

血必净注射液治疗全身炎症反应综合征患者的临床研究*

赵 薇¹, 施贤清^{2△}

(1. 贵阳医学院研究生院, 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院重症医学科, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 研究血必净注射液对全身炎症反应综合征(SIRS)患者体液免疫功能的调节作用。**方法** 将 2013 年 1~12 月, 入住贵州省人民医院重症监护室的 56 例 SIRS 患者, 按照随机原则将其分为对照组(C 组)和血必净治疗组(T 组)。C 组采用常规治疗, T 组在常规治疗基础上联合使用血必净注射液 50 mL 每日 2 次。观察治疗前、治疗后 4、7 d 的 IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA 水平动态变化急性生理与慢性健康评分(APACH II)、体温、心率、呼吸、白细胞的变化及 MODS 的发生率。**结果** 两组患者治疗前各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗 4、7 d 后, T 组较 C 组 IL-6、TNF- α 、IgG、IgM、IgA 水平有明显改善, 差异均有统计学意义($P<0.05$); T 组生命指标亦较 C 组改善($P<0.05$), 两组 MODS 的发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血必净注射液治疗 SIRS 患者有一定的体液免疫调节作用。

[关键词] 全身炎症反应综合征; 白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α ; 血必净注射液; 体液免疫

[中图分类号] R441

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)20-2790-03

The effect of Xuebijing on patients with systemic inflammatory response syndrome*

Zhao Wei¹, Shi Xianqing^{2△}

(1. Graduate School, Guiyang Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Guizhou People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Xuebijing on the humoral immune system adjustment in patients with systemic inflammatory response syndrome(SIRS). **Methods** fifty six SIRS patients were included into this study from January 2013 to December 2013 in ICU of Guizhou provincial people's hospital. These patients were randomly divided into control and treatment group. The patients in control group received routine treatment. The patients in treatment group received routine treatment combining with Xuebijing injection 50 mL 2 times a day. The level of IL-6, TNF, IgG, IgM, IgA, the score of APACH II, body temperature, heart rate, respiration rate, white blood cells and the cases of MODS patients at pre-treatment and four and seven days after treatment were recorded. **Results** The basal conditions had no statistically significant difference in two groups before treatment ($P>0.05$). The level of IgM, IgA in treatment group were higher those that in control group ($P<0.05$) after four and seven days. The level of IL-6 and TNF- α in treatment group were lower than that in control group ($P<0.05$). The other data in treatment group had significant improvement than those in control group ($P<0.05$). The incidence of MODS were not significantly different between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Xuebijing injection has certain humoral immune adjustment effect on on SIRS patients.

[Key words] systemic inflammatory response syndrome; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha; Xuebijing injection; humoral immune

全身炎症反应综合征(SIRS)在重症医学科常见, 严重的脓毒症和 SIRS 不仅消耗大量资源, 并且导致多种并发症的发生, 不仅折磨患者还降低他们的生活质量; SIRS 需要得到更仔细的治疗和适当增加住院时间^[1-2]。如延迟治疗, 可快速进展为多器官功能衰竭综合征(MODS)。近年来多项研究证实, 改善患者的免疫功能也可阻断病情进一步发展。非感染性的 SIRS 或脓毒症患者表现出的免疫状态, 通常被认为是补偿性的抗炎反应或抗炎反应综合征(CARS)^[3]。血必净注射液有调节免疫功能、保护血管内皮细胞、抑制多种炎症介质释放、对抗内毒素、清除氧自由基等作用^[4]。本课题讨论血必净注射液用于 SIRS 患者的治疗, 是否可改善患者体液免疫功能及降低 MODS 发生率, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据 2001 年华盛顿“国际脓毒症会议”对 SIRS 推荐的诊断标准^[5], 对 2013 年 1~12 月, 入住贵州省人

