

血必净注射液对脓毒性休克患者血管内皮功能相关因子的表达影响

郭艳艳, 云云*, 傅国强

连云港市第二人民医院 急诊科, 江苏 连云港 222000

摘要: 目的 探讨血必净注射液对脓毒性休克患者血管内皮功能相关因子的表达影响。方法 选择2014年9月—2018年12月在连云港市第二人民医院ICU诊治的脓毒性休克患者104例, 根据随机数字表法分为观察组与对照组, 各52例, 对照组给予常规药物治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予血必净注射液治疗, 记录内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1) 表达变化情况, 同时测定肾功能相关指标, 包括血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN), 记录两组患者治疗后28 d的APACHEII评分与死亡情况。**结果** 治疗后观察组与对照组的血清BUN、Scr、ESM-1都显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组也显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组的白细胞计数都显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后28 d的APACHEII评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 死亡率也低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净在脓毒性休克患者中的应用能抑制ESM-1的表达, 提高白细胞水平, 从而改善患者的肾功能, 降低患者的死亡率。

关键词: 血必净注射液; 脓毒性休克; 内皮细胞特异性分子-1; 白细胞计数

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2435-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.029

Effects of Xuebijing Injection on expression of vascular endothelial function related factors in patients with septic shock

GUO Yanyan, YUN Yun, FU Guoqiang

Emergency Department, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Xuebijing Injection on the expression of vascular endothelial function-related factors in patients with septic shock. **Methods** From September 2014 to December 2018, 104 patients with septic shock who were treated in the ICU of our hospital were enrolled and were equally divided into the Xuebijing group and control group according to the random number table method. The control group were given conventional medication treatment, and the Xuebijing group were given Xuebijing Injection treatment based on the treatment of the control group, and the expression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) were recorded. **Results** After treatment, serum BUN, Scr and ESM-1 levels in Xuebijing group and control group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and Xuebijing group were also significantly lower than control group ($P < 0.05$). The white blood cell counts of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the Xuebijing group was higher than the control group ($P < 0.05$). The APACHE II score at 28 days after treatment in Xuebijing group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the mortality were lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of Xuebijing Injection in patients with septic shock can inhibit the expression of ESM-1 and increase the level of white blood cells, thereby improving renal function and reducing mortality.

Key words: Xuebijing Injection; septic shock; endothelial cell-specific molecule-1; white blood cell count

脓毒性休克是感染所致的全身炎症反应综合征,也是导致多器官功能障碍的重要原因,当前在我国的死亡率居高不下^[1]。当前的证据表明该病主要与炎性反应相关,炎症介质以各种方式进行相互

调控,激活放大,导致机体出现剧烈的炎症反应;并且脓毒性休克患者的体内免疫复合物增多,常导致免疫功能下降,进而出现免疫抑制,进一步加重炎症反应^[2-3]。连续性血液净化治疗(Continuous

收稿日期: 2019-09-09

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(BK20151107)

第一作者: 郭艳艳(1981—),女,江苏连云港人,本科,主治医师,研究方向为急诊科。Tel: 15298600086 E-mail: yunyun_198102@163.com

*通信作者: 云云(1986—),女,江苏连云港人,本科,主治医师,研究方向为急诊科。Tel: 15298600086 E-mail: yunyun0518@139.com

blood purification, CBP)是血液净化领域近些年来最新的技术,其能通过吸附、滤过和超滤等作用,清除机体内的各种生物因子和毒物等^[4],并且能调节水、电解质和酸碱平衡紊乱,保证营养补充,稳定血流动力学^[5]。内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)由内皮细胞分泌,是血管内皮功能障碍和全身性炎症的特异性标志物^[6]。血必净有补血、活血化痰、清热、疏通络脉等功能^[7-9],本文具体探讨了血必净对脓毒性休克患者ESM-1的表达影响,以明确血必净的应用目的与价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年9月—2018年12月在连云港市第二人民医院ICU诊治的脓毒性休克患者104例作为研究对象,样本量计算方法采用预实验法,纳入标准:研究经过授权委托人知情同意签字;首次入住ICU;临床资料完整。排除标准:妊娠或哺乳期妇女;入院后24h内死亡者;不配合治疗,资料不全者。

根据入院的编号,按单双号分为观察组与对照组,各52例,两组患者的性别、年龄、入院时间、原发感染部位、体质指数、APACHEII评分等对比无统计学意义。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	入院时间/h	原发感染部位/例				体质指数/(kg·m ⁻²)	APACHEII评分
		男	女			肺炎	肠炎	腹膜炎	脑膜炎		
对照	52	28	24	54.11±3.19	35.21±3.15	20	18	9	5	22.76±1.83	12.18±1.99
观察	52	30	22	55.22±2.85	35.26±2.34	20	20	8	4	22.84±2.11	13.22±1.83

