

文章编号 1006-8147(2016)05-0439-03

论著

基于集束化治疗的血必净注射液联合低剂量氢化可的松在老年感染性休克患者中的应用

张茹梅¹, 王保和²

(1.天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2.天津中医药大学第二附属医院心血管科, 天津 300150)

摘要 目的:观察基于集束化治疗的血必净注射液联合低剂量氢化可的松在老年感染性休克患者中的应用效果。方法:186例老年感染性休克患者按数字随机法分为对照组(64例),观察组1(66例)与观察组2(66例)。对照组给予集束化治疗,观察组1给予集束化治疗+血必净注射液;观察组2给予集束化治疗+血必净注射液+低剂量氢化可的松。结果:治疗前,3组患者血乳酸水平、降钙素原(PCT)和内毒素水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后8h观察组1和观察组2血乳酸水平低于对照组、乳酸清除率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组2血乳酸水平低于观察组1、乳酸清除率高于观察组1,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后3d和5d观察组1 PCT水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但内毒素未见显著降低($P>0.05$);治疗后1d、3d和5d,观察组2内毒素和PCT水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组2内毒素和PCT水平低于观察组1,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,3组患者首测的急性生理与慢性健康评分(APACHEII)和序贯器官衰竭估计评分(SOFA)差异无统计学意义,治疗后,观察组2的APACHEII评分和SOFA评分明显低于观察组1和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后7d对照组死亡38例,观察组1死亡28例,观察组2死亡16例,差异有统计学意义($\chi^2=7.847, P=0.004$)。结论:血必净注射液联合低剂量氢化可的松可更有效地清除血乳酸、降低降钙素原水平,促进老年感染性休克患者的转归。

关键词 血必净注射液;氢化可的松;感染性休克

中图分类号 R631⁺.4

文献标志码 A

感染性休克是重症监护病房常见疾病,其死亡率在50%以上^[1]。对感染性休克的救治目前主要为集束化治疗,该方案是医务人员按照循证医学证据和指南,将各项已证明有效的治疗措施联合应用,使感染性休克的抢救成功率大大提高,显著降低重症感染的院内死亡率^[2]。血必净注射液组方源自血必净汤,具有回阳救逆的功效,临床数据显示重症感染的治疗过程中应用血必净注射液对患者的转归有一定影响^[3]。糖皮质激素在重症感染中的应用虽有一定争议,但临床小样本研究显示小剂量的糖皮质激素可以改善患者的预后^[4]。目前两者联合应用治疗是否有较好的临床效果,报道尚少。因此本研究在基于集束化治疗的基础上,应用血必净注射液联合低剂量氢化可的松治疗老年感染性休克患者,观察其临床应用效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选对象为2012年12月-2014年12月在我院ICU治疗的老年感染性休克患者196例,其中男性112例,女性84例;平均年龄为(72.9±7.6)岁;急性生理与慢性健康(APACHEII)评分为(20.48±4.41)分;其中,腹腔感染54例,肺部感

染80例,重症胰腺炎28例,胆道感染10例,皮肤脓疱疮感染24例。196例感染性休克老年患者按数字随机法分为对照组(64例)、观察组1(66例)和观察组2(66例)。3组患者性别、年龄、基础心率、平均动脉血压及APACHEII评分均无显著性差异,具有可比性($P>0.05$)。纳入标准:诊断标准参照2007年中华医学会重症医学分会制定的诊断标准^[5]。入选标准:(1)年龄≥65岁,有明确感染灶;(2)有全身炎症反应;(3)脉压差与基础血压比较下降40 mmHg;(4)有组织灌注不良。排除标准:(1)临床资料不齐全;(2)患者突然中断治疗或者自动出院;(3)恶性肿瘤,预计生存时间小于半年;(4)原发疾病(除肺部感染外)治疗无效导致死亡者;(5)中枢系统感染、不明原因导致死亡的病例。

