

· 临床研究 ·

参芪扶正注射液联合乌司他丁治疗严重脓毒症的疗效

胡伟民

[摘要] **目的** 分析参芪扶正注射液联合乌司他丁治疗严重脓毒症的临床疗效。**方法** 选取严重脓毒症患者78例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组39例。对照组患者在常规治疗的基础上配合乌司他丁治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用参芪扶正注射液治疗。分析两组患者治疗前后的临床指标、急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)、Marshall多器官功能障碍评分(Marshall-MODS)评分、相关的炎症因子水平以及免疫功能的变化情况。**结果** 观察组患者机械通气时间、ICU住院时间均短于对照组(t 分别=3.43、4.12, P 均 <0.05),两组的MODS发生率、28 d病死率比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=1.39、0.95, P 均 >0.05)。治疗后第7 d,观察组与对照组患者的APACHE II评分、Marshall-MODS评分、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较治疗前明显下降(t 分别=10.06、6.73、25.79、34.17、33.94; 5.87、2.40、20.53、26.99、30.78, P 均 <0.05),且观察组治疗后APACHE II评分、Marshall-MODS评分、hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平亦明显低于对照组(t 分别=3.56、4.05、4.08、6.46、9.95, P 均 <0.05)。治疗后第7天,两组患者CD³⁺、CD⁴⁺以及CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均明显上升,CD⁸⁺水平明显下降(t 分别=13.01、10.28、11.53、-19.28; 7.66、4.08、7.13、-9.65, P 均 <0.05),且观察组的以上指标改善效果明显优于对照组(t 分别=5.61、5.83、3.60、-6.41, P 均 <0.05)。**结论** 参芪扶正注射液联合乌司他丁治疗严重脓毒症患者可以缩短治疗时间,减轻炎症因子作用,提高机体免疫功能与健康状况,改善多器官功能障碍。

[关键词] 严重脓毒症; 乌司他丁; 参芪扶正注射液; 炎症因子; 肺功能

Effects of Shenqi Fuzheng injection combined with ulinastatin in the treatment of severe sepsis HU Weimin. Department of ICU, Longyou County Chinese Medicine Hospital, Longyou 324400, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical efficacy of Shenqi Fuzheng injection combined with ulinastatin in the treatment of severe sepsis. **Methods** Seventy-eight patients with severe sepsis were enrolled and divided into the observation group and the control group according to the random number method, 39 cases in each group. The patients in the control group were treated with ulinastatin on the basis of conventional treatment, and the observation group was treated with Shenqi Fuzheng injection combined with ulinastatin on the basis of the conventional treatment. The clinical parameters, acute physiology and chronic health evaluation score (APACHE II), Marshall multiple organ dysfunction score (Marshall-MODS), related inflammatory factor levels, and immune function changes were analyzed before and after treatment. **Results** The mechanical ventilation time and ICU hospitalization time of the observation group were shorter than those of the control group ($t=3.43, 4.12, P<0.05$). There was no significant difference in MODS incidence rate and 28-day mortality rate between the two groups ($\chi^2=1.39, 0.95, P>0.05$). At the 7th day after treatment, the APACHE II and Marshall-MODS scores of the observation group groups and the control group were significantly decreased as well as the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- α ($t=10.06, 6.73, 25.79, 34.17, 33.94; 5.87, 2.40, 20.53, 26.99, 30.78, P<0.05$), and the APACHE II score, Marshall-MODS score, hs-CRP, IL-6, and TNF- α levels of the observation group after treatment were significantly lower than the control group ($t=3.56, 4.05, 4.08, 6.46, 9.95, P<0.05$). While at the 7th day after treatment, the levels of CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in the observation group and the control group were significantly increased, and the level of CD⁸⁺ was significantly decreased ($t=13.01, 10.28, 11.53, -19.28; 7.66, 4.08, 7.13, -9.65, P<0.05$). The levels of CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in the observation group after treatment were significantly higher while the CD⁸⁺ level

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.010.010

作者单位:324400 浙江龙游,龙游县中医医院 ICU

was significantly lower when comparing to the control group ($t=5.61, 5.83, 3.60, -6.41, P<0.05$). **Conclusion** Shenqi Fuzheng injection combined with ulinastatin in the treatment of patients with severe sepsis can shorten the treatment time, reduce the role of inflammatory factors, improve the body's immune function and health, and improve multiple organ dysfunction.

