

血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究

血必净注射液IV期临床协作组

高洁 孔令博 刘斯 冯志乔 沈洪 刘清泉

【摘要】 目的 评价血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)的临床疗效和安全性。方法 采用前瞻性多中心临床研究方法,纳入2006年至2008年全国70家医院急诊科和重症医学科收治的脓毒症、严重脓毒症、MODS成人患者。所有患者在常规综合治疗的基础上加用血必净注射液50~100 mL,每日2~3次,疗程5~7 d,病情重者可加量使用。观察用药前及用药1、3、5 d和疗程结束时的生命体征、24 h尿量、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血乳酸、血糖、血清肌酐(SCr)、总胆红素(TBil)、Marshall评分、胃肠功能评分、中医证候。对以上指标进行治疗前后的自身对照。同时记录不良反应的发生和程度,以评价血必净注射液的安全性。结果 共入选患者2 574例,其中2 509例按治疗方案完成临床试验,脱落65例。脓毒症704例,严重脓毒症768例,MODS 1 037例;瘀毒内阻证1 951例,毒热内盛证558例。联合血必净注射液治疗后,所有患者以及脓毒症、严重脓毒症、MODS患者体温、心率、呼吸频率、血压、WBC、PLT、GCS、24 h尿量、血糖、乳酸、SCr、TBil、Marshall评分、胃肠功能评分以及临床症状、体征、舌象、脉象、中医总积分均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。所有患者以及脓毒症、严重脓毒症、MODS患者治疗总有效率分别为89.20% (2 238/2 509)、92.76% (653/704)、91.54% (703/768)、85.05% (882/1 037);28 d存活率分别为93.90% (2 356/2 509)、98.01% (690/704)、96.35% (740/768)、89.30% (926/1 037)。全部患者中有3例MODS患者发生不良事件,发生率为0.12%,其中应激性溃疡2例,阿斯综合征1例,经临床判定均与试验药物无关,继续使用血必净注射液至疗程结束。结论 在常规综合治疗基础上联合血必净注射液能够有效改善脓毒症及MODS患者全身炎症反应,保护器官功能,改善患者的临床症状和指标,从而有效提高临床治疗有效率;偶见不良事件,安全性较高。

【关键词】 脓毒症; 多器官功能障碍综合征; 血必净注射液

A prospective multicenter clinical study of Xuebijing injection in the treatment of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome Xuebijing Injection III Clinical Group. Gao Jie*, Kong Lingbo, Liu Si, Feng Zhiqiao, Shen Hong, Liu Qingquan. *Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100000, China Corresponding author: Liu Qingquan, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China, Email: liuqingquan2003@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Xuebijing injection in treatment of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** A prospective multicenter clinical study was conducted. The patients with sepsis, severe sepsis, or MODS admitted to Department of Emergency and Critical Care Medicine of 70 hospitals across the country during 2006 to 2008 were enrolled. All of the patients received the basis treatment of conventional therapy, plus Xuebijing injection of 50–100 mL, 2–3 times a day for 5–7 days, and the dose might be increased in serious cases. The vital signs, 24-hour urine output, Glasgow coma score (GCS), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), Marshall score, gastrointestinal function score, syndrome of traditional Chinese medicine (TCM), blood lactate (Lac), blood glucose, serum creatinine (SCr), and total bilirubin (TBil) were observed before treatment, 1, 3, and 5 days after treatment, and at the end of the treatment. The results of above mentioned parameters after the treatment were compared with that before treatment in each patient. At the same time, the occurrence and the degree of adverse reactions were recorded to evaluate the safety of Xuebijing injection. **Results** A total of 2 574 patients were enrolled, and in 2 509 cases the treatment was completed in, with a drop of 65 cases. 704 cases were diagnosed

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.010

基金项目:血必净注射液IV期临床研究(注册号:2004S00275)

作者单位:100700 北京中医药大学附属东直门医院急诊科(高洁、孔令博);301700 天津红日药业股份有限公司医学部(刘斯、冯志乔);100048 北京,解放军总医院急诊科(沈洪);100010 首都医科大学附属北京中医医院(刘清泉)

