

血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究

何健卓 谭展鹏 张敏州 郭力恒

【摘要】 目的 观察血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学、心功能和内皮功能的影响,以指导严重脓毒症的治疗。**方法** 本研究为前瞻性随机对照临床试验(RCT),以2013年3月至2014年2月广东省中医院重症医学科收治的66例严重脓毒症患者为研究对象,按照区组随机方法分为对照组(31例)和血必净组(35例)。两组均按“2012年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南”治疗;血必净组加用血必净注射液50 mL(加0.9%氯化钠注射液100 mL)、每日2次静脉滴注;对照组给予150 mL 0.9%氯化钠注射液,疗程均为5 d。两组于治疗前及治疗后1 d、5 d测定心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、血管活性药物用量等以评价血流动力学;测定血乳酸(Lac)、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、动-静脉血二氧化碳分压差(Pv-aCO₂)以评估微循环灌注;心脏超声监测左室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、左室舒张期末直径(LVEDD)、快速充盈期与心房收缩期二尖瓣口血流比值(E/A),以及B型脑钠肽(BNP)以评价心功能;测定血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性受体(sFLT-1)以评价内皮功能。采用Pearson相关分析各指标间的相关性。**结果** 两组治疗后HR、MAP、CVP、Lac、ScvO₂、Pv-aCO₂均较治疗前有所改善,血必净组去甲肾上腺素(NE)用量减少。与对照组比较,血必净组治疗后5 d MAP明显升高[mmHg (1 mmHg=0.133 kPa): 74.9±10.7 比 70.2±6.6, $P<0.05$], NE用量明显减少[$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$: 0.01 (0.00, 0.22) 比 0.10 (0.05, 0.80), $P<0.05$], LVEF明显上升(0.617±0.125 比 0.533±0.129, $P<0.05$), BNP明显下降[ng/L: 117.3 (52.0, 443.0) 比 277.2 (67.9, 2 370.2), $P<0.05$], VEGF无明显差异(ng/L: 101.1±23.2 比 89.6±20.5, $P>0.05$), sFLT-1明显下降(ng/L: 245.7±86.2 比 295.1±95.1, $P<0.05$)。双变量相关分析显示:治疗后5 d时sFLT-1与MAP、ScvO₂呈显著负相关($r=-0.569$, $P=0.000$; $r=-0.341$, $P=0.008$),与Lac、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分呈显著正相关($r=0.749$, $P=0.000$; $r=0.645$, $P=0.000$)。**结论** 严重脓毒症患者存在血流动力学障碍、微循环灌注不足;血必净注射液可部分改善严重脓毒症患者血流动力学和心功能,其机制可能与其改善内皮功能有关。

【关键词】 血必净注射液; 严重脓毒症; 血流动力学; 内皮功能

Effect of Xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study He Jianzhuo, Tan Zhanpeng, Zhang Minzhou, Guo Liheng. Department of Critical Care Medicine, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Minzhou, Email: minzhouzhang@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Xuebijing injection on hemodynamics, cardiac function, and endothelial function in patients with severe sepsis in order to study the therapeutic effect of Xuebijing in the treatment of severe sepsis. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Sixty-six severe sepsis patients admitted to the Department of Critical Care Medicine of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2013 to February 2014 were enrolled. The patients were divided into control group ($n=31$) and Xuebijing group ($n=35$). The patients in both groups were treated according to "2012 international guidelines for management of severe sepsis and septic shock", and the patients in Xuebijing group received Xuebijing injection of 50 mL (added with 100 mL of 0.9% sodium chloride injection) twice a day for 5 days, and those in control group received instead 150 mL of 0.9% sodium chloride injection for 5 days. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), and dosage of vasoactive drugs before and 1 day and 5 days after treatment were determined for hemodynamics assessment. Blood lactic acid (Lac), central venous oxygen saturation (ScvO₂), and difference in arterial-venous blood carbon dioxide pressure (Pv-aCO₂) were determined for microcirculation

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.02.010

基金项目:中医药管理局“十二五”重点专科培育项目(2012-2-129);国家临床重点专科(中医专业)建设项目(2014-122)

