

血必净注射液对多器官功能障碍综合征合并低蛋白血症患者血清白蛋白水平的影响

周荣斌¹, 郭 凯³, 夏 鹤², 朱继红¹, 刘 宇¹, 程 震¹, 周高述¹, 张源波

(1. 北京军区总医院, 北京 100700; 2. 北京大学人民医院; 3. 解放军三〇六医院)

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对多器官功能障碍综合征(MODS)合并低蛋白血症患者血清白蛋白水平的影响。**方法** 采用多中心、随机、对照的试验设计方法,将 200 例 MODS 患者分为白蛋白组(A 组)、血必净组(B 组)、血必净早期联合白蛋白组(C 组)、血必净后期联合白蛋白组(D 组)4 组,每组 50 例。分别于治疗前及治疗后 1、3、5、7 d 测定血清白蛋白水平,并计算患者 Marshall 评分和胃肠功能评分。**结果** 与治疗前比较,B、C、D 组血清白蛋白水平均逐渐升高,Marshall 评分和胃肠功能评分逐渐下降;B 组 7 d 时,C 组 5 d 起,D 组 3 d 起差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);B 组 7 d 时与 A 组,C 组 5 d 起与 A、B 组,D 组 3 d 起与 A、B、C 组比较差异即有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 血必净注射液后期联合应用白蛋白可显著提高 MODS 合并低蛋白血症患者的白蛋白水平,并可对患者衰竭器官有保护作用。

【关键词】 血必净注射液;多器官功能障碍综合征;白蛋白;Marshall 评分;胃肠功能评分

中图分类号:R285.6;R591.2 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.03.003

Effects of Xuebijing Injection (血必净注射液) on the level of serum albumin in patients with multiple organ dysfunction syndrome complicated by hypo-albuminemia ZHOU Rong-bin *, GUO Kai, XIA Hu, ZHU Ji-hong, LIU Yu, CHENG Xia, ZHOU Gao-su, ZHANG Yuan-bo. * Department of Emergency, General Hospital of Beijing Military Region of PLA, Beijing 100700, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Xuebijing injection (血必净注射液) on the level of serum albumin in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) complicated by hypo-albuminemia. **Methods** A multi-center, randomized and control test was applied. Two hundred MODS patients were assigned randomly into A group with administration of albumin, B group with Xuebijing injection, C group with Xuebijing injection combined with administration of albumin at early stage and D group with Xuebijing injection combined with administration of albumin at later stage (each $n=50$). Before treatment and 1, 3, 5 and 7 days after treatment, the serum albumin level was detected and Marshall and gastrointestinal scores were evaluated in various groups respectively. **Results** Compared with the various items before the treatment, after treatment the levels of serum albumin increased gradually and Marshall and gastrointestinal scores decreased gradually in B, C and D groups. From the 7th day in the B group, from the 5th day onward in the C group and from the 3rd day onward in the D group, there were statistical significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the comparisons between B and A group at the 7th day, between C and A or B group from 5 days onward, and between D and A or B or C group from 3 days onward, there were statistical significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Xuebijing injection combined with albumin administration at later stage may elevate the level of serum albumin and has protective effects on multiple organ failure in patients with MODS complicated by hypo-albuminemia.

【Key words】 Xuebijing injection; multiple organ dysfunction syndrome; albumin; Marshall score; gastrointestinal function score

炎症反应失控学说被认为是多器官功能障碍综合征(MODS)发病中心环节之一。遭受严重全身炎症反应的机体代谢具有自噬性的特点,表现为代谢

紊乱,短期内大量蛋白被消耗而使机体陷入重度营养不良,组织器官以及各种酶的结构和功能全面受损,且代谢紊乱不易被外源性的营养支持所纠正。本研究中主要观察血必净注射液对 MODS 合并低蛋白血症患者血清白蛋白水平的影响以及对 MODS 患者衰竭器官的保护作用,报告如下。

基金项目:天津市科技创新专项基金项目(06F22DSH00403)

