

前列腺素 E1 对脓毒症患者疗效及炎症水平的影响

董炳信, 乔鲁军[△]

(山东省东营市胜利油田中心医院重症医学科, 山东东营 257034)

[摘要] **目的** 探讨联合使用前列腺素 E1 对脓毒症患者的疗效, 以及对促炎及抗炎因子水平的影响。**方法** 将该院 ICU 的脓毒症患者 120 例分为 A、B、C、D 4 组, 每组 30 例。在常规治疗基础上, A 组加用前列腺素 E1 和血必净注射液, B 组加用前列腺素 E1, C 组加用血必净注射液, D 组只采用常规治疗。对比观察 4 组患者急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II) 及 Marshall 评分、抗炎及促炎因子、机械通气时间、ICU 治疗时间、28 d 病死率等变化。**结果** 与治疗前比较, 4 组患者治疗后 APACHE II 及 Marshall 评分均明显降低 ($P < 0.05$)。与 B、C、D 组比较, A 组治疗后 APACHE II 及 Marshall 评分、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平降低更明显 ($P < 0.05$), IL-10 水平明显升高 ($P < 0.05$); 机械通气时间、ICU 住院时间明显较短 ($P < 0.05$), 28 d 病死率明显较低 ($P < 0.05$)。**结论** 前列腺素 E1 联合血必净注射液能有效抑制脓毒症患者体内炎症反应, 促进患者恢复, 降低病死率。

[关键词] 前列地尔; 血必净注射液; 脓毒症**[中图分类号]** R631+.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0929-02

Efficacy of prostaglandin E1 in sepsis patients and its influence on inflammatory level

Dong Bingxin, Qiao Lujun[△]

(Department of Critical Care Medicine, Central Hospital of Shengli Oil Field, Dongying, Shandong 257034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of prostaglandin E1 on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in sepsis patients. **Methods** One hundred and twenty cases of sepsis in ICU of our hospital were assigned to the groups: A, B, C and D, 30 cases in each group. On the basis of conventional therapy, group A was added with prostaglandin E1 + Xuebijing injection. The group was treated with prostaglandin E1, while the group C was treated with Xuebijing injection. The changes of APACHE II score, Marshall score, anti-inflammatory and pro-inflammatory factors, mechanical ventilation time, ICU treatment time, 28 d mortality rate in the 4 groups were observed and compared among 4 groups. **Results** The APACHE II score and Marshall score after treatment in 4 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). Compared with the group B, C and D, The decrease of APACHE II score, Marshace score, IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels was more significantly ($P < 0.05$). While the IL-10 level was significantly increased ($P < 0.05$); duration of mechanical ventilation, length of stay ICU in were significantly shorter ($P < 0.05$), 28 d mortality was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Prostaglandin E1 combined with Xuebijing injection can effectively inhibit the inflammatory response in septic patients and promote the recovery of patients, reduces the mortality rate.

[Key words] alprostadil; Xuebijing injection; sepsis

脓毒症 (sepsis) 指由感染等引起的全身性炎症反应综合征, 可随病情恶化发展为多器官功能障碍 (MPDS) 或脓毒症休克。随着治疗手段和治疗药物种类的增多, 脓毒症病死率呈降低趋势, 但由于抗菌药物滥用, 致病菌耐药性增强等因素, 脓毒症病死率仍为 30%~70%^[1]。各类抗炎和促炎因子在脓毒症发展中起到重要作用^[2]。本研究旨在探讨前列腺素 E1 联合血必净注射液对脓毒症患者促炎抗炎因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 10 月入住本院 ICU 的脓毒症患者 120 例。其中男 54 例, 女 66 例; 年龄为 (54.12 ± 9.46) 岁, 体质量指数 (BMI) 为 (22.89 ± 2.44) kg/m², 入住 ICU 时急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II) 为 (21.74 ± 5.23) 分, Marshall 器官功能障碍评分为 (12.88 ± 4.62) 分。本研究取得医院伦理委员会批准, 并取得患者家属知情同意后, 将患者分为 4 组: 前列腺素 E1 + 血必净组 (A 组), 前列腺素 E1 组 (B 组), 血必净组 (C 组), 对照组 (D 组), 每组 30 例。4 组患者在性别、年龄、BMI、APACHE II 评分、Marshall 评分等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: 患者症状、体征、实验室检查等均符合 1991 年 ACCP/SCCM 对脓毒症的诊断标准^[3]; APACHE II 评分大于 12

