

• 论著 •

血必净注射液与甲泼尼龙治疗脓毒症临床疗效观察

王 庆, 赖国祥

(南京军区福州总医院呼吸内科, 福建 福州 350025)

【摘要】 目的: 评价血必净注射液治疗脓毒症的疗效及安全性。方法: 采用随机对照研究, 将呼吸内科重症加强治疗病房(RICU)诊断为脓毒症(中医辨证为毒热内盛或瘀毒内阻证)的 41 例患者按随机原则分为两组: 血必净组在常规治疗基础上加用血必净注射液 50~100 ml 静脉滴注(静滴), 每日 2 次; 甲泼尼龙组在常规治疗基础上加用甲泼尼龙 40~80 mg 静滴, 每日 1 次; 两组均连用 7 d。于治疗前以及治疗后 3、5 和 7 d 进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分; 于治疗前和治疗后 7 d 检测患者血中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(N)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、血肌酐(SCr)水平。结果: 血必净组治疗后 7 d APACHE II 评分从(77.9 $\pm$ 8.8)分降到(57.6 $\pm$ 12.0)分; 甲泼尼龙组从(75.8 $\pm$ 5.2)分降到(58.6 $\pm$ 15.6)分, 两组与治疗前比较差异均有显著性(P 均 <0.05); 两组治疗后 WBC、N、CRP、TNF- α 和 ALT、AST、TBil、SCr 均较治疗前显著下降, 差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 血必净组和甲泼尼龙组的总有效率分别为 95.0% 和 95.2%, 两组比较差异无显著性($P>0.05$)。结论: 血必净注射液对脓毒症具有较好的治疗作用, 其机制与甲泼尼龙的抗炎作用类似。

【关键词】 脓毒症; 血必净注射液; 甲泼尼龙; 临床疗效

中图分类号: R242; R631 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)05-0292-04

Comparative study on clinical effect of Xuebijing injection (血必净注射液) and methylprednisolone in the treatment of sepsis WANG Qing, LAI Guo-xiang. Department of Respiratory Medicine, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, Fuzhou 350025, Fujian, China

Corresponding author: LAI Guo-xiang (Email: lgxfzzyy@tom.com)

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and safety of Xuebijing injection (血必净注射液) in the treatment of sepsis. **Methods:** Forty-one cases in respiratory intensive care unit (RICU) with sepsis were divided randomly into a treatment group and a control group. On the basis of the routine Western medicine, Xuebijing injection was added (50-100 ml intravenous drip twice daily for 7 days) in the treatment group, while in the contrast group, methylprednisolone was added (40-80 mg intravenous drip once daily for 7 days). The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were observed before and on the 3rd, 5th, 7th day after treatment. The levels of white blood cells (WBC), neutrophils (N), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), serum creatinine (SCr) were observed before treatment and 7 days after the treatment. **Results:** Compared with the APACHE II score before treatment, the scores of Xuebijing group and methylprednisolone group after treatment were lowered significantly [(77.9 $\pm$ 8.8) scores vs. (57.6 $\pm$ 12.0) scores and (75.8 $\pm$ 5.2) scores vs. (58.6 $\pm$ 15.6) scores, both $P<0.05$], and the levels of WBC, N, CRP, TNF- α , ALT, AST, TBil, SCr in two groups after the treatment were significantly lower ($P<0.05$ or $P<0.01$). The total effective rate in Xuebijing group and methylprednisolone were 95.0% and 95.2%, respectively. No significant difference of the above figure between the two treatment groups was found (all $P>0.05$). **Conclusion:** Xuebijing injection and methylprednisolone are effective in the treatment of sepsis, and they have the similar clinical effect. It is suggested that Xuebijing injection have a similar effect on antagonizing the inflammation as methylprednisolone.

