

· 临床研究 ·

血必净注射液治疗重症胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征临床研究[※]

● 常 晓 王 玲 陈俊腾 林 博 徐慕娟 张 忠[▲]

摘 要 目的:观察血必净注射液对重症急性胰腺炎(SAP)并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的临床疗效。方法:收集 2016 年 1 月-2019 年 1 月因 SAP 并 ARDS 入住 ICU 的 60 例患者,应用单盲随机法分为观察组和对照组各 30 例。观察患者治疗第 3、7 天时的氧合指数、腹内压、CRP、PCT、IL-6、TNF- α 的变化及有创通气比例、有创通气天数、平均住院天数、28 天死亡率差异。结果:治疗第 7 天时,两组的氧合指数、腹内压、CRP、PCT、IL-6、TNF- α 与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组第 7 天时的氧合指数、CRP、PCT、TNF- α 改善程度较对照组明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组的平均有创通气天数及平均住院天数较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:血必净注射液治疗 SAP 并 ARDS 患者,可减少患者炎症反应,改善肺通气功能。

关键词 血必净注射液;重症胰腺炎;急性呼吸窘迫综合征;临床研究

重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是重症监护病房(ICU)中常见的涉及多器官和系统功能障碍的疾病,病情凶险,消耗医疗资源多,且病死率高^[1]。尽管医护质量、影像学检查和治疗技术在不断改进,其病死率仍然居高不下,高达 36%~50%^[2]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是此类患者的常见并发症,增加了原发病的治疗难度,其发生率约占 60%,病死率高达 50%^[2]。据研究报道,血必净注射液具有抑制炎症因子释放、改善免疫紊乱的作用,在 SAP 患者中应用普遍^[3]。本研究在西医规范化治疗和呼吸机辅助通气基础上应用血必净注射液治疗 SAP 并 ARDS 患者,现将其疗效情况报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究根据纳入标准及排除标准,共收集 2016 年 1 月-2019 年 1 月因 SAP 并 ARDS 入

住深圳市中医院 ICU 的 60 例患者,应用单盲(单盲对象为患者)随机(随机数字表)法分为观察组和对照组各 30 例。观察组男 18 例,女 12 例,平均年龄(51.3 ± 7.2)岁,平均 APACHE II 评分(22.5 ± 5.3)分,平均氧合指数(198.5 ± 18.7) mmHg。对照组男 16 例,女 14 例,平均年龄(53.6 ± 7.9)岁,平均 APACHE II 评分(24.3 ± 6.1)分,平均氧合指数(201.7 ± 20.2) mmHg。两组的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 重症胰腺炎的诊断标准根据 2014 年中华医学会外科学分会制定的诊断标准^[4]:①急性发作的持续性上腹部剧烈疼痛;②血清淀粉酶和/或脂肪酶活性至少高于正常上限值 3 倍;③腹部影像学检查符合 AP 影像学改变;④有持续(>48 h)的器官功能衰竭。ARDS 的诊断标准依据 2012 年柏林标准^[5]制定:①氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg;②此次发病前无 COPD、间质性肺病等肺部基础疾病,并排除急性左心衰竭。

1.3 纳入标准 ①符合 SAP 并 ARDS 诊断;②年龄 18~60 岁;③获得患者或患者家属知情同意并签署知情同意书;④观察期间按要求完成治疗及指标监测^[6,7]。

※基金项目 国家自然科学基金(No. 81573922);广东省中医药局科研项目(No. 20191269)

▲通讯作者 张忠,男,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:重症及心血管疾病的临床研究。E-mail:zzicu@163.com

• 作者单位 深圳市中医院(广东 深圳 518033)

1.4 排除标准 ①严重心肝肾功能障碍;②过敏体质;③既往有肺部疾病史;④妊娠哺乳期女性;⑤存在出血倾向或凝血功能紊乱;⑥近期使用过激素或免疫抑制剂;⑦使用乌司他丁、痰热清等其它具有抗炎作用药物;⑧患有全身转移的恶性肿瘤或其它严重影响预后的基础疾病。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 两组患者均需按指南接受规范治疗:①禁食水,胃肠减压;②抗感染;③抑制胰酶分泌;④扩容,维持生命体征稳定及水、电解质平衡;⑤营养支持治疗;⑥加强重要脏器监测,支持脏器功能,积极防治多器官功能障碍综合征(MODS)^[8]。