作者单位:510120 广东广州,广东省中医院重症医学科

通讯作者:张敏州, Email: minzhouzhang@aliyun.com

assessment. The left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), the ratio of blood flow of mitral orifice between rapid filling period and atrial systole period (E/A), and B-type natriuretic peptide (BNP) were determined for cardiac function assessment. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble receptor (sFLT-1) were assessed for endothelial function assessment. The relationship among the indexes of the hemodynamics, microcirculation, cardiac function, and endothelial function was analyzed with Pearson related-analysis. **Results** After treatment, HR, MAP, CVP, Lac, ScvO₂, and Pv-aCO₂ were improved in both groups compared with those before treatment, and the dosage of norepinephrine (NE) was decreased in Xuebijing group. Compared with control group, MAP at 5 days after treatment in Xuebijing group was significantly increased [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 74.9 ± 10.7 vs. 70.2 ± 6.6 , $P < 0.05$], the dosage of NE was decreased [$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$: 0.01 (0.00, 0.22) vs. 0.10 (0.05, 0.80), $P < 0.05$], LVEF was significantly increased (0.617 ± 0.125 vs. 0.533 ± 0.129 , $P < 0.05$), BNP was significantly decreased [ng/L: 117.3 (52.0, 443.0) vs. 277.2 (67.9, 2 370.2), $P < 0.05$], while VEGF showed no significant change (ng/L: 101.1 ± 23.2 vs. 89.6 ± 20.5 , $P > 0.05$), and sFLT-1 was significantly decreased (ng/L: 245.7 ± 86.2 vs. 295.1 ± 95.1 , $P < 0.05$). It was shown by Pearson coefficient bivariate correlation analysis that sFLT-1 was negatively correlated with MAP and ScvO₂ ($r = -0.569$, $P = 0.000$; $r = -0.341$, $P = 0.008$) 5 days after treatment, while it was positively associated with Lac and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score ($r = 0.749$, $P = 0.000$; $r = 0.645$, $P = 0.000$). **Conclusions** In patients with severe sepsis, there are hemodynamics disorders and effect in microcirculation perfusion. Xuebijing injection can improve hemodynamics and cardiac function in the patients with severe sepsis, and the mechanism may be related to the improvement of endothelial function.

【Key words】 Xuebijing injection; Severe sepsis; Hemodynamics; Endothelial function

脓毒症是创伤、烧伤、感染等临床急危重症患者的常见严重并发症之一,具有发病率高、病死率高、治疗费用高的“三高”特点^[1],是目前重症医学研究的热点及难点。血流动力学障碍是严重脓毒症/脓毒性休克的中心环节,其机制涉及多因素,心功能及血管内皮功能障碍是关键。我国传统医学在治疗脓毒症方面显示出独特优势,已经总结出临床有效的理法方药,其中血必净注射液是解毒活血法的代表药物,具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环的作用^[2]。本研究旨在观察血必净对严重脓毒症患者血流动力学、心功能和内皮功能的影响及其相关性,为严重脓毒症的中西医结合治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计:本研究为前瞻性随机对照临床试验(RCT),选择 2013 年 3 月至 2014 年 2 月广东省中医院重症医学科的住院患者。根据区组随机法分为血必净组和对照组两组。

1.2 病例纳入及、排除及剔除标准

1.2.1 入选标准:① 参照 2001 年在华盛顿由美国危重病医学会(SCCM)、欧洲危重病医学会(ESICM)、美国胸科医师会(ACCP)、美国胸科学会(ATS)等共同组织国际脓毒症定义会议,符合重新修订和完善的严重脓毒症诊断标准^[3];② 对本研究知情同意者;③ 年龄>18 岁。

1.2.2 排除和剔除标准:急性心肌梗死(AMI);孕妇、哺乳期患者;有严重出血倾向者;血必净药物过敏者;不能配合研究者;入重症加强治疗病房(ICU)

24 h 内死亡者;预计短期内(<5 d)死亡者。剔除误纳、误诊、未用药、无任何检测记录者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者家属知情同意。

