肺水指数 (ELVWI) 的变化。

1.5.4 血清指标 在治疗前后,采集患者静脉血,在美国贝克曼 AD340 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中 CD163、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的水平,试剂盒均购自上海臻科生物公司;使用美国 BD FACSCalibur 型流式细胞仪测定患者血液中淋巴细胞、中性粒细胞的水平,计算中性粒细胞/淋巴细胞的比值 (NLR)。

1.6 不良反应观察

记录患者出现腹泻、头痛、恶心、皮肤瘙痒等不良反应的情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 软件处理,计数资料比较行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率达 87.80%,对照组总有效率为 68.29%,组间对比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组恢复时间比较

治疗后,治疗组患者完成复苏时间、血压复常时间、体温恢复时间均比对照组短,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组病情程度比较

治疗后,两组的 APACHE II 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组 APACHE II 评分较对照组更低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	11	17	13	68.29
治疗	41	14	22	5	87.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组完成复苏的时间、血压复常时间、体温恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on time to complete resuscitation, time to normalize blood pressure, and time to recover body temperature between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	完成复苏的时间/h	血压复常时间/d	体温恢复时间/d
对照	41	4.01 \pm 0.92	4.38 \pm 1.52	3.88 \pm 0.91
治疗	41	3.28 \pm 0.74*	3.27 \pm 1.02*	3.01 \pm 0.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 APACHE II 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on APACHE II between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	18.09 \pm 2.61	15.90 \pm 4.16*
治疗	41	18.32 \pm 2.89	12.47 \pm 3.04* [▲]

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 PICCO 参数比较

治疗后, 两组的 SVRI、SVV、ELVWI 低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 SVRI、SVV、ELVWI 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 CD163、HMGB1 水平、

NLR 低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 CD163、HMGB1 水平、NLR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 7.32%、9.76%, 两组不良反应发生率未见明显差异, 见表 6。

表 4 两组 SVRI、SVV、ELVWI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on SVRI, SVV, and ELVWI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SVRI/(dyn s cm ⁻⁵ m ⁻²)	SVV/%	ELVWI/(mL kg ⁻¹)
对照	41	治疗前	2 309.66 ± 241.38	24.01 ± 6.78	18.79 ± 4.36
		治疗后	1 873.41 ± 180.94*	15.25 ± 4.14*	15.25 ± 3.88*
治疗	41	治疗前	2 347.18 ± 232.06	24.93 ± 6.21	19.03 ± 4.22
		治疗后	1 693.27 ± 159.32*▲	11.48 ± 3.09*▲	11.37 ± 3.15*▲

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 5 两组血清 CD163、HMGB1、NLR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of CD163, HMGB1, and NLR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD163/(UI mL ⁻¹)	HMGB1/(pg mL ⁻¹)	NLR
对照	41	治疗前	60.94 ± 8.62	40.88 ± 6.15	3.56 ± 1.17
		治疗后	40.56 ± 8.11*	27.30 ± 5.87*	2.28 ± 0.68*
治疗	41	治疗前	61.73 ± 8.33	41.37 ± 6.38	3.82 ± 1.03
		治疗后	32.19 ± 7.06*▲	20.47 ± 5.09*▲	1.74 ± 0.47*▲

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 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	头痛/例	恶心/例	皮肤瘙痒/例	发生率/%
对照	41	1	1	1	0	7.32
治疗	41	1	0	1	2	9.76

3 讨论

脓毒症通常是由于感染引起全身炎症反应综合征, 是感染性致死的主要原因, 对患者生命健康造成严重影响。脓毒症的病势凶险, 病情进展迅速, 可诱发多脏器功能综合症、休克等, 可累及机体多个系统器官^[8]。机体任何部位的感染均可诱发脓毒症, 常见的感染部位包括呼吸道感染、消化道感染、泌尿系统感染^[9]。

利奈唑胺是人工合成的抗生素, 主要用于革兰阳性菌引起的感染性病变, 对多种病原菌具有较强的抗菌活性, 不易诱导细菌耐药性的产生^[10]。中医

认为脓毒症的关键病机为正气亏虚, 脉络瘀滞, 毒邪损伤, 中医治疗当以活血祛瘀、通络解毒、扶正祛邪为主要原则^[11]。血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成, 能活血祛瘀、清热解毒、通经活络、行气补血, 符合脓毒症的病机^[12-14]。本研究结果发现, 治疗组的总有效率、APACHE II 降低程度比对照组高, 且完成复苏时间、血压复常时间、体温恢复时间均比对照组短, 提示血必净注射液联合利奈唑胺可有效提高脓毒症的临床疗效, 进一步控制病情发展, 促进患者机体功能的复苏。

