

连续肾替代治疗加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者的影响

姜启栋^{1*}, 张雪梅², 伍长学^{1#}(1.西南医科大学附属医院ICU, 四川 泸州 646000; 2.泸州市精神病医院第四病房, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1087-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.22

摘要 目的:观察连续肾替代治疗(CRRT)加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者的影响及安全性。方法:选取2012年6月—2015年8月我院ICU的脓毒症合并AKI患者104例。按照随机数字表法将其分为小、中、大剂量组和对照组,各26例。4组患者均给予基础治疗;小剂量组患者给予血必净注射液50 mL加入0.9%氯化钠注射液(NS)100 mL中,ivgtt,bid;中剂量组患者给予血必净注射液100 mL加入NS 100 mL中,ivgtt,bid;大剂量组患者给予血必净注射液100 mL加入NS 100 mL中,ivgtt,qid。4组患者均治疗1周。观察4组患者治疗前后血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、和超敏C反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平,血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和胱抑素(CysC)等肾功能指标水平,凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)等凝血功能指标水平,急性生理与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)、多器官功能障碍评分系统(Marshall)评分,并记录治疗过程中不良反应发生情况。结果:脱落9例后,本研究最终纳入统计的合格病例数95例,小、中、大剂量组和对照组分别为23、24、25、23例。治疗前,4组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,4组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、PT、APTT水平和APACHE II及Marshall评分均明显降低/缩短,血清BUN、SCr、CysC、Fib水平均明显升高,小、中、大剂量组患者上述指标改善均明显优于对照组,大剂量组明显优于小、中剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。4组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:CRRT加用大剂量血必净可显著抑制脓毒症合并AKI患者的炎症反应,改善肾功能和凝血功能,且不增加不良反应发生风险。

关键词 血必净;连续肾脏替代治疗;脓毒症;急性肾损伤;肾功能;凝血功能;安全性

Effects of Continuous Renal Replacement Therapy Combined with Different Doses of Xuebijing Injection on Sepsis Patients with Acute Kidney Injury

JIANG Qidong¹, ZHANG Xuemei², WU Changxue¹(1. ICU, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Fourth Ward, Luzhou Psychiatric Hospital, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe effect and safety of continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with different doses of xuebijing sepsis patients with acute kidney injury (AKI). **METHODS:** One hundred and four patients diagnosed as sep-

- practice[J]. *BMC Fam Pract*, 2014, doi: 10.1186/1471-2296-15-42.
- [6] Kuwornu JP, Lix LM, Quail JM, *et al.* Identifying distinct healthcare pathways during episodes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2888.
- [7] Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, *et al.* Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting[J]. *Respir Med*, 2014, 108(12):1786-1793.
- [8] Manoharan A, Short PM, Anderson WJ, *et al.* Impact of long-acting bronchodilators and exposure to inhaled corticosteroids on mortality in COPD: a real-life retrospective cohort study[J]. *Lung*, 2014, 192(5):649-652.
- [9] D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, *et al.* A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(12):1845-1860.
- [10] Wurst KE, Shukla A, Muellerova H, *et al.* Respiratory pharmacotherapy use in patients newly diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in a primary care setting in the UK: a retrospective cohort study[J]. *COPD*, 2014, 11(5):521-530.
- [11] Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, *et al.* Pulmonary microvascular blood flow in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The MESA COPD study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(5):570-580.