通讯作者:刘清泉, Email: liuqingquan2003@126.com

to have sepsis, 768 with severe sepsis, and 1 037 with MODS. According to TCM, in 1 951 cases syndrome of stasis-toxin in the interior, and in 558 syndrome of excessive exuberance of heat-toxic in the interior were diagnosed. After the treatment of Xuebijing injection combined with conventional therapy, the temperature, heart rate, respiration rate, blood pressure, WBC, PLT, GCS, 24-hour urine output, blood glucose, Lac, SCr, TBil, Marshall score, gastrointestinal function score, as well as the symptoms, signs and TCM tongue condition and pulse condition, and TCM scores were significantly improved in all patients as well as the patients with sepsis, severe sepsis, or MODS ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The effective rate of all patients and the patients with sepsis, severe sepsis, or MODS was 89.20% (2 238/2 509), 92.76% (653/704), 91.54% (703/768), 85.05% (882/1 037), respectively, and the 28-day survival rate was 93.90% (2 356/2 509), 98.01% (690/704), 96.35% (740/768), 89.30% (926/1 037), respectively. In 3 patients with MODS adverse events (0.12%) occurred, including 2 cases of stress ulcer and 1 case of Adams-Stokes syndrome. After clinical evaluation, the adverse events were found to be unrelated with the study medication, and Xuebijing injection was continued till the end of treatment. **Conclusion** Xuebijing injection combined with conventional therapy may effectively ameliorate systemic inflammatory response, protect organ function, alleviate the symptoms, improve organ functions, and elevate the clinical cure rate. Adverse events occur occasionally. Xuebijing injection is found to be safe.

【Key words】 Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome; Xuebijing injection

脓毒症是严重感染、严重烧(创)伤、休克、外科手术常见的并发症,可导致严重脓毒症、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)。虽然目前现代医学的综合治疗水平不断提高,但脓毒症、严重脓毒症及其发展而至的 MODS 病死率仍居高不下,是重症加强治疗病房(ICU)危重患者的主要死亡原因^[1-3]。血必净注射液是临床治疗脓毒症的有效药物。本研究通过多中心研究,观察在常规干预措施基础上联合血必净注射液治疗,对脓毒症、严重脓毒症及 MODS 患者 IV 期临床的疗效和安全性,为下一步大样本随机对照临床试验(RCT)提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 研究设计:本研究采用前瞻性多中心研究方法,符合医学伦理学标准,经各研究单位医院伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 研究对象的选择:从 2006 年至 2008 年,收集来自全国 70 家医院急诊科和重症医学科符合入选及排除标准的研究对象。包括:北京中医药大学东直门医院、天津市第一中心医院、南京军区福州总医院、解放军总医院、天津医科大学总医院、大连医科大学第一附属医院、福建医科大学附属协和医院、第二军医大学附属长征医院、解放军总医院第一附属医院、沈阳军区总医院等。

1.2.1 纳入及排除标准

1.2.1.1 纳入标准:符合脓毒症、严重脓毒症或 MODS 诊断;符合中医辨证标准毒热内盛证或瘀毒内阻证;年龄 18 ~ 75 岁。

1.2.1.2 排除标准:孕妇、哺乳期妇女;有心脑血管、肝、肾、肺和造血系统严重损伤者;恶性肿瘤;人免疫缺陷病毒(HIV)感染;系统性红斑狼疮;脑死亡;各

种类型的精神病;使用与血必净相同或相似功效的中药制剂;对血必净过敏者。

1.2.2 定义:脓毒症、严重脓毒症参照 1991 年美国芝加哥会议诊断标准^[4]; MODS 评分参照 1995 年 Marshall 评分标准^[5];胃肠功能障碍评分参照 1995 年庐山会议制定的标准^[6];中医诊断及证候评分参照文献^[7-8]标准。

1.2.3 治疗方案:根据患者病情选用最佳的常规综合治疗方案,包括抗菌药物、液体支持、营养支持等;并在常规治疗的基础上,静脉滴注血必净注射液 50 ~ 100 mL,每日 2 ~ 3 次,疗程 5 ~ 7 d,病情重者可加量使用。

