

清开灵注射液联用乌司他丁治疗脓毒血症的临床观察

张华东*, 金康平, 彭荣华(温岭市中医院 ICU, 浙江 温岭 317500)

中图分类号 R631 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1176-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.09

摘要 目的:观察清开灵注射液联用乌司他丁治疗脓毒血症的临床疗效、安全性及对血清细胞因子水平的影响。方法:将128例脓毒血症患者随机均分为观察组和对照组。对照组患者在给予常规治疗的同时,静脉微量注射乌司他丁20万U, bid;观察组患者在对照组治疗基础上加用清开灵注射液30 ml静脉滴注, qd。两组均持续治疗7 d。分别于治疗前及治疗7 d后采用急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分表对患者病情进行评分,观察体温、心率、呼吸频率、收缩压、血氧分压 $p(\text{O}_2)$ 和血二氧化碳分压 $p(\text{CO}_2)$ 的变化,并观察血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8和IL-10水平的变化,以及不良反应发生情况和生存率。结果:治疗前,两组患者APACHE Ⅱ评分及各项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗7 d后,两组患者APACHE Ⅱ评分均显著降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组患者体温均显著降低,收缩压、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 均显著提高,且观察组体温、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 改善优于对照组($P<0.05$);两组患者IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 水平均显著降低,IL-10水平均显著提高,且观察组改善优于对照组($P<0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生,不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者30 d内生存率略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:清开灵注射液联用乌司他丁治疗脓毒血症较单用乌司他丁临床疗效更好,能更好地改善相关血清细胞因子水平,并改善患者预后,且安全性相当。

关键词 清开灵注射液;乌司他丁;脓毒血症;细胞因子;疗效;安全性

Clinical Observation of Qingkailing Injection Combined with Ulinastatin in Treatment of Sepsis

ZHANG Hua-dong, JIN Kang-ping, PENG Rong-hua (Dept. of ICU, Wenling City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Wenling 317500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Qingkailing injection combined with ulinastatin in treatment of sepsis and the effect on serum cytokines levels. METHODS: 128 patients with sepsis were randomly divided into observation group and control group. Control group was given routine treatment and intravenous microinjection ulinastatin 200 thousands U, bid; the observation group was added Qingkailing injection 30 ml with intravenous bases on the control group, qd. 2 groups were continuously treated for 7 days. Patient's conditions were scored by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score sheet before and after 7 days treatment. The changes of clinic data were observed, including body temperature, heart rate, respiratory rate, systolic blood pressure, blood oxygen pressure $p(\text{O}_2)$, blood carbon dioxide partial pressure $p(\text{CO}_2)$, serum tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 and IL-10. The adverse reactions and survival rate were observed. RESULTS: Before treatment, there was no significant difference among the APACHE Ⅱ score and indicators ($P>0.05$). After 7 days treatment, the APACHE Ⅱ score in 2 groups was significantly decreased, and observation group was lower than control group ($P<0.05$); the body temperature in 2 groups was significantly decreased, systolic blood pressure, $p(\text{O}_2)$ and $p(\text{CO}_2)$ were significantly increased, and the body temperature, $p(\text{O}_2)$ and $p(\text{CO}_2)$ in observation group were better increased than control group ($P<0.05$); the levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α in 2 groups were significantly decreased, and level of IL-10 in 2 groups was significantly increased, and observation group was better than control group ($P<0.05$). There was no serious adverse reactions and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). The survival rate in observation group was slightly higher than control group but with no significant difference ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Qingkailing injection combined with ulinastatin has better clinical efficacy than only ulinastatin in the treatment of sepsis. It can better improve the levels of related serum cytokines and patient outcomes with similar safety.