1.5.2 纠正低氧血症 所有患者在入院后立即采取鼻导管或面罩吸氧治疗,对严重缺氧、呼吸疲劳、意识水平下降等有创通气临床指征的予行气管插管机械通气。

1.5.3 外科引流或手术 具有外科引流或手术指征的根据专科会诊意见行相关原发病治疗。

1.5.4 研究药物治疗 在上述治疗基础上,观察组予血必净注射液(天津红日药业,批号 1605251)50mL 加入 100mL 生理盐水(石家庄四药有限公司,批号 1807063302)中静滴 1 小时, bid; 对照组予生理盐水(石家庄四药有限公司,批号 1805283502) 150mL 静滴, bid。研究药物均予不透明棕色塑料袋包裹。两组患者均接受 7 天的研究药物治疗,于入住 ICU 及治疗第 3、7 天时收集临床信息资料,并随访至第 28 天。

1.6 观察指标

1.6.1 通气相关指标监测 血气分析监测氧分压(PO_2),计算氧合指数(PO_2/FiO_2),比较两组患者治疗前后的氧合指数、有创通气比例、平均有创通气

天数。

1.6.2 腹内压(IAP) 采用经尿道膀胱压力(UBP)测定法检测。

1.6.3 全身炎症指标及肺泡炎症因子水平 比较两组患者治疗前后全身炎症指标 C 反应蛋白水平(CRP)、降钙素原(PCT)水平。比较两组治疗前后肺泡灌洗液的 IL-6 及 TNF- α 水平。在第 3、7 天分别行支气管肺泡灌洗术,灌洗目标区域根据胸片或胸部 CT 选择渗出最重区域(渗出分布较均匀者选择右肺中叶)

1.6.4 死亡率及 ICU 住院天数 28 天病死率比较及在 ICU 住院天数。如患者死亡,将其住院天数剔除,仅计算死亡率。

1.7 统计学方法 所有数据均使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料经正态性及方差齐性检测,若符合正态分布且方差齐以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;若不符合正态分布或方差不齐时用 $[M(P25, P75)]$ 表示,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后氧合指数及腹内压比较 治疗前,两组患者的氧合指数及腹内压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 3 天时,两组患者的氧合指数及腹内压较治疗前未见明显改变,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 7 天时,两组患者的氧合指数均较治疗前升高,腹内压均较治疗前降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组第 7 天时的氧合指数改善程度较对照组明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后氧合指数及腹内压比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PaO_2/FiO_2	IAP
观察组	治疗前	198.5 \pm 18.7	16.18 \pm 2.48
	治疗第 3 天	211.4 \pm 19.3	14.39 \pm 1.94
	治疗第 7 天	298.3 \pm 22.5 ^{*#}	10.33 \pm 1.32 [*]
对照组	治疗前	201.7 \pm 20.2	16.43 \pm 2.11
	治疗第 3 天	213.3 \pm 20.1	13.99 \pm 1.78
	治疗第 7 天	257.2 \pm 19.3 [*]	11.07 \pm 1.08 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后炎症因子比较 治疗前,两组患者的 CRP、PCT、IL-6、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第 3 天时,观察组与对照组的 CRP、PCT 较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗第 7 天时,两组的 CRP、PCT、IL-6、TNF