【Key words】 sepsis; Xuebijing injection; methylprednisolone; clinical effect

文献报道: 血必净注射液具有能在体内外有效拮抗内毒素, 抑制体内多种炎症介质的病理生理作

通讯作者: 赖国祥, 教授, 主任医师 (Email: lgxfzzyy@tom.com)

作者简介: 王 庆 (1981-), 男 (汉族), 湖北省人, 医学硕士, 医师。

用^[1,2]; 缓解免疫麻痹, 起到免疫调节作用^[3]; 提升血浆活化蛋白 C 水平, 改善脓毒症患者的凝血机能障碍^[4]; 并通过降低血浆血小板激活因子水平保护血管内皮细胞, 对脏器功能起保护作用^[5], 临床广泛用

于治疗脓毒症。我们采用随机对照研究,观察血必净注射液与甲泼尼龙治疗脓毒症的疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准:符合 2001 年美国危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会联席会议关于全身性感染定义国际会议所制定的标准^[6];证型分型参照脓毒症的诊断标准及中西医结合治疗指南的研究(讨论稿)中毒热内盛或瘀毒内阻证诊断标准^[7]。入选病例的多器官功能障碍综合征(MODS)评分在 3~20 分。

1.1.2 排除标准:年龄<15 岁,或>75 岁者;入院前 3 周内使用过糖皮质激素者;非毒热内盛或瘀毒内阻证者;MODS 评分<3 分,或>20 分者;合并有严重的心血管、肺、肝、肾、脑和造血系统严重损伤者及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、系统性红斑狼疮(SLE)、恶性肿瘤等原发性疾病及精神病患者;未能按规定进行各项相关指标检测者;未能按规定用药、无法判定疗效或资料不全等影响疗效判定者;对血必净注射液过敏或无法耐受者。

1.2 一般资料(表 1):选择 2006 年 1—12 月入住我院呼吸内科重症加强治疗病房(RICU)的 41 例脓毒症患者,按随机原则分为两组。两组性别、年龄、原发疾病、感染部位、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHEⅢ)评分^[8]等一般资料经统计学处理差异无显著性(P 均>0.05),有可比性。

表 1 两组一般情况比较

Table 1 Comparison of baseline database between two groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	原发疾病(例)	
		男	女		严重感染	创伤及术后
血必净组	20	11	9	49.3±15.5	8	12
甲泼尼龙组	21	10	11	50.5±17.2	10	11

1.3 治疗方法:两组常规治疗相同,包括抗感染(根据细菌及药敏结果采用敏感抗生素)、对症及常规营养支持治疗,并定期用纤维支气管镜吸痰,如病情需要予以呼吸机辅助呼吸等。血必净组加用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司)50~100 ml 静脉滴注(静滴),每日 2 次;甲泼尼龙组加用甲泼尼龙(法玛西亚普强中国有限公司)40~80 mg 静滴,每日 1 次;两组均连用 7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

1.4.1 中医证候疗效判定标准:根据中医证候积分判定中医证候疗效。治愈:中医证候积分下降>85%,受损脏器/系统功能严重程度评分为 0 分。显

效:中医证候积分下降>50%,受损脏器/系统功能严重程度评分部分下降为 0 分。有效:中医证候积分下降>20%,受损脏器/系统功能严重程度评分部分下降为 0 分。无效:中医证候积分下降<20%,受损脏器/系统功能严重程度评分无下降或增加。

1.4.2 疾病疗效判定标准:①痊愈:症状、体征、实验室检查[外周血白细胞计数(WBC)]3 次均恢复正常;中性粒细胞(N) ≥ 0.90 [疗效前指数=(治前积分-治后积分)/治前积分 $\times 100\%$]。②显效:病情明显好转,但上述 3 项中有 1 项未能完全恢复至正常,0.70 $\leq N < 0.90$ 。③有效:用药后病情有所好转,但不够明显,0.30 $\leq N < 0.70$ 。④无效:用药后病情无明显进步或有加重者, $N < 0.30$ 。

1.4.3 症状评分标准:计算治疗前后的总积分值。发热或恶寒:无为 0 分、轻度(体温 38.0~38.5℃)为 1 分、中度(体温 38.6~39.0℃)为 2 分、重度(体温 > 39.0 ℃或 < 36.0 ℃)为 3 分。气促:无为 0 分、轻度(呼吸频率 20~25 次/min)为 1 分、中度(呼吸频率 26~30 次/min)为 2 分、重度(呼吸频率 > 30 次/min)为 3 分。舌红:无为 0 分,有为 1 分。脉搏:90~119 次/min 为 1 分, ≥ 120 次/min 为 2 分。

