

血必净对脓毒症患者炎症因子及血管内皮细胞功能的影响

赵智刚, 唐忠志, 刘 洁, 程 青, 万亚莉, 陈晓娟, 李 波, 彭 岚, 张文凯, 夏尔键

【摘要】 目的 研究血必净对严重脓毒症患者炎症因子及血管内皮细胞的影响。**方法** 以 42 例严重脓毒症患者作为研究对象, 随机分为常规治疗组和血必净组, 血必净组在常规治疗基础上给予血必净注射液 100 ml 加入 0.9% 氯化钠 100 ml 中静滴, 每天 1 次, 持续 7 d。常规治疗组给予同等量的 0.9% 氯化钠作为对照。两组患者分别于治疗前及治疗第 3、7 天检测血清中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM)、可溶性 E 选择素 (soluble E selectin, sE-selectin)、内皮细胞特异性分子 1 (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1) 值; 并统计两组患者 28 d 的病死率。**结果** 血必净组 28 天病死率 (11.1%) 明显低于常规治疗组 (30.8%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗第 7 天, 血必净组患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 明显低于常规治疗组; 血必净组患者血清 sTM、sE-selectin、ESM-1 亦明显低于常规治疗组。差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液能够降低严重脓毒症患者的病死率, 其机制可能与其降低炎症反应, 改善血管内皮细胞功能紊乱有关。

【关键词】 重症脓毒症; 血必净注射液; 炎症反应; 内皮细胞功能

【中图分类号】 R 459.7

【文献标识码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2015.02.007

Influence of XueBiJing Injection on Inflammatory Factors and Function of Vascular Endothelial Cells in Patients With Severe Sepsis

ZHAO Zhi-gang, TANG Zhong-zhi, LIU Jie, CHENG Qing, WAN Ya-li, CHEN Xiao-juan, LI Bo, PENG Lan, ZHANG Wen-kai, XIA Er-jian. Department of Emergency, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan Hubei 430070, China

Corresponding author: TANG Zhong-zhi, E-mail: zhongztlj@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of XueBiJing injection on inflammatory factors and blood coagulation factors of vascular endothelial cells in patients with severe sepsis. **Methods** Forty-four patients were randomly divided into XueBiJing injection treatment group and conventional treatment group. All the patients were treated with routine treatment. Patients in XueBiJing injection treatment group received XueBiJing injection 100ml once a day for 7 days while those in conventional treatment group underwent an equal quantity of normal saline. Before and during treatment, serum concentrations of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), soluble thrombomodulin (sTM), soluble E-selectin (sE-selectin), endothelial cell specific molecule 1 (ESM-1) were measured by ELISA. **Results** Compared with conventional treatment group (30.8%), XueBiJing group (11.1%) showed the decrease of 28-day mortality rate ($P < 0.05$). In XueBiJing group, the serum concentrations of TNF- α , IL-1, IL-6, sTM, sE-selectin and ESM-1 were significantly lower than in routine treatment group after 7 days treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** XueBiJing injection treatment can reduce 28-day mortality of severe septic patients by the improvement of inflammatory reaction and dysfunction of vascular endothelial cells probably.

【Key words】 Sepsis; XueBiJing injection; Inflammatory reaction; Function of vascular endothelial cells

脓毒症 (sepsis) 是由感染引起的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 在此基础上合并了器官功能障碍时称为严重脓毒症^[1]。血管内皮细胞能分泌多种细胞因子和活性

物质, 不但在维持血管微循环中起主要作用, 在调解免疫应答和凝血活性中亦起重要作用^[2]。严重脓毒症时机体存在复杂的病理生理变化, 血管内皮细胞在其中起着重要的作用。血必净是防治脓毒症及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的临床用药。本研究观察血必净对严重脓毒症患者促炎因子及内皮细胞的影响, 以期对临床治疗脓毒症提供理论依据。

【作者单位】 430070 湖北武汉, 广州军区武汉总医院急诊科 (赵智刚、唐忠志、刘 洁、程 青、万亚莉、陈晓娟、李 波、彭 岚、张文凯、夏尔键)

