

血必净对严重脓毒症患者内皮功能及血清炎症因子的影响

朱永, 李娜, 何振扬, 陈民科, 王华杰, 麦叶

海南省人民医院重症医学科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨血必净在严重脓毒症患者治疗中的效果以及对内皮功能和血清炎症因子的影响。**方法** 选取 2014 年 9 月至 2015 年 11 月收治的 58 例严重脓毒症患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 29 例。对照组行常规治疗, 观察组在对照组基础上加用血必净治疗。比较两组患者治疗前、治疗 3、7 d 后器官衰竭评分, APACH II 评分及血清白介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、内皮特异分子 1(ESM-1)、可溶性血栓调节蛋白(sTM)、可溶性 E 选择素的水平及不良反应率。**结果** 经治疗, 两组患者的器官衰竭评分和 APACH II 评分依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序, 呈逐次下降(P 均 < 0.01), 且观察组治疗后显著优于对照组(P 均 < 0.01)。两组患者治疗前后 IL-10 水平无明显变化(P 均 > 0.05); 两组患者 IL-6、TNF- α 水平依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序, 呈逐次下降(P 均 < 0.01), 且观察组治疗后显著优于对照组(P 均 < 0.01); 两组患者 sTM、可溶性 E 选择素及 ESM-1 水平依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序, 呈逐次下降(P 均 < 0.01), 且观察组治疗后显著优于对照组(P 均 < 0.01)。观察组不良反应率(6.9%)与对照组(3.5%)相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 应用血必净治疗严重脓毒症可显著抑制炎症因子和改善内皮细胞功能, 有利于改善患者预后。

关键词: 血必净; 脓毒症; 器官衰竭评分; 急性生理和慢性健康状况评分系统 II; 内皮功能; 血清炎症因子
中图分类号: R 631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0746-04

Effects of Xuebijing on endothelial functions and serum inflammatory factors in patients with severe sepsis

ZHU Yong, LI Na, HE Zhen-yang, CHEN Min-ke, WANG Hua-jie, MAI Ye

Department of Critical Care Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of Xuebijing for the treatment of severe sepsis and the influence on endothelial functions and serum inflammatory factors of patients. **Methods** A total of 58 patients with severe sepsis treated from September 2014 to November 2015 were selected as the research objects and divided into observation group and control group by random digital table method ($n = 29$ each). The routine treatment was given in control group, and the Xuebijing was given in observation group based on routine treatment. The organ failure score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), endothelial specific molecule-1 (ESM-1), soluble regulatory protein (sTM), soluble E-selectin (sES) before treatment and 3-, 7-day after treatment and the adverse reaction rate were observed. **Results** The organ failure score and APACH-II score showed a gradual decline in the order of pre-treatment and 3-, 7-day after treatment in the two groups (all $P < 0.01$), and the scores after treatment in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The levels of IL-6, TNF- α , sTM, sES and ESM-1 gradually decreased in the order of pre-treatment, 3- and 7-day after treatment in the two groups (all $P < 0.01$), and their levels after treatment in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). There were no significant changes in the levels of IL-10 before and after treatment in two groups (all $P > 0.01$). There was no statistical difference in adverse reaction rates between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xuebijing can obviously inhibit inflammatory factors and improve endothelial cell functions for the treatment of severe sepsis and is helpful for improving the prognosis of patients with severe sepsis.

Key words: Xuebijing; Sepsis; Organ failure score; Acute physiology and chronic health evaluation II; Endothelial function; Serum inflammatory factors

脓毒症是指因感染而致的全身炎症反应综合征,是感染、休克、外科大手术及严重创伤患者常见的并发症,发病率及病死率均较高,且呈逐年上升趋势,为危重患者死亡重要原因之一^[1]。病原体、炎症反应、内毒素、神经调节、凝血功能、免疫机制紊乱及内分泌调节为其常见发病机制,其中炎症因子及内皮细胞对脓毒症的发生及发展起着重要作用。当前抗炎治疗是该病的主要治疗方法,器官支持及抗生素治疗等方法虽然取得一定进展,但不良预后难以遏止。有文献认为血必净具有较强的抗炎性,拮抗内毒素效果强,可将此药物用于治疗脓毒症^[2]。本研究为观察血必净对严重脓毒症患者治疗的效果以及对内皮功能和血清炎症因子的影响,对本院收治的 58 例患者进行分析,以期为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2014 年 9 月至 2015 年 11 月收治的 58 例严重脓毒症患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 29 例,其中观察组男 17 例,女 12 例;年龄 21 ~ 79 (59.7 ± 11.9) 岁。对照组男 15 例,女 14 例;年龄 23 ~ 73 (61.2 ± 8.7) 岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:符合严重脓毒症诊断标准^[3];器官衰竭评分 > 5;均签署有同意知情书。排除标准:不符合纳入标准者;合并急性心、脑血管疾病及免疫系统疾病者 3 个月内应用免疫抑制剂、化疗及激素类药物者;血必净用药禁忌者。