分; Marshall 评分大于或等于 6 分。排除标准: 合并慢性心、肝、肾等器官功能障碍; 免疫系统疾病; 治疗未达到 1 周; ICU 治疗期间死亡; 对前列腺素 E1 或血必净存在使用禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 药品与仪器 血必净注射液 (天津红日药业股份有限公司, E130572); 前列腺素 E1 (北京泰德制药股份有限公司, E1A054H)。白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 采用 ELISA 试剂盒 (深圳晶美生物工程有限公司) 进行检测。

1.2.2 治疗方法 所有患者均根据脓毒症治疗指南^[4], 积极进行液体复苏、抗感染、调节水电解质紊乱等治疗, 并适当应用糖皮质激素, 给予营养支持。在此基础上, A 组给予前列腺素 E1 10 ng · kg⁻¹ · min⁻¹ 持续静脉泵注 + 血必净注射液 100 mL 静脉滴注, 每天 1 次; B 组患者给予前列腺素 E1 10 ng · kg⁻¹ · min⁻¹ 持续静脉泵注, 每天 1 次; C 组给予血必净注射液 100 mL 静脉滴注, 每天 1 次; D 组未加用前列腺素 E1 和血必净, 所有患者治疗 7 d 为 1 个疗程。

1.2.3 观察指标 观察 4 组患者治疗前及治疗后 7 d APACHE II 及 Marshall 评分变化, 治疗后 7 d 抽取静脉血, ELISA 法测定 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 变化, 记录患者机械

通气时间、ICU 治疗时间、28 d 病死率及治疗过程不良反应情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本的 t 检验;计数资料用例数百分率表示,组间比较采用四格表的 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 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,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 4 组患者 APACHE II 及 Marshall 评分均明显降低 ($P < 0.05$);治疗后与 D 组比较,A、B、C 组 APACHE II 及 Marshall 评分下降更明显 ($P < 0.05$),而与 B、C 组比较,A 组 APACHE II 及 Marshall 评分下降更低 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 4 组患者治疗前、后 APACHE II 及 Marshall 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	APACHE II 评分		Marshall 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	21.77 ± 4.98	11.01 ± 6.01 ^{ab}	13.02 ± 4.08	5.73 ± 3.11 ^{ab}
B 组	23.26 ± 6.02	14.99 ± 4.32 ^{abc}	12.82 ± 4.74	7.69 ± 2.85 ^{abc}
C 组	20.76 ± 5.32	15.02 ± 4.92 ^{abc}	13.44 ± 4.90	7.42 ± 2.90 ^{abc}
D 组	22.91 ± 5.51	18.84 ± 5.43 ^a	12.77 ± 4.33	9.05 ± 3.03 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与治疗前 D 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与治疗前 A 组比较。

2.2 4 组患者治疗后抗炎及促炎因子水平比较 与 D 组比较,A、B、C 组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显较低 ($P < 0.05$),A、B 组 IL-10 水平明显较高 ($P < 0.05$);与 A 组比较,B、C 组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显较高,IL-10 水平明显较低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 4 组患者治疗后抗炎及促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
A 组	234.56 ± 51.34 ^a	201.88 ± 49.93 ^a	57.19 ± 10.25 ^a	22.01 ± 7.83 ^a
B 组	288.92 ± 56.78 ^{ab}	253.42 ± 50.38 ^{ab}	46.92 ± 9.25 ^{ab}	34.29 ± 7.36 ^{ab}
C 组	289.90 ± 53.62 ^{ab}	249.90 ± 53.42 ^{ab}	36.24 ± 8.93 ^b	35.38 ± 7.74 ^{ab}
D 组	328.75 ± 60.14	298.94 ± 40.86	37.92 ± 8.81	50.43 ± 8.45

^a: $P < 0.05$, 与 D 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 A 组比较。

2.3 4 组患者机械通气时间、ICU 住院时间、28 d 病死率及不良反应比较 4 组患者治疗期间均未发现明显不良反应。与 D 组比较,A、B、C 组机械通气时间、ICU 住院时间明显较短 ($P < 0.05$),28 d 死亡率明显较低 ($P < 0.05$);与 B、C 组比较,A 组机械通气时间、ICU 住院时间更短,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 4 组患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率比较 ($n = 30$)

