

血必净注射液辅助治疗小儿穿孔性阑尾炎的随机对照试验

付强^{1*}, 曹振杰^{2#}, 杜俊鹏², 任艳丽¹(1. 郑州大学第三附属医院药理学部, 郑州 450052; 2. 郑州大学第三附属医院小儿普通外科, 郑州 450052)

中图分类号 R285.6; R762.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3278-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.38

摘要 目的: 评价血必净注射液辅助治疗小儿穿孔性阑尾炎的有效性和安全性。方法: 采用前瞻性随机对照开放临床试验方法, 选取我院小儿普外科收治的穿孔性阑尾炎患儿72例, 按随机数字表法分为试验组和对照组, 各36例。两组患儿均给予急诊手术及抗感染治疗, 试验组在此基础上加用血必净注射液。观察患者治疗前后白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)指标和肝肾功能、住院时间, 以及不良反应。结果: 试验组患儿治疗后第3、6天的WBC分别为 $(13.6 \pm 3.4) \times 10^9 L^{-1}$ 和 $(9.1 \pm 4.2) \times 10^9 L^{-1}$, CRP分别为 $(52.7 \pm 13.6) mg/L$ 和 $(8.5 \pm 3.3) mg/L$, 治疗后第3天PCT为 $(0.3 \pm 0.2) ng/ml$ 及住院时间均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组治疗后肝肾功能与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 试验组有1例患儿出现皮肤瘙痒, 未见严重不良反应。结论: 血必净注射液辅助治疗小儿穿孔性阑尾炎安全、有效。

关键词 血必净注射液; 小儿阑尾炎; 穿孔

Randomized Control Trial of Xuebijing Injection in Adjuvant Treatment of Children with Perforated Appendicitis

FU Qiang¹, CAO Zhen-jie², DU Jun-peng², REN Yan-li¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Pediatric General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Xuebijing injection in the adjuvant treatment of children with perforated appendicitis. METHODS: 72 children with perforated appendicitis in the Dept. of Pediatric General Surgery of our hospital were enrolled into a prospective clinical trial, and randomly divided into experimental group ($n=36$) and control group ($n=36$). Both groups received the emergency surgery and anti-infective treatment; experimental group had additionally given Xuebijing injection. The white blood cell count (WBC), C-creation protein (CRP) and procalcitonin (PCT), liver and kidney function and hospitalization time before and after treatment were collected and adverse reaction. RESULTS: The WBC in experimental group after 3 and 6 d of treatment was respectively $(13.6 \pm 3.4) \times 10^9 L^{-1}$ and $(9.1 \pm 4.2) \times 10^9 L^{-1}$, CRP was respectively $(52.7 \pm 13.6) mg/L$ and $(8.5 \pm 3.3) mg/L$, the PCT $(0.3 \pm 0.2) ng/ml$, and the hospitalization time after 3 d were lower than control group, with significant difference ($P < 0.05$). There were no significant difference in the liver and kidney function ($P > 0.05$). There was 1 case with itch of skin but with no severe ADR. CONCLUSIONS: Xuebijing injection in the adjuvant treatment of children with perforated appendicitis is safe and effective.

KEYWORDS Xuebijing injection; Appendicitis in children; Perforation

小儿急性阑尾炎是儿童最常见的急腹症, 年龄越小症状和体征越不明显, 易导致治疗的延误, 带来阑尾穿孔、腹膜炎等并发症, 甚至可能并发感染性休克。小儿穿孔性阑尾炎常规治疗方案为外科手术加抗感染治疗。血必净注射液具有拮抗内毒素、炎症介质以及维持机体正常的免疫反应等作用^[1], 目前已广泛应用于成人脓毒症、重症胰腺炎等严重感染的临床治疗^[2], 而治疗儿童严重感染的报道较少。本研究拟评价小儿穿孔性阑尾炎常规治疗方案基础上联合应用血必净注射液的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理学。电话: 0371-66903015。E-mail: zzufq@126.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 小儿普通外科。电话: 0371-66903896。E-mail: Caozhenjie2000@163.com

选取2012年1月—2014年6月我院小儿普外科收治的穿孔性阑尾炎患儿72例。按随机数字表法分为对照组和试验组, 各36例。试验组共有32例患儿完成试验, 对照组31例患儿完成试验。两组患儿年龄、性别、入院时白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。两组患儿的一般资料比较见表1。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准, 患儿家属均签署知情同意书。

表1 两组患儿的一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	年龄, 月	平均就诊时间, h	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	CRP, mg/L	PCT, ng/ml
试验组	32	62.5 ± 26.3	43.5 ± 3.1	19.8 ± 5.6	143.5 ± 26.6	2.6 ± 1.7
对照组	31	60.3 ± 28.1	44.6 ± 2.6	20.3 ± 6.4	144.3 ± 25.8	2.5 ± 1.8
t		1.8	0.34	0.23	0.59	0.46
P		0.076	0.735	0.815	0.558	0.647

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 年龄1~14岁; (2) 符合小儿穿孔性阑尾炎

诊断标准^[3]; (3)入院时未行手术治疗。排除标准: (1)治疗过程中发生药品不良反应; (2)患儿未完成治疗过程, 自动出院或转院; (3)治疗中依据脓液培养细菌学药敏试验换用其他抗菌药物; (4)治疗前肝、肾功能不全的患儿。

1.3 治疗方法

两组患儿入院明确诊断后行急诊手术, 同时给予头孢哌酮/舒巴坦抗感染, 50 mg/kg, q12 h; 试验组患儿在此基础上加用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司, 国药准字Z20040033, 规格为10 ml) 1 ml/kg加入0.9%氯化钠注射液稀释静脉滴注, 体质量大于50 kg的患儿按每次50 ml、q12 h, 连用3 d。