1.2 治疗方法 3组均给予集束化治疗(包括常规抗感染、液体复苏、纠正酸中毒、多巴胺稳定血压,直至平均动脉压稳定在65 mmHg以上)。

1.2.1 对照组 (1)一般措施:开放静脉通道,平卧足高体位,保持呼吸道通畅,及时控制外出血,引流处理气胸等;(2)液体复苏:输入2个单位平衡盐溶液[配方林格氏液500 mL+11.2%乳酸钠40 mL+5%葡萄糖注射液250 mL(790 mL为1个单位)],后按1:1比例输入晶体液及胶体液,液体总量为估计

作者简介 张茹梅(1975-),女,主治医师,博士在读,研究方向:中医学;E-mail:rumeisunny@163.com。

出量的 2 倍,并根据病情适量应用升压药物,多巴胺起始用量为 5 g/(kg·min),加入 5%葡萄糖 50 mL 中微泵静脉维持,剂量据血压变化调整。

1.2.2 观察组 1 患者在集束化治疗的基础上给予血必净注射液治疗,首次给予血必净注射液 60 mL 静脉注射,后给予 60 mL,以 20 mL/h 持续泵入。

1.2.3 观察组 2 在集束化治疗基础上给予血必净注射液联合低剂量氢化可的松。血必净注射液首次 60 mL 静注,后给予 60 mL,以 20 mL/h 速度持续泵入。氢化可的松 100 mg 静脉推注,每 8 h/1 次,至血流动力学稳定后减量应用,连用 7 d。

1.3 检测指标

1.3.1 动脉血乳酸水平及乳酸清除率计算 入 ICU 后于晨 7 时抽取股动脉或桡动脉、颈内静脉或锁骨下静脉血 2 mL,行血气分析检查及动脉血乳酸测定。乳酸清除率计算公式=(入院时动脉血乳酸水平-入院后 6 h 动脉血乳酸水平)/入院时动脉血乳酸水平×100%。

1.3.2 内毒素和降钙素原(procalcitonin,PCT)水平评测 入院当天、治疗后 1 d、3 d 和 5 d 留取 5 mL 静脉血,分别检测内毒素及 PCT 水平。内毒素检测所用仪器为德国 BRAHMS 公司化学发光分析仪(LumatLB 9507),所用试剂由 Dade Behring Marburg GmbH 生产,凝胶法鲎试剂检测内毒素水平。PCT 水平检测:正常参考值: <0.5 μg/L,免疫发光分析法

检测。

1.3.3 APACHEII 评分 包括 13 项生理、年龄和慢性病评分,总分值为 0~71 分,分值越高代表疾病越严重。序贯器官衰竭估计评分(SOFA):包含呼吸、血液、心血管、神经、肝脏及肾脏 6 个系统或脏器的功能评估标准,亦采用入 ICU 后第 1 个 24 h 内相关指标最差值进行计算获得评分。

1.3.4 疗效判定效果评价 (1)有效:血压在 140 mmHg 和 ≥90 mmHg 之间,神志清楚,烦躁转为安稳,皮肤色泽及肢端温度恢复至正常,紫绀、呼吸困难缓解,氧饱和度大于 0.90,尿量增加;(2)死亡:血压长时间没有回升,末梢循环持续恶化,没有尿液排出,氧饱和度小于 0.80^[5]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学处理,计数资料采用方差检验、计量资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗效果比较 治疗前,3 组患者首测的 APACHEII 评分和 SOFA 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组 2 的 APACHEII 评分和 SOFA 评分明显低于观察组 1 和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 7 d 对照组死亡 38 例、观察组 1 死亡 28 例、观察组 2 死亡 16 例,差异有统计学意义($\chi^2=7.847, P=0.004$)。见表 1。

表 1 3 组治疗效果比较

组别	n	效果		APACHEII 评分		SOFA 评分	
		死亡/例	有效/例	首测	治疗 7 d	首测	治疗 7 d
对照组	64	38	26	23.58±4.42	15.82±3.40	18.86±6.35	15.84±5.05
观察组 1	66	28	38	23.74±4.73	10.33±2.42	17.64±5.96	12.62±3.48
观察组 2	66	16	50	23.87±4.70	8.26±3.85	18.82±6.38	7.66±3.35

