

血必净注射液对脓毒症并发心肌损伤患者心肌损伤标志物及炎症指标的影响

韩 宁^{1*}, 崔晓征² (1. 北京市昌平区中西医结合医院重症医学科, 北京 102208; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院心脏外科, 北京 102218)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0719-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.019

摘要 目的:探讨血必净注射液对并发心肌损伤的脓毒症患者心肌损伤标志物和炎症指标的影响。方法:采用回顾性分析法,选取2018年6月至2021年10月北京市昌平区中西医结合医院重症医学科收治的并发心肌损伤的脓毒症患者36例作为研究对象,按照治疗方法的不同分为对照组和观察组,每组18例。对照组患者进行西医常规治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上联合应用血必净注射液,对比两组患者心肌损伤标志物[肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和炎症指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)]改善情况的差异。结果:经过10 d的治疗,观察组患者各项观察指标的改善情况优于对照组。(1)观察组患者治疗后的心肌损伤标志物(cTnI、CK-MB)及NT-proBNP水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);(2)观察组患者治疗后的炎症指标(PCT、CRP和WBC)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:血必净注射液对于脓毒症并发心肌损伤的患者,有利于改善其心肌损伤标志物水平,降低其炎症指标水平。

关键词 血必净注射液; 心肌损伤; 脓毒症; 心肌损伤标志物; N末端脑钠肽前体; 炎症指标

Effects of Xuebijing Injection on Myocardial Injury Markers and Inflammatory Indicators in Patients with Sepsis Complicated with Myocardial Injury

HAN Ning¹, CUI Xiaozheng² (1. Dept. of Intensive Care Medicine, Beijing Changping District Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing 102208, China; 2. Dept. of Cardiac Surgery, Beijing Tsinghua Changgeng Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 102218, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Xuebijing injection on myocardial injury markers and inflammatory indicators in patients with sepsis complicated with myocardial injury. **METHODS:** By retrospective analysis, 36 patients with sepsis complicated with myocardial injury admitted into the department of intensive care medicine in Beijing Changping District Integrated Chinese and Western Medicine Hospital from Jun. 2018 to Oct. 2021 were extract to be divided into the control group and the control group according to different treatment methods, with 18 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, while the observation group received Xuebijing injection on the basis of the control group. The improvement of myocardial injury markers [troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)], N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and inflammatory indicators [procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC)] were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment of 10 d, the improvement of indicators in the observation group was better than that in the control group. (1) The levels of myocardial injury markers (cTnI, CK-MB) and NT-proBNP in the observation group after treatment were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). (2) The levels of inflammatory indicators (PCT, CRP and WBC) in the observation group after treatment were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Xuebijing injection is beneficial to improve the levels of myocardial injury markers and reduce the levels of inflammatory indicators in patients with sepsis complicated with myocardial injury.

KEYWORDS Xuebijing injection; Myocardial injury; Sepsis; Myocardial injury markers; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Inflammatory indicators

* 主治医师。研究方向:中西医结合临床治疗。E-mail:181908893@qq.com

脓毒症是由感染引起宿主反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症发病过程中出现的炎症反应、能量代谢障碍、氧化应激和免疫失调等,造成了患者各脏器功能的损伤及障碍^[2-3];其中,心肌受损尤为普遍,伴有心肌抑制及心功能障碍的脓毒症患者的死亡率可高达 90%^[4]。为挽救患者的生命,改善其临床症状,临床上应尽早干预心肌损伤以保护心肌细胞。血必净注射液具有改善微循环、抗炎、保护脏器功能和调节免疫等作用,可有效改善脓症患者预后^[5]。本研究通过监测患者心肌损伤标志物及感染指标,探讨血必净注射液对并发心肌损伤的脓毒症患者的治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性分析法选取 2018 年 6 月至 2021 年 10 月北京市昌平区中西医结合医院收治的并发心肌损伤的脓症患者 36 例作为研究对象。纳入标准:年龄>18 岁且<80 岁;符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6]中脓毒症的诊断标准;同时并发心肌损伤;肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平升高;患者本人及家属均知情同意,并签署知情同意书;临床资料完整。排除标准:临床资料不完整者;急性心肌梗死及心肌炎者;严重肾功能受损者;严重多脏器功能衰竭者;恶性肿瘤患者;患有免疫系统及代谢性疾病者;对血必净注射液等药物过敏者。按照治疗方法的不同将患者分为对照组和观察组。对照组患者 18 例,年龄 45~79 岁,平均(64.61±11.85)岁;男性患者 11 例(占 61.11%),女性患者 7 例(占 38.89%);感染类型:肺部感染 16 例(占 88.89%),腹腔脏器感染 2 例(占 11.11%);治疗前平均急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)评分为(30.96±8.65)分。观察组患者 18 例,年龄 45~78 岁,平均(64.78±11.27)岁;男性患者 9 例(占 50.00%),女性患者 9 例(占 50.00%);感染类型:肺部感染 17 例(占 94.44%),腹腔脏器感染(重症胰腺炎)1 例(占 5.56%);治疗前平均 APACHE II 评分为(31.28±8.71)分。两组患者性别、年龄、基础疾病及治疗前 APACHE II 评分等基线

