

参麦注射液联合氢化可的松治疗儿童脓毒症的临床研究

苏 秦, 高 进, 李 鹏, 杨轶男*

内蒙古医科大学附属医院 儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘 要: **目的** 探讨参麦注射液联合氢化可的松注射液治疗儿童脓毒症的临床疗效。**方法** 选取2015年6月—2017年6月内蒙古医科大学附属医院收治的脓毒症患儿96例作为研究对象,根据入院顺序将患儿随机分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组患儿静脉滴注氢化可的松注射液,50 mg 氢化可的松注射液与0.5 g 维生素C加入5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注参麦注射液,50 mL加入5%葡萄糖注射液200 mL,1次/d。两组患儿均连续治疗7 d。观察两组患儿临床疗效,同时比较两组治疗前后的体温、心率、急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分、血乳酸水平、24 h乳酸清除率、急诊重症监护室(ICU)入住时长、7 d死亡率、血清学指标和免疫细胞比例。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.25%、93.75%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组体温、心率、APACHE II评分、血乳酸水平均显著降低($P < 0.05$);而治疗后治疗组上述指标水平明显均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的24 h乳酸清除率显著高于对照组,ICU入住时间、7 d死亡率均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、TOLL样受体4 (TLR4)、Toll/IL-1受体衔接蛋白(TIRAP)水平均显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清学指标水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组CD4⁺ T细胞、NK细胞比例均显著升高,CD8⁺ T细胞比例显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后治疗组患者免疫细胞水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 参麦注射液联合氢化可的松注射液治疗儿童脓毒症疗效显著,可显著降低患儿机体炎症反应并改善患儿免疫功能,具有较好的临床推广应用价值。

关键词: 参麦注射液; 氢化可的松注射液; 儿童脓毒症; 血清学指标; 免疫功能

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0130-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.029

Clinical study on Shenmai Injection combined with hydrocortisone in treatment of children's sepsis

SU Qin, GAO Jin, LI Peng, YANG Yi-nan

Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Shenmai Injection combined with Hydrocortisone Injection in treatment of children's sepsis. **Methods** Children (96 cases) with sepsis in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from June 2015 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups according to the order of admission, and each group had 48 cases. Children in the control group were iv administered with Hydrocortisone Injection, 50 mg Hydrocortisone Injection and 0.5 g vitamin C were added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Children in the treatment group were iv administered with Shenmai Injection, 50 mL added into 5% glucose injection 200 mL, once daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the body temperature, heart rate, APACHE II score, blood lactate, ICU length of stay, 24 h lactate clearance rate, 7 d mortality rate, serological indicator levels, and immune cell levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.25% and 93.75%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the body temperature, heart rate, APACHE II score, and blood lactate level were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h lactate clearance rate in the treatment group were significantly

收稿日期: 2018-03-05

作者简介: 苏 秦 (1984—), 男, 内蒙古呼和浩特人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为儿童重症。E-mail: sq65342145@163.com

*通信作者 杨轶男 (1975—), 女, 内蒙古呼和浩特人, 主任医师, 硕士, 主要研究方向为儿童重症医学。E-mail: 53432410@qq.com

higher than those in the control group, but the ICU length of stay and 7 d mortality rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, IL-10, PCT, CRP, TLR4, and TIRAP were significantly decreased ($P < 0.05$). And serological indicator levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of CD4⁺ T and NK cells in two groups were significantly increased, but the levels of CD8⁺ T cells were decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune cell levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenmai Injection combined with Hydrocortisone Injection has significant curative effect in treatment of children's sepsis, can significantly reduce the inflammation, and improve the immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenmai Injection; Hydrocortisone Injection; children's sepsis; serological indicator; immune function

脓毒症是一种由感染、创伤等多种因素引发的全身炎症反应综合征,随着病情的加重可导致患者多器官功能障碍综合征、脓毒症休克,是常见的儿科临床危重疾病之一。由于其病情重、死亡率高临床特征,对患儿生命健康造成了严重威胁^[1]。因此如何有效控制与缓解脓毒症患儿病情并提高其治愈率是医护人员急需解决的问题。氢化可的松具有强大的抗炎作用,用于脓毒症患者治疗的研究很多,然而多数研究表明,大剂量(2~8 g/d)的氢化可的松治疗并未使患者获益,且大剂量激素治疗或许会导致患者致命性感染的发生。有研究显示,小剂量(300 mg/d)氢化可的松治疗能改善患者脉管系统对血管活性药物的敏感性,同时减轻炎症反应,对患者有益^[2]。参麦注射液是由人参、麦冬制成的中药制剂,其有效成分为人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮、微量人参多糖和麦冬多糖等化合物,具有益气固脱、养阴生津、补心复脉的功效^[3]。本研究选取内蒙古医科大学附属医院收治的脓毒症患儿96例作为研究对象,旨在通过研究参麦注射液联合氢化可的松注射液治疗儿童脓毒症的临床疗效和安全性,为脓毒症患儿的临床治疗提供帮助。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年6月内蒙古医科大学附属医院收治的脓毒症患儿96例为研究对象,男53例,女43例,年龄3~8岁,平均(5.2±1.9)岁;病程12~26 h,平均(23.2±2.6) h;平均体质量(21.5±8.1) kg,平均小儿危重症评分(66.5±15.2)分,平均急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分(21.5±4.2)分。

