参麦注射液使用剂量与呼吸机相关性肺炎患者免疫功能及治疗效果的相关性研究

王益斐,宣志红*,周杨,李国法,叶艳阳(诸暨市中医医院,浙江诸暨 311800)

关键词:参麦注射液;呼吸机相关性肺炎;免疫;感染

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)24-3085-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.017

引用本文:王益斐,宣志红,周杨,等.参麦注射液使用剂量与呼吸机相关性肺炎患者免疫功能及治疗疗效的相关性研究[J].中国现代应用药学,2019,36(24):3085-3089.

Correlation Between the Dose of Shenmai Injection and the Immune Function and Therapeutic Effect of Ventilator Associated Pneumonia

WANG Yifei, XUAN Zhihong*, ZHOU Yang, LI Guofa, YE Yanyang(Traditional Chinese Medical Hospital of Zhuji, Zhuji 311800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of different doses of Shenmai injection on immune function and therapeutic effect in patients with ventilator-associated pneumonia. METHODS Ninety-three patients with ventilator-associated pneumonia were randomly divided into three groups: control group(32 cases) was given conventional treatment, low-dose intervention group(28 cases) was added with "Shenmai injection 50 mL qd" on the basis of conventional treatment for 14 d. The indicators included infection index(WBC, CRP, PCT), immune index(CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+) and medical index(duration of mechanical ventilation, length of stay in the ICU, survival at 28 and 60 d) of 3 groups were compared. RESULTS After treatment, CRP, PCT, CD4+ and CD8+ in the high-dose intervention group were significantly improved compared with those in the control group; mechanical ventilation time in the low-dose intervention group and the high-dose intervention group was significantly reduced compared with that in the control group; survival rate at 28 d and 60 d was significantly improved compared with that in the control group, and the difference was statistically significant(P<0.05). CONCLUSION Shenmai injection can improve the infection index of patients with respiratory related pneumonia, has an obvious immune promoting effect, and can improve the therapeutic effect of VAP patients. And the clinical effect of 100 mL Shenmai injection is more significant.

KEYWORDS: Shenmai injection; ventilator associated pneumonia; immune; infection

机 械 通 气 是 重 症 医 学 科 (Intensive Care Unites, ICU)最常见的抢救和治疗手段,呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)指气管插管或气管切开患者在接受机械通气 48 h 后

发生的肺炎,是最常见的院内获得性感染之一。 国外报道,ICU 患者 VAP 的发病率为 10%~20%^[1], 由 VAP 所致死亡的发生率为 20.00%~70.00%^[2]。 广谱耐药菌感染及不适当抗菌药物的使用,严重

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2017ZYC-A101)

作者简介:王益斐,女,副主任中医师 Tel: 13456598150 E-mail: doctor_wyf1120@163.com *通信作者:宣志红,男,主任药师 Tel: 13819596883 E-mail: doctor_wyf1120@163.com

影响患者预后,大幅增加医疗成本^[3]。因此寻求中西医结合方法治疗 VAP 已成为当今重症医学迫切需要解决的问题。

中医从"整体观"出发,认为感染疾病是因为体内正气不足才让邪气乘虚而入,所以中医的治疗原则是"扶正祛邪",改变体内正邪的势力对比,帮助正气增加,祛除邪气,使邪气减少或消失,从而达到康复的目的。参麦注射液是临床常用的扶正中药制剂,由红参及麦冬提炼精制而成,红参有大补元气、生津固脱、回阳救逆之效,麦冬可养阴清热、润肺止咳,已广泛应用于呼吸机相关性肺炎的治疗。参麦注射液有50,100 mL2种不同剂量,临床无统一标准,由于临床对中成药注射剂的安全有效性越来越关注,且说明书中使用剂量不明确,剂量跨度较大,临床实践中剂量掌握成了一个盲点。本研究对参麦注射液使用剂量与呼吸机相关性肺炎患者免疫功能及治疗疗效的相关性进行了研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用前瞻性随机对照研究的方法,选取 2017年11月—2019年1月收住诸暨市中医医院暨阳院区和浣东院区重症医学科的患者 93 例作为研究对象,符合纳入标准及排除标准,采用 RANDOM 网站产生的随机数字法,将患者随机分为 3 组,其中对照组(n=32),低剂量干预组(n=28),高剂量干预组(n=33)。研究方案经医院伦理委员会研究同意(伦理审批号: 2017zjsyxh01),所有患者及其法定代理人对本研究可能带来的风险及收益均已知悉,并签署知情同意书。