* 主治医师。研究方向:危重病。电话:0830-2515196。E-mail:156024384@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授,博士。研究方向:危重病。电话:0830-3165499。E-mail:wxfywj888@163.com

(收稿日期:2016-03-29 修回日期:2016-12-21)
(编辑:陶婷婷)

sis complicated with AKI were collected from ICU of our hospital during Jun. 2012 to Aug. 2015. They were divided into small-dose group, medium-dose group, large-dose group and control group according to random number table, with 26 cases in each group. Four groups received routine treatment. Small-dose group was given Xuebijing injection 50 mL added into 0.9% Sodium chloride injection (NS) 100 mL, ivgtt, bid; medium-dose group was given Xuebijing injection 100 mL added into NS 100 mL, ivgtt, bid; large-dose group was given Xuebijing injection 100 mL added into NS 100 mL, ivgtt, qid. All patients were treated for 1 week. The levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP were observed in 4 groups before and after treatment; renal function indexes as BUN, SCr and CysC, blood coagulation function indexes as PT, APTT and Fib were also observed as well as APACHE II score and Marshall score. The occurrence of ADR were recorded during treatment. RESULTS: Ninety-five cases meeting the criteria were finally included in the study after 9 cases withdrew from the study, and there were 23, 24, 25, 23 cases in small-dose group, medium-dose group, large-dose group and control group, respectively. Before treatment, there was no statistical significance in above indexes among 4 groups ($P>0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, TNF- α , CRP, PT and APTT, APACHE II score and Marshall score in 4 groups were all decreased significantly, while the serum levels of BUN, SCr, CysC and Fib were increased significantly; the improvement of above indexes in small-dose group, medium-dose group and large-dose group were all better than in control group, and the large-dose group was significantly better than the small-dose group and medium-dose group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 4 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Large-dose xuebijing combined with CRRT can effectively inhibit inflammatory reaction in sepsis patients with AKI, improves renal function and coagulation function, and dose not increase the risk of ADR.

KEYWORDS Xuebijing; Continuous renal replacement therapy; Sepsis; Acute kidney injury; Renal function; Coagulation function; Safety

脓毒症及相关多器官功能障碍是重症医学科(ICU)的常见疾病,全球每年新发患者1 800万,并以1.5%~8.7%的速度递增,病死率高^[1]。急性肾损伤(AKI)是脓毒症最常见的并发症,约30%~50%脓毒症患者合并AKI,其病死率约为不合并AKI患者的2倍^[2-3]。连续肾替代治疗(CRRT)可通过吸附、对流、弥散等方式清除脓症患者血清促炎和抗炎介质,恢复免疫功能平衡稳定,改善预后,逐渐成为脓毒症的常用治疗方法^[4]。血必净为红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成的中药复方注射剂,广泛应用于各类型危重疾病,如脓毒症、多器官功能障碍、重症胰腺炎和重症肺炎等^[5]。何健卓等^[6]的研究发现,血必净可明显改善脓毒症患者的内皮功能,发挥稳定血流动力学、提高心功能的作用。血必净联合CRRT治疗脓毒症合并AKI的效果已有较多研究证实,但血必净的使用剂量仍存在争议。鉴于此,本研究观察了不同剂量血必净联合CRRT对脓毒症合并AKI患者的临床影响及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合美国危重病医学会和美国胸科医师协会(SCCM/ACCP)等制定的《脓毒症诊断标准》^[7]者;(2)符合AKI网络工作组(AKIN)建议的AKI诊断标准^[8]者;(3)年龄 >18 岁;(4)患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)存在慢性肾病史或肾移植史者;(2)合并肾小球肾炎、间质性肾炎或尿路梗阻者;(3)合并血液系统疾病或恶性肿瘤者;(4)存在自身免疫疾病或免疫缺陷者;(5)近3个月使用糖皮质激素或免疫抑制剂者;(6)入院24 h内死亡者。

脱落标准:(1)更改治疗方案或转院者;(2)死亡者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2012年6月—2015年8月西南医科大学附属医院(以下简称“我院”)ICU的脓毒症合并AKI患者104例。按照随机数字表法将其分为小、中、大剂量组和对照组,各26例。4组患者的年龄、性别、脓毒症病因、致病菌比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 4组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 4 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	脓毒症病因,例				致病菌,例		
				重症胰腺炎	肺部感染	化脓性胆管炎	其他	革兰氏阴性菌	革兰氏阳性菌	混合感染
对照组	26	57.5 \pm 10.2	13/13	8	11	4	3	17	5	4
小剂量组	26	58.2 \pm 11.5	14/12	8	13	3	2	16	5	5
中剂量组	26	55.8 \pm 13.7	16/10	9	10	5	2	13	5	8
大剂量组	26	56.8 \pm 12.2	15/11	7	12	5	2	15	4	7