[Key words] severe sepsis; ulinastatin; Shenqi Fuzheng injection; inflammatory factor; pulmonary function

脓毒症是因身体感染导致全身性炎症反应综合征,具有发病率高、病情凶险、病死率高的临床特点,并伴器官功能障碍、组织灌注不良、低血压等重要病理生理阶段^[1]。严重脓毒症的病情进展的一个重要原因是淋巴细胞过度凋亡引起的免疫功能紊乱^[2]。乌司他丁是一种广谱蛋白水解酶抑制剂,同时抑制炎症因子的释放,减轻炎症作用,保护心肌组织^[3]。参芪扶正注射液中党参、黄芪成分可以改善血管内皮功能,显著地增强细胞免疫,减少炎症的侵袭^[4]。本次研究采用参芪扶正注射液联合乌司他丁治疗严重脓症患者,分析其改善炎症作用,提高免疫功能的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月至2018年2月龙游县中医医院接收的严重脓症患者78例,其中男

性49例、女性29例;年龄(55.04 ± 4.58)岁。纳入标准:①符合中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[5];②急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) ≥ 12 分^[6];③Marshall多器官功能障碍评分(Marshall multiple organ dysfunction score, Marshall-MODS) ≥ 6 分^[7];④家属及其签署知情同意书,并通过本院伦理委员会批准。排除标准:①合并严重精神疾患、高血压、糖尿病等疾病者;②既往接受过改善血管内皮功能相关药物治疗者;③合并免疫系统、凝血系统疾病者;④合并严重的主要脏器疾病者;⑤妊娠哺乳者;⑥中途不适、退出者;⑦治疗时间 < 2 周及2周内死亡者。按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组39例。两组一般资料见表1,两组比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	APACHE II 评分/分	Marshall-MODS 评分/分	原发疾病/例			
						化脓性 胆管炎	急性 胰腺炎	严重肺部 感染	外科手术后 继发感染
观察组	39	25/14	55.29 ± 4.52	16.29 ± 2.52	6.29 ± 2.11	6	8	12	13
对照组	39	24/15	54.78 ± 4.63	16.11 ± 2.32	6.12 ± 2.24	5	9	11	14

1.2 方法 对照组患者在进行液体复苏,抗感染、抗休克、静脉营养支持等常规治疗的基础上,配合乌司他丁(由广东天普生化医药股份有限公司生产)的治疗方法,将60万单位乌司他丁注入250 ml的5.0%葡萄糖液中静滴,每日2次,连续治疗7 d。观察组在对照组治疗的基础上加用250 ml参芪扶正注射液(由丽珠集团利民制药厂生产)静脉滴注,每日1次,连续治疗7 d。

1.3 评定指标 ①临床指标:记录两组患者的机械通气时间、ICU住院时间、28 d的病死率以及MODS发生率。②比较两组患者治疗前后的APACHE II评分、Marshall-MODS评分。③血清相关指标测定:分别采集患者治疗前、治疗后第7天的空腹肘静脉血3 ml,测定超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素6(interleukin-6,

IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。④比较治疗前和治疗后第7天的免疫功能指标CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS16.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用例(%)表示,行 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床指标比较见表2

表2 两组患者临床指标比较

组别	机械通气 时间/d	ICU住院 时间/d	MODS /例(%)	28 d病死 率/%
观察组	$12.22 \pm 2.13^*$	$14.27 \pm 3.30^*$	5(12.82)	4(10.26)
对照组	14.04 ± 2.54	18.55 ± 3.72	9(23.08)	7(17.95)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组患者机械通气时间、ICU住院时间均短于对照组(t 分别=3.43、4.12, P 均<0.05),两组的MOPS发生率、28 d病死率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.39、0.95, P 均>0.05)。

2.2 两组患者治疗前后APACHE II评分、Marshall-MODS评分比较见表3

由表3可见,治疗前,两组患者的APACHE II评分、Marshall-MODS评分比较,差异无统计学意义(t 分别=0.23、0.35, P 均>0.05);治疗后第7天,观察组与对照组患者的APACHE II评分、Marshall-MODS评分均较治疗前明显下降(t 分别=10.06、6.73;5.87、

2.40, P 均<0.05),且观察组治疗后APACHE II评分、Marshall-MODS评分明显低于对照组(t 分别=3.56、4.05, P 均<0.05)。

表3 两组治疗前后APACHE II、Marshall-MODS评分比较分

组别	APACHE II		Marshall-MODS	
	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天
观察组	16.29 ± 3.52	9.28 ± 2.56* [#]	6.29 ± 2.11	3.53 ± 1.45* [#]
对照组	16.11 ± 3.32	11.68 ± 3.34*	6.12 ± 2.24	5.02 ± 1.78*