KEYWORDS Qingkailing injection; Ulinastatin; Sepsis; Cytokines; Efficacy; Safety

脓毒血症是指由感染所引发的全身炎症反应。临床观察发现,脓毒血症患者常伴有严重的凝血功能障碍,其所发生的器官功能衰竭实际上就是弥散性血管内凝血的表现^[1]。脓毒血症患者发病率和病死率均较高。目前认为,炎性细胞因子在脓毒血症的发生发展过程中起关键作用。传统抗感染、对

症支持、稳定内环境的常规治疗对脓毒血症所起的治疗作用有限。乌司他丁是一种糖蛋白,具有抑制炎症介质释放、稳定溶酶体膜的作用,能有效改善患者体内炎症因子水平,提高患者免疫力^[2]。清开灵注射液具有清热解毒、醒神开窍、镇静安神、化痰通络的功效^[3]。目前还未见关于清开灵注射液联用乌司他丁治疗脓毒血症的报道,故本研究对二者联用治疗脓毒血症进行了临床观察,旨在为该病的药物治疗提供参考。

1 资料与方法

* 主治医师。研究方向:重症医学。E-mail: zhanghuadong-1979@163.com

1.1 资料来源

研究对象为2011年6月—2014年1月我院收治的128例脓毒血症患者,参考2008年国际严重脓毒血症和感染性休克治疗指南的诊断标准^[4],其具有2项或2项以上的下述临床表现:(1)体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$;(2)心率 >90 次/min;(3)呼吸频率 >20 次/min或血二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]<32\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$);(4)外周血白细胞 $>12\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 或 $<4\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 或未成熟细胞 $>10\%$ 。排除标准:有血液系统疾病史;有颅内出血或者消化道出血者;使用抗凝剂者;乌司他丁过敏者;清开灵注射液过敏者;肿瘤患者;青霉素过敏者。将128例患者按随机数字表法均分为对照组和观察组,两组患者的性别、年龄、原患疾病等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。该研究方案经我院医学伦理学委员会批准,所有患者或其家属均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups(case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	肺部感染	腹部感染	其他感染
观察组	64	38/26	48.4±3.6	34	25	5
对照组	64	40/24	47.6±3.2	32	26	6

1.2 治疗方法

两组患者均按照2008年国际严重脓毒血症和感染性休克治疗指南进行治疗。患者1 h内联合应用头孢噻肟和阿米卡星控制感染,并进行血培养,在血培养结果出来后给予针对性的抗菌药物治疗。出现休克时,给予晶体液 $>30\text{ ml/kg}$ +白蛋白,并根据血压、心率等进行调整;当平均动脉压 $<65\text{ mm Hg}$ 时,应用去甲肾上腺素+血管加压素($<0.03\text{ U/min}$);若出现心功能障碍时,输注多巴酚丁胺 $[<20\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$;若经抗感染和抗休克治疗后,血流动力学仍不稳定,给予氢化可的松 200 mg/d ;当血红蛋白 $<7\text{ g/dl}$ 时,可输注红细胞,以维持血红蛋白在 $7\sim 9\text{ g/dl}$;当全身感染诱发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,予以机械通气;当血糖 $>180\text{ mg/dl}$ 时给予胰岛素。与此同时,对照组患者以乌司他丁注射液(广东天普制药有限公司,规格:2 ml:10万U)20万U溶于20 ml 0.9%氯化钠注射液中,通过注射器械进行微量注射,每次注射时间为1 h、bid,持续治疗7 d。观察组患者在对照组治疗基础上加用清开灵注射液(广东远大药业有限公司,规格:10 ml)30 ml加入200 ml 10%葡萄糖注射液中静脉滴注、qd。两组患者均持续治疗7 d。

1.3 观察指标、疗效和不良反应评价

1.3.1 临床疗效观察 分别于治疗前及治疗7 d后应用急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)评分表对患者病情进行评估,评分为0~15分。其中,0~4分为轻度危险,5~8分为中度危险, ≥ 9 分为重度危险。同时,测定治疗前及治疗7 d后患者血氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 、体温、心率、呼吸频率、收缩压等。

1.3.2 检测血清细胞因子 分别于治疗前及治疗7 d后空腹采集静脉血液,采用双抗体夹心酶标免疫(ELISA)法测定患者白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 等血清细胞因子的水平,试剂盒由深圳晶美股份有限公司提供,按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 不良反应评价 观察并记录两组患者治疗过程中的皮