纳入标准:符合2005年国际儿童脓毒症会议制度公布的小儿脓毒症诊断标准^[4];病程6~48 h;小儿危重症评分<80分;患儿监护人同意治疗并签订

知情同意书。

排除标准:患儿年龄>12周岁;患有先天疾病或免疫缺陷;对治疗药物过敏;入院前使用过影响血乳酸水平的酸性或碱性药物。

1.2 药物

参麦注射液由大理药业股份有限公司生产,规格50 mL,产品批号150505、151228、161109;氢化可的松注射液由福州海王福药制药有限公司生产,规格2 mL:10 mg,产品批号150322、160109、161210。

1.3 分组和治疗方法

根据入院顺序将患儿随机分为对照组和治疗组,每组各48例。其中对照组男27例,女21例,年龄3~7岁,平均(5.0±1.6)岁;病程14~24 h,平均(22.7±2.1) h,平均体质量(22.3±7.3) kg,平均小儿危重症评分(65.9±12.8)分,APACHE II评分(22.2±3.1)分。治疗组男26例,女22例;年龄4~8岁,平均(5.4±1.9)岁;病程12~25 h,平均(23.3±2.4) h;平均体质量(21.1±7.1) kg,平均小儿危重症评分(66.8±13.2)分,APACHE II评分(21.8±2.8)分。两组患儿在性别、年龄、体质量、小儿危重症评分等基线资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿均给予抗感染,补液维持水、电解质、酸碱平衡,辅助呼吸,营养支持等基础常规综合治疗。对照组静脉滴注氢化可的松注射液,50 mg氢化可的松注射液和0.5 g维生素C加入5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注参麦注射液,50 mL加入5%葡萄糖注射液200 mL,1次/d。两组患儿均连续治疗7 d。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

治愈:一般情况良好,体温稳定在正常范围,体质量增加;临床症状、体征消失,病灶痊愈;血

象正常,血培养阴性。好转:一般情况好转,体温正常或不稳定,体质量不增;临床症状好转,体征减轻;血细胞计数、分类仍偏高,血培养阴性。无效:未达到以上治疗标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 体温、心率和血乳酸 观察记录并比较两组患儿体温、心率和血乳酸水平。其中体温使用温度计测定腋下温度,测量3次取平均值。护士手指在患儿1只手腕拇指侧触到脉搏的搏动,记录60s内脉搏次数即为心率,测量3次取平均值。使用血乳酸分析仪检测血乳酸水平。

1.5.2 APACHE II评分 APACHE II评分是由急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分3个部分组成,最后得分为三者之和。其中APS包括12项生理学参数,指标包括直肠温度、平均动脉压、心率、呼吸率、氧合作用、动脉血pH值等^[6]。

1.5.3 重症监护室(ICU)入住时长、24 h乳酸清除率和治疗7 d死亡率 观察记录并比较两组患儿的ICU入住时长、24 h乳酸清除率和治疗7 d的死亡率。24 h乳酸清除率按照24 h乳酸清除率=(治疗前乳酸值-治疗24 h后乳酸值)/治疗前乳酸值计算。

1.5.4 血清学指标 采用ELISA法测定患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、TOLL样受体4 (TLR4)和Toll/IL-1受体衔接蛋白 (TIRAP)水平,采用免疫

比浊法测定降钙素原(PCT)水平,采用双抗夹心面应发光法检测C反应蛋白(CRP)水平。

1.5.5 免疫细胞水平 使用流式细胞仪检测两组患儿免疫细胞指标CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、NK细胞比例。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗期间包括发热、头晕、头痛、心悸、呕吐、腹泻、有无皮疹、抽搐等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

使用软件SPSS 22.0对本研究中各项数据进行统计分析比较,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用例和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗后,对照组治愈18例,好转21例,总有效率81.25%;治疗组治愈21例,好转24例,总有效率为93.75%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患儿体温、心率、APACHE II评分和血乳酸水平比较