1.3 治疗方法

4组患者均于股静脉置管,建立血管通路,采用德国费森 mutiFiltrate 床旁血滤机,滤器为 Ultraflux AV600S 型,配套 CRRT 专用管路,模式为连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH),置换液为南京军区总医院配制[流量设置为20~50 mL/(kg·h),每次持续12~24 h],血流量200~220 mL/min,采用低分子肝素常规抗凝,有出血倾向的患者酌情减量或停用,连续治疗5 d。4组患者均给予早期液体复苏、抗感染、机械通气、维持内环境稳定、营养支持、控制血糖和血压等基础治疗。在此基础上,小剂量组患者给予血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z20040033,规格:每支装10 mL)50 mL加入0.9%氯化钠注射液(NS)100 mL中,ivgtt,bid;中剂量组患者给予血必净注射液100 mL加入

NS 100 mL 中, ivgtt, bid; 大剂量组患者给予血必净注射液 100 mL 加入 NS 100 mL 中, ivgtt, qid。4 组患者均治疗 1 周。

1.4 观察指标

观察 4 组患者治疗前后血清白细胞介素(IL)6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平。血清 hs-CRP 水平采用免疫比浊法测定, 试剂盒由德国罗氏公司提供; 血清 TNF- α 、IL-6 水平试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。(2) 观察 4 组患者治疗前后血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和胱抑素(CysC)等肾功能指标水平。(3) 观察 4 组患者治疗前后凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)等凝血功能指标水平。(4) 观察 4 组患者治疗前后急性生理与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)、多器官功能障碍评分系统(Marshall)评分。APACHE II 评分包括 34 项参数, 总分 71 分, 分值越高表示病情越严重; Marshall 评分包括 6 项指标, 总分 24 分, 分值越高表示器官功能障碍越严重。(5) 记录 4 组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内治疗前后比较与组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以例表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

小剂量组患者死亡 2 例, 转院 1 例; 中剂量组患者死亡 1 例, 转院 1 例; 大剂量组患者死亡 1 例; 对照组患者死亡 2 例, 转院 1 例。本研究总脱落率为 8.7% (9/104), 最终纳入统计的合格病例数 95 例, 小、中、大剂量组和对照组分别 23、24、25、23 例。

2.2 4 组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前, 4 组患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 4 组患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显降低, 小、中、大剂量组患者上述指标均明显低于对照组, 大剂量组明显低于小、中剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组患者治疗前后炎症因子水平比较见表 2。

2.3 4 组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前, 4 组患者 BUN、SCr、CysC 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 4 组患者血清 BUN、SCr、CysC 水平均明显升高, 小、中、大剂量组患者上述指标均明显低于对照组, 大剂量组明显低于小、中剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组患者治疗前后肾功能指标比较见表 3。

表 2 4 组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of inflammatory factor levels among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6, ng/L		TNF- α , ng/L		hs-CRP, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	216.32 \pm 27.36	185.28 \pm 22.38*	188.23 \pm 26.29	152.18 \pm 20.35*	133.45 \pm 27.58	69.37 \pm 15.38*
小剂量组	23	215.58 \pm 23.27	150.15 \pm 20.43** ^Δ	192.33 \pm 27.17	131.58 \pm 19.49** ^Δ	131.06 \pm 28.65	55.68 \pm 16.88** ^Δ
中剂量组	24	214.73 \pm 31.52	145.22 \pm 23.65** ^Δ	190.45 \pm 26.34	128.02 \pm 17.65** ^Δ	130.78 \pm 31.34	53.57 \pm 15.29** ^Δ
大剂量组	25	217.25 \pm 26.24	108.37 \pm 18.32**	189.63 \pm 22.68	97.59 \pm 15.27**	135.57 \pm 24.74	35.62 \pm 16.24**

