

不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤的临床观察[△]

李乐辉^{1*},杨远征^{2#},林润¹,洪丽明¹(1.海南医学院第一附属医院急诊科,海口 570102;2.海南医学院第一附属医院重症医学科,海口 570102)

中图分类号 R459.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1617-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.14

摘要 目的:比较不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤(ALI)的临床效果及安全性。方法:收集2015年7月—2019年11月于我院重症医学科治疗的脓毒症合并ALI患者115例,根据治疗方法的不同将其分为对照组(26例)、低剂量组(29例)、中剂量组(30例)、高剂量组(30例)。对照组患者在常规治疗的基础上静脉滴注乌司他丁注射液30万单位,q8 h,连续5 d;低剂量组患者在对照组基础上静脉滴注血必净注射液50 mL,bid,连续7 d;中剂量组患者在对照组基础上静脉滴注血必净注射液100 mL,bid,连续7 d;高剂量组患者在对照组基础上静脉滴注血必净注射液100 mL,qid,连续7 d。比较4组患者治疗前后血清炎症因子(白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、超敏C反应蛋白)、呼吸功能指标[血氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、肺血管外肺水指数(ELWI)]和相关评分(急性生理和慢性健康状况评分Ⅱ和全身性感染相关性器官功能衰竭评分),并记录机械通气时间及重症监护病房(ICU)住院时间、28 d病死率和不良反应发生情况。结果:治疗前,4组患者血清炎症因子水平、呼吸功能指标和相关评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,4组患者的血清炎症指标水平、ELWI、相关评分均较治疗前显著降低,且低、中、高剂量组均显著低于对照组,高剂量组显著低于低、中剂量组($P<0.05$);4组患者的PaO₂、PaO₂/FiO₂均较治疗前显著升高,且低、中、高剂量组均显著高于对照组,高剂量组显著高于低、中剂量组($P<0.05$)。低、中、高剂量组患者的机械通气时间及ICU住院时间均显著短于对照组($P<0.05$),但各剂量组上述指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。4组患者的28 d病死率组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且未见严重的不良反应发生。结论:不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液均可显著降低脓毒症合并ALI患者的血清炎症因子水平,改善其肺功能,减轻其器官衰竭程度;加用高剂量血必净注射液的效果更为明显且不影响治疗的安全性。

关键词 血必净注射液;乌司他丁;脓毒症;急性肺损伤;剂量;疗效;安全性

瘤化疗相关性急性肝损伤的随机对照、全国多中心临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(2):99-100.

[8] 何向明,张永芳,邹德宏.预防性使用异甘草酸镁对乳腺癌新辅助化疗肝损的防治作用研究[J].健康科学临床研究,2019,39(4):435-438.

[9] 郑于珠,张西,蒋莎莎,等.异甘草酸镁联合多烯磷脂酰胆碱治疗化疗药物性肝损伤的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(23):668-669.

[10] IKEDA M, OKUSAKA T, UENO H, et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(4):756-762.

[11] 杜清云,姜彩娥,石芳,等.药物经济学成本-效果在临床路径给药方案中的作用探究[J].中国医院药学杂志,2016,36(4):315-318.

[12] 魏娟,马建军,牛宏垚.异甘草酸镁对肝纤维化大鼠Nrf2-ARE途径相关指标的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2017,26(15):1614-1616.

[13] 时岚.多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾对慢性乙型肝炎患者肝功能及血脂水平的影响[J].中国药物经济学,2020,15(5):94-97.

[14] 马静,姚广涛.保肝药效筛选方法及中药保肝的研究进展[J].医学综述,2016,22(23):4671-4675.

[15] 田艳平,谢婧,刘丽宏.2015—2017年首都医科大学附属北京佑安医院保肝类药物的使用情况分析[J].现代药物与临床,2019,34(2):527-532.

[16] 李琴,李玲.3种药物预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的临床观察和经济学评价[J].中国药房,2017,28(29):4042-4045.