CD163 是存在于单核/巨噬细胞的跨膜分子, 在

内毒素刺激下可促进 CD163 产生, CD163 能抑制多种炎症因子的分泌, 具有抗炎作用, 在脓毒症患者血清中呈高表达, 常用于判断脓毒症患者感染严重程度^[15]。HMGB1 是脓毒症下游炎症反应的细胞因子, 组织缺血缺氧损伤可促使损伤细胞释放 HMGB1, 可造成机体炎症级联反应, 加重病情的发展、发展^[16]。NLR 是常见的炎症反应标志物, 能反映机体免疫功能及炎症程度, 可用于评估脓毒症病情的严重程度^[17]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的血清 CD163、HMGB1 水平、NLR 低于对照组。结果显示, 血必净注射液联合利奈唑胺可进一步减轻脓毒症的炎症程度, 对控制病情和提高疗效具有积极意义。

脓毒症患者存在明显的心功能抑制, 可造成患者心功能障碍, 通过 PICCO 法监测患者的血流动力学水平能准确客观地评估患者的心脏负荷情况, 更好地指导临床用药^[18]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的 SVRI、SVV、ELVWI 低于对照组, 提示血必净注射液联合利奈唑胺可进一步改善脓毒症患者的心功能障碍情况, 提高患者的心排出量, 对促进机体功能恢复具有积极意义。本研究结果还显示, 两组的不良反应未见明显差异, 提示脓毒症使用血必净注射液联合利奈唑胺治疗的药物安全性良好, 不会明显增加不良反应的发生。

综上所述, 血必净注射液联合利奈唑胺葡萄糖注射液可提高脓毒症的治疗效果, 促进患者复苏, 减轻病情严重程度, 改善患者的心排出量, 降低炎症程度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 518-530.

[2] 毛文超, 李莉, 严静. 脓毒症患者抗菌药物药物代谢动力学和药物效应动力学研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 38(5): 634-637.

[3] 卢萍, 周智恩, 姚娟. 万古霉素与利奈唑胺治疗脓毒症

对 C 反应蛋白和降钙素原的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34(5): 757-760.

[4] 程小彬, 李刚, 卿慧玲. 不同剂量血必净注射液对脓毒症患者炎症指标和替代治疗及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30(2): 132-135.

[5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.

[6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 478-480.

[7] Knaus W A, Draper E A, Wanger D P, *et al.* APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.

[8] 廖明喻, 刘雪健, 武免免, 等. 脓毒症病理生理机制及治疗新方法的探索 [J]. 医学综述, 2019, 25(3): 475-479.

[9] 罗红敏. 不同感染部位来源的脓毒症患者的宿主反应差异: 一项前瞻性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(2): 193.

[10] 董海燕, 韩欣妍, 孟丹丹, 等. 脓毒症治疗中利奈唑胺与万古霉素对降钙素原和 C 反应蛋白影响的差异 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 406-412.

[11] 李海涛, 李越华. 脓毒症的中医辨治研究近况 [J]. 陕西中医, 2010, 31(1): 124-126.

[12] 刘知府, 钱保进, 陶贤琦. 血必净注射液联合西药治疗重症肺炎并脓毒症的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(5): 1038-1042.

[13] 李陆军, 马蓉, 曹越. 血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1548-1553.

[14] 李帅, 鹿兴, 徐磊. 血必净注射液治疗 ICU 脓毒症患者的临床观察 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3656-3660.

[15] 王勇, 孙琳. 血清 sTREM-1、CD64、sCD163 与脓毒症患者病情严重程度及预后的相关性 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(18): 133-135.

[16] 胡韶山, 于启霞, 李潘孝. 脓毒症患者血 lncRNA PVT1、lncRNA TUG1、HMGB1 的表达及临床意义 [J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(2): 285-287.

[17] 牛秋丽, 张鑫, 王晶, 等. PLR 和 NLR 在老年脓毒症患者中的应用价值 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(9): 124-126.

[18] 要莉莉, 马永峰, 张丽, 等. 超声检查与 PICCO 监测指导脓毒症患者早期液体复苏效果的对比研究 [J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(2): 147-150.

[责任编辑 解学星]