

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.06.012

参附注射液对脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、可溶性 CD14 亚型及氧化应激水平的影响

张玮^{*}, 褚永果, 李伟, 王璞, 王岚, 王维展, 王磊, 齐洪娜

(河北医科大学附属哈励逊国际和平医院, 河北省衡水市桃城区人民东路 180 号, 053000)

摘要 目的 探讨参附注射液治疗脓毒症肠黏膜屏障功能障碍的疗效及可能作用机制。方法 选择脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者 116 例随机分为对照组和治疗组各 58 例, 对照组给予西医常规治疗, 治疗组在对照组基础上给予参附注射液 60 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 连续治疗 2 周。两组患者均在治疗前及治疗 7 天、14 天检测肠型脂肪酸结合蛋白 (I-FABP)、可溶性 CD14 亚型、丙二醛 (MDA) 及超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平, 同时观察患者急性生理学和慢性健康状况评分 (APACHE) II 和 28 天生存情况。结果 治疗 7 天、14 天, 两组患者 I-FABP、可溶性 CD14 亚型和 MDA 水平较本组治疗前降低, SOD 水平较本组治疗前升高 ($P < 0.05$), 且 14 天时改善优于 7 天 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 7 天及 14 天血清 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA 水平均低于对照组, SOD 活性高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 28 天生存率为 77.58% (45/58), 明显高于对照组的 58.62% (34/58) ($\chi^2 = 4.802, P = 0.028$)。脓毒症患者入院血清 I-FABP 水平与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.243, P = 0.009$)。结论 参附注射液联合西医常规治疗对脓毒症肠黏膜屏障功能损伤患者的疗效优于单纯西医常规治疗, 能降低患者血清 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA 水平, 提高 SOD 活性, 从而降低病死率。

关键词 脓毒症; 参附注射液; 肠黏膜屏障功能; 肠型脂肪酸结合蛋白; 可溶性 CD14 亚型; 氧化应激

脓毒症是急诊重症监护室中常见的急危重症, 患者治疗不及时可导致多脏器功能衰竭而死亡。有研究认为, 多器官功能发生衰竭的始动因素是肠黏膜功能障碍诱发的菌群失调和移位, 肠道的通透性增加, 导致大量炎性因子等进入血液, 加重脓毒症, 增加病死率^[1-2]。因此采取有效措施防止胃肠功能的损害, 在预防脓毒症发生、降低脓毒症死亡率中有重要意义。肠型脂肪酸结合蛋白 (I-FABP) 是评价肠屏障功能的生物标志物, 其高度特异性地分布在肠上皮细胞胞质中^[3]。本研究观察参附注射液联合西医常规治疗脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者治疗前后血清 I-FABP 及氧化应激水平的变化, 观察参附注射液在脓毒症肠黏膜损伤患者的早期应用价值。本研究方案经本院伦理委员会批准, 批件号: 2014-1-006 (市)。

基金项目: 衡水市科学技术研究与发展计划项目 (14024A)

* 通讯作者: 865315945@qq.com, 18831828305

1 临床资料

1.1 诊断标准

脓毒症西医诊断标准参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》^[4]中诊断标准; 肠黏膜屏障功能障碍西医诊断标准参照文献^[5]。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准者; 年龄 40 ~ 76 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

住院时间 < 14 天; 原发胃肠疾病导致的胃肠功能障碍者; 消化道出血者; 合并肝、肾功能不全等; 肿瘤晚期、妊娠、外伤、免疫缺陷病及近 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂者。

1.4 一般资料

选择河北医科大学附属哈励逊国际和平医院重症医学科和急诊重症监护病房 2014 年 5 月至 2017 年 5 月脓毒症伴肠黏膜屏障功能障碍患者 116 例, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 58 例。

治疗组中男 31 例,女 27 例;年龄 40 ~ 72 岁,平均 (58.62 ± 17.37) 岁;其中脓毒症 34 例,严重脓毒症 23 例,脓毒性休克 1 例。对照组中男 29 例,女 29 例;年龄 44 ~ 76 岁,平均 (57.46 ± 16.27) 岁;其中脓毒症 35 例,严重脓毒症 21 例,脓毒性休克 2 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