纳入标准(符合《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》 $^{[4]}$ 中关于 VAP 的诊断标准): (1)机械通气 \geq 48 h 的成年患者。(2)采用传统的临床诊断标准 诊断为 VAP。(3)VAP 疑诊标准: ①肺部影像学显示炎症病灶;②下列 \geq 2 项: T<36.1 \mathbb{C} 或 T>38.1 \mathbb{C} , 外 周 血 白 细 胞 (WBC)> $10\times10^9\cdot L^{-1}$ 或 WBC< $4\times10^9\cdot L^{-1}$,气管、支气管内出现脓性分泌物。(4)VAP 确诊标准: ①肺部影像学显示炎症病灶;②下列 \geq 2 项: T<36.1 \mathbb{C} 或 T>38.1 \mathbb{C} ,WBC> $10\times10^9\cdot L^{-1}$ 或 WBC< $4\times10^9\cdot L^{-1}$,就性痰;③下列任意 1 项:支气管灌洗物半定量培养结果(3^+)及

以上; 血培养检出可能的致病菌。

排除标准:①入住 ICU 时肺内有感染灶;②使用机械通气<48 h 便出现可疑或确诊的肺部感染;③使用械通气<48 h 者;④并发自发性气胸、支气管哮喘、肺间质纤维化、肺栓塞等其他呼吸系统疾病者;⑤合并原发性心脏病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤等疾病者;⑥有本研究所用药物及疗法应用禁忌证者。

1.2 方法

对入选患者按随机化法进行分组,其中对照组给予机械通气,患者初始采用压力控制通气模式,限制气道峰压(<35~40 cm H₂O)和平台压(<30 cm H₂O),呼气末正压设置为内源性呼气末正压的 70%~80%。处理原发病,经验性应用抗生素或敏感抗生素,化痰,解痉,维持水电解质及酸碱平衡,酌情应用糖皮质激素等常规治疗措施。低剂量干预组在对照组常规治疗基础上加用50 mL参麦注射液(正大青春宝药业有限公司),每日1次,静滴。高剂量干预组在对照组常规治疗基础上加用100 mL参麦注射液(正大青春宝药业有限公司),每日1次,静滴。治疗7d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标

记录患者一般情况:性别、年龄、基础疾病、插管前急性生理与慢性健康评分(APACHE II)。记录入选当天(即治疗前)及治疗第7天以下实验室指标:①感染指标:WBC、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT);②免疫指标:CD4+、CD4+、CD4+、CD4+、CD4+、3结局指标:机械通气时间,入住ICU时间,28 d生存率,60 d 生存曲线。

1.4 临床不良事件

临床研究中若出现因参麦注射液干预而出现的不良事件,导致病情明显加重或恶化,研究者如实填写不良事件记录表,并将该患者退出研究,作为"失访"处理,不纳入分析研究。此次研究过程中,未发生严重临床不良事件。

1.5 统计学分析

采用 IBM SPSS 21 Statistics 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t 检验;不符合正态分布的计量资料以 M(QR)

表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。2 个以上时间点计量资料比较,采用重复测量数据的方差分析,如果达 到统计学差异,即以 Bonferroni 检验进行两两比较。60 d 生存曲线采用生存函数 Kaplan-Meier 软件绘制。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

3 组患者在性别、年龄、APACHE II 评分和入住 ICU 原因方面,差异均无统计学意义,结果见表 1。

2.2 感染指标

治疗前 3 组 CRP、PCT、WBC 比较差异无统计学意义。与治疗前比较,3 组治疗 7 d 后的 CRP、PCT、WBC 显著减小(P<0.05)。治疗 7 d 后,高剂量干预组的 CRP、PCT 值较对照组明显降低(P<0.01); 低剂量干预组的 PCT 值较对照组明显降低(P<0.05),与高剂量干预组 PCT 值差异无统计学意义,高、低剂量组间 CRP 差异有统计学意