组别	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	28 d 病死率 [% (n/n)]
A 组	10.83 ± 3.94 ^a	10.34 ± 3.92 ^a	13.33(4/30) ^a
B 组	15.24 ± 3.58 ^{ab}	16.74 ± 2.97 ^{ab}	23.33(7/30) ^a
C 组	14.92 ± 4.01 ^{ab}	16.58 ± 3.16 ^{ab}	26.67(8/30) ^a
D 组	19.98 ± 4.28	21.37 ± 4.06	56.67(17/30)

^a: $P < 0.05$, 与 D 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 A 组比较。

3 讨论

脓毒症是危重患者死亡的重要原因之一,炎性细胞释放的大量促炎因子是引起脓毒症患者一系列病理生理状态,引发患者病情恶化的重要因素^[5]。抑制脓毒症患者体内炎性反应对提高危重患者抢救成功率有着重要意义。前列腺素 E1 具有强烈的扩张血管和抑制血小板聚集的作用,能有效改善血流动力学和患者体内微循环状态^[6],还能有效降低炎性因子生成^[7],已被证实前列腺 E1 在感染和创伤后脓毒症的治疗中具有有一定作用^[8-9]。前列腺素 E1 在大鼠的脓毒症实验中已经取得一定效果,对脓毒症治疗具有重要的潜在价值^[10]。血必净注射液是在我国传统方剂“血府逐瘀汤”的基础上开发的药物,具有有效地抗内毒素的作用和对单核/巨噬细胞系统的调节能力^[11-12]。

IL-10 由 Th2 细胞产生,是重要的抗炎因子,能抑制促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放^[13-14]。本研究显示,治疗后 A、B、C 组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显低于 D 组,且 A 组降低更明显;治疗后 A、B 组 IL-10 水平明显高于 D 组,A 组增高更多,但 C 组与 D 组间 IL-10 差异不明显。表明血必净能有效促进抗炎因子释放,但不具有促进促炎因子释放的作用;前列腺素 E1 能同时有效地抑制抗炎因子释放和促进促炎因子释放的作用,且联合前列腺素 E1 和血必净能得到更强的抑制抗炎因子释放和促进促炎因子生成的作用^[15-16]。通过比较治疗后 APACHE II 及 Marshall 评分,4 组机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率,结果也证明前列腺素 E1 和血必净能有效促进患者恢复,降低病死率,且联合应用效果更佳。

综上所述,前列腺素 E1 联合血必净注射液能有效抑制脓毒症患者体内促炎因子生成,促进抗炎因子释放,促进患者恢复,降低患者病死率。

参考文献

- [1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- [2] Silva SM, Motta Gde C, Nunes CR, et al. Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1,500 g[J]. Rev Gaucha Enferm,2015,36(4):84-89.
- [3] 李熙鸿. 脓毒症的诊断与治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(6):404-406.
- [4] 高戈,冯洁,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒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.
- [5] Fodor RS, Georgescu AM, Cioc AD, et al. Time- and dose-dependent severity of lung injury in a rat model of sepsis[J]. Rom J Morphol Embryol,2015,56(4):1329-1337.
- [6] Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. J Diabetes Complications,2015,29(8):1283-1286.
- [7] Xue L, Fergusson J, Salimi M, et al. Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk[J]. J Allergy Clin Immunol,2015,135(5):1358-1366.
- [8] Stewart RM, Fabian TC, McGinty MP, et al. Actions of prostaglandin E1 on lipopolysaccharide-evoked responses in vivo and in vitro following resuscitated trauma[J]. Shock,1995,3(4):307-314.

(下转第 933 页)

化疗能减轻术后晚期卵巢癌患者化疗药物的毒副作用。但是本研究尚未揭示胎盘多肽作用的确切机制,并且胎盘多肽联合化疗能否改善患者的远期疗效也有待进一步随访。

综上所述,本研究提示晚期卵巢癌术后化疗联合胎盘多肽注射液,能提高患者的生活质量,减轻化疗药物的毒副作用,另外,胎盘多肽具有较好的临床安全性,目前尚无其不良反应的相关报道。因此,胎盘多肽注射液可作为化疗的辅助用药,在肿瘤的综合治疗中具有良好的应用前景。

参考文献

[1] 崔恒,李艺. 卵巢癌规范性治疗中的若干问题[J]. 中国癌症防治杂志,2012,4(1):9-13.

[2] 沈铿,崔恒,丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2014:83-111.

[3] 曾富春,王友于. 胎盘多肽注射液在高龄食管癌中的应用[J]. 中华全科医学,2015,13(1):24-26,143.