1.3 治疗方法 对照组行常规治疗,主要为脏器功能及营养支持、抗感染、控制原发病及液体复苏等。观察组在患者入院时即给予血必净注射液(规格:10 ml/支;国药准字 Z20040033;天津红日药业) 50 ml 加入 100 ml 生理盐水混合均匀后静脉滴注,滴注时间为 30 ~ 40 min,2 次/d,连续治疗 7 d。

1.4 观察指标 监测并记录两组患者治疗前及治疗 3、7 d 时生命体征、急性生理和慢性健康状况评分系统 II (APACH II)、器官衰竭评分、生化指标、血常规、凝血指标、炎症因子白介素 (IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM)、内皮特异分子 1 (endothelial cell

specific molecule-1, ESM-1) 及可溶性 E 选择素 (soluble E-selectin, sES) 水平等,同时观察患者皮肤黄染、全身出血及其他不良反应等情况。APACH II 评分^[4]:对 12 项参数分别进行评分,每项分值 0 ~ 4 分,总分 \leq 71 分,分值越高表示病情越严重;器官衰竭评分^[5]:应用 Marshall Mods 评分标准对患者呼吸、肾脏、肝脏、循环、凝血及神经系统进行评分,每项 0 ~ 4 分,得分越高为病情越严重。

1.5 检测方法 所有患者均于治疗前及治疗 3、7 d 后抽取清晨空腹静脉血 4 ml,离心血清后 -20 °C 下冰箱保存。以双抗体夹心免疫吸附法分别检测炎症因子 IL-6、IL-10、TNF- α 、sTM、ESM-1 及可溶性 E 选择素水平。

1.6 统计学分析 以软件 SPSS19.0 分析所有数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用多元重复测量方差分析及两两比较的 q 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 APACH II 评分及器官衰竭评分分析 治疗前两组患者 APACH II 评分和器官衰竭评分比较均无明显差异 (P 均 > 0.05);经治疗,两组患者的 APACH II 评分和器官衰竭评分依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序,呈逐次下降 (P 均 < 0.01),且观察组治疗后显著优于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组患者炎症因子 IL-6、IL-10、TNF- α 水平分析 两组患者治疗前后 IL-10 水平无明显变化 (P 均 > 0.05);经治疗,两组患者 IL-6、TNF- α 水平依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序,呈逐次下降 (P 均 < 0.01),且观察组治疗后显著优于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者内皮细胞功能情况 经治疗,两组患者 sTM、sES 及 ESM-1 水平依治疗前、治疗 3 d、7 d 顺序,呈逐次下降 (P 均 < 0.01),且观察组治疗后显著优于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 不良反应 观察组患者 1 例患者出现轻度腹泻,1 例患者出现皮肤瘙痒,不良反应发生率为 6.9%;对照组 1 例患者出现轻度恶心,发生率 3.5%;上述不良反应均未处理自行消退,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前、治疗 3 d 及 7 d APACH II 及器官衰竭评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 ($n=29$)			对照组 ($n=29$)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
APACH II 评分	27.1 ± 3.9	18.3 ± 2.7 ^{ac}	13.9 ± 2.1 ^{abc}	26.9 ± 3.4	21.2 ± 3.7 ^a	16.5 ± 3.3 ^{ab}
器官衰竭评分	11.8 ± 5.2	8.9 ± 4.6 ^{ac}	5.7 ± 2.7 ^{abc}	12.1 ± 6.7	10.4 ± 4.8 ^a	7.6 ± 3.2 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗 3 d 比较,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前、治疗 3 d 及 7 d 炎症因子 IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n = 29)			对照组 (n = 29)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
IL-6	86.3 \pm 25.9	71.8 \pm 21.4 ^{ac}	52.3 \pm 25.6 ^{abc}	87.2 \pm 26.3	81.4 \pm 27.1 ^a	67.1 \pm 19.5 ^{ab}
IL-10	37.5 \pm 20.7	34.9 \pm 19.6	35.2 \pm 17.4	37.1 \pm 21.7	36.9 \pm 20.8	36.4 \pm 19.3
TNF- α	24.9 \pm 3.2	16.8 \pm 2.1 ^{ac}	12.4 \pm 1.4 ^{abc}	25.1 \pm 2.7	19.3 \pm 2.4 ^a	15.1 \pm 1.8 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗 3 d 比较,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 3 治疗前、治疗 3 d 及 7 d 两组患者内皮细胞功能情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n = 29)			对照组 (n = 29)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
sTM ($\mu\text{g/L}$)	197.4 \pm 53.5	135.8 \pm 36.3 ^{ac}	66.9 \pm 23.4 ^{abc}	188.7 \pm 55.2	156.5 \pm 43.1 ^a	122.7 \pm 27.9 ^{ab}
sES (ng/L)	384.2 \pm 81.9	269.7 \pm 51.8 ^{ac}	103.1 \pm 34.7 ^{abc}	377.5 \pm 77.2	307.2 \pm 63.7 ^a	221.4 \pm 47.3 ^{ab}
ESM-1 (ng/L)	810.7 \pm 287.6	547.1 \pm 179.9 ^{ac}	312.7 \pm 99.4 ^{abc}	799.8 \pm 271.4	629.8 \pm 217.6 ^a	449.6 \pm 153.9 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗 3 d 比较,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.01$ 。