1.3 治疗方法:两组均参照 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[4-5]治疗方案,包括:按早期目标导向治疗(EGDT)标准初始复苏;感染的诊断、感染源控制、早期抗菌药物治疗;液体治疗、缩血管药物(使用去甲肾上腺素)、正性肌力药物治疗;皮质醇激素治疗;使用血液制品;镇静、镇痛和肌松剂;机械通气;连续性肾脏替代治疗(CRRT);血糖控制;应激性溃疡的预防;营养支持等。血必净组在上述西医治疗方案基础上静脉滴注血必净注射液 50 mL,每日 2 次(加 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,2 次间隔 6 h 以上),5 d 为 1 个疗程;对照组则给予 150 mL 0.9% 氯化钠注射液,每日 2 次,以保证与血必净组基本一致的补液量。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 血流动力学指标:留置上腔中心静脉导管,分别于治疗前及治疗后 1 d、5 d 记录心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)。

1.4.2 微循环灌注指标:血乳酸(Lac)、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)、动-静脉血二氧化碳分压差(Pv-aCO₂)的测定由本院检验科完成。

1.4.3 心功能指标:于治疗前及治疗后 1 d、5 d 采用心脏超声测定左室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、左室舒张期末直径(LVEDD),快速充盈期与

心房收缩期二尖瓣口血流比值 (E/A); B 型脑钠肽 (BNP) 测定由本院检验科完成。

1.4.4 内皮功能指标:于治疗前及治疗后 5 d 取肘静脉血 2 mL, 乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝, 离心分离血浆, 于 -80°C 冰箱保存。采用双抗夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血浆血管内皮生长因子 (VEGF) 和可溶性受体 (sFLT) 浓度, 试剂盒购自上海拜沃公司, 操作过程按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 18.0 软件进行数据统计分析。呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 呈非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用非参数检验处理, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 分类变量以率表示, 采用 χ^2 检验进行比较; 单因素相关性采用 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 (表 1):符合入选标准的患者共有 70 例, 脱落 4 例, 最终纳入 66 例患者。其中男性 47 例, 女性 19 例; 年龄 (64.56 ± 16.70) 岁; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 (19.58 ± 6.47) 分; 66 例患者中脓毒性休克 45 例 (68.2%)。原发病: 肺部感染 25 例, 慢性阻塞性肺疾病急性发作 (AECOPD) 5 例, 腹腔感染及外科术后 18 例, 重症胰腺炎 5 例, 脑血管意外 3 例, 慢性肾脏病 5 例, 有机磷农药中毒 1 例, 其他原因 4 例。对照

组 31 例, 血必净组 35 例, 两组患者间性别、年龄、APACHE II 评分和治疗前 HR、血压、白蛋白、血糖、机械通气、CRRT、血管活性药物、脓毒症心功能障碍 (SIMD)、感染部位、病原菌特点等差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 由于基础病合并慢性肾脏病, 导致治疗前对照组血肌酐高于血必净组, 排除年龄干扰因素换算为肌酐清除率后差异无统计学意义, 说明两组基线资料一致, 具有可比性。

2.2 血流动力学及微循环灌注指标变化 (表 2):两组治疗后 HR、MAP、CVP 均较治疗前好转 (均 $P < 0.01$)。血必净组升压药物用量较对照组明显减少, 且治疗后 5 d 时 MAP 明显高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 其余指标与对照组同时时间点比较有好转趋势, 但差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。两组治疗后 Lac、ScvO₂、Pv-aCO₂ 均较治疗前明显好转 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 且血必净组在治疗后 1 d 呈现出优于对照组的趋势, 但两组差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 心功能指标变化 (表 3):对照组治疗后 LVEF 下降、LVEDD 增加 (均 $P < 0.05$), CO 有增加趋势, E/A < 1 的情况无明显改变。血必净组治疗后 LVEF 上升, 且明显高于对照组 (均 $P < 0.05$); E/A < 1 的比例较治疗前减少 ($P < 0.05$); BNP 明显下降, 且明显低于对照组 (均 $P < 0.05$)。

