

血必净注射液对重症肺炎患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平的影响

刁云锋¹, 张士俊², 赵万勇¹, 孙洪涛^{1*}, 张 赛¹, 孙 亮³

1. 武警后勤学院附属医院脑科医院、武警部队脑创伤与神经疾病研究所、天津市神经创伤修复重点实验室, 天津 300162

2. 天津北辰医院 神经外科, 天津 300400

3. 武警后勤学院附属医院 呼吸与重症医学科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨血必净注射液对重症肺炎患者血浆中白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的影响。**方法** 将 100 例重症肺炎患者按随机数字表法分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。两组均给予常规西医治疗, 治疗组在常规西医治疗的基础上加用血必净注射液治疗, 连续用药 7 d。取 10 名身体健康的人员作为正常对照组。比较对照组和治疗组患者治疗前后体温、白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、动脉血氧分压 [$p_a(O_2)$] 和动脉血气分析氧合指数 [$p_a(O_2)/Fi(O_2)$] 的变化。采用 ELISA 法测定并比较各组患者各时间点血浆中 IL-6 和 TNF- α 的水平。**结果** 治疗 7 d 后, 治疗组和对照组患者的体温、WBC、CRP、 $p_a(O_2)$ 和 $p_a(O_2)/Fi(O_2)$ 均较治疗前有明显改善, 差异显著 ($P < 0.01$)。治疗组患者治疗后各项指标均较对照组治疗后有明显改善, 差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01); 对照组和治疗组患者治疗前后血浆中 IL-6 和 TNF- α 均明显高于正常对照组。治疗前, 对照组和治疗组患者血浆中 IL-6、TNF- α 的水平相比较, 差异无统计学意义; 两组患者治疗后 3、7 d 的 IL-6 和 TNF- α 水平均较治疗前降低, 治疗组 IL-6 和 TNF- α 水平的下降程度较对照组同期更明显, 差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 血必净注射液可以降低重症肺炎患者血浆中 IL-6 和 TNF- α 水平, 对重症肺炎患者有一定辅助治疗作用。

关键词: 血必净注射液; 重症肺炎; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 中西医结合疗法

中图分类号: R563.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1188-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.022

Effect of Xuebijing Injection on expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with severe pneumonia

DIAO Yun-feng¹, ZHANG Shi-jun², ZHAO Wan-yong¹, SUN Hong-tao¹, ZHANG Sai¹, SUN Liang³

1. Neurology & Neurosurgery hospital of the Chinese People's Armed Police Force; Institute of Traumatic Brain Injury and Neuroscience of CAPF, Tianjin Key Laboratory of Neurotrauma Repair, Tianjin 300162, China

2. Department of Neurosurgery, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

3. Department of Respiratory Medicine and Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Logistics College of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Xuebijing Injection on the expression of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with severe pneumonia. **Methods** Totally 100 patients with severe pneumonia were randomly assigned to the conventional treatment group ($n = 50$) and Xuebijing treatment group ($n = 50$). Each group was given conventional treatment, while in the Xuebijing treatment group, Xuebijing Injection was additionally given for consecutive 7 d. Ten healthy people were chosen as normal control group. The changes of patients' body temperature, white blood cell count, C-reactive protein, arterial oxygenation, and oxygenation index in two groups were compared. The expression levels of IL-6 and TNF- α were detected by ELISA method at different time points. **Results** In conventional treatment group and Xuebijing treatment group, the patients' body temperature, white blood cell count, C-reactive protein, arterial oxygenation, and oxygenation index were significantly improved after treatment ($P < 0.01$). Compared with conventional treatment group, in Xuebijing treatment group, these indicators were significantly improved after treatment ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with normal control group, in conventional treatment group and Xuebijing treatment

收稿日期: 2017-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81271392); 天津市自然科学基金资助项目 (12JCYBJC18500)

作者简介: 刁云锋 (1981—), 男, 河北人, 医学博士, 主治医师, 研究方向为神经重症、颅脑创伤、颅神经疾病。

Tel: 15122066968 (022)60577145 E-mail: 775569125@qq.com

*通信作者 孙洪涛, 男, 教授, 主任医师。Tel: (022)60577142 E-mail: chenmo333@163.com

group, the expression levels of IL-6 and TNF- α were significantly higher. Compared with the conventional treatment group, in Xuebijing treatment group, the expression levels of IL-6 and TNF- α had no significant difference before the treatment. On days 3 and 7 after Xuebijing administration, the expression levels of IL-6 and TNF- α decreased than those before the treatment. The expression levels of IL-6 and TNF- α in Xuebijing treatment group significantly decreased than those in the conventional treatment group.