义(*P*<0.01); 3 组治疗 7 d 后 WBC 差异无统计学 意义。结果见表 2。

2.3 免疫指标的比较

治疗前 3 组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义。与治疗前比较,3 组治疗 7 d 后的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺显著增加(*P*<0.05)。治疗 7 d 后,高剂量干预组的 CD4⁺、CD8⁺值较对照组明显增加(*P*<0.05 或 *P*<0.01);低剂量干预组与对照组、高剂量干预组差异均无统计学意义。治疗 7 d 后,3 组间 CD4⁺/CD8⁺差异均无统计学意义。结果见表 3。

2.4 结局指标的比较

高、低剂量干预组较对照组机械通气时间、 住 ICU 时间明显降低(*P*<0.05); 高剂量干预组 28 d 死亡率较对照组明显降低(*P*<0.05), 而低剂量干预 组 28 d 死亡率与对照组差异无统计学意义。3 组 60 d 生存曲线比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。 结果见表 4 和图 1。

表1 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data of the three groups were compared

1			\mathcal{C}						
组别	年龄	m Id.	APACHE II 评分/分	入住 ICU 原因/n(%)					
		男性/ n(%)				非手术患者	10.		上 上 史 土
				呼吸衰竭	循环衰竭	神经系统	创伤	其他	- 术后患者
对照组(n=32)	73.69±10.81	23(71.88)	20.81±5.61	4(12.50)	4(12.50)	7(21.88)	7(21.88)	3(9.38)	7(21.88)
低剂量干预组(n=28)	76.04±10.69	18(64.29)	21.18±5.74	4(14.29)	7(25.00)	3(10.71)	7(25.00)	0(0)	7(25.00)
高剂量干预组(n=33)	70.27±9.40	24(72.72)	22.27±5.81	5(15.15)	6(18.18)	6(18.18)	8(24.24)	2(6.06)	6(18.18)

表 2 3 组患者感染指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of infection indicators among 3 groups $(\bar{x} \pm s)$

• "							
组别	CRP/mg·L ^{−1}		PCT	/μg·L ⁻¹	WBC/× $10^9 \cdot L^{-1}$		
组剂	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	
对照组(n=32)	110.75±62.26	58.81±59.87 ¹⁾	1.56±3.12	1.16±0.73 ¹⁾	12.18±9.07	11.58±3.18 ¹⁾	
低剂量干预组(n=28)	119.35±55.73	43.31±46.94 ¹⁾	1.21±2.22	$0.79{\pm}0.80^{1)2)}$	11.75±3.87	$9.41 \pm 4.92^{1)}$	
高剂量干预组(n=33)	101.21 ± 60.55	$10.73{\pm}10.12^{1)3)4)$	0.98 ± 2.02	$0.51{\pm}1.07^{1)3)}$	12.29 ± 6.12	$9.06\pm3.71^{1)}$	

注: 与治疗前比较, ¹⁾P<0.05; 与对照组比较, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01; 与低剂量干预组比较, ⁴⁾P<0.01.

Note: compared with before treatment, 1)P<0.05; compared with control group, 2)P<0.05, 3)P<0.01; compared with low-dose intervention group, 4)P<0.01.

表 3 组患者免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of immune indexes among the three groups $(\bar{x} \pm s)$

组别 -	CD	4+	Cl	D8 ⁺	CD4+/CD8+		
	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	治疗前	治疗第7天	
对照组(n=32)	35.80±9.23	51.89±12.14 ¹⁾	32.18±6.42	36.58±8.71 ¹⁾	1.17±0.43	1.53±0.61 ¹⁾	
低剂量干预组(n=28)	37.33±9.20	$53.11{\pm}11.05^{1)}$	30.97±8.11	$42.69\pm8.64^{1)}$	1.32±0.55	$1.63\pm0.55^{1)}$	
高剂量干预组(n=33)	33.91 ± 8.31	$64.27{\pm}14.29^{1)3)}$	29.27±7.75	$47.12 {\pm} 9.69^{1)2)}$	1.26 ± 0.52	$1.96{\pm}0.52^{1)}$	

注:与治疗前比较,1)P<0.05;与对照组比较,2)P<0.05,3)P<0.01。

Note: Compared with before treatment, ${}^{1}P < 0.05$; compared with control group, ${}^{2}P < 0.05$, ${}^{3}P < 0.01$.