民医院重症医学科患者进行最初筛选, 同时排除有免疫缺陷相关疾病患者、肿瘤患者、正在行连续肾替代疗法(CRRT)的患者和长期使用免疫抑制剂或增强剂患者。最终纳入研究患者 56 例, 其中男 31 例, 女 25 例, 平均年龄(52.37±10.96)岁; 其中感染 27 例, 非感染 29 例。将患者按照随机数字奇偶性的原则分成对照组(C 组)和治疗组(T 组), 每组 28 例。两组患者基本资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经贵州省人民医院医学伦理委员会审查批准同意实施, 通过患者本人或受委托人同意及签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用前瞻、随机、双盲、对照的研究方法。C 组与 T 组均在常规治疗基础上, 分别给予 C 组 0.9%氯化钠注射液 150 mL, 给予 T 组配置好的血必净注射液(天津红日药业股份有限公司, 批号 1212061)150 mL(其中 0.9%氯化钠注射液 100 mL, 血必净注射液 50 mL), 2 次/d。外观均用黑色

表 1 治疗前后生命体征及 WBC、APACHE II 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	项目	治疗前	治疗后 4 d	治疗后 7 d
C 组	28	体温(°C)	38.01±0.73	37.54±0.54	37.10±0.58
T 组	28		37.78±0.73	36.83±0.42 ^{ab}	36.44±0.10 ^{ab}
C 组	28	HR(次/分)	112.64±17.62	103.75±13.51	93.25±11.65
T 组	28		111.64±14.55	94.75±10.33 ^{ab}	81.54±7.72 ^{ab}
C 组	28	RR(次/分)	26.18±8.32	22.21±5.62	18.64±3.38
T 组	28		26.39±6.49	18.90±2.45 ^{ab}	16.14±1.63 ^{ab}
C 组	28	WBC($\times 10^9/L$)	15.88±0.59	12.49±1.09	10.76±0.92
T 组	28		15.87±0.30	10.34±1.04 ^{ab}	8.86±0.71 ^{ab}
C 组	28	APACHE II(分)	22.50±2.34	19.50±1.23	17.10±1.10
T 组	28		22.35±2.16	18.75±0.97 ^{ab}	16.03±1.10 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组同时时间点比较。

表 2 两组患者炎症介质及体液免疫指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	项目	治疗前	治疗后 4 d	治疗后 7 d
C 组	28	TNF- α (ng/L)	23.70±3.74	21.23±3.95	17.91±3.31
T 组	28		23.22±5.05	18.90±4.06 ^{ab}	14.65±3.67 ^{ab}
C 组	28	IL-6(ng/L)	109.50±13.01	106.38±11.22	101.29±9.26
T 组	28		109.20±10.53	100.94±7.40 ^{ab}	94.54±5.84 ^{ab}
C 组	28	IgG(g/L)	9.40±1.00	9.54±0.94	9.86±1.17
T 组	28		9.59±1.11	9.94±1.11	10.56±0.99 ^{ab}
C 组	28	IgM(g/L)	0.89±0.03	0.93±0.02	0.92±0.16
T 组	28		0.90±0.03	0.95±0.03 ^{ab}	0.99±0.02 ^{ab}
C 组	28	IgA(g/L)	2.07±0.12	2.15±0.12	2.16±0.11
T 组	28		2.08±0.09	2.15±0.08 ^{ab}	2.24±0.07 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组同时时间点比较。

塑料袋包裹;配药及给药者为同 1 人,观察者及检测者不知给药状况。

1.2.2 生命体征及急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、白细胞(WBC)数监测 动态观察患者治疗前、治疗 4 d 及 7 d 的心率(HR)、体温(T)、呼吸(RR);抽外周血送本院检验科,进行白细胞检测;使用 APACHE II 评分。

1.2.3 免疫指标 采用免疫比浊法检测外周静脉血免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM,将血清样品输入 IMMAGE 800 特定蛋白分析仪(Beckman Coulter 公司生产,美国)自动分析。ELLSA 法(试剂盒购于广州威佳生物公司)测定患者血清 TNF- α 、IL-6,操作按产品说明书进行。