2.4 内皮功能指标变化 (表 4):对照组治疗前后

表 1 不同治疗方法两组严重脓毒症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	CVP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性							
对照组	31	24	7	63.6±19.1	20.2±7.8	112.1±12.2	57.3±6.4	4.7±2.0	30.2±8.1	10.1±3.6
血必净组	35	23	12	65.4±14.5	19.0±5.1	115.8±12.5	58.3±5.6	5.4±2.2	30.6±7.9	9.8±4.2
χ^2/t 值		1.099		-0.431	0.560	-1.216	-1.111	-1.284	-0.198	0.604
P 值		0.295		0.668	0.575	0.229	0.267	0.204	0.843	0.546

组别	例数 (例)	血肌酐 [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	CCr [$\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $M(Q_L, Q_U)$]	机械通气 [例 (%)]	CRRT [例 (%)]	血管活性药 [例 (%)]	脓毒症心功能 障碍[例 (%)]	28 d 病死率 [% (例)]
对照组	31	156 (64,348)	39.1 (18.4, 98.5)	29 (93.5)	12 (38.7)	19 (61.3)	22 (71.0)	25.8 (8)
血必净组	35	79 (50,155)	88.9 (32.1,127.8)	30 (85.7)	13 (37.1)	26 (74.3)	27 (77.1)	20.0 (7)
Z/χ^2 值		-2.127	-1.792	1.064	0.017	1.280	0.328	0.316
P 值		0.033	0.073	0.300	0.896	0.258	0.567	0.574

组别	例数 (例)	感染部位[例 (%)]				病原微生物[例 (%)]			
		呼吸道	腹腔	血流	其他	G ⁺ 菌	G ⁻ 菌	真菌	混合
对照组	31	17 (54.8)	9 (29.0)	1 (3.2)	4 (12.9)	4 (12.9)	12 (38.7)	6 (19.4)	9 (29.0)
血必净组	35	17 (48.6)	2 (5.7)	15 (42.9)	1 (2.9)	7 (20.0)	16 (45.7)	4 (11.4)	8 (22.9)
χ^2 值		3.403				1.612			
P 值		0.334				0.657			

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, CVP 为中心静脉压, CCr 为肌酐清除率, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, G⁺菌为革兰阳性菌, G⁻菌为革兰阴性菌; 1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH₂O = 0.098 kPa

表 2 不同治疗方法两组严重脓毒症患者治疗前后血流动力学及微循环灌注指标的变化比较

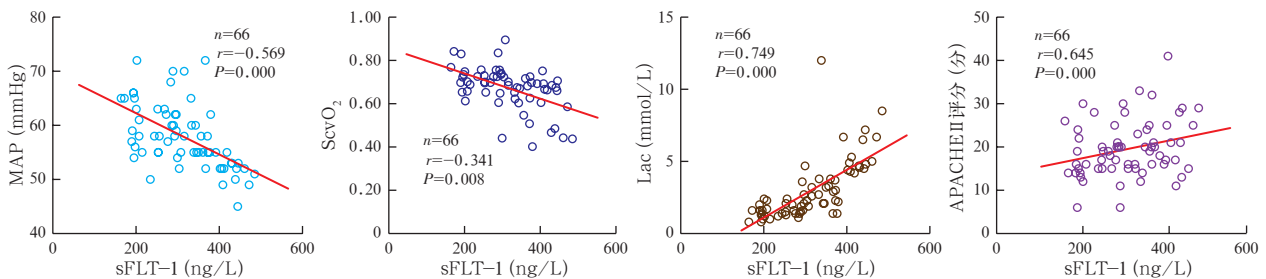
组别	时间	例数 (例)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	CVP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	NE [$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ScvO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	Pv-aCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	治疗前	31	112.1 ± 12.2	57.3 ± 6.4	4.7 ± 2.0	0.23 (0.13, 0.50)	3.0 ± 2.1	0.664 ± 0.106	7.8 ± 6.0
	治疗后 1 d	31	95.5 ± 25.4 ^a	69.2 ± 5.3 ^a	6.9 ± 2.5 ^a	0.40 (0.10, 0.80)	2.0 ± 1.5 ^a	0.707 ± 0.111 ^b	5.2 ± 4.1 ^b
	治疗后 5 d	31	93.3 ± 15.7 ^a	70.2 ± 6.6 ^a	7.3 ± 3.0 ^a	0.10 (0.05, 0.80)	2.7 ± 2.9	0.717 ± 0.112 ^b	4.7 ± 4.3 ^a
血必净组	治疗前	35	115.8 ± 12.5	58.3 ± 5.5	5.4 ± 2.2	0.25 (0.12, 0.45)	3.2 ± 2.2	0.677 ± 0.097	7.4 ± 4.5
	治疗后 1 d	35	93.8 ± 18.3 ^a	71.4 ± 6.1 ^a	8.0 ± 2.4 ^a	0.10 (0.05, 0.20) ^{ad}	1.9 ± 0.8 ^a	0.747 ± 0.083 ^a	4.9 ± 2.7 ^a
	治疗后 5 d	35	91.1 ± 15.7 ^a	74.9 ± 10.7 ^{ac}	8.8 ± 2.2 ^a	0.01 (0.00, 0.22) ^c	2.3 ± 2.3 ^a	0.713 ± 0.091	3.5 ± 2.4 ^a