- α 均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第 7 天时,观察组的 CRP、PCT、TNF- α 改善程度较对照组明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CRP (mg/L)	PCT (mmol/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组	治疗前	110.4 \pm 15.8	6.5 \pm 1.6	113.0 \pm 20.2	162.3 \pm 53.4
	治疗第 3 天	86.4 \pm 12.6*	4.3 \pm 1.4*	99.4 \pm 19.4	149.3 \pm 42.1
	治疗第 7 天	43.7 \pm 10.2*#	1.3 \pm 0.6*#	78.9 \pm 18.2*	100.9 \pm 39.7*#
对照组	治疗前	108.5 \pm 13.7	6.3 \pm 1.4	110.1 \pm 19.5	171.2 \pm 52.1
	治疗第 3 天	75.3 \pm 10.9*	4.4 \pm 1.3*	87.6 \pm 17.3	158.2 \pm 39.7
	治疗第 7 天	69.5 \pm 11.6*	3.3 \pm 0.9*	72.2 \pm 16.7*	130.5 \pm 35.4*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.3 两组患者通气相关指标及 28 天死亡率、ICU 住院天数比较 两组患者的有创通气比例及 28 天死亡率对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。观察组的有创通气天数及平均住院天数较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者的有创通气比例及 28 天死亡率比较[例(%)]

组别	有创通气比例(%)	28 天死亡率(%)
观察组	21(70.0)	3(10.0)
对照组	19(63.3)	5(16.7)

表 4 两组患者的有创通气天数和住院天数比较($\bar{d}, \bar{x} \pm s$)

组别	有创通气天数	平均住院天数
观察组	5.3 \pm 1.8#	16.6 \pm 8.5#
对照组	8.5 \pm 2.3	20.3 \pm 9.3

注:与对照组比较,# $P<0.05$

3 讨论

SAP 是常见的急腹重症之一,发病原因与机制目前认为主要与高脂血症、酗酒、暴饮暴食和(或)合并胆道感染有关^[9]。胰腺炎发生后,机体产生的白细胞介素、内毒素、肿瘤坏死因子能很快激发瀑布样的炎症反应,多重炎症因子不仅可以导致肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,引起弥散功能障碍,而且会引起肺泡毛细血管微血栓形成,造成通气/血流比例失调,引起

氧合障碍,是导致患者需入住 ICU 的主要原因之一^[10]。SAP 并 ARDS 的机制目前主要认为是:①SAP 产生的炎性介质造成肺组织毛细血管收缩、内皮细胞通透性增加和组织灌注不良;②炎症释放的活性胰酶引起肺血管内皮损伤;③循环功能障碍使肺组织缺氧性损伤^[11]。尽管现代医学迅速发展,大大降低了 SAP 并 ARDS 患者的死亡率,然而目前总体疗效仍差强人意。

祖国医学中,SAP 并 ARDS 的致病因素以“热、毒、瘀”为主,基本病机为热毒壅肺,宣降失司,气滞血阻,瘀毒互结,多属于热病范畴,符合温病学说热邪由气分逐渐深入营血分之说。治疗当以清热解毒,治气治血为要^[12]。血必净为国家保密配方,主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花等清热凉血活血药物,研究发现其可强效拮抗内源性炎症介质失控性释放的作用,增加血小板及纤维蛋白原的含量,增加血小板聚集力,改善弥漫性血管内凝血,提高超氧化物歧化酶活性,同时能够调节过高或过低的免疫反应,保护和修复应激状态下受损的脏器^[13]。有实验研究发现,血必净能结合体内部分炎症靶点,如 COX-2、IKK-2 等,部分抑制该通路的炎症反应^[14],并能够有效地拮抗内毒素,抑制 TNF- α 及 IL-6 炎症因子的过度释放^[15]。血必净注射液在我国已广泛应用于脓毒症患者的治疗,研究表明,血必净注射液具有改善脓症患者炎症、免疫和凝血等功能^[16]。

本研究发现在常规治疗上加用血必净注射液,可更好地改善 SAP 并 ARDS 患者的肺氧合指数,降低全

身炎症指标 CRP、PCT 及肺泡局部炎症因子 IL-6、TNF- α 水平,并能减少平均有创通气天数及平均住院天数。氧合指数是反应患者肺功能的重要指标;CRP、PCT 是目前临床上广泛用来检测感染程度的有效敏感指标;肺泡局部 IL-6、TNF- α 是肺部炎症重要的促炎因子。血必净可能是通过抑制炎症、减轻免疫反应而达到治疗作用的。