1.5 观察指标:在治疗前及治疗后 3、5 和 7 d 进行 APACHEⅢ 评分;治疗前和治疗 7 d 后检测患者血中 WBC、N、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、血肌酐(SCr)水平。评价两组治疗前后的临床疗效。

1.6 统计学标准:数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,率的比较用秩和检验、 χ^2 检验,采用 SPSS13.0 统计软件包, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 2):经秩和检验,两组临床疗效比较差异无显著性($P > 0.05$);两组控显率、总有效率经 χ^2 检验差异均无显著性(P 均 > 0.05),提示血必净注射液与甲泼尼龙治疗脓毒症能起到相似的临床缓解和治愈率。

2.2 APACHEⅢ 评分(表 2):两组患者治疗前的 APACHEⅢ 评分比较差异无显著性($P > 0.05$);治疗后 7 d 两组 APACHEⅢ 评分均较治疗前有所下降,差异均有显著性(P 均 < 0.05)。但两组间比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.3 肝肾功能指标(表 2):两组患者治疗前 ALT、AST、TBil、SCr 比较差异无显著性(P 均 > 0.05);治疗后两组 ALT、AST、TBil、SCr 均较治疗前好

表 2 两组临床疗效及治疗前后 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of clinical therapeutic effect and APACHE II score before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	临床疗效〔例(%)〕						APACHE II (分)			
		临床控制	显效	有效	无效	控显率	总有效	治前	治后 3 d	治后 5 d	治后 7 d
血必净组	20	6(30.0)	10(50.0)	3(15.0)	1(5.0)	16(80.0)	19(95.0)	77.9±8.8	69.1±5.5	62.7±8.2	57.6±12.0*
甲泼尼龙组	21	7(33.3)	11(52.4)	2(9.5)	1(4.8)	18(85.7)	20(95.2)	75.8±5.2	69.0±6.4	63.3±4.1	58.6±15.6*

注:与本组治前比较;* $P < 0.05$ 表 3 两组治疗前后实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of clinical biochemistry index before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)	N	CRP (mg/L)	TNF- α ($\mu g/L$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu mol/L$)	SCr ($\mu mol/L$)
血必净组	治前 20	17.8±8.2	0.84±0.12	39.9±9.7	42.7±24.7	88.1±24.7	90.3±27.8	35.4±14.3	297.0±62.1
	治后 20	8.8±3.7*	0.71±0.06*	16.5±3.6*	27.1±14.7*	46.7±16.5*	50.6±15.8*	20.1±12.6*	142.4±56.3**
甲泼尼龙组	治前 21	16.7±8.1	0.83±0.11	40.6±7.5	43.3±22.7	86.5±22.4	88.7±24.8	38.2±12.0	316.5±52.3
	治后 21	9.1±3.5*	0.71±0.06*	20.0±4.6*	29.3±13.8*	45.6±15.4*	51.7±14.6*	22.3±12.7*	150.2±49.9**

注:与本组治前比较;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

转,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但两组间各指标比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.4 炎症指标变化(表 3):两组治疗前 WBC、N、CRP、TNF- α 比较差异均无显著性(P 均 > 0.05);治疗后两组 WBC、N、CRP、TNF- α 均明显下降,与治疗前比较差异均有显著性(P 均 < 0.05);但两组间各指标比较差异则均无显著性(P 均 > 0.05)。

3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。一般认为,无论是全身性感染还是局灶性感染均可引起脓毒症,它是由于机体的过度炎症反应或炎症失控所致。脓毒症是内、外科危重患者常见的并发症,进一步发展可导致脓毒性休克、MODS,其发病率高达 30%~50%,已成为危重患者的主要死亡原因之一,也是进一步提高危重病救治成功率的最大障碍^[9]。