资料相近,具有可比性。

1.2 方法

本研究对观察组和对照组患者分别实施不同的治疗方案,通过收集两组患者治疗前后的临床资料来对比心肌损伤标志物、炎症指标的变化。两组患者均连续治疗 10 d,抗感染药的使用及剂量均结合患者实际临床情况(肝肾功能、感染指标、细菌培养结果和药物敏感试验结果)进行调整。(1)对照组:根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6]进行治疗,包括氧气治疗,早期液体复苏,抗感染,维持水、电解质平衡和酸碱平衡,生命支持及处理并发症等。(2)观察组:在对照组治疗基础上使用血必净注射液(规格:每支装 10 mL)50 mL,加 0.9%氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,在 30~40 min 内滴毕,每 12 h 给药 1 次;病情严重者,1 日 3 次。

1.3 观察指标

(1)心肌损伤标志物[cTnI、CK-MB]和 NT-proBNP 水平。(2)炎症指标水平,包括降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,首先进行方差齐性 *F* 检验,随后采用 *t* 检验的方法进行假设检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤标志物和 NT-proBNP 水平比较

治疗前,两组患者的心肌损伤标志物(cTnI、CK-MB)、NT-proBNP 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者上述观察指标水平均较治疗前显著降低,且观察组患者的改善程度优于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 炎症指标水平比较

治疗前,两组患者 PCT、CRP 和 WBC 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者上述炎症指标水平均较治疗前显著降低,且观察组患者的改善程度优于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后心肌损伤标志物和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of myocardial injury markers and NT-proBNP between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	cTnI/(μg/L)		CK-MB/(U/L)		NT-proBNP/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(<i>n</i> =18)	2.87±0.36	2.59±0.28	194.00±53.71	87.66±6.07	4194.82±658.42	697.12±46.65
观察组(<i>n</i> =18)	2.83±0.29	2.36±0.34	185.65±47.41	80.95±9.12	4543.87±653.97	665.73±36.12
<i>t</i>	0.378	2.197	0.495	2.597	-1.596	2.257
<i>P</i>	0.708	0.035	0.624	0.014	0.120	0.031

表 2 两组患者治疗前后炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of inflammatory indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	PCT/(ng/mL)		CRP/(mg/L)		WBC/(×10 ⁹ /L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(<i>n</i> =18)	8.02±0.56	3.42±0.32	118.69±26.85	94.80±8.76	23.66±4.30	11.24±1.51
观察组(<i>n</i> =18)	8.71±0.80	3.16±0.27	123.47±13.09	88.96±7.95	25.02±4.41	10.29±1.07
<i>t</i>	-0.924	2.586	-0.679	2.096	-0.939	2.180
<i>P</i>	0.362	0.014	0.502	0.044	0.354	0.036

3 讨论

脓毒症的发生和发展与患者自身感染导致全身炎症反应

及免疫功能障碍密切相关。心肌损伤为脓毒症的常见并发症,发病始于病原微生物入侵而触发宿主的固有免疫反应,与多种

心肌抑制因子的释放、免疫功能异常、氧化应激、线粒体损害、心肌能量代谢紊乱、钙离子稳态失衡和心肌细胞凋亡等状况有关^[7]。动物实验结果证实,心肌抑制发生于脓毒症早期。脓毒症并发心肌损伤,多依赖于超声心动、心肌损伤标志物检测等途径诊断^[8]。并发心肌损伤的脓毒症患者病死率高、预后差,早期识别脓毒症并发心肌损伤并采取及时有效的治疗对于挽救患者的生命具有重要意义。

本研究将 cTnI、CK-MB 和 NT-proBNP 作为脓毒症并发心肌损伤的观察指标。cTnI、CK-MB 是目前临床常用的心肌损伤标志物。cTnI 对于心肌损伤的反映具有高度的特异性和敏感性,是反映心肌损伤的“金标准”。cTnI 以复合及游离 2 种状态存在于心肌细胞,心肌细胞损伤时,游离状态的 cTnI 即可释放到血液中,其血清浓度可以反映心肌细胞的损伤程度。有关研究表明,血清 cTnI 浓度与脓毒症患者病情严重程度成正比^[9]。CK-MB 检测被广泛应用于临床实践,CK-MB 对于心肌损伤的反映具有高度敏感性,但特异性较肌钙蛋白低,与 cTnI 共同检测,可提高心肌损伤检出的敏感性。NT-proBNP 为心力衰竭生物标志物中的“金标准”,当心肌细胞出现缺血、损伤、坏死时,会诱发 NT-proBNP 的合成与分泌^[10]。NT-proBNP 是由失去生物活性的氨基酸片段组成的直链结构,主要由肾小球代谢清除,受肾功能影响较大^[11-12]。NT-proBNP 的半衰期为 60~120 min,稳定性较强,易于监测。临床研究结果表明,相较于非脓毒症患者,脓毒症患者外周血中 NT-proBNP 浓度更高,而死亡组患者血浆 NT-proBNP 水平显著高于生存组患者^[13]。NT-proBNP 能早于心脏彩超识别心力衰竭,而且能够评估预后。因此,在排除严重肾功能受损因素下,NT-proBNP 对心肌损伤的反映直观且稳定,NT-proBNP 可用于早期脓毒症并发心肌损伤的判断,并于病程中评估心力衰竭程度及脓毒症的严重性。PCT、CRP 和 WBC 为临床常用的反映感染状况的炎症指标,本研究将上述炎症指标列为观察指标,对比不同的治疗方案控制脓毒症感染的效果。