入院后两组患者均依据《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》^[8] 治疗,早期应用抗菌药物包括注射用美罗培南 (每支 1 g, 深圳市海滨制药有限公司,批号 H20067906) 1 g, 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次; 注射用头孢孟多 (每支 1 g, 海南葫芦娃药业集团股份有限公司,批号 H20113002) 2 g, 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次。液体复苏给予复方氯化钠注射液 (四川科伦药业股份有限公司,批号 H20043818, 每袋 500 ml) 500 ml, 静脉滴注, 每天 2 次。脏器功能支持包括注射用还原型谷胱甘肽 (每支 2.4 g, 山东绿叶制药有限公司,国药准字 H20041619) 2.4 g 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注, 每天 1 次; 注射用兰索拉唑 (每支 30 mg, 悦康药业集团有限公司,批号 H20100066) 30 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 静脉滴注, 每天 2 次。

治疗组: 在上述基础治疗的同时加用参附注射液 (每支 10 ml, 雅安三九药业有限公司,批号 Z51020664) 60 ml 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注 (50 ~ 60 滴/min), 每天 1 次。

两组均治疗 2 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室检查 患者在治疗前及治疗 7 天、14 天, 采肘静脉血 10 ml, 3000 r/min 离心 10 min,

并分离提取血清后置于 -80℃ 冰箱备用, I-FABP 采用酶联免疫分析法 (试剂盒由南京信帆生物技术有限公司生产,批号: 20151216) 检测; 可溶性 CD14 亚型采用化学发光酶联免疫法 (试剂盒由日本三菱美迪恩斯株式会社生产,批号: 20160720) 检测; 丙二醛 (MDA) 及超氧化物歧化酶 (SOD) 活性 (试剂盒购自南京建成生物工程研究所。MDA 批号: 20151115, SOD 批号: 20160523) 用酶联免疫分析法检测, 严格按试剂盒说明书操作。

2.2.2 急性生理学和慢性健康状况 (APACHE) II 与血清 I-FABP 水平相关性 记录 116 例患者入院时 APACHE II 评分, 分析血 I-FABP 水平与 APACHE II 评分的相关性。

2.2.3 生存情况 记录两组患者 28 天生存情况, 计算生存率, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用重复测量的方差分析或单因素方差分析。率的比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关检验; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较采用 Log Rank 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间血清 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA、SOD 水平比较

表 1 示, 治疗 7 天、14 天, 两组患者 I-FABP、可溶性 CD14 亚型和 MDA 水平较本组治疗前降低, SOD 水平较本组治疗前升高 ($P < 0.05$); 治疗 14 天, 两组患者 I-FABP、可溶性 CD14 亚型和 MDA 水平均较治疗 7 天降低, SOD 水平均较治疗 7 天升高 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 7 天及 14 天患者 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA 水平均低于对照组, SOD 活性高于对照组。

表 1 两组脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者血清 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA、SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	I-FABP (ng/L)	可溶性 CD14 亚型 (ng/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (U/ml)
治疗组	治疗前	58	787.81 ± 129.54	1629.49 ± 516.04	5.63 ± 0.54	62.49 ± 9.04
	治疗 7 d	58	363.04 ± 60.38*▲	721.21 ± 68.87*▲	3.04 ± 0.38*▲	95.56 ± 11.21*▲
	治疗 14 d	58	90.77 ± 10.16*△▲	216.71 ± 12.06*△▲	1.77 ± 0.16*△▲	135.65 ± 17.54*△▲
对照组	治疗前	58	785.47 ± 130.49	1637.41 ± 508.95	5.71 ± 0.49	63.41 ± 8.95
	治疗 7 d	58	538.60 ± 80.31*	989.02 ± 81.42*	3.90 ± 0.31*	80.23 ± 10.13*
	治疗 14 d	58	161.45 ± 20.29*△	438.19 ± 25.16*△	2.45 ± 0.29*△	113.89 ± 15.43*△

注: I-FABP, 肠型脂肪酸结合蛋白; MDA, 丙二醛; SOD, 超氧化物歧化酶; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗后 7d 比较, $\Delta P < 0.05$; 与对照组治疗后同时间比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 两组患者 28 天生存率比较

对照组和治疗组患者 28 天生存率分别为 58.62% (34/58) 和 77.58% (45/58), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.802$, $P = 0.028$)。图 1 示, Kaplan-Meier 曲线显示, 两组累积生存率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.762$, $P = 0.016$)。