1.2.4 观察指标:观察用药前及用药 1、3、5 d 和疗程结束时的生命体征、24 h 尿量、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血乳酸、血糖、血清肌酐(SCr)、总胆红素(TBil)、Marshall 评分、胃肠功能评分、中医证候。

1.2.5 疗效评价标准

1.2.5.1 总体疗效评价标准:①痊愈:症状、体征、WBC 3 项均恢复正常,Marshall 评分减少 $\geq 90\%$; ②显效:病情明显好转,但上述 3 项中有 1 项未恢复正常,Marshall 评分减少 70% ~ 89%; ③有效:病情虽有好转,但不明显,Marshall 评分减少 31% ~ 69%; ④无效:病情无改善,甚至加重,Marshall 评分减少 $\leq 30\%$ 。治疗总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

1.2.5.2 中医证候疗效评价标准:根据中医证候疗效指数评价中医证候疗效,疗效指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] $\times 100\%$ 。疗效指数 $\geq 90\%$ 为痊愈; 70% ~ 89% 为显效; 30% ~ 69% 为有效; $< 30\%$ 为无效。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 10.0 软件对数据进行统计分析。计量资料呈正态分布用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对 *t* 检验;呈非正态分布以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,采用配对秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 疗效与安全性评价

2.1 基本资料:最终入选 2 574 例患者,脱落 65 例,共 2 509 例按治疗方案完成试验,基本资料见表 1。

表 1 2 509 例脓毒症、严重脓毒症、MODS 患者的基本资料

项目	数值	项目	数值
性别 男性[例(%)]	1 756 (69.99)	血必净剂量[例(%)]	
女性[例(%)]	753 (30.01)	100 mL	1 997 (79.59)
年龄		200 mL	100 (3.98)
样本数(脱落数)	2 508 (1)	300 mL	373 (14.87)
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.05 ± 19.75	400 mL	22 (0.88)
西医诊断[例(%)]		500 mL	3 (0.12)
脓毒症	704 (28.06)	其他	14 (0.56)
严重脓毒症	768 (30.61)	每日使用次数[例(%)]	
MODS	1 037 (41.33)	2 次	2 155 (85.89)
中医证候诊断[例(%)]		3 次	121 (4.82)
瘀毒内阻证	1 951 (77.76)	其他	233 (9.29)
毒热内盛证	558 (22.24)		

注: MODS 为多器官功能障碍综合征

2.2 疗效评价

2.2.1 综合疗效(表 2):全部入选病例血必净治疗的临床总有效率为 89.20%,其中脓毒症和严重脓毒症患者的总有效率都超过 90%, MODS 患者的总有效率也达到 85% 以上;中医证候疗效分析显示,其数据与临床疗效一致。

2.2.2 临床症状与体征治疗前后自身的比较:所有患者以及脓毒症、严重脓毒症和 MODS 患者治疗后发热、烦躁、腹胀、呕血、肢冷、尿少、气促、神昏、黄疸、便血、紫癜、舌质、脉象,以及中医总积分均较治疗前明显改善。

2.2.3 全体患者观察指标的变化(表 3):所有患者治疗前后除收缩压和舒张压差异无统计学意义 ($P=0.486$ 、 $P=0.602$) 外,体温、心率、呼吸频率、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、血糖、乳酸、SCr、TBil、Marshall 和胃肠功能评分均明显改善 (均 $P < 0.01$)。

2.2.4 脓症患者观察指标的变化(表 4):脓症患者治疗后不同时间点体温、心率、呼吸频率、血压、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、Marshall 评分、胃肠功能评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其中体温、心率、呼吸频率、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、胃肠功能评分在治疗 1 d 即明显改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 2 509 例脓毒症、严重脓毒症、MODS 患者的综合疗效