[17] 张泽伟,谢晓纯,陈佳佳.异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤有效性与安全性的Meta分析[J].今日药学,2019,29(7):453-459.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760341)

* 主治医师。研究方向:急危重症。电话:0898-66760051。E-mail:53042211@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:急危重症。电话:0898-66760051。E-mail:hhyangyuanzheng@163.com

(收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-04-20)

(编辑:刘明伟)

Clinical Observation of Different Doses of Xuebijing Injection Combined with Ulinastatin Injection in the Treatment of Sepsis Complicated with Acute Lung Injury

LI Lehui¹, YANG Yuanzheng², LIN Run¹, HONG Liming¹ (1. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China; 2. Dept. of Critical Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare clinical effect and safety of different doses of Xuebijing injection combined with Ulinastatin injection in the treatment of sepsis complicated with acute lung injury (ALI). METHODS: Totally 115 patients diagnosed as sepsis complicated with ALI were collected from Jul. 2015 to Nov. 2019 in intensive care unit of our hospital. According to therapy method, the patients were divided into control group (26 cases), low-dose group (29 cases), medium-dose group (30 cases), high-dose group (30 cases). The control group received Ulinastatin injection 300 thousands u intravenously, q8 h, for consecutive 5 days, on the basis of routine treatment. On the basis of control group, low-dose group additionally received intravenous drip of Xuebijing injection 50 mL, bid, for consecutive 7 days; medium-dose group additionally received intravenous drip of Xuebijing injection 100 mL, bid, for consecutive 7 days; high-dose group additionally received intravenous drip of Xuebijing injection 100 mL, qid, for consecutive 7 days. The serum inflammatory factors (IL-6, TNF- α , CRP), respiratory function indexes (PaO₂, PaO₂/FiO₂, ELWI) and related scores (APACHE II score and SOFA score) were compared among 4 groups before and after treatment, and mechanical ventilation time, ICU hospitalization time, 28-day mortality rate and adverse reactions during the treatment were recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in serum inflammatory factors, respiratory function indexes or related scores among 4 groups ($P>0.05$). After treatment, serum inflammatory factors, ELWI and related scores of 4 groups were decreased significantly; the low-dose, medium-dose and high-dose groups were significantly lower than the control group; the high-dose group was significantly lower than the low-dose and medium-dose groups ($P<0.05$). PaO₂ and PaO₂/FiO₂ of 4 groups were increased significantly, compared with before treatment; the low-dose, medium-dose and high-dose groups were significantly higher than the control group; the high-dose group was significantly higher than the low-dose and medium-dose groups ($P<0.05$). The mechanical ventilation time and ICU hospitalization time in the low-dose, medium-dose and high-dose groups were significantly shorter than control group ($P<0.05$), but there was no statistical significance in above indexes among different doses groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in 28-day mortality among 4 groups ($P>0.05$), and no serious adverse reactions were found. CONCLUSIONS: Different doses of Xuebijing injection combined with Ulinastatin injection could effectively decrease the level of serum inflammatory factors in patients with sepsis complicated with ALI, improve lung function and relieve the degree of organ failure; after combined with high-dose Xuebijing injection, the therapeutic effect is more obvious and does not affect the treatment safety.

KEYWORDS Xuebijing injection; Ulinastatin; Sepsis; Acute lung injury; Doses; Therapeutic efficacy; Safety

脓毒症为重症监护病房(ICU)患者常见的致死原因之一,可导致患者多器官功能障碍。全球每年约新发脓毒症患者1 800万,且以每年1.5%的速度不断增加^[1]。急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)是各种致病因素引发的急性、进行性、缺氧性呼吸衰竭,以非心源性肺水肿及顽固性低氧血症为主要特征^[2-3]。肺是脓毒症最易累及的器官之一,约有40%的脓毒症患者合并有ALI,而由重症肺炎、脓毒症引发的急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病死率高达40%~50%^[4]。近年来,脓毒症合并ALI的治疗已取得显著进展,但其致死率仍居高不下^[4]。血必净注射液作为一种中药复方注射液,由红花、川芎、赤芍、丹参、当归等配伍而成,具化痰解毒之功效^[5];乌司他丁注射液作为一种尿胰蛋白酶抑制剂,具有调节炎症因子水平、减轻炎症反应和组织损伤、改善微循环和组织灌注等作用^[6]。目前,血必净注射液和乌司他丁注射液已被广泛

