

论 著 | 临床观察

血必净联合连续肾脏替代治疗对外科术后脓毒症
患者炎症因子及凝血功能的影响

王树英

摘要 目的:探讨血必净联合连续肾脏替代治疗(CRRT)对外科术后脓症患者炎症因子与凝血功能的影响。**方法:**将2016年3月1日—2018年12月1日本院ICU科所收治的术后脓症患者158例纳入此次研究,依据治疗方案的不同,分成对照组52例、血必净组53例与联合组(血必净+血液净化)53例,比较治疗前与治疗后48h三组的血清炎症因子(CRP、LPS、PCT及IL-10、IL-6、IL-1b)、凝血功能(APTT、PT、FIB)、肾功能(血Scr与BUN)、氧合指数及APACHE II评分。**结果:**治疗后,各组凝血功能相关指标、血清相关炎症因子、肾功能指标、氧合指数及APACHE II评分与治疗前相比均有所改善($P < 0.05$),血必净组和联合组均比对照组改善明显,且联合组比血必净组更加显著($P < 0.05$)。**结论:**血必净与CRRT联合用于外科术后脓毒症的患者,能够有效降低患者机体发生的炎症反应,对患者的凝血功能与APACHE II评分起到改善作用,有一定的临床推广价值。

关键词:血必净;连续肾脏替代治疗;脓毒症;炎症因子

中图分类号:R631 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-6948(2020)02-0282-05

doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2020.02.015

Effect of Xuebijing Combined with CRRT on Inflammatory Factors and Coagulation Function in Patients with Sepsis after Operation WANG Shu-ying *Department of ICU2 (Surgical ICU), Tianjin Fourth Centre Hospital, Tianjin (300140), China*

Abstract: Objective To investigate the effect of Xuebijing and CRRT on patients with sepsis after ICU, and its effects on inflammatory factors and coagulation function. **Methods** A total of 158 patients with postoperative sepsis admitted to the ICU from March 1, 2016 to December 1, 2016 were included in the study. They were divided into the control group by 52 patients and the Xuebijing group by 53 patients and combined group (Xingbijing+blood purification) by 53 patients according to the digital table method. According to the different treatment options, before and after 48h treatment, serum inflammatory factors (CRP, LPS, PCT and IL-10, IL-6, IL-1b), coagulation function (APTT, PT, FIB), renal function (blood Scr and BUN), oxygenation index and APACHE II score were observed and compared. **Results** After treatment, the coagulation function related indicators, serum-related inflammatory factors, renal function indexes, oxygenation index and APACHE II score of each group were improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), but Xuebijing group and combined group were significant improved and the combined group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Both Xuebijing and CRRT can be used in patients with sepsis after clinical ICU, which can effectively reduce the inflammatory reaction in patients and improve the coagulation function and APACHE II score of patients. To protect the organs concerned, there is a certain value of clinical promotion.

Key words: Xuebijing; CRRT; sepsis; inflammatory factors

临床上对脓毒症的定义是由创伤或感染致使微生物侵入机体,导致全身发生剧烈的炎症反应

综合征(SIRS),其感染的范围能波及全身,致使机体重要脏器、组织、细胞及代谢受到影响,严重者可引起多脏器功能的衰竭,其突出的临床表现是休克^[1-2]。在发达国家中,脓毒症的病死率已达30%~70%^[3]。在我国,外科术后脓毒症的发生

天津市第四中心医院ICU2(外科ICU)(天津市300140)

通信作者:王树英, E-mail: wangshuyingszx@163.com

率已达 40%，病死率为 35% ~ 75%，与西方国家对流行病学的调查结果一致^[4]。脓毒症的发生机理与机体炎性反应加速、凝血功能紊乱及肾脏排泄毒素发生障碍等可能有一定的关联^[5]。因此治疗脓毒症并逆转其发展的关键是抑制机体内炎性因子的释放及改善患者的凝血功能^[6]。