作者简介:周荣斌(1957-),男(汉族),山东省人,教授,硕士生导师,主任医师,Email:Dr_zhourongbin@sina.com。

1 对象与方法

1.1 病例选择:共纳入 2007 年 1 月—2008 年 4 月北京军区总医院急诊科、北京大学人民医院急诊科和解放军三〇六医院急诊科收治的 MODS 合并低蛋白血症患者 200 例。应用 SAS 8.02 软件产生随机数字表,按区组随机对照方法将患者分为白蛋白组(A 组)、血必净组(B 组)、血必净早期联合白蛋白组(C 组)和血必净后期联合白蛋白组(D 组)4 组,每组 50 例。入选标准:符合 1995 年 Marshall 提出的 MODS 诊断标准,血清白蛋白总量 ≤ 30 g/L。排除标准^[1]:①预期住院时间 < 72 h 者;②预期寿命 3 个月或未复苏患者;③ 24 h 前曾输注白蛋白者;④有液体过剩证据者。4 组患者年龄、性别、白蛋白水平及 Marshall 评分和胃肠功能评分经统计学处理差异均无统计学意义,有可比性。

1.2 治疗方法:4 组均常规给予抗感染、营养及呼吸循环系统重要脏器功能支持治疗。A 组患者每日 1 次静脉滴注(静滴)白蛋白 20 g;B 组患者每日 2 次静滴血必净注射液(由天津红日药业集团生产)100 ml;C 组患者每日 2 次静滴血必净注射液 100 ml,每日 1 次静滴白蛋白 20 g;D 组患者前 2 d 每日 2 次静滴血必净注射液 100 ml,从第 3 日起每日 1 次加用白蛋白 20 g。疗程均为 7 d。

1.3 观察指标:于治疗前及治疗后 1、3、5、7 d 测定血清白蛋白含量,并计算 Marshall 评分和胃肠功能评分。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 10.0 统计软件包,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组计量资料用方差分析,两两比较采用 q 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清白蛋白水平比较(表 1):A 组治疗后白蛋白水平呈逐渐下降趋势,7 d 时下降显著($P < 0.05$);B、C、D 组患者治疗后白蛋白逐渐升高,B 组 7 d、C 组 5 d、D 组 3 d 时差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);B 组 7 d 时与 A 组,C 组 5 d 起与 A、

B 组,D 组 3 d 起与 A、B、C 组比较差异即有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组 MODS 患者血清白蛋白的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白蛋白(g/L)				
		治前	治后 1 d	治后 3 d	治后 5 d	治后 7 d
A 组	50	26.4 $\pm$ 3.4	24.8 $\pm$ 3.1	24.3 $\pm$ 2.8	24.0 $\pm$ 3.1	23.3 $\pm$ 3.3 ^a
B 组	50	26.5 $\pm$ 3.2	25.0 $\pm$ 2.9	25.8 $\pm$ 3.1	27.3 $\pm$ 3.2	30.2 $\pm$ 3.5 ^{ad}
C 组	50	26.6 $\pm$ 3.2	25.6 $\pm$ 2.9	26.2 $\pm$ 3.1	29.4 $\pm$ 3.4 ^{ace}	31.8 $\pm$ 3.5 ^{ad}
D 组	50	26.6 $\pm$ 3.2	24.9 $\pm$ 3.1	29.9 $\pm$ 3.2 ^{acef}	30.8 $\pm$ 2.8 ^{ace}	33.2 $\pm$ 2.7 ^{bd}

注:与本组治前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 A 组比较,^c $P < 0.05$,

^d $P < 0.01$;与 B 组比较,^e $P < 0.05$;与 C 组比较,^f $P < 0.05$

2.2 各组衰竭器官评分变化比较(表 2):各组患者治疗后 Marshall 评分和胃肠功能评分均呈逐渐下降趋势,与治疗前出现统计学意义的时间 B 组为 7 d、C 组为 5 d、D 组为 3 d(P 均 < 0.05);B 组 7 d 时与 A 组,C 组 5 d 起与 A、B 组,D 组 3 d 起与 A、B、C 组比较差异即有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症患者特别是脓毒症导致的 MODS 患者低蛋白血症的发生率较高,且白蛋白降低程度与病情及预后呈明显相关。感染导致低蛋白血症出现,而低蛋白血症的出现又将加重感染,形成恶性循环。MODS 致低蛋白血症的机制目前尚不明确,可能机制有:①基础代谢率明显增加,对能量的需求增大;②耗能途径改变,能量的获得是靠大量分解蛋白质,糖利用受限;③对外源性营养底物反应差,不能利用;④感染后全身毛细血管通透性增加,导致白蛋白重新分布^[2];⑤由于内毒素吸收,刺激肝库普弗细胞等产生肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6,作用于肝细胞抑制白蛋白 mRNA 表达,最终导致低蛋白血症。