注: HR 为心率, MAP 为平均动脉压, CVP 为中心静脉压, NE 为去甲肾上腺素, Lac 为血乳酸, ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度, Pv-aCO₂ 为动-静脉血二氧化碳分压差; 1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH₂O = 0.098 kPa; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

表 3 不同治疗方法两组严重脓毒症患者治疗前后心功能指标的变化比较

组别	时间	例数 (例)	LVEF ($\bar{x} \pm s$)	CO (L/min, $\bar{x} \pm s$)	LVEDD (mm, $\bar{x} \pm s$)	E/A < 1 [例 (%)]	BNP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]
对照组	治疗前	31	0.558 ± 0.131	5.2 ± 1.7	47.4 ± 7.9	20 (64.5)	430.2 (115.4, 4 957.3)
	治疗后 5 d	31	0.533 ± 0.129 ^a	5.9 ± 1.9	51.5 ± 8.1 ^a	19 (61.3)	277.2 (67.9, 2 370.2)
血必净组	治疗前	35	0.557 ± 0.114	5.3 ± 1.8	47.8 ± 7.8	25 (71.4)	159.4 (51.4, 704.0)
	治疗后 5 d	35	0.617 ± 0.125 ^{ab}	6.2 ± 2.2	47.6 ± 7.1	13 (37.1) ^a	117.3 (52.0, 443.0) ^{ab}

注: LVEF 为左室射血分数, CO 为心排量, LVEDD 为左室舒张期末直径, E/A 为快速充盈期与心房收缩期二尖瓣口血流比值, BNP 为 B 型脑钠肽; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$



注: sFLT-1 为可溶性受体, MAP 为平均动脉压, ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度, Lac 为血乳酸,

APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 1 mmHg = 0.133 kPa

图 1 严重脓毒症患者治疗后 5 d 时血浆 sFLT-1 与 MAP、ScvO₂、Lac 及 APACHE II 评分的相关性

血浆 VEGF 水平无明显变化; 治疗后 sFLT-1 虽有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血必净组治疗前后血浆 VEGF 水平变化不明显; 治疗后 sFLT-1 较治疗前明显下降, 且明显低于对照组 (均 $P < 0.05$), 提示血必净能有效降低 sFLT-1 水平。

表 4 不同治疗方法两组严重脓毒症患者治疗前后血浆 VEGF 和 sFLT-1 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	VEGF (ng/L)	sFLT-1 (ng/L)
对照组	治疗前	31	86.8 ± 17.1	332.1 ± 92.6
	治疗后 5 d	31	89.6 ± 20.5	295.1 ± 95.1
血必净组	治疗前	35	97.2 ± 22.8	303.2 ± 79.2
	治疗后 5 d	35	101.1 ± 23.2	245.7 ± 86.2 ^{ab}