血必净注射液属于临床中药制剂的一种，是从当归、川芎、白芍、红花以及丹参等中药中提取所得，主要功效为活血通络与化瘀解毒^[7]。相关研究显示，血必净能够降低脓症患者机体发生的炎性反应，改善其血流指标与预后，临床疗效尚可^[8]。血液净化为外科术后脓症患者治疗的重要手段之一，其可调节免疫、保护细胞屏障、改善凝血功能及除去炎性物质等^[9]。为使脓毒症

患者的临床疗效进一步得以改善，本研究探讨了血必净联合连续肾脏替代治疗（CRRT）外科术后严重脓症患者，对其炎性因子与凝血功能变化情况进行分析，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月 1 日—2018 年 12 月 1 日我院重症加强护理病房（intensive care unit, ICU）收治的术后脓症患者 158 例，依据治疗方案的不同分成对照组 52 例、血必净组 53 例与联合组（血必净 + 血液净化）53 例。三组患者的年龄、性别、感染部位及病程（即出现脓毒症临床症状到入住 ICU 的时间）比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，结果见表 1。本研究已通过本院伦理委员会的审批。

表 1 三组一般资料比较

组别	例数	年龄（岁）	性别（男/女）	感染部位（例）			病程（d）
				肺部	肠道	其他	
对照组	52	53.16 ± 14.38	28/24	30	9	13	1.41 ± 0.95
血必净组	53	54.32 ± 13.73	27/26	28	11	14	1.58 ± 0.90
联合组	53	53.95 ± 14.96	30/23	31	10	12	1.47 ± 0.86

注：三组比较无显著差异， $P > 0.05$

1.2 入选标准 纳入标准：（1）符合 2018 年发布的“中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南”中有关于脓毒症的诊断标准^[10]；（2）因尿路结石、车祸或高空坠落、急性胰腺炎、烧伤等原因于术后 1~2 d 合并感染的患者；（3）APACHE II 评分 ≥ 20 分，且均伴有急性肾损伤。排除标准：（1）合并有恶性肿瘤、重要脏器障碍及颅脑等疾病；（2）对本研究所需使用药物有过敏史者；（3）长期服用激素或免疫抑制剂等药物；（4）患者及家属配合度差。

1.3 治疗方法 对照组患者给予抗凝、抗感染、营养支持、调节机体内环境平衡以及辅助呼吸等一系列常规性的对症支持治疗。血必净组则在一系列常规性对症支持治疗之上，给予注射用血必净（天津红日药业公司，规格 10 mL/支，国药准字 Z20040033），使用方法为 100 mL 血必净注射液 + 0.9% 生理盐水 100 mL，两者混匀后静脉滴注，于 30~40 min 内全部滴完，每隔 12 h 使用一次。联合组则是在一系列常规性对症支持治疗之上，给予血必净注射液联合 CRRT，血必净注射液使用方法同血必净组。CRRT 选取连续性静脉-

静脉血液透析滤过的治疗模式，经患者颈内静脉或者股静脉插入一双腔针滤过的导管，透析过程中血流速设定为 180~210 mL/min，置换液为 50~70 mL/(kg · h)，透析时间 ≥ 6 h/d，可根据患者具体情况予以适当的调整。

1.4 观察指标 于治疗前和治疗后 48 h 抽取患者空腹清晨 6:00 外周静脉血 5 mL，以 4 °C 3000 r/min 离心 10 min 后，收取血清标本，并于 24 h 内用全自动凝血分析仪（日本希森美康集团，型号：CS-5100）检测凝血功能指标，包括：凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）与纤维蛋白原（FIB）；采用相应的 ELISA 试剂盒（南京卡米洛生物工程公司）检测血清中 C-反应蛋白（CRP）、内毒素（LPS）、降钙素原（PCT）、白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-1b（IL-1b）、白细胞介素-6（IL-6）、血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）含量，操作过程严格按相关说明书进行。记录入组患者氧合指数变化情况。并采用 APACHE II 评分系统对患者进行评分，包括急性生理学、年龄以及慢性健康状况三个部分，三者得分总和越高

表明患者病情越重。

1.5 统计学方法 选取 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计数资料采用例或百分数形式表示, 行 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。当 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 三组患者炎性因子的变化情况 治疗前, 三