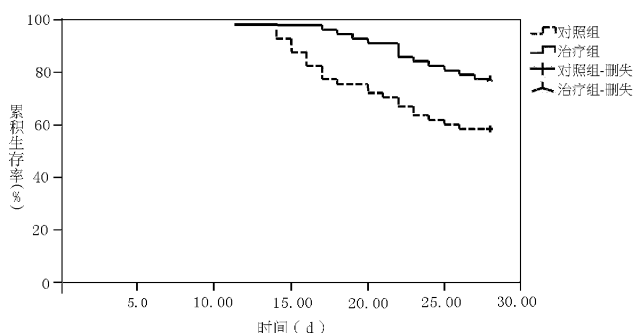


图 1 两组脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者 28 天生存率比较

3.3 患者入院时 I-FABP 水平与 APACHE II 评分相关性

116 例脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者 I-FABP 水平与 APACHE II 评分呈正相关 ($r = 0.243$, $P = 0.009$)。

4 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 中医学认为脓毒症是因“正气虚于一时, 邪气暴胜而突发”, 正虚毒损, 络脉闭阻是脓毒症基本病机。由于络脉气血营卫运行不畅, 导致毒热、瘀血、痰浊内阻, 进而令各脏器受邪而损伤, 甚至死亡^[6-7]。脓毒症最易受累的靶器官是胃肠道, 其功能障碍在脓毒症的发病过程也发挥了重要作用, 是脓毒症的始动器官。因此, 早期实施有效的干预措施, 防止胃肠功能的损害, 做到早诊断早治疗成为降低脓症患者死亡率的关键。

I-FABP 是一组位于胃肠黏膜的低分子量蛋白 (15KDa), 正常情况下, 血液中检测不到 I-FABP, 当胃肠缺血早期仅有黏膜受累, 即上皮细胞完整性破坏时便释放入血, 具有出现早、特异性强的特点^[8], 可以灵敏地反映肠黏膜损伤程度。近年来有学者发现, I-FABP 可以反映脓症患者病情严重程度, 且为判断预后的有效指标^[9]。可溶性 CD14 亚型是脓毒症早期诊断、病情分级和预后评估的新型生物学标志物, 且其预测脓毒症发生多器官功能不全的能力优于降钙素原^[10]。本研究结果

发现, 脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者在入院时 I-FABP 和可溶性 CD14 亚型已经显著升高, 给予参附注射液治疗后 I-FABP 和可溶性 CD14 亚型水平低于对照组。APACHE II 评分系统是目前国际上反映危重症病情严重程度的良好指标之一, 已广泛应用于危重病的病情评估和预后判断中^[11]。本研究相关分析提示, 患者 I-FABP 水平与 APACHE II 评分呈正相关。

脓毒症进程中导致肠黏膜屏障功能障碍的机制较为复杂, 炎症因子、缺血缺氧、氧自由基等多种因素参与其中, 氧化应激在疾病的发生发展中起着关键作用^[12]。机体在脓毒症中, 缺血-再灌注损伤的机制是氧化应激, 形成有毒的活性氧代谢产物。SOD 是存在于细胞内的天然抗氧化剂, 能清除超氧阴离子、自由基, 保护细胞免受损伤, 其活性能间接反映机体清除自由基的能力。MDA 是脂质过氧化的共同产物, 可反映机体内的脂质过氧化的程度, 间接反映细胞损伤的程度^[13]。本研究结果显示, 治疗组治疗后患者 MDA 水平低于对照组, SOD 活性高于对照组, 提示参附注射液能抑制脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者体内氧自由基的释放, 对肠黏膜起到保护作用。

参附注射液是由参附汤 (由人参和炮附子组成), 有效成分提取而成, 具有回阳救逆、益气固脱等作用^[14]。临床上主要应用于阳气暴脱之厥脱证, 或阳气虚所致的惊悸、怔忡、喘、咳、胃痛、泄泻、痹症等疾病, 具有抗缺血、抗缺氧、清除氧自由基、抗脂质过氧化等作用^[15]。本研究显示, 脓毒症肠黏膜功能障碍患者早期给予参附注射液治疗, 能改善组织缺氧, 使血清 I-FABP、可溶性 CD14 亚型、MDA 水平降低明显, SOD 活性明显升高, 减轻机体氧化应激反应, 降低患者病死率, 这种保护作用机制可能与其降低氧化应激水平有关。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 黄伟, 陈肖, 朱海杰. 培菲康联合马来酸曲美布丁对脓毒症患者肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 7139-7140.
- [3] JO YH, KIM K, LEE JH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein as a prognostic factor in patients with severe