2.2 3 组患者血乳酸水平、乳酸清除率比较 3 组患者首测的血乳酸水平无显著性差异($P>0.05$);治疗后 8 h 两观察组血乳酸水平明显低于对照组,乳酸清除率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 2 血乳酸水平明显低于观察组 1,乳酸清除率高于观察组 1,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者乳酸水平、乳酸清除率比较

组别	乳酸/(mmol/L)		乳酸清除率/%
	首测	治疗后 8 h	
对照组	5.96±0.17	3.18±0.10	46.6
观察组 1	5.88±0.14	2.35±0.09*	60.3*
观察组 2	5.94±0.16	1.20±0.07**	79.8**

与对照组比较,* $P<0.05$;与观察组 1 比较,** $P<0.05$

2.3 3 组患者血 PCT 水平比较 3 组患者首测血 PCT 水平无统计学差异($P>0.05$);治疗后 3 d 和 5 d 观察组 1 PCT 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 1 d、3 d 和 5 d 观察组 2 PCT 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 3 d 和 5 d 观察组 2 PCT 水平低于观察组 1,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 3 组患者血内毒素水平比较 3 组患者首测血内毒素水平无统计学差异($P>0.05$);治疗后 1 d、3 d 和 5 d 观察组 1 内毒素水平有所降低,但与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1 d、3 d 和 5 d 观察组 2 内毒素水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 2 治疗后 1 d、3 d 和 5 d 内毒素水平低于观察组 1,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表3 3组患者血浆PCT水平比较($\mu\text{g/L}$)

组别	首测	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后5 d
对照组	19.29 \pm 4.22	20.75 \pm 3.48(56)	18.96 \pm 3.13(30)	16.79 \pm 3.35(30)
观察组1	19.28 \pm 4.20	18.96 \pm 3.67(60)	14.12 \pm 2.32(56)*	10.38 \pm 2.44(38)*
观察组2	19.30 \pm 4.22	16.04 \pm 3.49(62)*	10.30 \pm 2.40(56)*#	6.26 \pm 2.12(52)*#

与对照组比较,* $P<0.05$;与观察组1比较,# $P<0.05$

表4 两组患者内毒素水平比较(Eu/mL)

组别	首测	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后5 d
对照组	24.50 \pm 2.75	19.52 \pm 2.30(56)	16.99 \pm 2.64(30)	14.60 \pm 2.36(30)
观察组1	23.54 \pm 2.96	18.84 \pm 2.42(60)	15.78 \pm 2.58(56)	13.52 \pm 2.10(38)
观察组2	24.38 \pm 2.88	16.30 \pm 2.28(62)*#	9.65 \pm 1.66(56)*#	6.65 \pm 1.25(52)*#

与对照组比较,* $P<0.05$;与观察组1比较,# $P<0.05$

3 讨论

本研究发现观察组2患者APACHEII评分、SOFS评分及死亡率进一步下降,说明血必净注射液联合低剂量氢化可的松对老年感染性休克的治疗效果更佳,与国内唐冰研究基本一致^[3]。血必净注射液主要从红花、赤芍、川芎、丹参、当归等中草药中提炼而来,具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用。药理学研究显示血必净可改善感染性休克模型动物等血液动力学,改善机体氧代谢情况,对重要脏器如心脏、肾脏和肝脏有保护作用^[4,6]。氢化可的松是肾上腺皮质激素类,具有抗炎、抗过敏和抑制免疫等多种药理作用,但长期应用糖皮质激素亦会造成患者如免疫功能低下,甚至加重继发感染,尤其对于老年患者,应用激素后极易发生意外^[7]。因此在感染性休克的治疗中,激素的应用仍存在争议。近期来自临床小样本及荟萃的研究显示小剂量糖皮质激素的应用有利于重症感染患者的恢复^[5]。本研究在集束化治疗的基础上,给予血必净联合氢化可的松治疗,有利于改善感染性休克的预后。集束化治疗有利于改善严重脓毒症和脓毒性休克患者的病死率,并还能缩短患者机械通气时间、ICU停留时间和住院时间^[8]。本研究中采用血必净注射液有溃散毒邪、保护脏腑功能的功效,而小剂量的糖皮质激素对休克患者的血液动力学、细胞代谢情况有一定的纠正作用,因此二者联合应用疗效更为显著。本研究结果发现观察组2血乳酸水平进一步降低、乳酸清除率提高,说明血必净注射液联合低剂量氢化可的松可更有效的清除患者体内血乳酸水平,该结果进一步说明二者联合应用的治疗优势。乳酸是全身灌注与氧代谢的重要指标,其升高不仅反映了低灌注情况下无氧代谢的增加,血乳酸浓度可作为对感染性休克患者预后进行预测的重要指标,有助于感染性休克病情的早期判断^[9]。