Conclusion Xuebijing Injection can reduce the levels of IL-6 and TNF- α in patients with severe pneumonia, thus this agent has certain auxiliary therapeutic effect in the treatment of patients with severe pneumonia.

Key words: Xuebijing Injection; severe pneumonia; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; treatment of integrated traditional Chinese medicine and western medicine

重症肺炎是在肺炎过程中,除呼吸系统症状外,还有呼吸衰竭和其他系统明显受累表现的危重阶段,严重者可出现休克、意识障碍等。临床多以彻底清除病原菌、控制病情发展为治疗原则,但伴随耐药菌的不断增多,治疗效果欠佳。此阶段患者伴发其他系统功能障碍,救治一旦不及时得当,容易导致患者死亡。重症肺炎发生、发展的病理过程与机体炎性细胞因子的释放密切相关^[1-2]。血必净注射液具有拮抗内毒素、细胞因子及炎性介质的作用^[3]。所以对于重症肺炎,抗生素的抗感染治疗联合血必净的免疫调节治疗往往有更好的临床疗效^[4]。本研究通过观察血必净注射液对重症肺炎患者血浆中炎性细胞因子白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响,探讨其治疗重症肺炎的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年9月—2016年8月武警后勤学院附属医院脑科医院重症监护室收治的重症肺炎患者100例,其中男58例,女42例;年龄25~79岁,平均(43.8 $\pm$ 18.1)岁。按随机数字表法将患者分为对照组(50例)和治疗组(50例)。所有入选的患者均符合2007年美国胸科学会/美国感染病学会(ATS/IDSA)发布的重症肺炎诊断标准^[5]。主要标准:(1)需要有创机械通气;(2)感染性休克需要血管收缩剂治疗。次要标准:(1)呼吸频率 $\geq$ 30次/min;(2)氧合指数 $[p_a(O_2)/F_i(O_2)] \leq 250$ mmHg;(3)多肺叶浸润;(4)意识障碍/定向障碍;(5)氮质血症(BUN $\geq$ 7 mmol/L);(6)白细胞减少(WBC $< 4.0 \times 10^9$ /L);(7)血小板减少(血小板 $< 10.0 \times 10^9$ /L);(8)低体温(体温 < 36 $^{\circ}$ C);(9)低血压,需要强力的液体复苏。符合1条主要标准或3条次要标准者,即可诊断为重症肺炎。恶性肿瘤、严重肝病、严重免疫功能低下的患者除外。取10名身体健康的人员作为正常对照组,其中男6例,女4例;年龄23~75岁,平均(42.1 $\pm$ 17.5)岁。3组之间性

别、年龄无明显统计学差异。对照组和治疗组患者病情严重程度之间无明显统计学差异。所有患者均知情同意,本试验通过本院伦理委员会批准。

1.2 临床治疗

对照组:入院后给予常规西医治疗,包括抗感染治疗(根据临床经验和细菌学培养结果选择抗生素种类、剂量)、吸氧、解痉、化痰、营养支持等,合并II型呼吸衰竭的患者给予呼吸机辅助呼吸,体温 > 39 $^{\circ}$ C时给予物理降温治疗,治疗7 d;治疗组:患者均在常规西医治疗的基础上加用血必净注射液,具体用法为血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批号15072101)50 mL加生理盐水100 mL,静脉滴注,每日2次,连续应用7 d。正常对照组不给予任何治疗措施,入组时抽血化验。对照组和治疗组患者细菌学培养结果和抗生素种类、剂量方面无明显统计学差异。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 指标观察 观察并记录对照组和治疗组患者治疗前后相关指标的变化情况,包括体温、白细胞计数、C反应蛋白(CPR)、动脉血氧分压 $[p_a(O_2)]$ 和动脉血气分析 $p_a(O_2)/F_i(O_2)$ 等。