1.2 治疗方法

对照组给予常规药物治疗,包括抗感染、预防应激性溃疡、抗炎、静脉营养支持、保护脏器功能等。

观察组在对照组基础上,静脉滴注血必净注射液(天津红日药业,国药准字H20914332,规格10 mL/支,生产批号:080108、050502、1211171、1306091、13062741),10 mL加入生理盐水100 mL静脉滴注,在30~40 min滴完,1次/d。两组均治疗连用28 d。无病例脱落。

1.3 观察指标

1.3.1 血管内皮功能相关因子检测 在治疗前与治疗后48 h取患者的肝素抗凝静脉血5~8 mL,3 000 r/min离心5 min(离心半径为15 cm),取上层血清,-80 °C保存,采用酶联免疫法测定ESM-1含量;同时测定肾功能相关指标,包括血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN),检测仪器与试剂为美国Beckman全自动生化分析仪及配套试剂盒。外周血白细胞计数

由本院检验科完成。

1.3.2 记录两组患者治疗后28 d的APACHEII评分与死亡情况。

1.4 统计方法

采用Epidata 3.1软件建数据库,采用SPSS 20.00,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分比表示,对比方法为 t 检验与 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肾功能变化对比

治疗后两组的血清BUN与Scr都显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 ESM-1变化对比

治疗后两组的血清ESM-1水平都显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组水平显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 白细胞计数对比

治疗后两组的白细胞计数显著升高($P<0.05$),

表2 两组肾功能变化对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on renal function between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	BUN/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	26.10±3.29	15.20±3.11*	329.84±18.42	174.20±22.75*
观察	52	26.94±2.48	10.32±2.48#	324.20±23.10	131.48±34.88#

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

且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组治疗前后ESM-1变化对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ESM-1 changes between two groups before and after treatment

组别	n/例	ESM-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	52	1.76±0.51	1.27±0.16*
观察	52	1.84±0.59	0.85±0.12**

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4 两组白细胞计数对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on leukocyte count between two groups

组别	n/例	白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照	52	13.22±3.19	13.98±2.88*
观察	52	13.30±2.48	18.87±4.00**

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 APACHEII评分与死亡对比

观察组治疗后28 d的APACHEII评分显著高于对照组($P < 0.05$),死亡率显著低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组APACHEII评分与死亡对比

Table 5 Comparison on APACHE II score and death between two groups

组别	n/例	APACHEII评分	死亡率/%
对照	52	26.49±5.55	13.5
观察	52	35.22±4.19*	1.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

脓毒性休克是休克、外科大手术、严重创伤、大面积烧伤后常见的并发症,也是诱发多器官功能障碍综合征的重要原因。有研究显示早期处理不当的脓毒性休克患者多器官功能障碍综合征的发病率接近40%,病死率高达70%^[10]。

连续性血液净化作为治疗烧伤脓毒性休克的主要方法,主要通过超滤和吸附来实现清除或降低血液中毒素物质的作用,改善脏器功能,还能起到

重建免疫平衡、恢复内环境稳定的作用^[11]。常规的用药物治疗能有效改善患者血流动力学指标及炎症因子水平,提高抢救成功率^[12]。作为纯中药制剂的血必净注射液具有良好的抗菌、抗炎性介质、抗内毒素的作用,其具有整体调整多器官功能障碍综合患者微循环、炎症、免疫反应紊乱状态的作用^[13]。本研究显示,治疗后观察组与对照组的血清BUN与Scr都显著低于治疗前,观察组也显著低于对照组;治疗后观察组的白细胞计数都显著高于治疗前,也高于对照组,表明血必净的应用能改善患者的肾功能,提高白细胞计数水平。

现代研究发现脓毒性休克的发生、发展与血管内皮功能相关因子导致的炎症反应紊乱相关^[14]。研究发现ESM-1参与脓毒性休克的发生及发展过程,主要是ESM-1与淋巴细胞功能抗原结合,阻止了细胞间黏附分子的相互作用,使炎症局限^[15]。中医认为脓毒性休克多为阳气暴脱、湿热蕴阻、痰瘀毒互结、气虚血瘀所导致,血必净注射液是以当归、赤芍、丹参、川芎、红花为主药制成的中成药,其能减轻肠道黏膜的炎症反应和肠道黏膜的细胞免疫功能,保护肠系膜的血供,减少巨噬细胞抗体的表达^[16-17]。本研究显示治疗后两组的血清ESM-1水平都显著低于治疗前,观察组显著低于对照组,表明血必净的应用能抑制血管内皮功能相关因子的表达。