应用于脓毒症等疾病的临床治疗,然而针对脓毒症合并ALI患者,血必净注射液的使用剂量尚存一定的争议^[7]。为此,本研究初步比较了不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并ALI的效果和安全性,旨在为此类疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国危重病医学会制定的脓毒症诊断标准^[8];(2)符合中华医学会呼吸病学分会制定的《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)》中的ALI诊断标准^[9];(3)年龄>18岁;(4)行机械通气治疗;(5)生存时间超过1周。排除标准:(1)合并肺部肿瘤、造血系统疾病、特发性肺纤维化等疾病者;(2)合并自身免疫性疾病或免疫缺陷者;(3)血必净注射液、乌司他丁等药物严重过敏而无法配合研究者;(4)近3个月应用糖皮质激素或免疫抑制剂者;(5)依从性差者;(6)治

疗7 d内死亡者;(7)中途转院者。

1.2 研究对象

本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,选择2015年7月—2019年11月于我院ICU治疗的脓毒症合并ALI患者115例,根据治疗方法的不同将其分为对照组(26例)、低剂量组(29例)、中剂量组(30例)、高剂量组(30例)。4组患者的年龄、性别、脓毒症病因等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 4组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data among 4 groups

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	男性/女性,例	脓毒症病因,例			
				肺部感染	腹腔感染	血液系统感染	其他
对照组	26	57.5 \pm 10.2	14/12	15	3	3	5
低剂量组	29	58.2 \pm 11.5	15/14	18	5	2	4
中剂量组	30	55.8 \pm 13.7	15/15	14	7	5	4
高剂量组	30	56.8 \pm 12.2	17/13	15	6	5	4

1.3 治疗方法

所有患者均针对原发疾病予以对症治疗,并选择适宜的抗感染药物行抗感染治疗,适度补液和给予营养支持以维持其水电解质、酸碱平衡;同时,在充分镇静、镇痛的基础上予以气管插管或气管切开机械通气[使用PB840型呼吸机(美国TYCO公司),通气模式:双相气道正压通气/同步间歇指令通气+呼气末正压通气+压力支持通气,呼吸频率:12~20次/min,潮气量:6~8 mL/kg,吸氧浓度(FiO_2):50%~100%,呼吸比:1:1.5~1:2]。对照组患者在上述常规治疗的基础上,静脉滴注乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20040506,规格:2 mL:10万单位)30万单位,q8 h,连续5 d。在对照组的基础上,低剂量组患者静脉滴注血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z20040033,规格:每支装10 mL)50 mL,bid,连续7 d;中剂量组患者静脉滴注血必净注射液100 mL,bid,连续7 d;高剂量组静脉滴注血必净注射液100 mL,qid,连续7 d。

1.4 考察指标

(1)血清炎症因子:分别于治疗前和治疗后7 d考察各组患者的血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,其中血清IL-6、TNF- α 水平采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)以LB 940型多功能酶标仪(德国Berthold公司)检测,试剂盒由上海中科新生命生物科技有限公司提供;血清hs-CRP水平采用免疫比浊法以BN II型特种蛋白分析仪(德国Siemens公司)检测,试剂盒由德国Roche公司提供。(2)呼吸功能指标:分别于治疗前和治疗后7 d采用PiCCO型监测仪(德国Pulsion公司)记录各组患者的血氧分压(PaO_2)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肺血管外肺水指数(ELWI);(3)相关评分:分别于治疗前和治疗后7 d考察各组患者的急性生理和慢性健康状况评分II(APACE

II)、全身性感染相关性器官功能衰竭(SOFA)评分(上述评分越高,则表明病情越重^[4,7]);(4)记录各组患者机械通气时间及ICU住院时间;(5)记录各组患者28 d的病死情况并计算病死率;(6)记录各组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,4组患者血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d,4组患者血清上述指标均显著低于同组治疗前,且各剂量组均显著低于对照组,高剂量组显著低于低、中剂量组($P<0.05$),详见表2。

表2 4组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of inflammatory factors among 4 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6,ng/L		TNF- α ,ng/L		hs-CRP,mg/L	
		治疗前	治疗后7 d	治疗前	治疗后7 d	治疗前	治疗后7 d
对照组	26	245.32 \pm 30.36	195.43 \pm 21.45*	228.66 \pm 26.29	152.18 \pm 28.65*	136.45 \pm 30.44	72.64 \pm 19.44*
低剂量组	29	252.58 \pm 28.27	162.15 \pm 25.63**	232.73 \pm 27.55	120.58 \pm 23.55**	140.37 \pm 28.65	53.31 \pm 17.47**
中剂量组	30	248.73 \pm 35.46	154.22 \pm 26.38**	237.72 \pm 34.62	114.44 \pm 21.65**	138.26 \pm 30.55	49.35 \pm 16.89**
高剂量组	30	255.25 \pm 28.83	107.52 \pm 22.64*** \square	235.79 \pm 28.47	89.59 \pm 20.56*** \square	143.86 \pm 32.74	34.63 \pm 18.54*** \square