MODS 患者处于高度应激状态,呈现高代谢、高分解为特征的代谢紊乱,需要按照高代谢的特点补充营养。然而多项研究表明,高热量和高氮的营养支持或直接输注白蛋白都难以纠正 MODS 患

表 2 各组 MODS 患者衰竭器官评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Marshall 评分(分)					胃肠功能评分(分)				
		治前	治后 1 d	治后 3 d	治后 5 d	治后 7 d	治前	治后 1 d	治后 3 d	治后 5 d	治后 7 d
A 组	50	9.75 $\pm$ 2.98	8.94 $\pm$ 2.93	8.24 $\pm$ 1.73	7.85 $\pm$ 1.32	7.74 $\pm$ 1.78	2.73 $\pm$ 0.28	2.62 $\pm$ 0.32	2.63 $\pm$ 0.25	2.56 $\pm$ 0.30	2.53 $\pm$ 0.31
B 组	50	9.77 $\pm$ 2.98	8.91 $\pm$ 2.84	8.82 $\pm$ 1.76	7.66 $\pm$ 1.73	5.34 $\pm$ 1.82 ^{ad}	2.70 $\pm$ 0.29	2.64 $\pm$ 0.27	2.60 $\pm$ 0.22	2.59 $\pm$ 0.31	1.71 $\pm$ 0.27 ^{ad}
C 组	50	9.77 $\pm$ 3.02	8.80 $\pm$ 2.87	8.68 $\pm$ 1.82	5.61 $\pm$ 1.94 ^{ace}	4.98 $\pm$ 1.67 ^{ad}	2.69 $\pm$ 0.32	2.57 $\pm$ 0.27	2.53 $\pm$ 0.31	2.04 $\pm$ 0.28 ^{ace}	1.84 $\pm$ 0.23 ^{ad}
D 组	50	9.78 $\pm$ 3.04	8.92 $\pm$ 2.90	5.13 $\pm$ 2.00 ^{acef}	4.20 $\pm$ 1.69 ^{ace}	4.03 $\pm$ 1.48 ^{ad}	2.72 $\pm$ 0.30	2.64 $\pm$ 0.31	1.87 $\pm$ 0.33 ^{acef}	1.63 $\pm$ 0.24 ^{bce}	1.51 $\pm$ 0.31 ^{bd}

注:与本组治前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 A 组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与 B 组比较,^e $P < 0.05$;与 C 组比较,^f $P < 0.05$

者的低蛋白血症。本研究也表明,单独应用白蛋白对 MODS 患者白蛋白水平无提高作用,甚至反而较入院时下降,Marshall 评分和胃肠功能评分较入院时有下降趋势,这可能是因为输注白蛋白不能引起毛细血管内蛋白渗透率降低,不能减少白蛋白从血管内向血管外渗透所致^[3]。从 1998 年 Cochrane 创伤协作组发表关于白蛋白在危重病中应用的荟萃分析^[4]以来,其每两年就更新一次系统评价,现已更新至 2006 年,总的结论是没有证据表明应用白蛋白能够降低危重病患者(如低血容量、烧伤、低蛋白血症)的病死率;1998 年、2000 年和 2002 年 3 次系统评价甚至指出,应用白蛋白能够增加患者死亡的风险;而在 2004 年和 2006 年的评价里虽然去掉了应用白蛋白可增加患者死亡风险的结论,但也指出,在没有提高生存率的同时却提高了医疗费用。此项荟萃分析同时指出,在危重病患者中到底哪些人群适合应用白蛋白仍是有待解决的问题,并认为纠正 MODS 患者低蛋白血症是复杂的工程,治疗的措施多样化,不能单独依靠输注白蛋白,而应对导致低蛋白的各个环节进行干预。