1.2.4 MODS 发生率 记录两组患者发生 MODS 的例数(MODS 诊断标准采用 2001 年华盛顿“国际脓毒症定义会议”推荐的标准^[3]),并计算 MODS 的发生率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后生命体征及 WBC、APACHE II 的变化分析 于治疗后的相同时间点,T 组生命体征、WBC、APACHE II 较 C 组均有改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);T 组组间比较,以 7 d 改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6 及体液免疫指标的变化分析 在治疗后的相同时间点,T 组 TNF- α 、IL-6 较 C 组均有

改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);T 组组间比较,以 7 d 改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 4 d,T 组 IgG 与 C 组比较改善不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 7 d,与 C 组 IgG 有改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 4、7 d,T 组的 IgM、IgA 较 C 组有改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),T 组组间比较,以 7 d 改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 MODS 发生率的情况 治疗后 C 组患者 MODS 发生率 17.9%(5/28),T 组患者 MODS 发生率 7.1%(2/28),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.44, P > 0.05$)。

3 讨论

SIRS 是一个威胁生命的疾病^[6]。它会促使活化的单核细胞、巨噬细胞释放 TNF- α 、IL-6 等炎症介质,而累及患者免疫系统,通过级联瀑布,使这一系列的反应爆发,经过启动抗炎因子的局部反应期-全身反应期-促炎及抗炎因子失去平衡的严重全身反应期-代偿性抗炎反应超过促炎反应的过度免疫抑制期-持续免疫抑制阻止恢复因子的免疫紊乱期。在被创伤和感染打击下的患者,数小时内就会发生免疫功能抑制,能持续数日。SIRS 患者功能紊乱的单核细胞增加,阻碍单核细胞 MHC-II 类抗原表达而影响 T 淋巴细胞和中性粒细胞趋化功能。发展的后期,抑炎因子释放过多,妨碍单核细胞、巨噬细胞等的表达,使得单核细胞 HLA-DR 表达量下降到 30% 以下,T 细胞反应低下,也促使 Th1 向 Th2 转化,使得免疫功能受损^[7-8]。

本课题前期已观察到使用血必净注射液治疗后的 SIRS 患者,细胞免疫功能有改善。本次探讨使用血必净注射液是否

对其体液免疫功能、整体器官功能得到改善并降低了 MODS 的发生率。同时观察血必净注射液对炎性细胞因子的影响。

有研究表明,在细胞因子连锁反应中,过量的 TNF- α 产生,可诱导激发细胞因子间相互作用,促进氧自由基活动发生,促使血管通透性增加、微循环障碍及细胞功能损坏、血流动力学严重紊乱,发生 SIRS,最终导致 MODS^[9]。Rau 等^[10]在动物实验中证实:IL-6 增加可作为预测 SIRS、脓毒症发生的指标,也是作为危急疾病发生的一个有价值的指标。IL-6 是反应 SIRS 菌血症的指标之一,也是炎性反应中的关键成分,它可诱导肝细胞合成急性期蛋白,调节巨噬细胞产生 TNF- α ,促使 SIRS 的发生。它的一直升高,说明机体处于持续炎症状态,还可敏感地反映组织损伤程度^[11-14]。因此监测患者 TNF- α 、IL-6 可反映炎性细胞的趋化活动程度。

免疫球蛋白是具有抗体活性的蛋白,可与抗原结合成抗原-抗体复合物,在机体形成一道屏障,阻断病原体侵入机体造成伤害,从而绕过病原体失去致病作用。其中 IgG 作为血清中水平最高及再次免疫应答主要的抗体,是机体抗感染的“主力军”;IgM 是初次免疫应答中最早出现的抗体,是机体抗感染的“先头部队”;分泌型 IgA 作为分泌液中的主要抗体类型,在呼吸道等黏膜局部免疫中发挥重要作用^[15]。有研究报道,粒细胞表面抗原 Gr-1 的表达,是造成 SIRS 病理生理学复杂的危险因素。对注射了脂多糖的大鼠分别注射抗原 Gr-1 和 IgG,前者 TNF- α 高于后者,病死率也高于后者^[6]。可见,TNF- α 是衡量炎性细胞的一个指标,IgG 的增加可阻止 SIRS 病情的恶化,进一步说明提高免疫功能的可行性。