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$;与低剂量组比较, $\square P<0.05$;与中剂量组比较, $\square P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,* $P<0.05$; vs. low-dose group, $\square P<0.05$; vs. medium-dose group, $\square P<0.05$

2.2 4组患者治疗前后呼吸功能指标比较

治疗前,4组患者 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、ELWI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d,4组患者的 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均显著高于同组治疗前,且各剂量组均显著高于对照组,高剂量组显著高于低、中剂量组;4组患者的ELWI均显著低于同组治疗前,且各剂量组显著低于对照组,高剂量组显著低于低、中剂量组($P<0.05$),详见表3(表中,1 mmHg=0.133 kPa)。

2.3 4组患者治疗前后相关评分比较

治疗前,4组患者的APACE II评分、SOFA评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7 d,4组患者的上述评分均显著低于同组治疗前,且各剂量组显著低于对照组,高剂量组显著低于中、低剂量组($P<0.05$),详见表4。

2.4 4组患者机械通气时间及ICU住院时间比较

各剂量组患者的机械通气时间及ICU住院时间显著短于对照组($P<0.05$),但各剂量组上述指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表3 4组患者治疗前后呼吸功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of respiratory function indexes among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaO ₂ , mmHg		PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg		ELWI, mL/kg	
		治疗前	治疗后7 d	治疗前	治疗后7 d	治疗前	治疗后7 d
对照组	26	55.16 ± 5.38	76.28 ± 5.11 [*]	65.85 ± 7.44	234.85 ± 28.32 [*]	14.75 ± 1.52	12.12 ± 1.47 [*]
低剂量组	29	53.37 ± 4.66	81.86 ± 6.22 ^{**}	63.12 ± 6.55	268.63 ± 31.25 ^{**}	14.56 ± 1.74	10.45 ± 1.25 ^{**}
中剂量组	30	52.87 ± 5.47	83.57 ± 5.12 ^{**}	62.37 ± 7.52	271.42 ± 34.57 ^{**}	15.55 ± 1.67	10.56 ± 1.39 ^{**}
高剂量组	30	54.12 ± 5.83	89.64 ± 4.45 ^{**#} □	64.26 ± 7.61	327.06 ± 42.66 ^{**#} □	15.06 ± 1.84	9.12 ± 1.28 ^{**#} □

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与低剂量组比较, [△] $P < 0.05$; 与中剂量组比较, □ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$; vs. low-dose group, [△] $P < 0.05$; vs. medium-dose group, □ $P < 0.05$

表4 4组患者治疗前后APACE II评分、SOFA评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

Tab 4 Comparison of APACE II score and SOFA score among 4 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{score}$)

组别	n	APACE II评分		SOFA评分	
		治疗前	治疗后7 d	治疗前	治疗后7 d
对照组	26	25.44 ± 3.28	19.58 ± 3.01 [*]	10.97 ± 1.55	8.78 ± 1.46 [*]
低剂量组	29	25.78 ± 4.16	16.17 ± 2.87 ^{**}	11.14 ± 1.38	7.06 ± 1.62 ^{**}
中剂量组	30	26.05 ± 3.89	15.89 ± 3.12 ^{**}	11.37 ± 1.74	6.95 ± 1.57 ^{**}
高剂量组	30	25.67 ± 4.03	12.45 ± 3.35 ^{**#} □	11.02 ± 1.83	5.31 ± 1.66 ^{**#} □

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与低剂量组比较, [△] $P < 0.05$; 与中剂量组比较, □ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$; vs. low-dose group, [△] $P < 0.05$; vs. medium-dose group, □ $P < 0.05$

表5 4组患者机械通气时间及ICU住院时间比较($\bar{x} \pm s, \text{d}$)

Tab 5 Comparison of mechanical ventilation time and ICU hospitalization time among 4 groups ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)

组别	n	机械通气时间	ICU住院时间
对照组	26	16.64 ± 3.15	29.64 ± 4.15
低剂量组	29	13.16 ± 3.37 [*]	25.42 ± 4.22 [*]
中剂量组	30	12.87 ± 3.07 [*]	24.87 ± 5.33 [*]
高剂量组	30	11.95 ± 3.32 [*]	23.32 ± 4.85 [*]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.5 4组患者28 d病死率比较