治疗后,两组体温、心率、APACHE II评分、血乳酸水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);而治疗组治疗后上述指标检测水平明显均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	18	21	9	81.25
治疗	48	21	24	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者体温、心率、APACHE II评分和血乳酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on body temperature, heart rate, APACHE II score and blood lactate level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	体温/°C	心率/(次 min ⁻¹)	APACHE II评分	血乳酸/(mmol L ⁻¹)
对照	48	治疗前	38.9 $\pm$ 0.3	128.7 $\pm$ 9.3	22.2 $\pm$ 3.1	4.75 $\pm$ 1.33
		治疗后	37.6 $\pm$ 0.2*	109.4 $\pm$ 7.4*	17.8 $\pm$ 1.6*	3.87 $\pm$ 1.08*
治疗	48	治疗前	38.8 $\pm$ 0.4	127.9 $\pm$ 8.6	21.8 $\pm$ 2.8	4.81 $\pm$ 1.35
		治疗后	36.6 $\pm$ 0.2* [▲]	85.3 $\pm$ 7.2* [▲]	10.1 $\pm$ 1.1* [▲]	2.65 $\pm$ 0.97* [▲]

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 两组患者 24 h 乳酸清除率、ICU 入住时长和治疗 7 d 死亡率比较

治疗后,治疗组的 24 h 乳酸清除率显著高于对照组,而 ICU 入住时间、7 d 死亡率均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组 TNF- α 、IL-6、IL-10、PCT、CRP、TLR4、TIRAP 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组血清学指标水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者免疫细胞水平比较

治疗后,两组患者 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞水平显著升高,CD8⁺ T 细胞比例显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),且治疗后治疗组患者免疫细胞水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

2.6 不良反应比较

在治疗期间,两组患者均未发生发热、头晕、头痛、心悸、呕吐、腹泻、皮疹、抽搐等不良反应。

3 讨论

氢化可的松能够调节机体内糖类、脂肪类以及蛋白质类的形成、分解,同时还具有抗炎、抗过敏、

表 3 两组患者 ICU 入住时长、24 h 乳酸清除率和治疗 7 d 死亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ICU length of stay, 24 h lactate clearance rate, and 7 d mortality rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 乳酸清除率/%	ICU 入住时间/d	7 d 死亡率/%
对照	48	17.31 $\pm$ 15.11	5.03 $\pm$ 2.05	29.17
治疗	48	38.12 $\pm$ 19.03*	3.77 $\pm$ 1.23*	14.58*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 4 两组患者血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indicator levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng L ⁻¹)	IL-6/(pg mL ⁻¹)	IL-10/(pg mL ⁻¹)	PCT/(ng mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	205.39 $\pm$ 22.37	86.81 $\pm$ 1.51	42.56 $\pm$ 2.9	14.29 $\pm$ 1.21
		治疗后	92.91 $\pm$ 11.91*	51.23 $\pm$ 2.3*	25.12 $\pm$ 2.34*	3.51 $\pm$ 0.38*
治疗	48	治疗前	205.41 $\pm$ 22.40	86.20 $\pm$ 1.76	43.03 $\pm$ 3.14	14.27 $\pm$ 1.30
		治疗后	43.38 $\pm$ 9.72* [▲]	31.72 $\pm$ 2.13* [▲]	13.78 $\pm$ 1.99* [▲]	1.30 $\pm$ 0.17* [▲]
组别	n/例	观察时间	CRP/(mg mL ⁻¹)	TLR4/(ng mL ⁻¹)	TIRAP/(mg mL ⁻¹)	
对照	48	治疗前	112.03 $\pm$ 20.46	4.53 $\pm$ 0.65	17.94 $\pm$ 2.72	
		治疗后	63.51 $\pm$ 5.92*	2.21 $\pm$ 0.19*	7.17 $\pm$ 1.05*	
治疗	48	治疗前	111.78 $\pm$ 19.68	4.51 $\pm$ 0.61	18.04 $\pm$ 2.81	
		治疗后	20.41 $\pm$ 3.31* [▲]	0.88 $\pm$ 0.10* [▲]	4.69 $\pm$ 1.14* [▲]	

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 两组免疫细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immune cell levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	NK/%
对照	48	治疗前	33.45 $\pm$ 2.73	32.61 $\pm$ 2.27	6.01 $\pm$ 1.09
		治疗后	35.71 $\pm$ 2.59*	31.42 $\pm$ 1.22*	6.59 $\pm$ 1.12*
治疗	48	治疗前	33.41 $\pm$ 2.80	32.72 $\pm$ 2.31	6.02 $\pm$ 1.06
		治疗后	37.45 $\pm$ 2.66* [▲]	30.03 $\pm$ 1.37* [▲]	7.39 $\pm$ 1.33* [▲]