1.3.2 IL-6和TNF- α 的测定 对于对照组和治疗组,分别于治疗前及治疗后3、7 d抽取外周静脉血,而正常对照组于入组当天抽取静脉血。静脉血高速离心后留取上清液,采用ELISA法测定IL-6和TNF- α 水平,试剂盒均由北京美迪科生物技术研究提供。

1.3.3 统计学方法 应用SPSS 18.0统计学软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验方法为两样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后相关指标的变化

治疗前,两组患者对应的相关指标之间无明显统计学差异($P > 0.05$);两组患者治疗后各相关指标均较治疗前有明显好转($P < 0.01$);治疗组患者治疗后各相关指标改善程度较对照组治疗后改善程度显著($P < 0.05$ 、0.01),见表1。

表 1 两组患者治疗前后相关指标变化 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 1 Changes of indicators of patients in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	时间	体温/℃	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	$p_a(O_2)/mmHg$	$p_a(O_2)/Fi(O_2)$
对照	治疗前	38.36 $\pm$ 0.57	16.09 $\pm$ 5.98	65.81 $\pm$ 18.45	55.29 $\pm$ 7.31	184.55 $\pm$ 25.60
	治疗后	37.55 $\pm$ 0.72**	12.59 $\pm$ 4.16**	50.04 $\pm$ 17.17**	70.15 $\pm$ 7.36**	274.76 $\pm$ 27.85**
治疗	治疗前	38.39 $\pm$ 0.62	16.13 $\pm$ 6.75	65.32 $\pm$ 19.68	54.96 $\pm$ 7.03	179.97 $\pm$ 24.36
	治疗后	37.03 $\pm$ 0.58***	10.25 $\pm$ 3.47***	36.81 $\pm$ 16.23***	79.13 $\pm$ 8.60***	298.56 $\pm$ 29.43***

与本组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ *** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group; # $P < 0.05$ *** $P < 0.01$ vs post-treatment of control group

2.2 患者血浆中 IL-6 和 TNF- α 水平比较

对照组和治疗组患者治疗前血浆中 IL-6 和 TNF- α 水平无明显统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后 3 d 和 7 d, 对照组和治疗组患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且治疗组血浆 IL-6 和 TNF- α 水平较对照组同期降低更明显 ($P < 0.05$ 、0.01), 与正常对照组相比, 对照组和治疗组各时间点 IL-6 和 TNF- α 水平均较高 ($P < 0.05$ 、0.01), 见表 2。

表 2 两组患者血浆中 IL-6 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on levels of IL-6 and TNF- α in plasm of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6/($ng \cdot L^{-1}$)	TNF- α /($ng \cdot L^{-1}$)
正常对照	10	—	72.05 $\pm$ 11.69	101.22 $\pm$ 19.53
对照	50	治疗前	138.45 $\pm$ 22.14	249.76 $\pm$ 53.77
		治疗后 3 d	115.73 $\pm$ 19.65**	220.15 $\pm$ 45.23**
		治疗后 7 d	99.53 $\pm$ 14.81**	159.65 $\pm$ 32.19**
治疗	50	治疗前	139.04 $\pm$ 21.88	250.29 $\pm$ 54.38
		治疗后 3 d	102.96 $\pm$ 16.26***	191.49 $\pm$ 43.78***
		治疗后 7 d	81.06 $\pm$ 12.57***	118.51 $\pm$ 22.66***

与本组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group; # $P < 0.05$ *** $P < 0.01$ vs post-treatment of control group

3 讨论

重症肺炎最常见的病因为感染、物理、化学和过敏等因素, 容易并发重要脏器的功能损害, 病情进展迅速, 死亡率很高, 治疗难度很大。目前, 对于重症肺炎的发病机制还没有明确的定论, 但是炎性细胞因子发挥的巨大作用已经得到了广泛认可。重症肺炎的发生、发展过程中有多种炎性细胞因子发挥作用, IL-6 和 TNF- α 是其中 2 种主要的炎性介质。IL-6 和 TNF- α 主要由巨噬细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞等合成分泌, 在感染的免疫应答和介导炎症反应中发挥了重要的作用^[6]。研究发现^[7-8], 重症肺炎患者血清中 IL-6 和 TNF- α 的水平升高后通