APACHEII评分系统是目前临床上常用的器官功能不全评分系统,可有效评估疾病严重程度和预测预后。本研究显示观察组治疗后28 d的APACHEII评分显著高于对照组,死亡率低于对照组。从机制上分析,血必净可以持续、稳定调节患者内环境达到稳态,改善氧和指数,恢复血管对血管活性物质的反应,给机体细胞正常新陈代谢创造良好环境,从而提高APACHEII评分和降低患者的死亡率^[18]。不过本研究也有一定的不足,本研究病例数偏少,可能存在研究偏倚,在下一步的研究中将进行深入分析。

总之,血必净注射液在脓毒性休克患者中的应用能抑制ESM-1的表达,提高白细胞水平,从而改善患者的肾功能,降低患者的死亡率。

参考文献

- [1] Maeda H, Tomisawa N, Jimbo Y, et al. Efficacy of hemofiltration with PEPA membrane for IL-6 removal in a rat sepsis model [J]. J Artif Organs, 2017, 20(4): 335-340.

- [2] Weiner E, Dekalo A, Feldstein O, et al. The placental factor in spontaneous preterm birth in twin vs. singleton pregnancies [J]. Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol, 2017, 214: 1-5.
- [3] Guo L N, Xiao M, Cao B, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of yeast isolates causing invasive infections across urban Beijing, China [J]. Futur Microbiol, 2017, 12(12): 1075-1086.
- [4] Han Y, Dai Q C, Shen H L, et al. Diagnostic value of elevated serum miRNA-143 levels in sepsis [J]. J Int Med Res, 2016, 44(4): 875-881.
- [5] Chandran S S, Somerville R P T, Yang J C, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 792-802.
- [6] Naik A S, Palmer B A, Crosbie O, et al. Humoral immune system targets clonotypic antibody-associated hepatitis C virus [J]. J Gen Virol, 2017, 98(2): 179-189.
- [7] 窦志敏, 尹超, 刘健, 等. 血必净注射液对脓毒症患者微循环的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(3): 196-199.
- [8] 张志坚, 田黎, 李倩, 等. 血必净注射液在脓毒症继发胰腺功能损伤患者中的临床应用 [J]. 海南医学, 2018, 29(23): 3318-3320.
- [9] 李浩, 齐爱伟. 乌司他丁与血必净对脓毒性休克患者心肌损伤标志物及炎症因子的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 729-731.
- [10] Deng Y W, Hao W J, Li Y W, et al. Hsa-miRNA-143-3p reverses multidrug resistance of triple-negative breast cancer by inhibiting the expression of its target protein cytokine-induced apoptosis inhibitor 1 *in vivo* [J]. J Breast Cancer, 2018, 21(3): 251.
- [11] Gao Y, Xiao F, Wang C L, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes osterix expression to regulate osteogenic differentiation by targeting miRNA-143 in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 6986-6996.
- [12] Karimi L, Zeinali T, Hosseinahli N, et al. MiRNA-143 replacement therapy harnesses the proliferation and migration of colorectal cancer cells *in vitro* [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 21359-21368.
- [13] 陈思, 吴淑华. 血必净注射液联合左西孟旦治疗脓毒性休克疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 73-76.
- [14] Song J, Xie Q F, Wang L, et al. The TIR/BB-loop mimetic AS-1 prevents Ang II-induced hypertensive cardiac hypertrophy via NF- κ B dependent downregulation of miRNA-143 [J]. Sci Rep, 2019, 9: 6354.
- [15] Xu B, Liu J, Xiang X, et al. Expression of miRNA-143 in pancreatic cancer and its clinical significance [J]. Cancer Biotherapy Radiopharm, 2018, 33(9): 373-379.
- [16] 江其影, 陈矛, 薛秋平, 等. 参附注射液联合血必净注射液对ICU脓毒性休克患者中医证候积分、血清炎症因子水平及血流动力学指标的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1612-1615.
- [17] 问军锋, 马岚. 左西孟旦治疗脓毒性休克患者临床效果观察及对血流动力学水平的影响 [J]. 河北医药, 2017, 39(10): 1468-1470.
- [18] 曾凡杰, 唐柚青, 唐丽群. 血必净联合乌司他丁对脓毒症休克患者心肌损伤的保护作用 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(3): 207-209, 212.