注: VEGF 为血管内皮生长因子, sFLT-1 为可溶性受体; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$

APACHE II 评分均呈显著正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗前和治疗后 5 d VEGF 与 Lac 呈显著负相关 (均 $P < 0.01$); 治疗前 VEGF 与 ScvO₂ 呈显著正相关 ($P < 0.01$); 治疗后 5 d VEGF 与 APACHE II 评分呈显著负相关 ($P < 0.01$)。

表 5 严重脓毒症患者治疗前后各指标的相关性

指标	治疗前		治疗后 5 d	
	r 值	P 值	r 值	P 值
sFLT-1 与 MAP	-0.557	0.000	-0.569	0.000
sFLT-1 与 ScvO ₂	-0.502	0.000	-0.341	0.008
sFLT-1 与 Lac	0.694	0.000	0.749	0.000
sFLT-1 与 APACHE II	0.258	0.036	0.645	0.000
VEGF 与 Lac	-0.462	0.000	-0.440	0.000
VEGF 与 ScvO ₂	0.341	0.007	0.118	0.370
VEGF 与 APACHE II	-0.113	0.365	-0.460	0.000

注: sFLT-1 为可溶性受体, MAP 为平均动脉压, ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度, Lac 为血乳酸, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, VEGF 为血管内皮生长因子

2.5 相关性分析 (图 1; 表 5): 治疗前和治疗后 5 d, sFLT-1 与 MAP、ScvO₂ 均呈显著负相关, 与 Lac、

3 讨论

血流动力学异常是严重脓毒症/脓毒性休克的重要表现之一。脓毒症患者血流动力学参数异常对预后具有预测价值。纠正血流动力学紊乱是 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南的重点内容之一,其明确指出,当呼吸状态稳定后应尽快进行容量复苏,纠正低灌注;而复苏指标也从原来以 HR、MAP、CVP 等大循环指标为重点转向 Lac、ScvO₂ 等反映微循环的指标^[4-5]。本研究纳入的 66 例严重脓毒症患者治疗前存在 HR 增快、MAP 及 CVP 下降,而 CO 基本正常或偏高的“高排低阻”型特点,并且出现 Lac 升高、ScvO₂ 下降、Pv-aCO₂ 上升等微循环灌注不良表现。两组患者按 EGDT 方案进行复苏后,HR、Lac、Pv-aCO₂ 下降,MAP、ScvO₂ 上升,与治疗前相比差异有统计学意义,提示给予液体复苏后患者微循环灌注有所改善。而使用血必净注射液治疗后升压药物用量减少,且在治疗后 5 d MAP 明显高于对照组,其余指标与对照组相比也有好转趋势,提示血必净对血流动力学有一定改善作用,其机制值得进一步研究。

血必净注射液由我国急危重症领域先驱王今达教授创制,他以清代名医王清任《医林改错》的血府逐瘀汤为基础,把活血与解毒两法运用到以“毒损络脉”为基本病机的脓毒症中进行治疗,把脓毒症理解为瘀毒重症^[7-8],经过药效学实验,筛选出红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 味中药制成血必净注射液,现代药理研究提示其具有改善微循环、保护血管内皮细胞、提高机体特异性免疫功能、减少细胞因子及炎症介质释放等作用^[9-12]。

SIMD 是脓毒症最严重的并发症之一,也是患者院内主要死因之一,且病死率随年龄的增加而增加,甚至高于 AMI,并直接影响脓毒症的预后,其机制主要涉及线粒体功能障碍和细胞凋亡、钙稳态、微循环及内皮功能障碍和心肌抑制物质等^[13]。有研究指出:伴有心功能障碍的脓毒症患者病死率高达 70%,而没有心功能障碍的脓毒症患者病死率仅为 20%^[14]。有效的心脏保护可降低脓毒症的严重程度,改善脓毒症患者的预后^[15]。按 SIMD 诊断标准^[16-17],本研究 66 例患者中存在 SIMD 者 49 例,发生率为 74.2%;其中收缩功能障碍 26 例,发生率为 39.4%;舒张功能障碍 45 例,发生率为 68.2%。经血必净治疗后 LVEF 高于对照组, E/A 优于对照组。提示血必净对脓毒症患者心功能有一定的改善作用,其机