组患者血清中的 CRP、LPS、PCT 及 IL-10、IL-1b、IL-6 相关炎性因子水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 48 h 后, 血必净组与联合组的血清相关炎性因子水平均低于对照组, 且联合组低于血必净组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、3。

表 2 三组患者血清 CRP、LPS 与 PCT 的比较

组别	例数(n)	CRP (mg/L)		LPS (ng/L)		PCT (ng/mL)	
		治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h
对照组	52	130.14 ± 15.36	100.55 ± 13.12 ^a	13.08 ± 6.24	10.13 ± 5.41 ^a	9.74 ± 4.32	6.43 ± 2.16 ^a
血必净组	53	129.48 ± 16.07	61.58 ± 12.46 ^{ab}	12.91 ± 6.93	7.36 ± 4.16 ^{ab}	10.16 ± 3.75	3.08 ± 1.67 ^{ab}
联合组	53	131.45 ± 13.26	47.24 ± 11.35 ^{abc}	13.27 ± 7.02	5.10 ± 3.48 ^{abc}	9.89 ± 4.07	1.85 ± 1.31 ^{abc}

注: ^a 与本组治疗前比, $P < 0.05$; ^b 与对照组比, $P < 0.05$; ^c 与血必净组比, $P < 0.05$

表 3 三组患者血清 IL-10、IL-1b 与 IL-6 的比较

组别	例数(n)	IL-10 (ng/mL)		IL-1b (ng/mL)		IL-6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h
对照组	52	24.13 ± 4.08	20.08 ± 2.31 ^a	64.07 ± 8.32	54.13 ± 6.14 ^a	31.28 ± 4.16	25.15 ± 3.16 ^a
血必净组	53	23.56 ± 4.32	15.42 ± 2.47 ^{ab}	63.95 ± 8.14	30.07 ± 5.32 ^{ab}	32.72 ± 3.69	11.48 ± 2.74 ^{ab}
联合组	53	24.25 ± 3.69	9.33 ± 1.82 ^{abc}	64.27 ± 8.17	21.66 ± 5.07 ^{abc}	32.08 ± 4.01	5.36 ± 2.79 ^{abc}

注: ^a 与本组治疗前比, $P < 0.05$; ^b 与对照组比, $P < 0.05$; ^c 与血必净组比, $P < 0.05$

2.2 三组患者凝血功能的变化情况 治疗前, 三组患者血清中凝血功能相关指标 PT、APTT 与 FIB 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 48 h 后, 血必净组与联合组血清中 PT 与 APTT 低于对照组, 而 FIB 水平高于对照组, 且联合组较血必净组改善更为明显 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 三组患者凝血功能相关指标的比较

组别	例数(n)	PT (s)		APTT (s)		FIB (g/L)	
		治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h
对照组	52	20.16 ± 4.08	16.23 ± 2.14 ^a	48.69 ± 4.37	41.46 ± 3.78 ^a	1.64 ± 0.32	2.34 ± 0.43 ^a
血必净组	53	19.76 ± 4.34	13.44 ± 2.56 ^{ab}	48.92 ± 5.01	30.14 ± 3.06 ^{ab}	1.58 ± 0.43	2.97 ± 0.50 ^{ab}
联合组	53	21.06 ± 3.27	9.07 ± 2.87 ^{abc}	47.85 ± 4.96	21.45 ± 2.69 ^{abc}	1.60 ± 0.37	3.56 ± 0.54 ^{abc}

注: ^a 与本组治疗前比, $P < 0.05$; ^b 与对照组比, $P < 0.05$; ^c 与血必净组比, $P < 0.05$

2.3 三组患者肾功能及氧合指数的变化情况 治疗前,三组患者血 Scr 与 BUN 及氧合指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 48 h 后,血必净

组与联合组血 Scr 与 BUN 低于对照组,氧合指数高于对照组,且联合组较血必净组改善更为明显 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 三组患者肾功能与氧合指数的比较