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]					中医证候疗效[例(%)]				
		痊愈	显效	有效	无效	总有效	痊愈	显效	有效	无效	总有效
全部病例	2 509	638 (25.43)	1 074 (42.81)	526 (20.96)	271 (10.80)	2 238 (89.20)	1 159 (46.19)	553 (22.04)	526 (20.96)	271 (10.80)	2 238 (89.20)
脓毒症	704	291 (41.34)	264 (37.50)	98 (13.92)	51 (7.24)	653 (92.76)	442 (62.78)	113 (16.05)	98 (13.92)	51 (7.24)	653 (92.76)
严重脓毒症	768	210 (27.34)	352 (45.83)	141 (18.36)	65 (8.46)	703 (91.54)	399 (51.95)	163 (21.22)	141 (18.36)	65 (8.46)	703 (91.54)
MODS	1 037	137 (13.21)	458 (44.17)	287 (27.68)	155 (14.95)	882 (85.05)	318 (30.67)	277 (26.71)	287 (27.68)	155 (14.95)	882 (85.05)

注: MODS 为多器官功能障碍综合征

表 3 2 509 例脓毒症、严重脓毒症、MODS 患者治疗前后各观察指标的自身变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	体温	心率	呼吸频率	GCS	24 h 尿量	WBC	PLT
	($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	(次/min, $\bar{x} \pm s$)	(次/min, $\bar{x} \pm s$)	(分, $\bar{x} \pm s$)	(mL, $\bar{x} \pm s$)	($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	38.27 ± 1.04	25.05 ± 5.66	109.11 ± 18.57	13.12 ± 3.32	2 146.74 ± 1 150.98	14.42 ± 12.11	188.76 ± 108.48
治疗后	37.14 ± 1.12	20.07 ± 4.06	89.61 ± 15.31	13.94 ± 2.63	2 521.55 ± 1 085.10	11.62 ± 6.57	211.51 ± 123.76
<i>t</i> 值	38.680	50.890	40.710	-18.150	-18.950	11.190	-9.260
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

时间	血糖[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	乳酸[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	SCr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	Marshall 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	胃肠功能评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]
	治疗前	6.88 (5.40, 9.21)	2.61 (1.70, 4.00)	78.00 (58.00, 108.00)	15.80 (10.25, 24.65)	2 (1, 4)
治疗后	6.21 (5.10, 8.00)	2.18 (1.35, 3.00)	68.00 (51.00, 91.08)	14.12 (9.14, 21.00)	1 (0, 3)	0 (0, 0)
<i>Z</i> 值	12.420	4.490	16.540	7.940	22.960	26.120
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	< 0.001	< 0.001

注: MODS 为多器官功能障碍综合征, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, SCr 为血肌酐, TBil 为总胆红素

表 4 704 例脓毒症患者治疗前后各观察指标的自身变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	体温 ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	GCS (分, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	38.35 ± 0.95	104.51 ± 16.10	23.86 ± 4.37	125.83 ± 18.96	76.55 ± 11.55	14.04 ± 2.66
治疗 1 d	37.91 ± 0.84 ^a	99.45 ± 16.29 ^a	22.24 ± 3.90 ^a	125.37 ± 16.47	76.33 ± 11.12	14.13 ± 2.49 ^a
治疗 3 d	37.47 ± 0.88 ^a	93.46 ± 16.00 ^a	20.77 ± 3.53 ^a	124.89 ± 15.95	75.62 ± 10.46 ^b	14.25 ± 2.30 ^a
治疗 5 d	37.18 ± 0.72 ^a	87.39 ± 13.84 ^a	20.05 ± 5.21 ^a	124.61 ± 15.14 ^b	75.17 ± 9.70 ^a	14.34 ± 2.17 ^a
治疗结束	37.03 ± 1.32 ^a	85.91 ± 13.06 ^a	19.46 ± 4.37 ^a	124.33 ± 14.88 ^b	75.56 ± 9.69 ^b	14.39 ± 2.08 ^a

时间	24 h 尿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	Marshall 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	胃肠功能评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]
治疗前	2 241.08 ± 1 084.80	13.57 ± 6.08	220.63 ± 97.60	0 (0, 1)	0 (0, 0)
治疗 1 d	2 359.60 ± 1 016.71 ^a	12.60 ± 7.53 ^a	211.54 ± 99.45 ^a	0 (0, 1)	0 (0, 0) ^b
治疗 3 d	2 454.02 ± 1 019.47 ^a	11.11 ± 5.24 ^a	217.92 ± 101.01	0 (0, 1)	0 (0, 0) ^a
治疗 5 d	2 466.26 ± 1 010.21 ^a	10.74 ± 5.67 ^a	233.01 ± 112.93 ^a	0 (0, 1) ^b	0 (0, 0) ^a
治疗结束	2 447.94 ± 936.85 ^a	10.17 ± 5.21 ^a	238.36 ± 115.23 ^a	0 (0, 1) ^a	0 (0, 0) ^a