疹、恶心、呕吐、腹泻等不良反应发生情况。

1.3.4 生存率观察 在结束治疗后的30 d内,对患者的生存率予以统计。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。所得数据符合正态分布。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后APACHE II评分比较

治疗前,两组患者APACHE II评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后,两组患者APACHE II评分均显著降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后APACHE II评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of APACHE II score between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗7 d后
对照组	64	20.43±0.82	11.69±1.20*
观察组	64	20.35±0.87	7.84±1.96**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后生命指征比较

治疗前,两组患者体温、心率、呼吸频率、收缩压、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后,两组患者体温均显著降低,收缩压、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 均显著提高,且观察组体温、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 改善优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后生命指征比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of life indications between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=64)		对照组(n=64)	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
体温, $^{\circ}\text{C}$	39.5±1.6	37.4±1.4**	39.3±1.7	38.1±1.3*
心率,次/min	109.1±10.1	89.2±7.1	108.5±11.8	92.7±7.9
呼吸频率,次/min	22.4±3.2	17.4±3.5	22.6±4.2	17.7±4.1
收缩压,mm Hg	75.2±4.1	114.3±3.3*	74.3±3.1	108.4±2.3*
$p(\text{O}_2)$,mm Hg	54.2±2.4	92.2±2.0**	53.8±2.3	80.4±1.5*
$p(\text{CO}_2)$,mm Hg	23.9±1.9	45.4±1.5**	24.1±2.1	38.1±1.3*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较

治疗前,两组患者IL-1、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后,两组患者IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 水平均显著降低,IL-10水平均显著提高,且观察组改善优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗过程中,对照组患者出现皮肤红疹1例、轻微腹泻1例;观察组患者出现皮肤红疹1例、轻微腹泻2例。患者均可耐受,不影响治疗,用药后症状在2 d内自行消失。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

2.5 两组患者生存率比较

在结束治疗后的30 d内,对照组患者死亡19例,30 d内的

表4 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Tab 4 Comparison of serum levels of cytokines between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项目	观察组(n=64)		对照组(n=64)	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
TNF- α	359.2 \pm 138.6	167.8 \pm 76.4**	361.8 \pm 156.8	234.4 \pm 111.2*
IL-1	141.9 \pm 74.6	78.3 \pm 35.8**	142.7 \pm 78.2	103.2 \pm 72.4*
IL-6	211.4 \pm 17.8	88.2 \pm 56.8**	210.8 \pm 18.6	135.4 \pm 58.9*
IL-8	151.4 \pm 96.3	79.4 \pm 36.2**	147.1 \pm 92.4	101.8 \pm 77.9*
IL-10	79.4 \pm 11.2	136.3 \pm 22.7**	82.4 \pm 10.3	113.5 \pm 20.9*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

表5 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse reaction between 2 groups [case (%)]

组别	n	皮肤过敏反应	消化系统	呼吸系统	神经系统	循环系统	其他	不良反应发生率,%
对照组	64	1(1.56)	1(1.56)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3.13
观察组	64	1(1.56)	2(3.13)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4.69

生存率为78.6%;观察组患者死亡12例,30 d内的生存率为81.2%,观察组略高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒血症是由感染引起的全身器官/系统严重功能障碍的一种疾病。据不完全统计,全球每年至少有1 800万脓毒血症患者出现,并且还在以每年1.5%~8.0%的速度迅速增长^[5]。脓毒血症本质是组织细胞缺血缺氧,而良好的组织氧合是维持机体组织器官功能正常的重要前提。脓毒血症患者可产生细菌内毒素,刺激巨噬细胞、单核细胞及其他炎症细胞产生大量TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10等多种炎症介质,而这些炎症介质在脓毒血症发展过程中起着重要的作用。TNF- α 由单核巨噬细胞和内皮细胞产生,在创伤、感染、休克等应激状态下可大量释放^[6];IL-6可促进中性粒细胞分化并释放弹性蛋白酶,诱导B细胞分化和产生抗体,诱导多种急性期蛋白的合成和分泌等,促进炎症进展,与脓毒血症患者的病死率有密切的相关性;IL-1能协同TNF- α 、IL-6等因子在炎症急性期发挥免疫调节作用,加剧炎症的发展;IL-8对中性粒细胞除具有活化作用外,还有选择性趋化作用,可导致细胞产生变形反应、脱颗粒反应和呼吸爆发,促进炎症反应;IL-10对炎症免疫应答有抑制作用,起负性调控作用,可抑制或减少上述炎症细胞因子的产生和释放,在一定程度上对机体起保护作用,有助于全身炎症反应的控制和病情的好转。因此,有效降低TNF- α 、IL-1、IL-8和IL-6水平,并提高IL-10水平,有利于降低脓毒血症的病死率^[7]。