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.05$; 与大剂量组比较, ^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$; vs. large-dose group, ^Δ $P < 0.05$

表 3 4 组患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of renal function indexes among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN, mmol/L		SCr, μ mol/L		CysC, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	11.33 \pm 3.26	18.43 \pm 4.25*	128.23 \pm 21.09	242.38 \pm 23.25*	0.94 \pm 0.32	1.47 \pm 0.31*
小剂量组	23	10.29 \pm 4.45	16.32 \pm 3.17** ^Δ	131.43 \pm 26.72	225.28 \pm 24.09** ^Δ	1.03 \pm 0.35	1.30 \pm 0.28** ^Δ
中剂量组	24	10.56 \pm 4.74	15.25 \pm 4.10** ^Δ	130.75 \pm 23.43	218.42 \pm 23.28** ^Δ	0.97 \pm 0.42	1.28 \pm 0.32** ^Δ
大剂量组	25	11.53 \pm 3.88	13.46 \pm 3.98**	133.68 \pm 25.22	187.65 \pm 25.15**	0.92 \pm 0.37	1.10 \pm 0.34**

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.05$; 与大剂量组比较, ^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$; vs. large-dose group, ^Δ $P < 0.05$

2.4 4 组患者治疗前后凝血功能指标比较

治疗前, 4 组患者 PT、APTT、Fib 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 4 组患者 PT、APTT 水平均明显缩短, 小、中、大剂量组患者明显短于对照组, 大剂量组明显短于小、中剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 4 组患者 Fib 水平均较治疗前明显升高, 小、中、大剂量组患者明显高于对照组, 大剂量组明显高于小、中剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组

患者治疗前后凝血功能指标比较见表 4。

2.5 4 组患者治疗前后 APACHE II 及 Marshall 评分比较

治疗前, 4 组患者 APACHE II 及 Marshall 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 4 组患者 APACHE II 及 Marshall 评分均明显降低, 小、中、大剂量组患者上述评分均明显低于对照组, 大剂量组明显低于小、中剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组患者治疗前

后 APACE II 及 Marshall 评分比较见表 5。

表 4 4 组患者治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of coagulation function indexes among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT,s		APTT,s		Fib,g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	22.85 ± 1.42	16.75 ± 1.27*	47.85 ± 5.22	44.85 ± 4.32*	1.75 ± 0.52	2.12 ± 0.57*
小剂量组	23	22.93 ± 1.53	15.02 ± 1.33** ^Δ	48.12 ± 5.34	41.63 ± 4.15** ^Δ	1.68 ± 0.56	2.75 ± 0.65** ^Δ
中剂量组	24	23.16 ± 1.37	14.62 ± 1.16** ^Δ	47.68 ± 5.72	41.42 ± 4.27** ^Δ	1.65 ± 0.47	2.93 ± 0.59** ^Δ
大剂量组	25	23.09 ± 1.62	13.43 ± 1.45**	47.76 ± 5.23	38.06 ± 4.32**	1.70 ± 0.62	3.78 ± 0.65**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与大剂量组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$; vs. large-dose group, ^Δ $P < 0.05$

表 5 4 组患者治疗前后 APACE II 及 Marshall 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, score)

Tab 5 Comparison of APACE II score and Marshall score among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	APACE II 评分		Marshall 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	22.23 ± 4.65	15.53 ± 4.22*	10.22 ± 3.22	6.89 ± 2.33*
小剂量组	23	22.12 ± 4.25	13.40 ± 4.73** ^Δ	10.13 ± 3.15	5.77 ± 2.15** ^Δ
中剂量组	24	21.89 ± 4.47	13.12 ± 4.45** ^Δ	10.08 ± 3.07	5.62 ± 2.07** ^Δ
大剂量组	25	22.03 ± 4.52	11.05 ± 4.67**	10.15 ± 3.20	4.35 ± 2.13**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与大剂量组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$; vs. large-dose group, ^Δ $P < 0.05$