1.4 观察指标

入院当日和治疗第3、6天WBC、CRP、PCT, 患儿住院时间, 治疗4 d后肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)], 以及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0软件行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 同一组采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后相关指标比较

试验组患儿的平均住院时间低于对照组, 治疗第3、6天, 试验组患儿的WBC、CRP均低于对照组, 治疗第3天试验组患儿的PCT低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗第6天两组患儿的PCT比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿治疗后WBC、CRP、PCT及住院时间比较见表2。

表2 两组患儿治疗后WBC、CRP、PCT及住院时间比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Changes of WBC, CRP, PCT after treatment and length of stay in the children of 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$		CRP, mg/L		PCT, ng/ml		住院时间, d
		治疗3 d	治疗6 d	治疗3 d	治疗6 d	治疗3 d	治疗6 d	
试验组	32	13.6 \pm 3.4	9.1 \pm 4.2	52.7 \pm 13.6	8.5 \pm 3.3	0.3 \pm 0.2	0.1 \pm 0.3	10.2 \pm 1.5
对照组	31	15.4 \pm 4.2	10.5 \pm 3.4	69.8 \pm 15.8	12.5 \pm 4.6	0.5 \pm 0.3	0.2 \pm 0.2	12.5 \pm 2.5
t		3.42	2.16	3.62	2.73	2.36	1.55	2.62
P		0.001 2	0.035 0	0.000 8	0.008 2	0.021 6	0.126 0	0.011 2

2.2 试验组患儿治疗前后肝肾功能比较及不良反应情况

试验组有1例患儿出现皮肤瘙痒, 对症处理后缓解, 未见药物疹、过敏性休克等严重不良反应。试验组患儿使用血必净治疗前后肝、肾功能比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表3。

表3 试验组患儿治疗前后肝、肾功能比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Changes of liver and renal function in the experimental group after treatment($\bar{x} \pm s$)

	ALT, U/L	AST, U/L	BUN, mmol/L	Cr, μ mol/L
治疗前	15.6 \pm 12.7	24.5 \pm 9.50	3.8 \pm 0.9	26.8 \pm 7.9
治疗4天后	12.6 \pm 12.7	22.3 \pm 10.5	3.6 \pm 1.3	29.6 \pm 6.5
t	1.3	0.7	1.4	1.6
P	0.300 0	0.487 0	0.168 9	0.119 1

3 讨论

小儿急性阑尾炎临床症状不典型, 进展快, 未及时诊断易进展为化脓性阑尾炎及穿孔性阑尾炎。穿孔性阑尾炎引起腹腔感染, 致病菌释放大量内毒素, 激活体内的炎症反应, 产生大

量的炎症介质如CRP、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6等。常规治疗对内毒素清除及抑制炎症介质无明显作用, 患儿住院时间较长。

血必净注射液具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞的作用。动物实验表明, 血必净注射液能明显降低脓毒症大鼠血清炎症介质TNF- α 和IL-10水平^[4], 对内毒素所致急性肺损伤有明显保护作用。人体试验表明, 经血必净注射液治疗可降低重症急性胰腺炎血清内毒素水平, 抑制炎症因子的释放, 进而减轻重症急性胰腺炎病情严重程度^[5]; Meta分析显示, 常规治疗联合血必净注射液较单纯常规治疗对重症肺炎有较好的治疗效果^[6]; 血必净注射液可保护重度烧伤患儿早期各器官功能, 拮抗应激反应^[7]。本研究结果显示, 对于穿孔性阑尾炎患儿常规治疗联合血必净注射液治疗后第3、6天的WBC、CRP及第3天的PCT均显著低于常规治疗患儿, 并且患儿的住院时间也显著减少。可能与血必净注射液拮抗穿孔性阑尾炎患儿内毒素, 阻断了内源性炎症介质的释放, 从而阻断炎症级联反应有关。两组患儿第6 d的PCT无显著性差异可能与以下因素有关: 首先, 6 d后两组患儿的PCT均已恢复正常; 其次, PCT指标与化脓性阑尾炎早期炎症反应相关性更显著^[8]。文献报道, 血必净注射液常见的不良反应为过敏反应, 严重者有致过敏性休克^[9]。但本研究未见严重的不良反应。

综上所述, 血必净注射液辅助治疗小儿穿孔性阑尾炎安全、有效。本研究纳入的样本量较小, 存在一定的局限性, 还需要大样本和多中心的临床试验进一步验证重症感染儿童使用血必净注射液的有效性、安全性。

参考文献

- [1] 吴海荣, 关云艳, 吴锡平. 血必净注射液对危重病患者体内sTREM-1、IL-6、IL-10的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(27): 2568.
- [2] 孙春丽, 庄燕, 王醒. 血必净注射液治疗脓毒症的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 411.
- [3] 李仲智. 北京儿童医院外科诊疗常规[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 12.
- [4] 张淑文, 孙成栋, 文艳, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及Th1/2的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 673.
- [5] 邵建伟, 周伟君, 盛慧球, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(5): 379.
- [6] 朱明锦, 张庚, 胡马洪, 等. 化瘀解毒之血必净注射液治疗重症肺炎疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 462.
- [7] 张军, 张宏峰, 薛宏斌, 等. 血必净注射液对重度烧伤患儿早期各器官功能的保护及拮抗应激作用研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(11): 1266.
- [8] 雷斌, 戚雯琰. 降钙素原在小儿急性阑尾炎诊治中的临床应用[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(12): 1984.
- [9] 孔飞飞, 沈洁, 谭兴起, 等. 血必净注射液致药物不良反应14例文献分析[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(1): 100.

(收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-03-14)

(编辑: 黄 欢)