制可能涉及多方面。

内皮功能不全已被证明与脓毒症、心血管疾病和失血性休克/创伤等一系列全身炎症反应综合征(SIRS)疾病的发病及进展相关。对于脓毒症及非脓毒性休克,sFLT-1 在众多的内皮细胞标志物中的差异较为明显、证据支持较多^[18-19]。sFLT-1 作为循环中一种可溶性的 VEGF 受体,是 VEGF 的拮抗剂,本质上是一种具有抗炎作用的诱饵受体,因此,其生物活性可能有助于减少炎症,而高浓度通常与一个高度激活状态有关。研究指出,sFLT-1 的受试者工作特征曲线(ROC)提示其可良好地区分脓毒症和非脓毒性休克^[20-21]。sFLT-1 与 VEGF 是血管张力及通透性的调节物。VEGF 是一个正常血管生成过程的关键调节因子,可促进内皮细胞的存活、生长及迁移^[22]。然而,VEGF 在炎症过程中对内皮功能破坏也起到重要作用,它能促进血管扩张并增加其通透性。

本研究发现,严重脓毒症患者 MAP 与血浆 sFLT 呈显著负相关,似乎提示 sFLT 的改变会影响内皮细胞功能,释放一氧化氮(NO)异常,影响血管功能,进而影响组织灌注,但尚需进一步的研究明确其直接的内在关系;提示内皮功能不全可能是严重脓毒症患者组织灌注不良、细胞缺氧而导致 Lac 升高的原因之一。脓毒症血流动力学与内皮功能相关性研究并不多。脓毒性休克以 CO 增加、血管通透性增加及低血压为特征^[23-24]。脓毒症时大量血管活性因子水平失调,包括能增加血管通透性的血管生成素 2(Ang2),有研究通过转基因小鼠诱导内皮细胞的 Ang2 过度表达而出现类似脓毒症的血流动力学改变,表现为全身性低血压、CO 增加及扩张型心肌病^[25],证明内皮功能与血流动力学指标有较好的相关性。

本研究结果证实,血必净对严重脓毒症患者内皮功能有保护作用,可减轻内皮功能损伤,与既往报道一致^[26-28]。血必净组分改善内皮功能可能是其起作用的基础。有研究观察红花注射液对三硝基苯磺酸诱导的大鼠溃疡性结肠炎的疗效及其对大鼠结肠组织 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响,结果显示,红花注射液能够显著改善结肠炎大鼠结肠损伤及炎症反应,这可能与有效下调 VEGF 的表达、抑制病理性血管生成有关^[29]。

通过上述临床观察,有理由假设严重脓毒症时内皮功能障碍是脓毒症血流动力学改变的始动及中

心环节,当出现内皮功能障碍时,会累及心脏及全身血管,从而导致血流动力学指标及微循环灌注出现异常,干预内皮功能有可能改善心脏结构及功能,从而稳定血流动力学及微循环灌注。而作为解毒活血法代表药物的血必净注射液在此环节已显示出较为良好的临床效果。