脓毒症在中医理论体系中无相应的病名,根据中医学辨证体系,可归属于“温病”和“热病”范畴^[14]。脓毒症不同的阶段,有不同的病机和中医治疗原则。脓毒症期的核心病机为“热”“瘀”和“毒”,以实证为主,根据辨证施治的原则,宜采取清热解毒化瘀的治法;脓毒症休克期的核心病机为“虚”,以扶正固脱、回阳固脱为治疗原则^[15]。血必净注射液是由红花、赤芍、川芎、丹参和当归组成的中药复方制剂,具有化瘀解毒的功效,适用于温热类疾病,从中医辨证论治角度而言,该药符合脓毒症患者适应证。

本研究中,观察组患者在对照组(根据指南进行西医临床治疗)的基础上联合应用血必净注射液进行治疗。两组患者经过治疗后有关心肌损伤的指标均得到改善,且观察组患者较对照组患者的改善效果更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血必净注射液有利于改善脓毒症患者的心肌损伤状况,在一定程度上抑制心肌受损的病程进展;观察组炎症指标的改善效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明血必净注射液有利于脓毒症患者感染的控制。血必净注射液的组方中,红花具有活血散瘀的功效,赤芍有清热凉血的功效,川芎具备

祛风止痛、活血行气的功效,丹参活血祛瘀,当归活血补血。现代药理学研究结果显示,红花中含有丰富的黄色素,红花黄色素可扩张冠状动脉、改善心肌缺血,对心律失常也有显著抑制作用,同时在抗血小板聚集方面,可增强纤维蛋白溶解,降低血液黏稠度;此外,红花中的红花苷可改善患者自身耐缺氧水平,并具有显著抗炎作用。赤芍所含的成分芍药苷有解热镇痛、镇静等作用;赤芍中的多元酚类物质具有抗血小板聚集、抑制血栓形成、改善心肌缺血和改善微循环等作用。川芎中含有的川芎嗪能扩张冠状动脉,增加冠状动脉供血。丹参具有抗心律失常、扩张冠状动脉、改善微循环和提高耐缺氧能力等功效,还有一定的抗炎、镇静和镇痛作用。当归也有增加冠状动脉血流量的作用,还可改善机体免疫、抑制炎症后期肉芽组织增生以及抗脂质过氧化等。血必净注射液将上述中药成分联合应用,具有扩张冠状动脉、改善心肌缺血缺氧、改善微循环、抗炎和改善机体免疫功能等功效。研究结果显示,血必净注射液可以降低心肌细胞因氧化应激造成的损伤,抑制心肌细胞凋亡^[16]。因此,血必净注射液适用于因感染诱发的全身炎症反应及免疫功能障碍患者,并有利于改善心肌损伤。另外,本研究仅选取了住院的早期脓毒症患者进行观察,病情极其危重的患者死亡率较高,未纳入本研究。

综上所述,血必净注射液用于脓毒症并发心肌损伤患者的治疗,可有效改善患者心肌损伤状况,降低炎症指标水平,有效控制病情进展。但本研究未纳入极危重症患者。

参考文献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] 江勉君, 史忠亮, 毛凯凤, 等. 氧化应激在脓毒症中的发病机制 [J]. 医学综述, 2020, 26(5): 856-860.

[3] 陈晓洁, 董天峰, 张桂萍, 等. 脓毒症定义和诊断标准的演进 [J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3230-3235.

[4] DELLINGER R P, CARLET J M, MASUR H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.

[5] 吴玉娇, 张晶, 漆立军. 血必净注射液治疗脓毒症临床疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(6): 691-695.

[6] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.

[7] 于涛, 冯瑛, 张丽丽, 等. 脓毒症心脏病发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3363-3370.

[8] 覃江. 脓毒症并发心肌损伤的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(9): 164-165.

[9] 黄建平, 刘思德, 乐群燕. 脓毒症患者血清降钙素原及肌钙蛋白 I 水平检测的临床意义 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(15): 88-90.

[10] 李燕, 刘大军. BNP、NT-proBNP 研究状况及进展 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1133-1136.

[11] VANDERHEYDEN M, BARTUNEK J, GOETHALS M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 261-268.

(下转第 725 页)