对照组和低、中、高剂量组28 d内死亡的患者分别有7、7、6、5例,28 d病死率分别为26.9%、24.1%、20.0%、16.7%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 不良反应

在治疗过程中,4组患者均未出现严重的药物不良反应。其中,高剂量组有1例患者给药0.5 h后出现阵发性室上性心动过速,予普萘洛尔对症治疗0.5 h后好转;中剂量组有1例患者给药1 h后出现阵发性房颤,未予特殊处理,自行复律;低剂量组有1例患者给药2 h后出现皮疹,予氯苯那敏对症治疗6 h后好转。

3 讨论

部分脓毒症患者较早出现ALI,其中ARDS是脓毒症患者的致死性并发症,刘洁泉等^[10]统计急诊监护室内107例脓毒症并发ARDS患者的临床资料发现,其总病死率高达75.7%。目前,脓毒症合并ALI尚无特效治疗手段,抗感染药物、高流量鼻导管吸氧、有创机械通气、体外膜肺氧合、神经肌肉阻滞剂、中药等分层综合治疗在临床上较为常用^[11]。

乌司他丁是由肝脏分泌并从健康成人尿液中提取的一种糖蛋白,可调节机体炎症因子水平,改善T淋巴细胞比例,抑制炎症级联反应,减轻机体炎症损伤;同时,其可稳定溶酶体膜,清除机体氧自由基,改善局部微循环,减轻组织氧化应激损害,进而发挥保护肺、肝、肾、心脏等重要器官功能的作用^[6,12]。已有研究证实,乌司他丁在脓毒症、重症颅脑损伤、重症胰腺炎、重症肺炎等疾病的临床治疗中有一定作用^[12-13]。血必净注射液依据“三证三法”中医理论制成,其有效成分包括红花黄色素、阿魏酸、川芎嗪等,具有活血化瘀、溃散毒邪、清热凉血、疏通经络的作用;可显著抑制细菌脂多糖的释放,调节机体免疫功能,提高机体抑炎因子水平,降低促炎因子水平;可拮抗机体氧化应激反应,保护血管内皮细胞,改善脓毒症患者的凝血功能^[5,14]。宋瑞霞等^[15]通过一项Meta分析证实,血必净注射液可通过其较强的清除细胞因子、提升血小板和改善凝血功能的作用来保护多器官功能障碍患者的器官功能。胡晶等^[16]亦通过系统评价发现,血必净注射液可降低脓毒症患者病死率,改善其预后。目前,血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症患者的临床效果已得到相关研究的证实,但血必净注射液的剂量尚存有争议^[7,17]。为此,本研究参考赵欣等^[7]的研究方案,回顾性分析了不同剂量血必净注射液与乌司他丁注射液联合治疗脓毒症合并ALI患者的疗效和安全性。

IL-6、TNF- α 、hs-CRP是机体重要的炎症介质,可参与炎症级联反应及其他细胞因子的活化,加重脓毒症患者的肺部损伤,其血清水平反映了机体的炎症状态,且血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平增高的幅度与脓毒症患者的病情严重程度、不良预后呈正相关^[18]。本研究结果显示,治疗后,4组患者的血清炎症因子水平均较治疗前显著降低,且加用血必净注射液的各剂量组均显著低于对照组,高剂量组显著低于低、中剂量组。这提示,不同剂量血必净注射液和乌司他丁注射液均可显著降低脓毒症合并ALI患者的血清炎症因子水平;加用血必净注射液的效果优于乌司他丁注射液单用,且呈剂量依赖性。这可能与血必净及乌司他丁可通过不同的作用机制发挥抗炎作用,两者存在协同效应有关^[17]。

PaO₂、PaO₂/FiO₂是反映患者肺部氧合状态及肺部损伤程度的重要指标,当脓毒症患者并发ALI或ARDS时,其PaO₂、PaO₂/FiO₂均显著下降^[19]。ELWI是一种预测