【通讯作者】 唐忠志, E-mail: zhongztlj@163.com

1 对象与方法

1.1 对象

根据 2001 年国际脓毒症会议制定的脓毒症诊断标准,收集选取作者医院 2007-01/2013-08 月重症监护病房收治的严重脓症患者,年龄 18 岁以上。排除标准:既往有严重的心、肺、肝、肾、血液、免疫等基础疾病者;孕妇及哺乳期者;入选后发现为其他诊断患者、拒绝参加本实验的患者。最终共有 42 例入选,均签署知情同意书。随机分配为常规治疗组 23 例,血必净组 19 例。两组间性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评价(APACHE II)差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 ①常规治疗:入院后给予常规治疗,包括液体复苏、抗感染、必要时呼吸支持、营养支持、对症支持。②血必净治疗:在常规治疗的基础上加用血必净注射液。使用方法:生理盐水 100 ml 加血必净注射液 100 ml,静脉注射,1 日 1 次,疗程为 7 d(天津红日药业股份有限公司生产)。而对照组则在相同时间给予同等量的 0.9%氯化钠。

1.2.2 检测指标及方法 两组患者均在用药前及用药后 3 d、7 d 晨抽取静脉血 5 ml,离心后于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。采用双抗体夹心免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)、可溶性 E 选择素(soluble E selectin, sE-selectin)、内皮细胞特异性分子 1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)值,试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司。

1.2.3 临床观察 于入院时及用药后 3 d、7 d 记录患者生命体征(体温、脉搏、呼吸和血压)的变化,生化指标(肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素),血常规,监测患者凝血指标(血浆活化部分凝血活酶时间、血浆凝血酶原时间、血浆凝血酶原活动度、国际标准化比

值)的变化,并监测全身出血、皮肤黄染等情况。同时记录入院时及用药后 3 d、7 d 患者 APACH II 评分。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 11.0 软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用单因素方差分析(ANOVA),用 Bonferroni post hoc 或 Games-Howe II 法比较组间差异;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 APACHE II 评分的比较

治疗后 7 d 两组患者 APACHE II 评分均有改善。与常规治疗组相比,血必净组改善更为明显,由治疗前的 (23.6 ± 6.9) 降至治疗后的 (12.8 ± 4.1) ($P<0.05$)。

2.2 两组患者 28 d 病死率的比较

常规治疗组 28 d 病死率为 30.8%(8/26),血必净组 28 d 病死率为 11.1%(3/27),两组病死率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者炎症因子的比较

治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平均下降。与常规治疗组相比,血必净组 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平下降更为明显,具有统计学差异($P<0.05$),见表 1。

2.4 两组患者内皮细胞功能的比较

治疗后两组患者血清 sTM、sE-selectin、ESM-1 水平均下降。与常规治疗组相比,血必净组 sTM、sE-selectin、ESM-1 水平下降更为明显,具有统计学差异($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

严重脓毒症时,以 TNF- α 、IL-1 为核心的炎症因子大量释放,启动炎症瀑布反应过程^[3]。在这一过程中内皮细胞不仅是靶细胞,而且是效应细胞^[4]。内皮细胞在以 TNF- α 、IL-1 为核心的炎症因子的作用下出现功能障碍、损伤、凋亡,同时分泌多种细胞因子,导致

表 1 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-1、IL-6 的比较 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of TNF- α , IL-1, IL-6 in two groups before and after treatment (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α			IL-1			IL-6		
	入院时	用药 3 d	用药 7 d	入院时	用药 3 d	用药 7 d	入院时	用药 3 d	用药 7 d
常规治疗组	145.7 \pm 31.4	123.6 \pm 26.8	76.9 \pm 24.5	198.1 \pm 44.2	157.4 \pm 34.6	128.8 \pm 23.9	316.7 \pm 52.3	274.2 \pm 44.6	201.8 \pm 28.9
血必净组	156.3 \pm 34.8	74.7 \pm 23.6	31.5 \pm 18.3	187.2 \pm 41.5	104.5 \pm 31.8	71.2 \pm 19.4	328.9 \pm 50.4	225.9 \pm 40.2	135.6 \pm 22.7
t 值	0.572	7.911*	16.423**	0.439	6.882*	13.255**	0.657	9.527*	19.146**

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表2 两组患者治疗前后 sTM、sE-selectin、ESM-1 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of sTM、sE-selectin、ESM-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	sTM($\mu\text{g/L}$)			sE-selectin(ng/L)			ESM-1(ng/L)		
	入院时	用药3 d	用药7 d	入院时	用药3 d	用药7 d	入院时	用药3 d	用药7 d
常规治疗组	187.2 \pm 51.3	158.4 \pm 42.7	124.6 \pm 28.1	376.8 \pm 75.4	306.4 \pm 65.1	223.7 \pm 46.9	796.7 \pm 274.3	634.8 \pm 226.7	451.2 \pm 156.3
血必净组	198.9 \pm 56.9	136.6 \pm 37.5	67.3 \pm 21.4	389.4 \pm 84.6	267.5 \pm 52.6	102.1 \pm 35.4	808.2 \pm 293.6	545.6 \pm 186.5	317.8 \pm 102.1
t 值	0.446	2.375*	7.943**	0.682	3.572*	11.368**	0.958	6.871*	14.560**