近期国外文献报道证实,大剂量激素冲击疗法对于重度脓毒症弊大于利,而小剂量的激素可能对改善脓毒症和脓毒性休克伴相对肾上腺功能不全者的症状、降低病死率有效^[10-12]。分析其原因,主要是由于大剂量的激素强烈抑制了患者的特异性免疫功能,降低了机体抵抗力,增加了二次感染的机会;而小剂量激素既可以发挥激素的抗炎作用,又不至于显著降低患者的特异性免疫,还可以减少升压药物如肾上腺素或去甲肾上腺素的药物耐受。目前多数学者认为,对于脓毒症和脓毒性休克相对肾上腺功能不全者,建议应用小剂量、较短疗程的治疗方案。

中西医结合强调中医辨证论治与微观病理改变相结合在治疗脓毒症时灵活处理,为脓毒症的治疗

提供了新的途径^[13]。近 30 年来,针对脓毒症所谓的炎症靶点进行的临床拮抗治疗试验相继失败,其失败的根本原因在于将脓毒症的发生发展归结到全身炎症反应中的一两种单纯的炎症靶点上,而忽视机体整体性。对于脓毒症的治疗应当从整体观念去考虑,使机体恢复其平衡协调的关系,当脓毒症业已发生,则应去除感染病灶,并控制脓毒症进一步恶化。在这方面,除了国际上正在大规模验证的治疗方法外,还应强调中西医结合治疗^[14]。文献报道血必净注射液作为活血化瘀中药的代表制剂,能在体内有效拮抗内毒素,抑制体内多种炎症介质的病理生理作用,恢复受抑制的免疫反应,对应激性脏器损伤具有良好的保护作用,并可通过保护血管内皮细胞改善内毒素引起的大鼠器官超微结构损伤^[1-5]。血必净注射液具有中药组方多途径、多环节、多靶点的治疗特点,与单一的拮抗剂相比有着更好的应用前景。

本研究显示,血必净注射液和小剂量甲泼尼龙单用对脓毒症均有较好的治疗作用,且疗效相近。提示血必净注射液具有类似甲泼尼龙的非特异性抗炎作用,且在一定程度上对肝肾等脏器功能有保护作用,临床观察未见到类似激素治疗带来的不良反应。

参考文献:

- [1]梁显泉,李志军,刘红栓,等.血必净注射液治疗脓毒症 42 例[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(4):251-252.
- [2]王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J].中国危重病急救医学,1998,10(6):323-325.
- [3]张畔,曹书华,崔克亮,等.血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(1):21-23.
- [4]李银平,乔佑杰,武子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠血栓调节蛋白及内皮蛋白 C 受体基因表达的影响[J].中国危重病急救

- 医学, 2007, 19(6): 365-368.
- [5] 刘晓春, 任新生, 徐杰, 等. 血必净注射液治疗脓毒症凝血功能障碍的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4): 252.
- [6] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [7] 王今达. 脓毒症的诊断标准及中西医结合治疗指南的研究(讨论稿)[M]//李建国, 程津新. 成就卓越六十载 光辉业绩誉全球. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2005: 406-409.
- [8] Knaus W A, Wagner D P, Draper E A, et al. APACHE II prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults[J]. Chest, 1991, 100(6): 1619-1636.
- [9] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 1182-1212.
- [10] Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5): 449-453.
- [11] Annane D, Bellissant E, Bollaert P E, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2004, 329(7464): 480.
- [12] Minneci P C, Deans K I, Banks S M, et al. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depend on the dose[J]. Intern Med, 2004, 141: 47-56.
- [13] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [14] 盛志勇. 努力提高脓毒症的认识水平[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 131.

(收稿日期: 2007-08-01)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

1 例盐酸中毒患者的急救

李志刚, 姬喜荣, 张银军

(白银公司职工医院急救中心, 甘肃 白银 730900)

【关键词】 中毒; 盐酸; 急救

中图分类号: R595.4 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2007)05-0295-01

盐酸属强酸, 可使蛋白质凝固, 造成凝固性坏死。其病理变化是局部组织充血、水肿、坏死和溃疡。严重时可引起受损器官的穿孔、瘢痕形成、狭窄及畸形, 其引起的中毒性休克导致肾小球滤过膜通透性增加, 肌红蛋白及血浆蛋白通过肾小球滤过膜, 不能在肾小管吸收而随尿液排除, 部分在肾小管沉积, 堵塞肾小管, 引起肾小管坏死、继而出现肾功能衰竭。我院抢救 1 例因服盐酸后出现严重局部烧伤和全身反应患者, 病情稳定, 治愈出院, 报告如下。