[4] 徐春华,于力克. 胎盘多肽注射液在晚期非小细胞肺癌患者化疗中的作用[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(10):772-775.

[5] 陈燕平,王瑞芳. 胎盘多肽注射液辅助治疗中晚期恶性肿瘤的临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿(上半月),2009,4(17):54-55.

[6] 苏红艳,刘也夫. 胎盘多肽联合 TACE 方案治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2015,30(3):283-286.

[7] 赵丽莉,张彤,付培德,等. 胎盘多肽注射液联合化疗改善胃癌患者生活质量的临床研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(4):310-313.

[8] 潘剑,张壮,杨文宾,等. 胎盘多肽注射液辅助治疗中晚期口腔癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(7):864-866.

[9] 朱熠,张国楠. 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌 FIGO2013 分期和临床意义的解读[J]. 肿瘤预防与治疗,2015,28(5):291-294.

[10] 汤继英,陈萍,蔡晓军,等. 血清 CA125 与上皮性卵巢癌及输卵管癌患者化疗疗效的相关性[J]. 实用癌症杂志,2015,30(4):485-487.

[11] 陈艳,叶大风,谢幸. 血清 CA125 测定在上皮性卵巢癌病情监测中的作用[J]. 国外医学(计划生育分册),2005,24(2):90-94.

[12] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2003:274-276.

[13] 孙燕. 抗肿瘤药物的近期和远期不良反应[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:102.

[14] 万德森. 临床肿瘤学[M]. 4版. 北京:科学出版社,2014:282.

[15] Aleksandra KK, Lisowska KM. Ovarian cancer - from biology to clinic [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015,2(69):1275-1290.

[16] Gustafsson JO, Oehler MK, Ruzkiewicz A, et al. MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-IMS)-Application of spatial proteomics for ovarian cancer classification and diagnosis [J]. Int J Mol Sci, 2011,12(1):773-794.

[17] Zahedi P, De Souza R, Huynh L, et al. Combination drug delivery strategy for the treatment of multidrug resistant ovarian cancer [J]. Mol Pharm, 2011,8(1):260-269.

[18] 梁若筓. 增免抑瘤方辅助治疗对晚期卵巢癌术后化疗不良反应和患者生存质量的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(11):2588-2590.

[19] Hogberg T. Chemotherapy: current drugs still have potential in advanced ovarian cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010,7(4):191-193.

[20] Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015,36(2):298-308.

[21] 袁红丹,张丽,陈慧平,等. 胎盘多肽注射液联合化疗对非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 实用药物与临床,2013,18(7):557-559.

[22] 侯江涛,汪双双,杨晓军,等. 胎盘多肽注射液对重症肌无力患者免疫指标的影响[J]. 海南医学,2012,23(7):28-29.

(收稿日期:2016-08-09 修回日期:2016-11-07)

(上接第 930 页)

[9] Zhang H, Benlabed M, Spapen H, et al. Prostaglandin E₁ increases oxygen extraction capabilities in experimental sepsis [J]. J Surg Res, 1994,57(4):470-479.

[10] Gezginici-Oktayoglu S, Orhan N, Bolkent S. Prostaglandin-E₁ has a protective effect on renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation mediated gastric damage in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2016,36(1):142-150.

[11] 罗晓红,牛小娟,许瑞元,等. 血必净治疗高原多器官功能障碍综合征猪模型的疗效及治疗前后肺组织中 NF- κ B mRNA 的表达变化[J]. 中国急救医学,2015,8(35):730-734.

[12] 孙杰,张小坤,付素珍,等. 持续肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程

度的影响[J]. 广东医学,2015,36(3):387-391.

[13] 郭亚春,封桂英,宋鸿儒,等. CIA 小鼠血清中 IL-27、IL-10、IL-17 的动态分析[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(6):803-805,821.

[14] 刘仕成,贾飞勇,徐乃军,等. 高压氧对孤独症大鼠行为及外周血 IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 水平的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2015(1):37-40.

[15] Young GJ, Harter N, Luu M. An unusual migratory polycyclic eruption after administration of prostaglandin E in a neonate [J]. JAAD Case Rep, 2016,2(5):377-379.

[16] 张万祥,李志军. 前列腺素 E₁ 联合血必净对肺间质纤维化大鼠转化生长因子 β -1 的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(12):913-915.

(收稿日期:2016-08-26 修回日期:2016-11-24)