注: GCS 为格拉斯哥昏迷评分, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

表 5 768 例严重脓毒症患者治疗前后各观察指标的自身变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	体温 ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	GCS (分, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	WBC [$\times 10^9/\text{L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	38.29 ± 0.96	108.49 ± 17.06	24.79 ± 5.20	13.40 ± 3.16	2 166.51 ± 1 203.25	13.38 (9.45, 17.60)	206.30 ± 106.89
治疗 1 d	37.91 ± 0.86 ^a	75.04 ± 10.76 ^a	22.86 ± 4.41 ^a	13.55 ± 3.03 ^a	2 455.14 ± 1 177.04 ^a	12.10 (8.80, 16.70) ^a	187.71 ± 103.50 ^a
治疗 3 d	37.53 ± 0.75 ^a	95.33 ± 15.63 ^a	21.38 ± 3.86 ^a	13.83 ± 2.74 ^a	2 498.38 ± 1 088.52 ^a	10.60 (7.90, 14.63) ^a	197.30 ± 111.43 ^b
治疗 5 d	37.25 ± 0.72 ^a	91.20 ± 14.69 ^a	20.27 ± 3.40 ^a	14.01 ± 2.60 ^a	2 548.07 ± 1 027.22 ^a	10.47 (7.60, 14.20) ^a	216.34 ± 120.54 ^b
治疗结束	37.14 ± 0.68 ^a	89.07 ± 14.64 ^a	19.78 ± 3.35 ^a	14.10 ± 2.49 ^a	2 534.51 ± 1 014.39 ^a	9.80 (7.20, 13.54) ^a	225.36 ± 125.41 ^a

时间	血糖 [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	乳酸 [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	SCr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	Marshall 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	胃肠功能评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]
治疗前	9.44 ± 16.40	2.60 (1.68, 4.10)	74.00 (58.00, 97.00)	15.03 (10.23, 22.50)	1 (1, 3)	0 (0, 1)
治疗 1 d					1 (0, 3) ^a	0 (0, 1) ^a
治疗 3 d	8.77 ± 15.93	2.20 (1.47, 3.03)	69.00 (52.00, 92.00)	14.79 (10.00, 20.73)	1 (0, 3) ^a	0 (0, 1) ^a
治疗 5 d	8.16 ± 13.59 ^a	2.29 (1.40, 2.80)	64.80 (52.00, 80.00)	13.60 (8.60, 19.80)	1 (0, 2) ^a	0 (0, 0) ^a
治疗结束	8.50 ± 16.35	2.26 (1.60, 1.90)	66.00 (51.00, 86.00)	13.44 (8.70, 19.15)	0 (0, 2) ^a	0 (0, 0) ^a

注: GCS 为格拉斯哥昏迷评分, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, SCr 为血肌酐, TBil 为总胆红素; 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 空白代表部分病例未检测, 治疗 1 d 乳酸、SCr、TBil 数据未进行统计

2.2.5 严重脓毒症患者观察指标的变化 (表 5): 严重脓毒症患者治疗后不同时间点体温、心率、呼吸频率、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、血糖、乳酸、SCr、TBil、Marshall 评分、胃肠功能评分均有不同程度改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中体温、心率、呼吸频率、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、Marshall 评分、胃肠功能评分在治疗 1 d 即明显改善 (均 $P < 0.01$)。

2.2.6 MODS 患者观察指标的变化 (表 6): MODS 患者治疗后不同时间点体温、心率、呼吸频率、血压、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、乳酸、SCr、TBil、Marshall 评分、胃肠功能评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中体温、心率、呼吸频率、血压、GCS、24 h 尿量、WBC、PLT、Marshall 评分、胃肠功能评分在治疗 1 d 即明显改善 (均 $P < 0.01$)。