3 讨论

脓毒症是由病原体入侵肌体后导致组织器官发生剧烈炎症的综合症状,其发病机制较为复杂,发病率及病死率均较高^[6]。血管内皮功能、全身炎症反应及微血管凝血等是导致严重脓毒症发生器官功能性障碍的重要因素,且各因素间的相互影响和促进可进一步推动脓毒症的发展。发生脓毒症会导致血管内皮细胞促凝、抗凝失衡,并趋向于促凝,进而生成大量内皮素,激活凝血系统,损伤内皮细胞;而损伤的内皮细胞又加剧抗凝、凝血系统的紊乱,加上内毒素对免疫系统的不断刺激和内皮系统的炎症效应,导致大量炎症介质产生,使 IL-6 及 TNF- α 等炎症因子水平迅速上升,形成炎症瀑布效应,进一步损伤组织器官^[7]。由此可见炎症反应对脓毒症患者的病情发展发挥着重要作用。

有文献指出,TNF- α 、IL-6、IL-10 等促炎因子及抗炎因子同脓毒症病情及预后呈显著相关性,脓毒症死亡组患者 TNF- α 、IL-6 均显著上升,抗炎因子 IL-10 也发生明显变化^[8]。本研究中,经过治疗两组患者 TNF- α 、IL-6 均较治疗前显著下降且观察组显著优于对照组,而其 IL-10 治疗前后变化不明显;同时两组患者器官衰竭及 APACH II 评分治疗后相同时间点均呈同样逐次下降,此结果提示临床症状的好转与炎症因子的下降存在一定关系。

内皮细胞在炎症刺激下能分泌出大量炎症介质、血管活性物质及黏附、促凝、趋化等因子^[9],sTM、ESM-1 及 sES 等为内皮细胞损伤程度的重要反应物,临床实践证实 sTM、ESM-1 及 sES 等因子具有特异性,可作为脓毒症临床生物标记物^[10]。内皮细胞严重损伤时 sTM 水平上升,此上升提示内皮细胞的抗

凝功能减弱,血管内皮功能倾向于凝血,而脓毒症血管内皮发生弥散性凝血和出现严重器官功能障碍时则预示着患者病情极为严重,甚至发生死亡^[11]。sES 参与白细胞渗出活动,对白细胞滚动发挥促进功能并以此参与白细胞黏附反应,脓症患者血清 sES 同其血流动力学及器官功能障碍关系密切^[12]。ESM-1 同内皮细胞损伤及活化标志物存在显著相关性,并能对脓毒症病情进行可靠预测^[13]。本研究通过对血清 sTM、ESM-1 及 sES 水平检测来探讨血必净对细胞内皮因子损伤程度的影响,结果显示,治疗后观察组及对照组 sTM、ESM-1 及 sES 水平均较治疗前显著下降,且观察组下降程度均显著高于对照组,此结果提示,应用血必净治疗脓毒症可以降低其 sTM、ESM-1 及 sES 水平,显著改善患者内皮细胞功能。

中医认为脓毒症属瘀血毒热范畴,化瘀散毒为其治疗方法^[14]。血必净是在传统“血府逐瘀汤”组方基础上研制而成,主要成分中红花、川芎、当归、赤芍及党参等清热凉血、化瘀活血及祛毒散邪功效显著,有效成分为丹参素、黄色素 A、阿魏酸、川芎嗪及芍药苷等。现代药理证实,血必净可以显著降低感染的病理损害,对免疫调节、拮抗毒素、炎症介质抑制、改善微循环及凝血平衡等具有显著效果^[15]。本研究中,观察组患者炎症因子及内皮功能均较对照组显著改善,且器官衰竭及 APACH II 评分显著下降,提示血必净用于脓毒症治疗,可在改善器官功能及预后方面获益。