脓毒症患者疾病严重程度和预后的独立危险因素,可定量反映患者肺毛细血管损害程度及其通透性^[20]。本研究结果显示,治疗后,4组患者的PaO₂、PaO₂/FiO₂均显著高于同组治疗前,且加用血必净注射液的各剂量均显著高于对照组,高剂量组显著高于低、中剂量组;4组患者的ELWI均显著低于同组治疗前,且加用血必净注射液的各剂量组均显著低于对照组,高剂量组显著低于低、中剂量组。这提示与乌司他丁注射液单用比较,加用血必净注射液能进一步改善患者肺功能、减轻肺损伤及水肿,且呈剂量依赖性。

APACE II评分、SOFA评分在预测脓毒症患者死亡风险、评估病情严重程度方面具有重要的价值^[21]。本研究结果显示,4组患者的上述评分均显著低于同组治疗前,且加用血必净注射液的各剂量组显著低于对照组,高剂量组显著低于中、低剂量组。这进一步说明加用血必净注射液可剂量依赖性地改善脓毒症合并ALI患者的一般症状及预后。

本研究结果还显示,血必净注射液联合乌司他丁注射液可显著缩短患者机械通气时间及ICU住院时间,但加用血必净注射液的不同剂量组患者间上述指标未见明显差异;同时,4组患者的28 d病死率组间比较差异均无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关。4组患者治疗过程中均未出现严重的药物相关不良反应,提示加用血必净注射液尤其是大剂量血必净注射液并不会增加药物治疗的风险。

综上所述,不同剂量的血必净注射液联合乌司他丁注射液均可显著降低脓毒症合并ALI患者的血清炎症因子水平,改善其肺功能,减轻其器官衰竭程度;联用高剂量血必净注射液的效果更为明显且不影响治疗的安全性。然而,本研究样本量较小,同时未对所有患者进行长期跟踪随访,故上述结论仍需大样本、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] DELLINGER RP, LEVY MM, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [2] 胡陈,孙剑会,甘乐彬,等.急性肺损伤模型制作及不同时间点伤情变化规律[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(8): 601-605.
- [3] 刘又宁,解立新.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征近年来国内研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(1): 8-10.
- [4] 程璐,陈明祺,蒋华,等.清肺化痰通腑方改善脓毒症ARDS患者肺纤维化:1项前瞻性单盲随机对照临床试验[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(6): 578-582.
- [5] 高玉雷,柴艳芬,姚咏明.脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2013, 29(2): 162-165.
- [6] 刘伟,柴家科.乌司他丁对烧冲复合伤大鼠急性肺损伤及凝血参数时相性变化的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(1): 32-39.
- [7] 赵欣,李志军,张书荷.不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(3): 183-185.
- [8] LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准:草案[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(4): 203.
- [10] 刘洁泉,支绍册,洪广亮,等.急诊监护室脓毒症并发ARDS患者的临床特点及预后因素分析[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(6): 856-858, 893.
- [11] 赵凯峰,张弘,张颖,等.早期静脉应用ω-3鱼油脂肪乳对脓毒症所致ARDS的临床疗效观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(52): 110-111.
- [12] 王淑颖,应春晓,何许伟,等.乌司他丁对ICU脓毒症患者凝血功能障碍的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4094-4096.
- [13] 张廷伟.乌司他丁的药理作用及临床应用进展[J]. *中国药房*, 2007, 18(35): 2788-2789.
- [14] 明自强,俞林明,吕银祥.血必净注射液对脓毒性休克患者氧利用率、中心静脉血氧饱和度及乳酸影响的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(1): 176-179.
- [15] 宋瑞霞,董晨明,王翠婷,等.血必净治疗MODS患者疗效的Meta分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(9): 848-854.
- [16] 胡晶,商洪才,李晶,等.血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(1): 9-12.
- [17] 夏胜兵,张国秀.高剂量与常规剂量乌司他丁联合血必净治疗脓毒症的临床疗效分析[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(16): 1512-1517.
- [18] 姜启栋,张雪梅,伍长学.连续肾替代治疗加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1087-1091.
- [19] 邱海波,孙辉明,杨毅,等.急性呼吸窘迫综合征绵羊早期血管外肺水变化及影响因素的研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(8): 537-541.
- [20] 杨从山,邱海波,刘松桥,等.血管外肺水指数对感染性休克患者预后的评价[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(3): 192-195.
- [21] HO KM, LEE KY, WILLIAMS T, et al. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(5): 466-473.

(收稿日期:2020-02-25 修回日期:2020-05-14)

(编辑:张元媛)