2.3 28 d 生存情况: 全部患者以及脓毒症、严重

脓毒症和 MODS 患者 28 d 存活率分别为 93.90% (2 356/2 509)、98.01% (690/704)、96.35% (740/768)、89.30% (926/1 037)。

2.4 不良事件: 全部患者中有 3 例 MODS 患者发生不良事件, 发生率为 0.12%。不良事件表现为应激性溃疡 2 例, 阿斯综合征 1 例, 经临床判定均与试验药物无关, 继续使用血必净注射液至疗程结束。

3 讨论

脓毒症中瘀毒伤络、阻络病机广泛存在, “毒”包括病原体等外来之毒, 以及在此基础上机体产生的内生之毒, 因此瘀毒互结, 伤络、阻络的病机贯穿脓毒症的始终, 故解毒、化瘀、通络的治法应贯穿于脓毒症的治疗始终^[9]。血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 味中药组成, 具有清热解毒、活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用, 能够强效拮抗内

表 6 1 037 例 MODS 患者治疗前后各观察指标的自身变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	体温 ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	GCS (分, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	38.20 ± 1.14	112.69 ± 20.40	26.06 ± 6.53	122.72 ± 24.54	71.57 ± 15.38	12.28 ± 3.62	2068.06 ± 1150.68
治疗 1 d	37.91 ± 0.90 ^a	105.57 ± 19.23 ^a	23.82 ± 5.13 ^a	124.82 ± 19.11 ^a	73.17 ± 13.23 ^a	12.68 ± 3.41 ^a	2412.26 ± 1274.47 ^a
治疗 3 d	37.56 ± 0.81 ^a	98.17 ± 17.13 ^a	22.29 ± 4.63 ^a	126.32 ± 17.92 ^a	73.88 ± 12.34 ^a	13.10 ± 3.23 ^a	2511.82 ± 1234.73 ^a
治疗 5 d	37.35 ± 0.80 ^a	94.66 ± 16.68 ^a	21.28 ± 4.25 ^a	126.29 ± 17.50 ^a	73.44 ± 11.30 ^a	13.41 ± 3.04 ^a	2573.41 ± 1245.41 ^a
治疗结束	37.21 ± 1.23 ^a	92.54 ± 16.58 ^a	20.70 ± 4.23 ^a	125.39 ± 16.90 ^a	73.07 ± 11.35 ^a	13.52 ± 2.99 ^a	2561.92 ± 1219.67 ^a

时间	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	乳酸 [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	SCr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	Marshall 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	胃肠功能评分 (分, $M(Q_L, Q_U)$)
治疗前	14.48 ± 9.09	154.15 ± 106.99	2.80 (1.70, 4.60)	101.90 (66.40, 156.00)	21.02 (12.10, 33.50)	4.54 ± 2.71	1 (0, 2)
治疗 1 d	13.68 ± 7.85 ^a	142.97 ± 106.77 ^a				4.13 ± 2.78 ^a	1 (0, 2) ^a
治疗 3 d	13.13 ± 6.98 ^a	150.34 ± 111.48	2.20 (1.43, 3.30)	83.00 (58.30, 137.00)	18.20 (11.90, 31.80)	3.49 ± 2.80 ^a	1 (0, 1) ^a
治疗 5 d	13.14 ± 7.57 ^a	169.25 ± 114.05 ^a	2.40 (1.43, 3.50)	77.50 (53.90, 121.00)	16.05 (10.05, 29.00)	3.00 ± 2.72 ^a	0 (0, 1) ^a
治疗结束	12.87 ± 7.52 ^a	183.04 ± 122.40 ^a	2.13 (1.20, 3.09)	77.00 (54.00, 118.00)	17.00 (10.60, 29.00)	2.71 ± 2.71 ^a	0 (0, 1) ^a

注: MODS 为多器官功能障碍综合征, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, SCr 为血肌酐, TBil 为总胆红素; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 空白代表部分病例未检测, 治疗 1 d 乳酸、SCr、TBil 数据未进行统计