但在本次研究中,血必净注射液并不能减少有创呼吸机的使用比例,对患者 28 天的死亡率影响与对照组比较未见统计学差异,这有可能是样本量偏少的原因,需进一步进行多中心大样本的研究。SAP 并发 ARDS 的治疗主要为综合治疗,积极处理原发病,并对症处理患者的并发症,联合使用人工机械通气,使患者顺利度过危险期是抢救成功的关键。应用中药血必净注射液治疗,可减少患者炎症反应,降低腹腔压力和改善肺氧合功能,缩短插管及住院时间,减轻病人的痛苦及经济负担,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献

- [1] 范丽青,姜顺顺,郑英兰. 乌司他丁联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(17):40-42.
- [2] 伍小鱼,潘 勇. 生长抑素联合硫酸镁治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J]. 解放军医药杂志,2018,30(8):74-77.
- [3] 王天镜,周秀华. 血必净注射液、生长抑素单药及联合用药对急性重症胰腺炎的炎症改善及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(9):39-42.
- [4] 王春友,李非,赵玉沛,苗毅,杨尹默. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2015,9(2):86-89.
- [5] Bellani G, Laffey J G, Pham, Tà, 等. Epidemiology, Patterns of Care,

and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. JAMA,2016,315(8):788.

- [6] 雷 洋,彭 进,郑 佳,等. 重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的临床治疗[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(4):381-385.
- [7] 练书坚. 血液滤过联合机械通气治疗重症急性胰腺炎致急性呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 医药前沿,2018,8(1):67-68.
- [8] 吕春雨,路小光,战丽彬,等. 大黄附子汤治疗重症急性胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的疗效分析[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(4):404-408.
- [9] 王忠朝,薛 平,黄宗文,等. 早期应用柴苓承气汤治疗重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(4):322-324.
- [10] 陈 宏,李 非,杨 磊,等. 重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的临床特点分析[J]. 中国危重病急救医学,2005(6):375-376.
- [11] 张友健,王 瑶,陈 霞,等. 重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征危险因素分析及风险评估模型的建立[J]. 山东医药,2018,58(2):1-4.
- [12] 陆 敏,叶宏伟,陈 波,等. 凉膈散在重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征中的应用[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(14):1521-1523.
- [13] 陈 涛. 血必净注射液治疗急性重症胰腺炎并呼吸窘迫综合征 25 例观察[J]. 重庆医学,2009,38(21):2729-2730.
- [14] 冯 卓,任延波. 中药血必净对多器官功能障碍综合征大鼠血管性血友病因子和环氧化酶-2 及转化生长因子- $\beta 1$ 表达的影响及意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(8):3435-3438.
- [15] 付志彬,钟 山,朱 涛. 血必净辅助治疗对于重度 AECOPD 患者血中 TNF- α 水平的影响和对 HIF-1 α 活化的调节作用[J]. 西部医学,2014,26(12):1601-1603.
- [16] 康 健,周雯慧,沈景桂,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者免疫调理机制的影响[J]. 大连医科大学学报,2017,39(4):329-333.

(收稿日期:2019-02-25)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 44 页)

- [11] 李晓琳. 血清胰抑素 C 测定在糖尿病肾病早期肾损伤中的检测价值[J]. 天津医科大学学报,2011,17(4):536-538.
- [12] 王春怡,陈艳芬,李卫民,等. 黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):144-149.
- [13] 聂彦娜. 黄芪和葛根素注射液对糖尿病肾病内质网应激 GRP78、ATF4、CHOP 表达的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [14] 陈红霞. 黄芪多糖对糖尿病大鼠心肌的保护作用[J]. 山东医药,2015,55(7):31-33.

- [15] 盖晓红. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,20(49):4919-4927.
- [16] 何馨怡. 小檗碱调控炎症的研究进展[J]. 西部医学,2018,30(11):1714-1717.
- [17] 陆小元. 麦冬多糖对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(24):11-14.
- [18] 卢建东. 浅谈天花粉在糖尿病肾病中的临床应用[J]. 内蒙古中医,2017,10(20):52-53.

(收稿日期:2019-01-16)

(本文编辑:蒋艺芬)