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

抗休克、抑制免疫及抗毒、扩张血管、改善微循环等作用,是一种广泛应用的糖皮质激素类药物^[7]。参麦注射液是由红参、麦冬组成,有效成分为人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮、人参多糖,不仅能抑制炎症因子的表达,还能调节促炎因子和抗炎因子之间的平衡^[8]。本研究中,治疗后,治疗组总有效率为93.75%,显著高于对照组的81.25%($P<0.05$);参麦注射液联合氢化可的松可显著改善脓毒症患儿的体温、心率、APACHE II评分和血乳酸水平等生命指标,并可显著降低患儿的ICU入住时长和死亡率,提高24 h乳酸清除率,临床治疗效果显著。

IL-6 是重要的炎症因子,主要由表皮细胞和单核巨噬细胞表达,在抑制机体炎症反应、引发炎症发生等方面均可起到重要的作用,在严重损伤、组织修复过程中也起着十分重要的作用^[9]。IL-10 是由B细胞刺激激活的一种内源性抑炎因子,由T细胞、B细胞和巨噬细胞产生,可以抑制免疫应答^[9]。TNF- α 可使炎症细胞聚集并活化,最终导致脓毒症等炎症反应病情加重,而TNF- α 、IL-6 还可通过刺激肝细胞产生CRP,加重脓毒症的发生。PCT作为一种新型炎症标记物,对脓毒症等感染性疾病的诊断和评估具有重要参考价值^[10]。TLR4 在介导革兰阴性菌所引发的脓毒症患者中起到重要作用,其水平与患者炎症病情的进展呈正相关,而随着TLR4在机体内水平的升高,进一步诱导TIRAP表达的增多,并能激活免疫炎症反应^[11]。本研究中,治疗组的TNF- α 、IL-6、IL-10、PCT、CRP、TLR4、TIRAP等因子水平均显著降低,说明患儿脓毒症症状获得显著改善。

CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞数目改变能够帮助早期脓毒血症的诊断和预后^[12]。本研究中,治疗组CD4⁺T细胞、NK细胞比例均显著升高,CD8⁺T细胞比例显著降低,这可归结于参麦注射液具有改善患者身体机能、免疫力的作用。研究表明,患者免疫细胞水平与全身炎症反应程度密切相关^[13],张玉景等^[14]报道指出参麦注射液能够显著改善炎症患者的免疫细胞水平,提高患者的免疫功能。

综上所述,参麦注射液联合氢化可的松注射液治疗儿童脓毒症疗效显著,可显著降低患儿机体炎

症反应并改善患儿免疫功能,具有较好的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 方伯梁,钱素云. 儿童脓毒症流行病学趋势及特点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(6): 414-416.
- [2] 李亮,曹昌魁,聂时南. 小剂量氢化可的松治疗严重脓毒症患者的疗效观察 [J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 455-457.
- [3] 李盼,王婷,付姝菲,等. 基于Meta分析的参附、参麦注射液临床作用比较 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2949-2959.
- [4] 樊寻梅,武志远. 国际儿科脓毒症定义会议介绍 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 618-620.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 250-251.
- [6] 陈淑桂,刘慧妹,何翠媚. APACHE II评分在ICU产科危重患者监护中的应用 [J]. 中国实用护理杂志, 2005, 21(4): 34-35.
- [7] 李瑞伟,李秀芝,郝正玮,等. 参附注射液联合低剂量氢化可的松对重度脓毒血症患者炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(7): 1244-1247.
- [8] 宁小平,王金莉,何东阳,等. 参麦注射液对脓毒血症患者血清细胞因子及超敏C-反应蛋白的影响 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(18): 78-79.
- [9] 赵雪峰,魏秀华. 脓毒血症患者血清IL-6以及IL-10的表达及对免疫功能的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 279-281.
- [10] 周素芽,王丽娜,周琴,等. 血清降钙素原与超敏C-反应蛋白在新生儿感染性疾病中的表达及其临床评价 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2837-2839.
- [11] 齐明禄,杨敬平,银雪,等. 外周血中TLR4、TIRAP表达与脓毒症相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(1): 19-22.
- [12] 李华福,谢群,叶啸,等. CD3⁺, CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞数目改变作为早期诊断脓毒血症指标可行性的Meta分析 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(7): 1450-1459.
- [13] 常海霞,张丽波,张中馥. 脓毒症患儿外周血CD4⁺CD25⁺Treg细胞含量与全身炎症反应程度的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(12): 1672-1674.
- [14] 张玉景,张君利,李鹏,等. 他汀类药物联合参麦注射液治疗脓毒症的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2911-2914.