过自分泌的方式产生更多的炎性因子, 并可以激活中性粒细胞, 诱导产生黏附因子, 激活补体和 C-反应蛋白等使炎症反应逐级扩大, 所以动态检测血清中的炎性细胞因子水平能反映患者肺炎的严重程度。王蓉美等^[9]研究认为, 血浆中 IL-6 和 TNF- α 升高是肺部感染的重要指标, 且与疾病的严重程度相关。研究证明血液中 IL-6 和 TNF- α 的水平可以间接反映重症肺炎患者的肺部感染程度, 水平越高, 提示肺部感染越重, 预后越差^[10]。因此, 降低重症肺炎患者体内 IL-6 和 TNF- α 的水平也是控制感染加重和发展的一个重要途径。

血必净注射液是在王清任血府逐瘀汤的基础上, 以“菌、毒、炎并治”的理论作为指导原则而研制成的静脉制剂, 主要组成为红花、丹参、川芎、赤芍和当归等, 其有效成分主要有红花黄色素 A、丹参素、川芎嗪、芍药苷、阿魏酸和原儿茶醛等。研究证明, 这些中药成分可能是通过以下机制发挥治疗作用: (1) 拮抗内毒素和炎性细胞因子, 降低内毒素水平和炎性反应, 使促炎与抗炎达到平衡^[11]。研究发现^[12-13], 注射血必净能降低血浆中 IL-6、TNF- α 的表达水平, 阻碍重症肺炎的发病机制, 从而发挥治疗重症肺炎的作用。(2) 强效的拮抗炎性介质 (IL-6 和 TNF- α 等) 的释放, 通过调节机体免疫, 保护损伤的内皮细胞, 减轻组织损伤, 改善微循环, 防治多器官功能障碍综合征 (MODS), 防治凝血机制的紊乱和循环障碍的发生^[14-17]。(3) 血必净可以降低患者血浆中 TNF- α 的水平, 从而抑制患者的炎性反应^[18], 还可以从基因水平降低肺部组织内 TNF- α 的 mRNA 表达, 从而阻断 TNF- α 介导的炎性反应^[19]。(4) 血必净可以行气活血, 改善微循环, 清除炎症介质和内毒素, 调节过多或过高的免疫反应, 修复并保护应激状态下受损伤的器官^[20], 减轻内毒素和炎性反应等造成的多脏器功能障碍^[21]。刘雪峰等^[22]证明血必净能显著降低严重脓毒症患者血清

炎症因子 IL-6、TNF- α 水平,改善脓毒症患者的临床症状,保护器官功能。王静恩等^[23]研究证明,血必净可以通过降低血清 IL-6 和 TNF- α 的表达水平,减弱炎症细胞因子介导的过度的炎症反应,减轻病情的严重程度,从而降低患者脓毒症、MODS 的发生率。

在本研究中,对 100 例重症肺炎的患者和 10 名健康人员进行对照研究,结果表明经过 7 d 的治疗,对照组和治疗组患者的炎症相关指标均较治疗前明显好转,例如体温均较治疗前降低,白细胞均下降,CRP 均下降, $p_a(O_2)$ 和 $p_a(O_2)/Fi(O_2)$ 均升高。对照组和治疗组患者血浆中 IL-6 和 TNF- α 均较正常对照组明显升高,说明重症肺炎患者血浆炎症细胞因子(IL-6 和 TNF- α)水平升高。经过 3 d 或 7 d 的治疗,对照组和治疗组患者血浆 IL-6 和 TNF- α 的水平均较治疗前明显降低,说明两组不同的治疗方法对于重症肺炎均有一定的治疗作用。与正常对照组相比,其余两组经过治疗后血浆 IL-6 和 TNF- α 的水平仍较高,说明肺部感染还没有得到完全控制。治疗组患者治疗后的炎症相关指标较对照组治疗后改善更明显,且治疗组患者治疗后 3、7 d 血浆 IL-6 和 TNF- α 的水平较对照组同期均明显降低,说明加用血必净注射液的治疗组治疗效果明显优于对照组。治疗组是在常规治疗的基础上加用了血必净注射液,其余干预措施均相同,说明血必净注射液可以降低患者血浆 IL-6 和 TNF- α 的表达水平。IL-6 和 TNF- α 表达水平越高,间接反映了重症肺炎患者的肺部感染越重。因此,本研究表明血必净注射液能有效地降低重症肺炎患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平,通过调节免疫功能,对重症肺炎患者有一定的辅助治疗作用。