1 病历简介

患者男性, 50 岁。入院前 1 h 口服浓盐酸 80 ml, 随后出现口腔、咽部、胸骨后和腹部剧烈的烧灼样疼痛, 全身酸痛不适, 恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 内含大量褐色物、食道及胃黏膜碎片。体温 35.5℃, 呼吸频率 30 次/min, 血压 70/40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 脉搏 100 次/min; 意识清, 强迫屈曲体位, 烦躁, 查体难合作, 答非所问, 全身皮肤苍白、冰冷; 双侧瞳孔 2.5 mm, 等大等圆, 对光反射灵敏; 嘴唇, 口腔和咽部见

黄色灼伤痂, 口腔有呕吐物残渣; 呼吸急促, 双肺未闻及干湿性啰音及喘鸣音; 心音有力, 心律齐, 心率 100 次/min; 腹肌紧张, 板样腹, 拒按, 肝脾肋下未触及; 双下肢无水肿, 生理反射存在, 病理反射未引出。诊断: 盐酸中毒, 中毒性休克。

2 抢救过程

清除患者口腔中残存呕吐物, 保持呼吸道通畅, 防止异物吸入, 给予高浓度吸氧, 500 ml 牛奶即刻口服; 尽快建立静脉通道, 快速补液纠正休克, 地塞米松 20 mg、杜冷丁 100 mg、山莨菪碱 10 mg 解痉、止痛等对症支持治疗。乳酸脱氢酶 (LDH) 453 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 263 U/L, 肌酸激酶 (CK) 418 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 32 U/L, 羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 373 U/L, 尿素氮 (BUN) 8.75 mmol/L, pH 7.10, 二氧化碳结合力 (CO₂CP) 10.0 mmol/L, 凝血时间 (PT) 12.5 s, 国际标准化比值 (INR) 1.05, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 18.4 s, 纤维蛋白原 (Fib) 1.002 g/L。血气分析: 氧分压 (PO₂) 56 mm Hg, 二氧化碳分压 (PCO₂) 42 mm Hg, 血氧饱和度 (SO₂) 0.90, 碱剩余 (BE) -12 mmol/L, 其余各项正常; 白细胞计数 (WBC) 15.1×10⁹/L, 中性

粒细胞 0.90, 血 K⁺ 5.8 mmol/L, 血 Na⁺ 90.0 mmol/L, 血 Cl⁻ 60 mmol/L, 血糖 12.3 mmol/L。考虑患者由于盐酸吸收引起酸中毒, 给予碳酸氢钠纠酸。经积极对症治疗, 2 h 内共补液 2 600 ml, 2 h 后患者的病情逐渐稳定, 疼痛减轻, 无明显呕吐, 血压上升至 120/90 mm Hg。患者排出酱油色尿 400 ml, 尿镜检可见大量透明细胞管型和红细胞管型, 红细胞 (+++), 白细胞 (+++), 蛋白 (+++)。病后 6 h 复查: 血 K⁺ 4.13 mmol/L, 血 Na⁺ 145 mmol/L, 血 Cl⁻ 98 mmol/L, 血糖 4.3 mmol/L, LDH 573 U/L, AST 326 U/L, CK 841 U/L, CK-MB 52 U/L, HBDH 733 U/L, BUN 7.85 mmol/L, CO₂CP 18.0 mmol/L, pH 7.32, 且均较前有所升高。血气分析, PO₂ 65 mm Hg, PCO₂ 42 mm Hg, BE -5 mmol/L, SO₂ 0.92。其余各项正常。患者病情基本平稳, 发病后 16 h 后患者出现高热, 体温 39.5℃, 考虑由坏死组织吸收引起, 继续给予地塞米松治疗, 同时加用有效抗炎治疗。4 d 后各项指标均恢复大致正常, 患者病情稳定, 治愈出院。

(收稿日期: 2007-08-07)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 李志刚 (1968-), 男 (汉族), 甘肃省人, 副主任医师。