毒素及细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的失控性释放^[10], 保护器官功能^[11-13], 改善凝血功能障碍^[14-16], 纠正免疫平衡紊乱^[17], 有效改善全身炎症反应, 且安全性好, 联合抗菌药物等综合治疗措施可以有效提高临床治疗有效率, 改善患者临床症状和指标。

本次多中心临床研究结果显示, 在纳入的脓毒症、严重脓毒症、MODS 所有患者中, 中医辨证分型以瘀毒内阻为主 (77.76%), 与之前对脓毒症病证病机的认识一致^[18]。在常规综合治疗基础上联合血必净注射液后, 患者临床症状、体征及中医舌象、脉象均明显改善, 并且多项临床指标自身对比明显好转, 包括全身炎症反应指标体温、心率、呼吸频率、WBC, 循环灌注指标乳酸, 肾功能指标 SCr、尿量, 肝功能指标 TBil, 血液系统 PLT, 代谢指标血糖, 中枢神经系统指标 GCS 评分, 以及 Marshall 评分、胃肠功能评分等。

在对脓毒症、严重脓毒症和 MODS 患者的分析中发现, 除上述指标改善外, 血必净治疗对 MODS 患者血压的改善较明显, 与本药的 III 期临床疗效一致^[19-20]。各项指标中, 全身炎症反应指标和尿量改善最快, 在治疗 1 d 即明显改善, 其余指标随着治疗时间延长逐渐改善。提示联合血必净注射液治疗能有效缓解全身炎症反应, 并且起到器官保护的作用。联合血必净注射液治疗后, 所有患者总有效率为 89.20%, 各病例组患者病死率及总体病死率较流行病学统计脓毒症病死率明显降低^[21-22]。在 2 509 例患者中出现 3 例不良事件, 发生率为 0.12%,

经判定均与试验药物无关, 继续用药至疗程结束。

然而脓毒症病情危重、复杂, 机体气、血、阴、阳逆乱, 正邪相争、虚实夹杂, 病机复杂多变, 中药诊治非一方一法即可全面涵盖, 可以化瘀解毒通络为核心, 根据具体病证联合补气、温阳、养血、养阴等应用。如血必净注射液联合生脉注射液, 解毒化瘀、气血并重, 可较好改善脓毒症患者的凝血功能障碍及病情严重程度^[23]。

本研究采用多中心大样本临床研究对病例进行全面观察, 通过对治疗前后不同时间点的自身对比进行了疗效评价, 虽观察到不良事件的发生和表现, 但与本研究药物血必净注射液无关。本研究结果提示血必净注射液是治疗脓毒症和 MODS 安全有效的药物, 并且为进一步开展临床大样本的 RCT 研究和安全性再评价提供了重要的资料, 奠定了良好的基础。

志谢 (按拼音首字母顺序排列) 白求恩国际和平医院; 北京军区总医院; 北京中医药大学东方医院; 北京中医药大学东直门医院; 蚌埠医学院附属医院; 大连医科大学第一附属医院; 第二军医大学附属长海医院; 第二军医大学附属长征医院; 第四军医大学第一附属医院; 福建省宁德市闽东医院; 福建省人民医院; 福建省漳州市医院; 福建医科大学附属协和医院; 复旦大学附属中山医院; 贵阳市第一人民医院; 贵阳医学院附属医院; 哈尔滨医科大学第一附属医院; 河北省第四人民医院; 河北省人民医院; 河北医科大学第二医院; 华北煤炭医学院附属医院; 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 淮安市第一人民医院; 淮南东方医院集团总院; 吉林大学附属第二医院; 吉林省人民医院; 江苏省人民医院; 江苏省苏北人民医院; 江苏省中医院; 解放军第二炮兵总医院; 解放军第三〇六医院; 解放军第一七五医院; 解放军总医院; 解放军