- sepsis and septic shock [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(9): 1749-1755.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- [7] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失调综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准 [J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- [8] 王兵, 曹书华, 王勇强. 脓毒症发病机制及辨证体系 [J]. 中医杂志, 2012, 53(15): 1281-1284.
- [9] 肖莹莹, 周仙仕, 唐光华. 脓毒症患者中医证候与预后的关系 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 224-227.
- [10] 李荣, 郭振华. 大承气汤加减方对 SIRS 患者 iFABP、TNF- α 水平的影响研究 [J]. 北京中医药, 2014, 33(6): 412-415.
- [11] 袁盛伟, 孙仁华. 老年脓毒症患者肠屏障变化与预后的相关性 [J]. 中国老年医学杂志, 2017, 37(5): 2266-2267.
- [12] KLOUCHE K, CRISTOL JP, DEVIN J, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 59.
- [13] KATAN M, MORGENTHALER N, WIDMER I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 341-346.
- [14] O'HARA JR, BURET AG. Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection [J]. Front Biosci, 2008, 13(5): 7008-7021.
- [15] 田锐, 许飞, 王瑞兰, 等. 氧化应激及凋亡与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(10): 1088-1092.
- [16] 杨铁骊, 张卉, 张小方, 等. 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性左心衰竭 102 例疗效观察 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1875-1877.
- [17] 黄约诺, 黄立搜, 徐鹏, 等. 参附注射液对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(6): 26-28, 33.

Effect of Shenfu Injection (参附注射液) on Serum Levels of Intestinal Fatty Acid-Binding Protein, Soluble CD14 Subtypes and Oxidative Stress in Patients with Sepsis and Intestinal Mucosal Barrier Dysfunction
ZHANG Wei, CHU Yongguo, LI Wei, WANG Pu, WANG Lan, WANG Weizhan, WANG Lei, QI Hongna
(Harrison International Peace Hospital, Hebei Medical University)

ABSTRACT Objective To explore the efficacy and potential mechanism of *Shenfu Injection* (参附注射液) in treating intestinal mucosal barrier dysfunction in sepsis. **Methods** One hundred and sixteen patients with sepsis and intestinal mucosal barrier dysfunction were randomized into a control group and a treatment group, with 58 cases in each group. Both groups were given routine western medicine treatment, and in addition to the routine western treatment, the treatment group was given 60 ml of *Shenfu Injection* through intravenous infusion once a day for 2 weeks. The levels of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), soluble CD14 subtypes, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in both groups were measured before treatment and on the 7th day and the 14th day after the first treatment, and the patients' acute physiology and chronic health status scores (APACHE) II and 28-day survival status were observed. **Results** On the 7th day and the 14th day after first treatment, the levels of I-FABP, soluble CD14 subtypes and MDA in the two groups were lower than those before treatment, while the level of SOD increased significantly ($P < 0.05$), and the improvement on the 14th day was better than that on the 7th day ($P < 0.05$). On the 7th day and the 14th day after first treatment, serum levels of I-FABP, soluble CD14 subtypes and MDA were lower, and the SOD activity was higher in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). The 28-day survival rate in the treatment group was 77.58% (45/58), which was significantly higher than that in the control group (58.62%, 34/58) ($\chi^2 = 4.802$, $P = 0.028$). The serum level of I-FABP in patients with sepsis were positively correlated with APACHE II score ($r = 0.243$, $P = 0.009$). **Conclusion** *Shenfu Injection* combined with routine western medicine treatment may be more effective than routine western medicine treatment in sepsis patients with functional impairment of intestinal mucosal barrier. This combination treatment could reduce the serum levels of I-FABP, soluble CD14 subtypes, and MDA, and increase SOD activity, thereby reducing mortality rate.

Keywords sepsis; *Shenfu Injection* (参附注射液); intestinal mucosal barrier function; intestinal fatty acid binding protein (I-FABP); soluble CD14 subtypes; oxidative stress

(收稿日期: 2017-07-05; 修回日期: 2018-01-08)

编辑: 叶 晨