组别	例数 (n)	Scr (mmol/L)		BUN (umol/L)		氧合指数 (mmHg)	
		治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h	治疗前	治疗后 48 h
对照组	52	276.32 ± 14.58	240.22 ± 10.45 ^a	17.32 ± 3.14	14.07 ± 2.15 ^a	170.43 ± 30.16	210.75 ± 26.81 ^a
血必净组	53	269.13 ± 15.47	180.47 ± 9.76 ^{ab}	16.97 ± 3.08	10.16 ± 1.34 ^{ab}	175.84 ± 28.76	300.14 ± 30.54 ^{ab}
联合组	53	273.56 ± 15.03	130.24 ± 9.14 ^{abc}	17.50 ± 2.94	8.01 ± 0.97 ^{abc}	174.93 ± 30.57	378.07 ± 24.13 ^{abc}

注: ^a与本组治疗前比, $P < 0.05$; ^b与对照组比, $P < 0.05$; ^c与血必净组比, $P < 0.05$

2.4 三组患者 APACHE II 评分的变化情况 治疗前,三组患者 APACHE II 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 48 h 后,三组 APACHE II

评分较治疗前均有所改善,血必净组与联合组 APACHE II 评分低于对照组,且联合组较血必净组改善更为明显 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 三组患者 APACHE II 评分的比较

组别	例数	APACHE II 评分	
		治疗前	治疗 48 h
对照组	52	24.35 ± 4.70	18.12 ± 3.52 ^a
血必净组	53	23.87 ± 4.61	15.43 ± 2.86 ^{ab}
联合组	53	24.07 ± 4.78	12.19 ± 2.93 ^{abc}

注: ^a与本组治疗前比, $P < 0.05$; ^b与对照组比, $P < 0.05$; ^c与血必净组比, $P < 0.05$

3 讨论

细菌感染所致的脓毒症的发病机理是极其复杂的,其主要发病机理之一是其可致使机体内的促炎性介质被抑制,凝血及免疫功能出现紊乱,血管的内皮细胞受损等^[11]。因此,机体凝血功能的正常与否对脓毒血症的发生有着一定的影响,其可与炎性反应同时存在,加重脓毒血症的病情。

脓毒症进展较为根本的原因即是机体发生剧烈的炎性反应,相关研究发现 CRP、LPS、PCT 及 IL-10、IL-1b、IL-6 等相关炎性因子均发挥了重要作用^[12],CRP 属于急性期的一种多糖蛋白,一方面可参与到炎性反应发生的过程中,另一方面还能促使机体内炎性介质的释放;LPS 为炎症的启动因子,其活性较强,为脓毒症的重要致病因素之一;降钙素前体物质即是 PCT,随机体病原菌

感染的加重其水平随之上升;IL-10 属于抗炎因子,其在机体内的表达较促炎因子晚,主要由 T 淋巴细胞与单核巨噬细胞产生,其过度表达能够抑制机体的免疫应答;IL-1β 与 IL-6 均属于促炎因子,其中 IL-6 还可抗感染,主要由淋巴与巨噬细胞产生,当 IL-6 持续性的升高表明机体仍有炎性反应的发生。本研究发现治疗 48 h 后,血必净组与联合组的血清相关炎性因子水平均低于对照组,且联合组较血必净组改善更为明显,说明血必净与 CRTT 合用可降低外科术后脓毒症患者所发生的炎性反应,控制其病情的发展。

脓毒症引起凝血功能紊乱的原因主要包含三点:一是正常功能下的抗凝血机制被破坏;二是在凝血酶在组织因子的介导下,促使血小板活化与纤维蛋白原转变成纤维蛋白;三是活化的纤溶酶原

能够使抑制因子 -1 介导的纤溶系统受到影响^[13]。本研究发现治疗 48 h 后, 血必净组与联合组血清中的 PT 与 APTT 低于对照组, 而 FIB 水平高于对照组, 且联合组较血必净组相关指标变化更为明显, 提示血必净与 CRTT 合用能够更好的改善外科术后脓毒症患者的凝血功能, 进而抑制炎症反应, 改善患者的预后。