血必净注射液是由红花、丹参、赤芍、川穹、当归等中药制成,本研究发现,使用血必净治疗的患者在同时间点,其 WBC 计数、APACHE II 评分、细胞因子 TNF- α 、IL-6 计数均有下降,各项生命体征有改善,第 7 天较第 3 天好转更明显。同时患者体液免疫指标:IgG、IgM、IgA 计数,也随治疗时间的延长而升高,说明使用血必净注射液对改善患者全身炎症状态及免疫功能有一定效果。这与血必净注射液有对 TNF- α 和 IL-6 有明显的抑制作用,对免疫功能有双向调节,因而可调节过高或过低的免疫状态,从而降低纤维蛋白原水平,同时提高超氧化物歧化酶活性等作用;也可通过降低体内可溶性髓系细胞表达,减轻全身炎症反应而降低 MODS 的发生率,改善预后,适当增加用量,可提高疗效有关^[16-18]。

本研究中,C 组与 T 组分别有 5 例、2 例患者发展成 MODS,MODS 发生率分别为 17.9%、7.1%,差异无统计学意义($P>0.05$)。原因可分析为本研究样本数量较少、观察时间较短。因此,对于使用血必净注射液是否可阻断病情发展成 MODS,仍需加大样本量及延长观察时间。

综上所述,对 SIRS 患者行常规治疗并早期加用血必净注射液,可改善患者体液免疫状态,减少炎症因子的释放,同时能改善患者全身状况,有可能减少 MODS 的发生。

参考文献

[1] Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? [J]. Virulence, 2014, 5(1): 20-26.
[2] Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the emergency department [J]. West J Emerg Med, 2014, 15

(3): 329-336.
[3] Kim OY, Monsel A, Bertrand M, et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation [J]. Crit Care, 2010, 14(2): 1-12.
[4] 邢正云, 冯国安. 纳洛酮联合血必净治疗感染性休克的临床疗效及作用机制研究 [J]. 临床急诊杂志, 2011, 12(6): 388-390.
[5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/STS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
[6] Tanno D, Akahori Y, Toyama M, et al. Involvement of gr-1 cells in the production of TNF- α and IL-17 and exacerbated systemic inflammatory response caused by lipopolysaccharide [J]. Inflammation, 2014, 37(1): 186-195.
[7] 王迪涛, 金惠铭. 人体病理生理学 [M]. 3 版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2008: 437-438.
[8] 王质刚. 全身炎症反应综合征的免疫状态和干预措施 [J]. 国外医学移植与血液净化分册, 2004, 2(5): 1-4.
[9] Freire IR, Aguiar SM, Oliveira SH. Functional activity of neutrophils and systemic inflammatory response of Down's syndrome patients with periodontal disease [J]. Brazil J Oral Sci, 2012, 11(3): 422-427.
[10] Rau S, Kohn B, Richter C, et al. Plasma interleukin-6 response is predictive for severity and mortality in canine systemic inflammatory response syndrome and sepsis [J]. Vet Clin Pathol, 2007, 36(3): 253-260.
[11] Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Clin Biochem, 2013, 46(3): 225-229.
[12] 陈凯. 严重烧伤脓毒症患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、PLA2 的变化及器官功能损害状况分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 937-940.
[13] Mica L, Vomela J, Keel M, et al. The impact of body mass index on the development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis in patients with polytrauma [J]. Injury, 2014, 45(1): 253-258.
[14] 段吉明, 李文星. 淋巴细胞在内毒素导致全身炎症反应综合征中作用机制的研究现状 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(6): 746-748.
[15] 陈慰峰, 金伯泉. 医学免疫学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 58-60.
[16] 黄勇, 黄建钦. 血必净注射液治疗脓毒症 26 例临床疗效观察 [J]. 中国实用医学, 2011, 1(6): 136-137.
[17] 关云艳, 吴海荣, 吴锡平, 等. 血必净注射液对危重病患者体内可溶性髓系细胞表达的触发受体-1 及炎症因子表达的影响 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(11): 989-992.
[18] 潘玲, 毛德强. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(20): 2548-2550.