乌司他丁是由肝脏分泌的、从人尿中分离纯化出来的一种具有广谱蛋白酶抑制作用的酸性糖蛋白,在常规治疗基础上应用乌司他丁,可以提高血氧饱和度,纠正组织缺氧,改善组织氧代谢,进而促进疾病转归。又由于该药属Kunitz型人体内源性抑炎物质^[7],因此能有效抑制血液中的炎症因子释放,阻断其对靶器官的损害,改善患者病情^[8-9]。

清开灵注射液是由牛黄、水牛角、珍珠母、栀子、黄芩等中草药组成的复方制剂。中医理论认为,牛黄具有熄风止痉、开窍化痰、清热解毒的功效。而现代药理学研究证明,牛黄可增加毛细血管通透性,具有抗炎解毒的功效;水牛角也具有清热

解毒的功效;珍珠母具有安神、抗过敏的功效;栀子有保护肝脏、抑菌、镇痛的功效;黄芩有抗真菌、抗病毒及抗凝的作用。上述诸药合理配伍,经现代制剂技术制成的清开灵注射液药效更强,用于上呼吸道疾病、腹部感染及其他感染等疗效较好。由于清开灵注射液和乌司他丁都有较强的抗感染能力,且尚未见其联合应用于脓毒血症治疗的报道,因此本研究结果具有一定的临床指导意义。

本研究结果显示,治疗7 d后,两组患者APACHE II评分均显著降低,且观察组低于对照组;两组患者体温均显著降低,收缩压、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 均显著提高,且观察组体温、 $p(\text{O}_2)$ 和 $p(\text{CO}_2)$ 改善优于对照组;两组患者IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 水平均显著降低,IL-10水平均显著提高,且观察组改善优于对照组。这表明两种药物联用治疗脓毒血症具有较好的疗效。同时,两组患者均未见严重不良反应发生,不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明两种药物联用治疗脓毒血症具有较好的安全性。另外,观察组患者30 d内生存率略高于对照组,但差异无统计学意义,分析原因,可能与样本量不大有关。

综上所述,清开灵注射液联用乌司他丁治疗脓毒血症较单用乌司他丁临床疗效更好,能更好地改善相关血清细胞因子水平,并改善患者预后,且安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量不大,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Soerensen KE, Olsen HG, Skovgaard K, et al. Disseminated intravascular coagulation in a novel porcine model of severe staphylococcus aureus sepsis fulfills human clinical criteria[J]. *J Comp Pathol*, 2013, 149(4): 463.
- [2] 常程. 乌司他丁辅助治疗重症脓毒血症的临床疗效观察[J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(12): 157.
- [3] 孙建业. 清开灵注射液直肠给药退热的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2008, 6(16): 586.
- [4] Castro EO, Figueiredo MR, Bortolotto L, et al. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2008, 30(12): 631.
- [5] Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, et al. Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R234.
- [6] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity [J]. *Shock*, 2001, 15(1): 83.
- [7] 李秀江, 杜玉君, 王丽萍. 乌司他丁对多器官功能障碍综合征大鼠肾脏的保护作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(6): 510.
- [8] Watanabe T, Sato Y, Ichida T, et al. Comparison of urinary ulinastatin levels between donors and recipients immediately following adult living related donor liver[J]. *Transplantation Proceedings*, 2003, 35(1): 76.
- [9] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L. Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(1): 3.

(收稿日期:2014-09-05 修回日期:2015-02-06)

(编辑:周 箴)