田锁臣等^[5]根据 MODS 患者是否合并腹腔感染分析其并发低蛋白血症的临床特点发现,腹腔感染组患者低蛋白血症发生率明显高于非腹腔感染组,其原因可能与感染后局部毛细血管通透性增加致大量蛋白漏出有关;因此,控制感染、改善毛细血管通透性、治疗原发病是同样重要的。研究表明:单独应用白蛋白对 MODS 患者低蛋白水平及脏器功能保护无改善作用;单独应用血必净注射液对 MODS 患者提高白蛋白水平及脏器功能保护作用出现在治疗后 7 d;同时应用血必净注射液和白蛋白对 MODS 患者提高白蛋白水平及脏器功能保护作用出现在治疗后 5 d,说明最佳联合用药方案为先于

前 2 d 内使用血必净注射液,而后同时给予白蛋白治疗,疗效出现在治疗后 3 d;单独应用血必净注射液并非最佳方案,血必净注射液应用后期联合白蛋白取得的效果最佳。血必净注射液改善 MODS 患者低蛋白水平及保护脏器功能的作用机制可能在于,血必净注射液具有拮抗内毒素、下调炎症介质水平、改善微循环、保护血管内皮细胞的作用^[6]。一方面阻断 MODS 炎症“瀑布反应”,另一方面通过保护内皮细胞功能减少毛细血管渗漏,从而达到提高白蛋白水平及脏器保护作用;同时可避免早期应用白蛋白引起液体负荷过重、影响心肌收缩性、影响水钠排泄促使肾功能衰竭等副作用。

由此可见,应用血必净注射液联合白蛋白是提高 MODS 合并低蛋白血症患者白蛋白水平及保护脏器功能有效的方法,而在白蛋白应用时机的选择上采用适当延后使用的方法可能会带来更大益处。

参考文献

- [1] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(10): 2536-2540.
- [2] Uhing MR. The albumin controversy[J]. Clin Perinatol, 2004, 31(3): 475-488.
- [3] Margaronson MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients[J]. J Appl Physiol, 2002, 92(5): 2139-2145.
- [4] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials[J]. BMJ, 1998, 317(7153): 235-240.
- [5] 田锁臣, 吴铁军, 刘志军, 等. 多器官功能障碍综合征合并低蛋白血症[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 181-182.
- [6] 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.

(收稿日期: 2009-02-07)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

通过前瞻性研究评价重症患者发生肝功能障碍的机制

虽然肝功能障碍影响许多重症疾患的代谢途径,但是机制仍然不是很清楚。研究者通过标记缺血/再灌注和脓毒症患者的肝功损害和机能和体外肝组织的分子机制,对其肝功能进行前瞻性评价。对 48 例脓毒症患者标记损伤肝细胞、合成物和排泄物,包括测定血浆内靛青绿消失率。结果表明肝功能障碍者 42% 由于血胆红素过多,74% 由于染料排泄物的损伤。只有染料排泄物 < 8% / min 才有敏感性和特异性,因此常规标记的肝损伤患者很难预测。它的内在机制通过以下几个方面说明: ①胆红素转运蛋白和人体肝组织中靛青绿的基因表达分析。②观察接受 T 管引流的 12 例肝移植患者在缺血/再灌注后对染料摄取和排泄。表明体外运载体的表达可以上调 T 管底外侧的胆红素和靛青绿,以及下调肝小管中的靛青绿的运载体。在肝移植后恶化病程的患者显示几乎完全停止胆的染料的排泄,肝细胞的吸收减少到 40%。总之,研究者认为常规的肝功检测缺少必须的敏感性评价重症疾患的肝功损伤和机能。染料排泄率很好的反映排泄或微血管功能障碍,却不能反映损伤肝小管的运输。因此人体肝细胞表面不同耐受性对监控肝脏机能和药物造成的肝脏损伤有潜在暗示作用。

曲冰杰, 编译自《Shock》, 2009-02-02(电子版); 胡森, 审校