参考文献

- [1] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 4-11.
- [2] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 193-194.
- [3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4): 1250-1256.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637.
- [5] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501-505.
- [6] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (19): 1368-1377.
- [7] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (11): 641-643.
- [8] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 194-197.
- [9] 梁日欣, 黄璐琦, 刘菊福, 等. 药对川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、抗氧化及血管内皮功能的实验观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8 (1): 43-45.
- [10] 李鑫, 马晓春. 血必净注射液对脂多糖诱导大鼠肾脏微血管内皮细胞组织因子表达的影响及机制探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (4): 218-222.
- [11] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14 (8): 489-491.
- [12] 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (2): 130-135.
- [13] Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart [J]. Circulation, 2007, 116 (7): 793-802.
- [14] Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (6): 799-807.
- [15] 邢静, 王娜, 张彧. 血必净注射液对脓毒性多器官功能障碍综合征患者心功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (6): 359-362.
- [16] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [17] Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32 (2): 206-214.
- [18] Yang KY, Liu KT, Chen YC, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 levels predict outcomes of pneumonia-related septic shock patients: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2011, 15 (1): R11.
- [19] Vidal F, Aragonés J, Alfranca A, et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 after endothelial denudation: role of transcription factor Egr-1 [J]. Blood, 2000, 95 (11): 3387-3395.
- [20] Cindrova-Davies T, Sanders DA, Burton GJ, et al. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling [J]. Cardiovasc Res, 2011, 89 (3): 671-679.
- [21] 张启迪, 张泓, 徐俊, 等. 脓毒症患者血清 VEGF-A 与 sFLT-1 水平变化的临床意义[J]. 安徽医药, 2012, 16 (7): 930-933.
- [22] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9 (6): 669-676.
- [23] 苏群, 吴立峰, 方强, 等. 液体复苏对严重脓毒症及脓毒性休克患者的治疗作用研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44 (19): 1336-1338.
- [24] 王兴勇, 邱春兰. 糖皮质激素在脓毒症治疗中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (6): 390-393.
- [25] Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, et al. Angiopoietin 2 mediates microvascular and hemodynamic alterations in sepsis [J]. J Clin Invest, 2013, pii: 66549.
- [26] 赵容顺, 单浩洪, 吴伟鸿. 血必净对急性肺损伤兔核因子- κ B 活性变化的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12 (15): 1179-1181.
- [27] 耿平, 夏仲芳, 顾健, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者早期高凝状态的干预作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6): 346-349.
- [28] 代建军, 曹书华, 王今达. 血必净对危重病患者血管内皮细胞的保护作用研究[J]. 中国全科医学, 2005, 8 (18): 1486-1487.
- [29] 原皓, 李学兴, 王鹤鸣, 等. 红花注射液对溃疡性结肠炎大鼠 VEGF 和 bFGF 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20 (34): 3299-3304.

(收稿日期: 2014-08-28)

(本文编辑: 孙茜)

• 科研新闻速递 •

创伤患者的血栓形成与器官衰竭：一项前瞻性队列研究

通过血栓弹力检测仪 (ROTEM) 评估创伤患者高凝状态的资料有限, 且对创伤患者预后的预测价值目前并不明确。近期有学者对创伤患者进行了一项前瞻性观察性队列研究, 旨在确定 ROTEM 检测创伤后血液高凝状态的发生率, 并评估早期血液高凝状态对多器官功能衰竭 (MOF) 发生率和病死率是否有预测价值。高凝状态被定义为血凝块强度 (G 值) > 1.17 Pa, 低凝状态定义为 G 值 < 0.5 Pa。该研究共纳入 1 010 例严重创伤患者, 分别于入院时及 24 h 后进行 ROTEM 检测。最后对 948 例患者的数据进行了分析, 平均年龄 38 (26~53) 岁, 77% 为男性, 平均损伤严重程度评分为 13 (8~25) 分。入院时, 7% 的患者处于高凝状态, 8% 处于低凝状态。有 10% 的患者在创伤后第一个 24 h 出现高凝状态。凝血功能降低显示具有较高的序贯器官衰竭评分 (SOFA), 代表更严重的器官功能衰竭。高凝状态患者病死率为 0, 正常凝血功能患者为 7%, 低凝状态患者为 24% ($P < 0.001$)。外源性 ROTEM (EXTEM) 凝血时间 (CT)、血凝块形成速率 (α 值) 和 G 值是 MOF 发生率和病死率的预测因子。该研究显示, 创伤后 24 h 高凝状态的发生率为 10%, 与低凝状态发生率相似。而明确识别高凝状态的临床结局, 以及早期、有针对性地使用抗凝剂的治疗作用则需要进一步研究证实。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care》, 2014, 18 (6): 687