2.6 不良反应

4 组患者治疗过程中均未出现与药品有关的严重的不良反应。大剂量组患者有 1 例出现皮疹,给予抗过敏治疗后好转;中剂量组患者有 1 例出现阵发性室上性心动过速,1 例出现头晕,未予特殊处理均自行好转;对照组患者有 1 例出现血压下降,及时给予补液处理后恢复正常。4 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症是导致 AKI 的主要病因之一,脓毒症患者炎症介质如 IL-6、TNF- α 等通过级联反应“瀑布样”释放,大量炎症因子可诱发肾血流动力学异常、肾缺血及灌注不足,损伤肾实质细胞,也可直接损伤肾血管内皮细胞、肾实质细胞等,损伤的组织可进一步诱发炎症因子的释放,形成恶性循环^[9]。脓毒症患者常存在神经内分泌异常,如交感神经系统的激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的兴奋、一氧化氮合酶的表达上调、垂体后叶素的大量释放等,均可导致肾血流动力学发生明显改变、肾小管上皮细胞的缺血坏死等。此外,脓毒症患者也存在凝血系统异常,大量的炎症介质损伤血管内皮细胞,进而激活凝血系统并诱发高凝状态,导致肾微血管血栓形成和微循环障碍、肾组织缺血坏死等^[10-11]。

CRRT 通过吸附、超滤、液体置换可有效清除脓毒症患者大量炎症介质和内毒素,同时其体外循环血量小、血流速度较慢,对脓毒症患者血流动力学影响较小,安全性较高^[12-13]。Karvellas CJ 等^[14]等研究显示,CRRT 能有效改善脓毒症患者预后,且早期行 CRRT 患者 28 d 的病死率明显低于晚期行 CRRT 患者。血必净是依据中医理论“三证三法”制成的中药复方制剂,具有溃散毒邪、清热凉血、疏通经络、活血化瘀的功效。现代药理研究发现,血必净具有显著抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集和血栓形成作用,其可有效降低脓毒症患者血清炎症因子水平、切断炎症介质的级联反应、降低肾毛细血管通透性而减轻肾实质和肾血管的炎性损伤,同时血必净可增强患者免疫功能、抑制内毒素的释放、降低血清氧自由基水平而发挥肾保护作用^[15-16]。

本研究结果显示,血必净联合 CRRT 可显著降低脓毒症合并 AKI 患者血清炎症水平,且抗炎效果呈现较强的剂量依赖性,大剂量组显示出明显的优势。BUN、SCr 和 CysC 均为反映肾代谢功能的重要指标,其中 CysC 可自由通过肾小球,主要受肾小球滤过率的影响,其他肾外因素对其影响较小,CysC 水平反映肾小管损害的敏感性和特异性较高,可作为 AKI 的早期识别指标。本研究结果显示,大剂量组患者的 BUN、SCr、CysC 水平明显低于其余 3 组,可见大剂量血必净联合 CRRT 可有效阻止患者肾功能的持续恶化。脓毒症患者凝血因子和血小板大量消耗,同时大量炎症介质、内毒素导致患者内源性和外源性凝血功能障碍,故其 PT、APTT 明显延长,Fib 水平显著降低。本研究结果显示,4 组患者治疗后的凝血功能均显著改善,但大剂量组患者指标改善更明显,可见大剂量血必净联合 CRRT 可明显改善脓毒症合并 AKI 患者的凝血功能,但血必净是否对凝血系统存在双相调节作用以及其具体的调节机制仍有待进一步探究。治疗后的中剂量组患者的 APACE II 及 Marshall 评分明显低于其余 3 组,显示出该给药方案减轻患者症状、改善健康状况的优势。本研究治疗过程中并未见与药品有关的严重的不良反应,提示大剂量的血必净并不会增加不良反应发生率。