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

细胞黏附增加、白细胞募集、白细胞渗出、血管通透性增加、凝血系统失衡、血管张力改变,最终产生器官功能的损伤^[5]。

在炎症刺激下,内皮细胞产生多种细胞因子包括黏附因子、血管活性物质、炎症介质、趋化因子及促凝因子等,其中 sTM、sE-selectin、ESM-1被认为是具有临床意义的生物标记物,可反映内皮细胞损伤的情况。sTM 是内皮细胞严重损伤时产生的,其水平的升高反映了血管内皮细胞抗凝能力的下降^[6]。sTM 是预测脓毒症发生弥散性血管内凝血及 MODS 的指标,是死亡的一项独立危险因素^[7]。sE-selectin 在白细胞渗出的过程中起重要作用,它通过促进白细胞的滚动,参与黏附反应的第一步。血清 sE-selectin 与脓毒症患者的血流动力学障碍及 MODS 呈正相关^[8-9]。ESM-1 与公认的内皮细胞活化和损失标志物血管病性血友病因子(vWF)明显相关,且较 vWF 能更好的预测脓毒症患者病情的严重程度及死亡^[10]。本实验以血清 sTM、sE-selectin、ESM-1 水平反映内皮细胞的损伤情况。

血必净有效成分为是从红花、赤芍、川芎、丹参、当归等中药中提炼而来。现代医学研究证明其具有下调炎症因子水平,拮抗内毒素,调解免疫反应,保护内皮功能,改善微循环的作用。目前血必净被广泛的用于SIRS、脓毒症、MODS 的治疗中,联合抗菌药物可显著降低脓毒症患者的病死率^[11-12]。本实验中,应用血必净治疗患者的病死率显著低于常规治疗组,再次验证了先前的研究结果。

在本实验中,作者发现应用血必净组患者炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平明显低于常规治疗组,表明血必净可以通过抑止炎症因子来减轻炎症反应。在减轻内皮细胞损害方面,血必净组也好于对照组。血必净组在第 3 天时,内皮细胞损伤(血清 sTM、sE-selectin、ESM-1 水平)明显好于常规治疗组,到第 7 天时效果更为明显。血必净对内皮细胞损伤的保护作用可能与它明显降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 血清水平相关。同时内皮细胞损伤的改善又可减轻炎症的放大反应,减轻 TNF- α 、IL-1、IL-6 的进一步释放。血必净治疗

降低脓毒症患者的短期病死率可能与它能明显减少炎症因子的水平,改善内皮细胞的功能,减轻炎症瀑布的爆发相关。

总而言之,血必净在正确的抗感染及支持治疗的基础上,可通过降低炎症介质及稳定血管内皮细胞功能,起到保护脏器功能的作用,改善脓毒症患者的预后。

参 考 文 献

[1] Dellinger RR, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1):17-60

[2] Red H, Schlag G, Kneidinger R, *et al.* Response of the endothelium to trauma and sepsis: adherence, cytokine effects and pro-coagulatory response[J]. Arzneimittelforschung, 1994, 44(3A): 443-446

[3] 宋振举, 郗珊珊, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血清炎症/抗炎细胞因子浓度与预后的效果性研究[J]. 中国急救医学, 2008, 28(9):785-787

[4] Brul DJ, Sanders J, Rumley A, *et al.* Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery by pass interleukin 6 release[J]. Heart, 2002, 87(3):252-255

[5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3):1250-1256

[6] Ishii H, Majerus PW. Thrombomodulin is present in human plasma and urine[J]. J Clin Invest, 1985, 76(6): 2178-2181

[7] Krafte-Jacobs B, Brilli R. Increased circulating thrombomodulin in children with septic shock[J]. Crit Care Med, 1998, 26(5): 933-938

[8] Springer TA. Adhesion receptors of the immune system[J]. Nature, 1990, 346(6283):425-434

[9] Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, *et al.* Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness: correlation with infection and hemodynamic dysfunction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(2 Pt 1): 431-437

[10] Bechard D, Scherpereel A, Harnmad H, *et al.* Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18(LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1[J]. J Immunol, 2001, 167(6): 3099-3106

[11] 高红梅, 常文秀, 曹书华. 血必净注射液对内毒素刺激的內皮细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 06(18):437-438

[12] 李春盛, 金 铭, 武军元, 吴彩军. 血必净对严重脓毒症患者血管内皮宣布相关促炎因子和凝血因子的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 27(89):2744-2745