总之,炎症因子及内皮功能是脓症患者病情严重程度及预后的可靠生物学标志,应用血必净可显著抑制炎症因子和改善内皮细胞功能,具有重要临床应用价值。

- [2] 张琳,莫宝定,钟明媚,等. 每搏量变异度监测在脓毒血症休克行机械通气患者血容量复苏中的应用[J]. 山东医药,2013,53(2):73-74.
- [3] 王海波,何松彬. 每搏量变异对分布性休克患者容量治疗的研究[J]. 现代诊断与治疗,2012,23(8):1135-1137.
- [4] 林冰,蒋丽芳,孟繁魁,等. 每搏量变异结合被动抬腿试验在自主呼吸感染性休克患者容量反应评估中的价值研究[J]. 实用医学杂志,2014,30(13):2084-2085.
- [5] 刘云,卢院华,谢剑峰,等. 被动抬腿试验评价感染性休克患者容量反应性的价值[J]. 中华外科杂志,2011,49(1):44-48.
- [6] 汪华玲,何胜虎,徐日新,等. 全心舒张末期容量指数及脉压变异预测感染性休克继发 ALI 容量反应性[J]. 中华急诊医学杂志,2014,23(3):267-272.
- [7] 陈鹏,崔巍,陈思,等. 每搏变异度对失血性休克补液反应的预测[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(7):787-789.
- [8] 戴海文,张召才,陈进,等. 每搏输出量变异对脓毒症患者预后的预测作用[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(3):285-288.
- [9] 杨鹏,朱研,殷博,等. 每搏量变异对感染性休克患者容量反应性的评估[J]. 现代生物医学进展,2013,13(21):4122-4124,4098.
- [10] 胡正祥,杨魁元,邓莺. 每搏量变异指导分布性休克容量治疗对

患者抢救成功率的影响[J]. 中国医学创新,2015,12(15):55-57.

- [11] 徐永昊,何为群,徐远达,等. 应用每搏输出量变异率和胸腔内血容量指数评估保留自主呼吸的机械通气感染性休克患者的容量反应性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):345-349.
- [12] 郑振学,徐永灵,袁昌政,等. 每搏量变异度监测指导感染性休克术中容量治疗的应用价值[J]. 上海医学,2014,37(5):437-440.
- [13] 李宙,覃铁和,王首红,等. PiCCO 在 ARDS 合并感染性休克的老年患者早期目标导向治疗中的应用[J]. 实用医学杂志,2012,28(14):2373-2375.
- [14] Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation [J]. Eur J Anaesthesiol,2012,29(2):64-69.
- [15] Cannesson M, Musard H, Desebbe O, et al. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients [J]. Anesth Analg,2009,108(2):513-517.

收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-05 编辑:周永彬

(上接第 748 页)

参考文献

- [1] 屈纪富,梁华平. 炎症调控与脓毒症研究进展[J]. 创伤外科杂志,2012,14(5):459-463.
- [2] 王煜,刘伟,赵敏. 血必净注射液对严重脓症患者免疫功能的影响[J]. 实用药物与临床,2014,17(1):53-56.
- [3] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(11):645.
- [4] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.
- [5] 苏强,王超,张淑文,等. 多器官功能障碍综合征诊断标准(草案)对患者病情严重度的评估[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(9):1295-1296.
- [6] 史辉. 严重脓毒症免疫调节的研究进展[J]. 现代医学,2015,43(5):640-643.
- [7] Jämsä J, Huotari V, Savolainen ER, et al. Reply to "Leukocyte receptor expression as a biomarker for severe sepsis" [J]. Acta Anaesthesiol Scand,2016,60(3):409-410.
- [8] 汤石林,符晖,赵正亮,等. 脓毒症患者血清脂联素水平及与炎

症因子的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(15):1853-1855,1858.

- [9] 张泽信,王晓霞,杨湾湾,等. 脓毒症分子机制及 miRNA 在脓毒症中的作用[J]. 现代生物医学进展,2014,14(22):4377-4381.
- [10] Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis [J]. Dan Med J,2015,62(8):B5135.
- [11] 张晓娟,马晓春. 脓毒症与内皮细胞损伤[J]. 实用医院临床杂志,2012,9(6):11-14.
- [12] Vassiliou AG, Mastora Z, Jahaj E, et al. Does serum lactate combined with soluble endothelial selectins at ICU admission predict sepsis development? [J]. In Vivo,2015,29(2):305-308.
- [13] Lassalle P, Caires NDF, Portier L, et al. Endothelial cell specific molecule 1 is today a relevant marker of respiratory failure in sepsis and polytrauma patients [J]. Crit Care,2012,16(3):1-58.
- [14] 张俭,孔祥照. 脓毒症中医证候分型规律的探讨[J]. 新中医,2013,45(3):38-40.
- [15] 马世堂,俞浩,张孝林,等. 血必净组方药效物质基础与脓毒症多靶点作用效应研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(11):1351-1355.

收稿日期:2016-02-26 修回日期:2016-03-11 编辑:周永彬