综上所述,大剂量血必净联合 CRRT 可显著抑制脓毒症合并 AKI 患者的炎症反应,改善肾功能、凝血功能,且不增加不良反应发生风险。但鉴于本研究入选样本量少、观察时间短等因素制约,所得结论还有待进一步临床研究证实。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [2] Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease[J]. *Intensive Care Med*,

美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病的疗效观察

董晋钢^{1*}, 董晋瑛²(1.山西省人民医院药学部,太原 030012;2.太原市第三人民医院肝病科,太原 030012)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1091-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.23

摘要 目的:观察美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病的临床疗效。方法:回顾性选取山西省人民医院和太原市第三人民医院2013年10月—2015年12月就诊的70例酒精性肝病患者的资料,按照治疗方案分为治疗组和对照组,各35例。对照组患者在基础治疗方案上给予硫普罗宁肠溶片0.2 g, po, tid;治疗组患者在对照组基础上给予美他多辛片1.0 g, po, bid。两组患者疗程均为6周。观察两组患者治疗前后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和清蛋白/球蛋白比值(A/G)等指标水平,血清IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)和层黏连蛋白(Ln)等肝纤维化指标水平,门静脉(MPV)、脾静脉(SPV)直径和脾厚以及临床疗效,并记录不良反应发生情况。结果:两组患者血清ALT、AST、 γ -GT、TBIL、TC、TG水平均明显下降,A/G水平明显上升,且治疗组患者上述指标变化较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者血清IV-C、HA、Ln、MPV、SPV和脾厚等均明显下降/减小,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者总有效率(94.29%)明显高于对照组(62.86%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。结论:美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病疗效较好,且安全性高。

关键词 酒精性肝病;硫普罗宁;美他多辛;疗效

Efficacy Observation of Metadoxine Combined with Tiopronin in the Treatment of Alcoholic Liver Disease
DONG Jingang¹, DONG Jinying²(1. Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China; 2. Dept. of Liver Disease, Taiyuan Third People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

- 2011, 37(2):241-248.
- [3] 赵娜,田焕焕,李志,等. 脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(9):542-545.
- [4] Gulla KM, Sachdev A, Gupta D, et al. Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction: a pilot study on timing of initiation[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(10):613-617.
- [5] Cheng C, Lin JZ, Li L, et al. Pharmacokinetics and disposition of monoterpene glycosides derived from paeonia lactiflora roots (Chishao) after intravenous dosing of anti-septic Xuebijing injection in human subjects and rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4):530-544.
- [6] 何健卓,谭展鹏,张敏州,等. 血必净注射液对严重脓症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2):127-132.
- [7] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1250-1256.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):179-184.
- [9] 高爽,张放,马帅,等. 脓毒症急性肾损伤与免疫功能的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(4):416-421.
- [10] Martensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2015, 31(4):649-660.
- [11] 丁毅,方强,吴晓梁,等. 老年脓症患者并发急性肾损伤的相关危险因素及预后分析[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(6):641-644.
- [12] Liu S, Cheng QL, Zhang XY, et al. Application of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in elderly patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6):9973-9978.
- [13] 龚晓莹,王睿,李国福. 肾脏替代治疗开始时对脓毒症急性肾损伤患者预后影响的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9):712-717.
- [14] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):1-10.
- [15] Hou SY, Feng XH, Lin CL, et al. Efficacy of xuebijing for coagulopathy in patients with sepsis[J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(2):164-169.
- [16] 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.

* 副主任药师。研究方向:药物质量与疗效。电话:0351-4960407。E-mail:1957299047@qq.com

(收稿日期:2016-05-12 修回日期:2016-12-29)
(编辑:陶婷婷)