注: *:与同组治疗前比较, P <0.05; #:与对照组比较, P <0.05。

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子比较见表4

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较

组别	TNF- α /pg/ml		IL-6/pg/ml		hs-CRP/mg/L	
	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天
观察组	65.87 ± 8.63	23.09 ± 5.73* [#]	648.37 ± 67.53	210.95 ± 42.79* [#]	211.44 ± 26.95	57.99 ± 8.42* [#]
对照组	64.62 ± 8.71	28.78 ± 6.56*	646.45 ± 65.89	281.32 ± 52.86*	212.78 ± 25.43	78.53 ± 9.76*

注: *:与同组治疗前比较, P <0.05; #:与对照组比较, P <0.05。

由表4可见,治疗前,两组患者hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义(t 分别=0.64、0.13、0.23, P 均>0.05);治疗后第7天,观察组与对照组患者hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显下

降(t 分别=25.79、34.17、33.94;20.53、26.99、30.78, P 均<0.05),且治疗后观察组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组(t 分别=4.08、6.46、9.95, P 均<0.05)。

2.4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较见表5

表5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较/%

组别	CD ³⁺ /%		CD ⁴⁺ /%		CD ⁸⁺ /%		CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	
	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天	治疗前	治疗后第7天
观察组	34.12 ± 5.12	49.23 ± 5.14* [#]	30.12 ± 4.10	39.78 ± 4.20* [#]	36.12 ± 3.56	25.12 ± 4.78* [#]	0.89 ± 0.18	1.97 ± 0.30* [#]
对照组	34.18 ± 4.89	42.78 ± 5.02*	30.28 ± 4.11	34.17 ± 4.30*	36.17 ± 3.01	29.23 ± 5.28*	0.92 ± 0.22	1.52 ± 0.32*

注: *:与同组治疗前比较, P <0.05; #:与对照组比较, P <0.05。

由表5可见,治疗前,两组患者CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺以及CD⁴⁺/CD⁸⁺水平比较,差异无统计学差异(t 分别=0.05、0.17、0.07、0.66, P 均>0.05);治疗后第7天,观察组与对照组患者CD³⁺、CD⁴⁺以及CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均较治疗前明显上升,CD⁸⁺水平明显下降(t 分别=13.01、10.28、11.53、-19.28;7.66、4.08、7.13、-9.65, P 均<0.05),且治疗后观察组CD³⁺、CD⁴⁺以及CD⁴⁺/CD⁸⁺水平明显高于对照组治疗后,CD⁸⁺水平低于对照组治疗后(t 分别=5.61、5.83、3.60、-6.41, P 均<0.05)。

3 讨论

严重脓毒症主要与免疫功能紊乱和炎症反应有关,导致机体免疫系统对外界干扰的防御能力降低,以及对免疫病原的侵袭不能进行特异性调节,

最终诱发炎症级联反应扩大,导致器官功能障碍衰竭死亡^[1,8]。乌司他丁可改善手术刺激引起的免疫功能下降、蛋白代谢异常和肾功能降低,防止手术刺激引起的对内脏器官与细胞的损伤以及改善休克时的循环状态等^[3]。病理机制主要通过抑制胰蛋白酶与溶酶体的释放来调节肺血管通透性而清除氧自由基,减轻患者的肺部损伤与炎性反应,保护细胞膜和平衡内源性血管活性物质等^[9,10]。中医认为脓毒症为毒邪内蕴、阴竭阳脱等外感热病的范畴。有研究指出,在乌司他丁治疗的基础上辅助合适的中药有助于进一步改善脓毒症病情,减轻炎症作用^[11,12]。亦有研究指出,参芪扶正注射液联合西医治疗急性重度感染性休克临床疗效确切,可显著改善中医证候,减轻炎症反应^[13,14]。