本研究结果显示血必净注射液可降低感染性休克患者血PCT水平,但对内毒素的作用并不明显。临床上感染性休克病理生理特征主要是革兰阴性菌感染后引起内毒素及全身炎性介质的失控性释放,对全身组织器官造成损伤,因而阻断这一病理环节至关重要。为进一步探讨血必净注射液联合低剂量氢化可的松治疗感染性休克的机制,我们动态观测了血PCT和内毒素变化。国外有学者对比了感染性休克、心源性休克和肺炎患者血浆中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6和PCT等指标,发现感染性休克患者上述指标均增高,但仅有PCT差异有统计学意义,说明PCT对诊断感染性休克具有较好的特异性^[10];国内学者也相继指出PCT在感染性休克中的指导价值优于其他炎性指标,对感染性休克的严重程度及预后有良好的预测价值^[11]。集束化治疗的目的是为了为了更好地落实有效治疗措施,规范治疗行为,提高患者治疗依从性和改善患者预后。由于感染性休克时早期细菌感染本身及内毒素刺激可致PCT升高,继而过度释放炎症因子诱导其持续增高^[12]。因此我们认为在集束化治疗的基础上应用血必净注射液主要是阻断了过度释放炎症因子而发挥对PCT的调控作用。研究认为血必净能够提高脓毒症大鼠HLA-DR的表达,抑制LPS释放,改善脓毒症时的特异性免疫功能紊乱,防止过度炎症反应^[13]。同时本研究也发现观察组2中PCT不仅水平进一步下降,且降低的时间也早于观察组1,此外观察组2中内毒素水平也明显降低,说明血必净注射液联合低剂量氢化可的松可早期更为有效阻断或减弱内毒素及其诱导产生的细胞因子的毒害损伤;二者联合应用可更好的调控体内炎症反应病理过程,使PCT水平下降,促进患者转归。

(下转第444页)

pH 值显著低于正常组, BE 显著高于正常组($P<0.01$), 而 PCO_2 及 PO_2 两组比较无明显差异($P>0.05$)。此外, 还可看出 Apgar 评分越高, 动脉血气的 pH 值越高, 而 BE 绝对值越低, 表明 Apgar 评分与动脉血气分析值在一定程度上呈正相关改变, 二者是评估新生儿出生缺氧状态的有价值指标, 尤其以动脉血气分析客观性强^[13]。乳酸为代谢性酸中毒的生化指标, 可作为新生儿窒息程度和预后的指标。本研究中乳酸值与 pH 值存在负相关改变, 肥胖组的新生儿更易出现酸中毒, 引发胎儿缺血缺氧, 出现围产儿窒息, 当胎儿缺氧时, 无氧酵解成为主要的能量代谢方式, 大量的酸性产物堆积于体内, 从而造成器官损伤, 严重时危及新生儿生命^[14-15]。肥胖组产妇的并发症也显著高于正常组($P<0.05$)。本研究结果表明产前肥胖产妇合并的高脂血症及潜在血脂代谢异常, 可导致早发型子痫前期产妇及新生儿的较大损伤, 对围产结局造成不良影响。

通过该研究发现, 孕前肥胖合并早发型重度子痫前期的患者, 病情严重、并发症多、围生儿存活率低。产科工作者应做好围产期保健, 加强对育龄妇女的健康教育, 使其孕前体质量调整至正常范围内, 配合孕期体质量的合理增长, 延缓疾病进展, 在保障母亲生命安全的情况下, 最大程度地提高围生儿存活率。

参考文献:

- [1] Lo J O, Mission J F, Caughey A B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013, 25(2): 124
- [2] 鹿玉英. 早发型重度子痫前期期待治疗对妊娠结局的影响分析[J]. *实用预防医学*, 2011, 18(6): 1070
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 70-70
- [4] 杨孜. 早发型子痫前期临床与基础研究并进相得益彰[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 11(4): 241
- [5] 杨雪芳, 陈皆锋, 阮秀兰, 等. 早发型重度子痫前期发病及母婴结局的临床分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(2): 146
- [6] Nerenberg K A, Johnson J A, Leung B, et al. Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(11): 986
- [7] 修晓燕, 张荣莲, 黄欣欣, 等. 孕期体重管理联合拉玛泽减痛分娩法对妊娠结局的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 2(30): 147
- [8] 李柳叶, 黄亚娟. 胆固醇对滋养细胞凋亡及尿酸产生的影响[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(2): 201
- [9] 韦淑琴, 郑建华, 安洋, 等. 妊娠高血压综合征患者血小板功能的研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2001, 17(6): 361
- [10] 朱艳菊. 早发型子痫前期并发症及妊娠结局分析[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(36): 5705
- [11] 陈海丹, 李庆宣. 新生儿脐动脉血气与缺氧缺血性脑病的相关性[J]. *中国妇幼健康研究*, 2013, 24(2): 188
- [12] 秦山红, 马存丽, 马儒萍, 等. 脐血气分析在新生儿预后评估中的意义及相关因素研究[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(23): 50
- [13] 孙东明, 李少华, 杨小巍, 等. 窒息新生儿动脉血气分析的意义研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(12): 18
- [14] Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(4): 919
- [15] Buratti S, Lampugnai E, Tuo P, et al. Congenital diaphragmatic hernia repair during whole body hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(12): 981

(2016-01-21 收稿)

(上接第 441 页)

总之, 本研究发现在集束化治疗的基础上应用血必净注射液联合低剂量氢化可的松可更有效的清除血乳酸、降低降钙素原水平, 促进感染性休克患者的转归。

参考文献:

- [1] 徐赫, 姜晓明, 王瑞霞. 黄芩注射液对重度脓毒症后多器官功能障碍干预的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(6): 1485
- [2] 赖军华, 陆钰. 集束化治疗对感染性休克患者预后的影响[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(17): 53
- [3] 李秀芝, 张盼盼, 韩晓庆, 等. 早期应用血必净对感染性休克患者血清降钙素原的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 30(12): 1300
- [4] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock[J]. *JAMA*, 2002, 288(7): 862
- [5] 伍方红, 许得泽, 韦继政, 等. 降钙素原及 C 反应蛋白检测在术后重度脓毒症血症患者预后判断中的意义[J]. *广东医学*, 2013, 34(9): 1369
- [6] 周昌娥, 方志成. 血必净联合乌司他丁对脓毒症血症患者免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(2): 131
- [7] Sprung C L, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 111
- [8] 李轶男, 周立新, 温伟标, 等. 集束化治疗对严重脓毒症患者预后的前瞻性随机对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(7): 1183
- [9] 徐向东, 吴健锋, 管向东, 等. 早期乳酸清除率评估外科严重脓毒症预后的临床价值研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 27(12): 969
- [10] Joyce D A, Steer J H, Abraham L J. Glucocorticoid modulation of human monocyte/macrophage function: control of TNF- α secretion[J]. *Inflamm Res*, 1997, 46(11): 447
- [11] 唐跃华, 李伟强, 杨小兰, 等. 血降钙素原和 C 反应蛋白及中性粒细胞百分比区分革兰阳性与阴性细菌血流感染的价值[J]. *广东医学*, 2013, 34(15): 2350
- [12] Lew W, Oppenheim J, Matsushima K. Analysis of the suppression of IL-1 α and IL-1 β production in human peripheral blood mononuclear adherent cells by a glucocorticoid hormone[J]. *J Immunol*, 1988, 140(6): 1895
- [13] 蒋国洪, 冯旭明, 詹爱丁. 乌司他丁和血必净抑制早期内毒素血症大鼠炎症反应的对比研究[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(23): 1

(2015-12-14 收稿)