脓毒症中最早累及的脏器是肾脏与肺脏, 主要表现为急性肾衰竭与呼吸窘迫综合征。血液净化治疗不仅可有效清除机体内一些中小分子的炎症介质, 还可降低机体的氧消耗量与减轻肺间质水肿的程度, 从而提高其携氧的能力, 进而改善患者的氧合指数, 同时可维持酸碱与电解质的平衡等^[14]。本研究发现治疗 48 h 后, 血必净组与联合组的血 Scr 与 BUN 低于对照组, 氧合指数高于对照组, 且联合组较血必净组相关指标的变化更为明显, 提示血必净与 CRTT 合用效果更佳, 可能与血必净改善凝血功能以及拮抗炎性反应有关, 以减少肾微血栓发生的风险, 进而保护肾脏。

在临床脓毒症的治疗中, CRTT 的应用极为广泛, 其具有清除机体内的炎症介质、稳定血流动力学等的优势, 同时还可促使凝血功能的改善, 但其费用相对较高。血必净注射液属于复方中药制剂, 其一方面具有抗内毒素的作用, 以抑制内源性的炎症反应, 另一方面增加血清中纤维蛋白原的水平, 改善机体的凝血功能^[15], 且价格较为便宜。本研究结果显示血必净组患者的各项观察指标较对照组均有所缓解, 与既往研究一致^[16]。

综上所述, 血必净注射液对术后脓毒症患者的治疗虽有一定疗效, 但血必净与 CRTT 两者联合用于临床外科术后脓毒症的患者, 其疗效更为明显。一是能够有效地降低患者机体所发生的炎症反应, 二是可对患者的凝血功能与 APACHE II 评分发挥作用, 进而改善患者的预后, 三是能保护机体重要的脏器, 有一定临床推广的价值。

参考文献:

- [1] 吴蔚蓝, 陈彦青. 脓毒症治疗研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(11):1028-1032.
- [2] Bower G, Ashrafian H, Cappelletti S, et al. A proposed role for sepsis in the pathogenesis of myocardial calcification[J]. Acta Cardiol, 2017, 72(3):249-255.
- [3] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒血症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [4] 孟新科, 郑晓英, 熊丽红, 等. 严重脓毒血症和脓毒性休克早期目标化治疗在中国大陆部分医院急诊科实施现状调查 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(2):139-143.
- [5] 赵千文, 吴海华, 谢玉萍. 用连续性肾脏替代疗法治疗严重脓毒血症的疗效观察 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(2):32-34.
- [6] 高玉雷, 柴艳芬, 姚咏明. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(2):162-165.
- [7] Qi F, Liang ZX, She DY, et al. A Clinical Study on the Effects and Mechanism of Xuebijing Injection, in Severe Pneumonia Patients[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(1):46-49.
- [8] 刘昊, 张盼盼, 葛晓励, 等. 血必净对老年脓毒血症患者超敏 C-反应蛋白及降钙素原的影响 [J]. 实用老年医学, 2016, 30(5):438-439.
- [9] 雷伟健. 脓毒症患者连续性血液净化治疗后休克指数与全身炎症反应综合征、免疫应答的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11):1499-1501, 1505.
- [10] 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9):6-27.
- [11] 赵淑杰, 张东, 李洪祥, 等. 血必净联合血液净化治疗严重脓毒症临床研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(4):337-339.
- [12] 罗建宇, 王晓源, 吕光宇, 等. 血液灌流联合连续性血液滤过在脓毒症患者中的临床应用观察 [J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(3):157-161.
- [13] Levi M, de Jonge E, van der Poll T, et al. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation[J]. Crit Care Med, 2000, 28(9 Suppl): S20-S24.
- [14] 付守芝, 曹松, 叶先智, 等. 血液净化治疗对脓毒症患者降钙素原 C 反应蛋白及疗效的影响研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(S2):80-82.
- [15] 黄小林, 何宁宁. 血必净治疗全身炎症反应综合征的效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(18):125-127.
- [16] Liu S, Yao C, Zhang J, et al. Efficacy of Xuebijing Injection for Sepsis (EXIT-SEP): protocol for a randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e028664.

(收稿: 2019-05-28 发表: 2020-04-10)