本次研究采用乌司他丁联合参芪扶正注射液治疗严重脓毒症患者后,其机械通气时间、ICU住院时间较对照组均明显缩短(P 均 <0.05),APACHE II评分、Marshall MODS评分均较对照组明显下降(P 均 <0.05),同时炎症因子hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较对照组明显下降($P<0.05$),而CD $^{3+}$ 、CD $^{4+}$ 以及CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ 水平均较对照组明显上升($P<0.05$),CD $^{8+}$ 水平明显下降($P<0.05$),说明严重脓毒症患者的炎症作用减轻,机体免疫力提高,多器官功能障碍与健康状况得到显著的改善。参芪扶正注射液中的党参有增强免疫力、扩张血管、降压、改善微循环、增强造血功能等作用^[15];黄芪具有益气固表、托疮生肌、利水消肿之功效,同时含皂甙、多种氨基酸、叶酸及多种微量元素,有增强机体免疫功能、抗应激和较广泛的抗菌作用等^[16-18]。此外,乌司他丁可以明显地减轻炎症反应、保护细胞膜和平衡内源性血管活性物质等,在此治疗的基础上辅助参芪扶正注射液,进一步提高免疫机体功能,改善微循环、增强造血功能,抗应激和较广泛的抗菌等作用^[19,20]。

综上所述,参芪扶正注射液联合乌司他丁治疗严重脓毒症患者可以缩短治疗时间,减轻炎症因子作用,提高机体免疫功能与健康状况,改善多器官功能障碍,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- 1 吴朝,董晓琴,赵鸿,等.脓毒症及脓毒性休克诊断与治疗研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(11):92-94.
- 2 董丽华,王爽骥,王广,等.脓毒症的免疫机制研究进展[J].中华全科医师杂志,2017,16(9):733-736.
- 3 罗正超,谭家余,吴志雄,等.谷氨酰胺联合乌司他丁治疗ICU脓毒症患者的临床疗效及机制分析[J].药物评价研究,2018,41(5):154-157.
- 4 霍志荣,杨世杰.参芪扶正注射液联合连续性血液净化治疗重症脓毒症的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2017,26(7):756-758.
- 5 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[S].中华内科杂志,2015,54(4):401-426.
- 6 Hosseini M, Ramazani J. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation II and sequential organ failure assessment scoring systems for prognostication of outcomes among intensive care unit's patients[J]. Saudi J Anaesth, 2016, 10(2):168-173.
- 7 Aarvold AB, Ryan HM, Magee LA, et al. Multiple organ dysfunction score is superior to the obstetric-specific sepsis in obstetrics score in predicting mortality in septic obstetric patients[J]. Crit Care Med, 2017, 45(1):e49-e57.
- 8 陈佑生,魏蕾.自拟清热解毒汤保留灌肠联合乌司他丁治疗重症肺炎合并脓毒症疗效及对凝血纤溶系统及免疫炎症反应影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(35):3949-3951.
- 9 Feng YW, Fang B, Xin HQ, et al. The efficacy and immunomodulatory effects of ulinastatin and thymosin α 1 for sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(2):1-8.
- 10 Atal SS, Atal S. Ulinastatin - a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016, 27(2):91-99.
- 11 王玲.乌司他丁联合血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效及对炎症因子的影响[J].检验医学与临床,2016,13(A02):109-112.
- 12 魏军,王艳红,蒋金辉,等.血必净注射液联合乌司他丁对脓毒症患者血清因子、T细胞亚群及D-二聚体的影响[J].药物评价研究,2018,41(6):147-151.
- 13 张云海,邓梦华,苏懿,等.参芪扶正注射液治疗脓毒性休克患者的疗效观察[J].中国中医急症,2016,25(12):2324-2326.
- 14 鄢家苗,许霞.紫雪散、参芪扶正注射液联合西医治疗急性重度感染性休克疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(36):4079-4082.
- 15 Xu R, Lin L, Li Y, et al. ShenQi FuZheng Injection combined with chemotherapy in the treatment of colorectal cancer: A meta-analysis[J]. PLOS One, 2017, 12(9):e0185254.
- 16 Fan H, Yu Z, Jian HZ, et al. Ulinastatin and thymosin α 1 therapy in adult patients with severe sepsis: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Iran J Public Health, 2016, 45(9):1234-1235.
- 17 廖巧,邢蓉.参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J].中国药房,2016,27(24):3455-3456.
- 18 薛于林,王玉娟.参芪扶正注射液联合辛伐他汀治疗脓毒症的效果及对血管内皮功能的影响[J].中国医药导报,2017,14(18):149-152.
- 19 马建齐,郑振,蒋雷,等.参芪扶正注射液对脓毒症患者外周血淋巴细胞亚群及预后的影响研究[J].陕西中医,2018,39(3):365-367.
- 20 陈国宁,毛山山,林泽辉,等.参芪扶正注射液对慢支急性发作患者免疫功能的改善及疗效观察[J].海南医学,2017,28(23):3799-3801.

(收稿日期 2019-07-24)

(本文编辑 蔡华波)