参考文献

- [1] Esther C, Montserrat A, Monica C, *et al.* Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: Effects of treatment with a β -Lactam versus a fluoroquinolone [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2008, 52(7): 2395-2402.
- [2] 余峰,崔敏娟,姚冬莉,等.儿童重症肺炎血清致炎症细胞因子变化及意义探讨[J].*医学研究杂志*, 2007, 36(2): 74-76.
- [3] 张庆洋,孙建平,王永军,等.血必净对严重烧伤患者早期全身炎症反应的影响[J].*中华烧伤杂志*, 2011, 27(3): 183-184.
- [4] 周干,林峰,左文杰.血必净注射液治疗重症肺炎 84 例疗效观察[J].*药物评价研究*, 2012, 35(3): 197-198.
- [5] Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, *et al.* Infectious diseases society of America/American thoracic

- society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- [6] 杨光田,王进.醒脑静对内毒素致大鼠全身炎症反应综合征的影响[J].*中国药理学杂志*, 2006, 41(15): 1142-1145.
- [7] 彭丽.重症肺炎患者血清中 IL-6 和 IL-10 的水平与临床预后的相关性分析[J].*浙江临床医学*, 2011, 13(7): 729-731.
- [8] 陆露.酚妥拉明与 ACEI 联用方案治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭的临床研究[J].*中国医疗前沿*, 2013, 8(1): 59-60.
- [9] 王蓉美,李小波,罗先蓉,等.IL-6、TNF- α 与 SIgA 在 COPD 急性加重期的临床意义[J].*中国医刊*, 2005, 40(5): 47-48.
- [10] 查艳,杨霞,袁静,等.连续性肾脏替代治疗对长期使用免疫抑制剂合并重症肺炎患者的疗效[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(3): 169-172.
- [11] 张淑文,孙成栋,文艳,等.血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响[J].*中国危重病急救医学*, 2006, 18(11): 673-676.
- [12] 吴会玲,宋希,申玉英.血必净注射液联合人免疫球蛋白治疗重症病毒性肺炎的临床研究[J].*现代药物与临床*, 2016, 31(11): 1725-1728.
- [13] 卢和军.酚妥拉明加微量肝素佐治婴幼儿重症肺炎 66 例分析[J].*中国医学创新*, 2010, 7(11): 92-93.
- [14] 张赤,罗华,张声,等.血必净、乌司他丁联合治疗脓毒症时对凝血机制的影响[J].*内科急危重症杂志*, 2010, 16(3): 146-147.
- [15] 陆万竹.血必净注射液治疗老年性肺炎 36 例临床观察[J].*中华临床医学研究杂志*, 2008, 14(6): 817-818.
- [16] 王文江,姚咏明,威力明,等.血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能及死亡率的影响[J].*中国危重病急救医学*, 2006, 18(1): 16-18.
- [17] 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.
- [18] 王静,高燕,赵雪生,等.血必净注射液对重症创伤患者炎症反应的抑制作用[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(4): 203-205.
- [19] 李银平,乔佑杰,吴子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J].*中国危重病急救医学*, 2007, 19(8): 488-491.
- [20] 陈建南,何平,孙定卫,等.血必净注射液对重症肺炎患者的影响研究[J].*中国全科医学*, 2010, 13(27): 3081-3083.
- [21] 王华,彭燕.血必净注射液治疗脓毒症的临床观察[J].*宁夏医科大学学报*, 2010, 32(2): 274-275.
- [22] 刘雪峰,李文放,赵良,等.血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(1): 20-23.
- [23] 王静恩,蔡金芳,王志华,等.血必净注射液对多发性创伤患者早期的治疗作用及对预后的影响[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(5): 276-278.