总医院第二附属医院;解放军总医院第一附属医院;南京军区福州总医院;南通市第一人民医院;宁夏医学院附属医院;青海医学院附属医院;山西省烧伤救治中心;上海交通大学医学院附属新华医院;上海市宝山区中心医院;上海市东医院;上海市南汇区中心医院;上海中医药大学附属龙华医院;上海中医药大学附属曙光医院;上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院;绍兴市人民医院;沈阳军区总医院;首都医科大学附属北京朝阳医院;苏州大学第二附属医院;泰州市中医院;天津市第一中心医院;天津市环湖医院;天津市南开医院;天津医科大学总医院;天津市天津医院;无锡市第三人民医院;无锡市第一人民医院;武警医学院附属医院;扬州市第一人民医院;浙江大学医学院附属第二医院;浙江大学医学院附属邵逸夫医院;浙江省人民医院;郑州大学第一附属医院;郑州市第一人民医院;中国医科大学附属第一医院;中南大学湘雅医院;中山大学附属第二医院;遵义医院

参考文献

[1] Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (11): 2707-2713.

[2] 林瑾, 刘培, 庄海舟, 等. 重症监护病房 419 例重度脓毒症患者的临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 171-174.

[3] 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.

[4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20 (6): 864-874.

[5] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Med, 1995, 23 (10): 1638-1652.

[6] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中华危重病急救医学, 1995, 7 (6): 346-347.

[7] 国家技术监督局. GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 1-4.

[8] 朱文峰. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1996.

[9] 刘清泉, 程发峰, 孔令博. 血必净注射液治疗脓毒症的系统综述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8 (18): 212-215.

[10] 曹书华, 高红梅, 王永强, 等. “神农 33 号”对多器官功能障碍综合征大鼠细胞因子的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12 (2): 94-96.

[11] 周昕怡, 李会, 谢郭豪, 等. 开腹手术中应用血必净注射液对围手术期炎症反应和器官功能的保护作用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (4): 258-263.

[12] 邢静, 王娜, 张或. 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.

[13] 谢铭. 血必净治疗多发性创伤合并多器官功能障碍的临床分析[J]. 中国急救医学, 2006, 26 (5): 382-383.

[14] 孙茜, 李银平. 血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 476-480.

[15] 唐丽群, 彭志国, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (3): 132-136.

[16] 张晓娟, 章志丹, 穆恩, 等. 脓毒症患者早期应用血必净注射液治疗的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (3): 172-174.

[17] 陆洋, 沈浩亮, 王林华, 等. 血必净注射液对严重感染患者髓样细胞触发受体-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (6): 337-340.

[18] 刘清泉, 张伟, 姜良铎. 瘀毒伤络、阻络病机与脓毒症[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8 (17): 199-200.

[19] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医药, 2007, 26 (4): 198-200.

[20] 刘清泉, 梁腾霄, 刘红旭, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究[J]. 北京中医药, 2007, 26 (1): 15-18.

[21] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (2): 344-353.

[22] 王超, 张淑文, 阴赫宏, 等. 近年来北京地区多器官功能障碍综合征流行病学调查[J]. 中华创伤杂志, 2004, 20 (12): 730-733.

[23] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 血必净与生脉注射液对脓毒症凝血功能障碍影响的临床研究[J]. 北京中医药, 2009, 28 (3): 182-185.

(收稿日期: 2015-04-29)
(本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊在杂志官网及各种数据库中文献的查询方法

本刊历年文章的电子版内容可到杂志社网站 (<http://www.cccm-em120.com> 或扫描右侧二维码) 进行免费查询或全文下载。查询方法: ① 进入杂志官网, 在网页最上端选择“过刊浏览”字段; ② 选择过刊的年、期即可浏览该期的目次; ③ 点击目次中的题目即可免费阅读或下载全文。

此外,《中华危重病急救医学》杂志官方网站还提供重症急救方面的临床诊疗指南及专家共识的电子书。查询方法: ① 进入杂志官网, 点击最上端“标准与指南”字段; ② 选择需要阅读的指南名称, 即可像翻阅杂志一样阅读该指南。

《中华危重病急救医学》杂志为万方数据收录期刊。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载。

万方医学网查询方法: ① 进入万方医学网首页 www.med.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“期刊导航”字段; ② 在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择“中国期刊”字段并点击期刊搜索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法: ① 进入万方数据网首页 www.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“学术期刊”字段; ② 在新网页中输入刊名并点击刊名检索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