Tab. 4 Comparison of medical indexes among 3 groups

组别	机械通气 时间/d	住 ICU 时间/d	28 d 死亡 率/n(%)	
对照组(n=32)	12.13±3.84	22.44±8.40	10(31.25)	
低剂量干预组(n=28)	$10.04{\pm}3.20^{1)}$	$16.39{\pm}5.98^{1)}$	5(17.86)	
高剂量干预组(n=33)	$9.03\pm2.11^{1)}$	$18.00{\pm}6.72^{1)}$	2(6.06)1)	

注: 与对照组比较, 1)P<0.05。

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05.

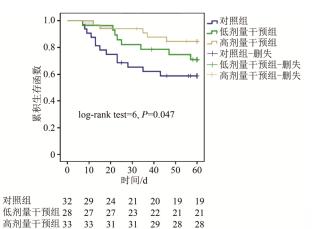


图1 3组患者60d生存曲线比较

Fig. 1 Comparison of 60 d survival curves among the three groups

2.5 安全性评价

3 组患者治疗期间血常规、尿常规、大便常规、 肝功能、肾功能指标、心电图检查均无明显异常。 对照组发生不良事件 2 例(静脉炎); 低剂量干预组 发生 2 例(静脉炎 1 例、输液反应 1 例); 高剂量干 预组未发生不良反应,对症处理后均在 2 d 内好 转,未影响后续研究,整个治疗过程均未发现严 重不良反应。

3 讨论

随着呼吸机在 ICU 治疗领域的广泛应用,其引发的 VAP 患者日益增多,已成为影响 ICU 机械通气患者预后的重要因素^[5]。人工气道的建立使上呼吸道丧失对空气的过滤功能,通气时间的延长,增加了气道与外界直接接触暴露的时间,使病原菌更容易入侵下呼吸道,而医院获得性感染的细菌耐药性越来越高^[6]。中医整体思维不同于西医单纯抗感染的治疗,以"扶正祛邪"为治则,选用参麦注射液辅助治疗 VAP,该方源于《症因脉治》中的"麦冬饮",是临床常用的中成药,主要由人参、麦冬组成,其中人参为五加科植物的干燥根,主要成分包括人参皂苷、人参多糖,具有大补元

气、复脉固脱、补脾益肺、生津止渴、安神益智 的功效; 麦冬为百合科植物沿阶草的块根, 主要 成分为甾苷、有机酸,具有养阴生津、润肺清心 的功效。现代药理研究表明[7],参麦注射液可以通 过抑制平滑肌细胞膜 Na+-K+-ATP 酶活性,促进 Ca⁺内流, 进而使膈肌收缩力得到增强; 参麦注射 液可通过抑制凋亡的途径发挥减少膈肌细胞死 亡、使疲劳的膈肌得到保护等作用; 其次,参麦 注射液具有降低血黏度、改善血液流变学的作用, 因而可降低肺血管阻力、增加心输出量,改善低 氧血症[8]。参麦注射液具有调节免疫作用,能够提 高动物网状内皮系统的吞噬功能和激活作用。已 有研究表明,参麦注射液具有较强的抗内毒素作 用,提高机体对内毒性的耐受力,能够改变机体 的应激状态,提高机体防御能力,可抑制早期炎 性因子释放,减轻炎性反应对机体的损害,还能 够改善微循环,具有保护血管内皮细胞作用[9]。

本研究采用前瞻性随机对照研究方法,使用 不同剂量参麦注射液辅助应用于 VAP 患者,协助 机械通气的撤离及临床预后改善。金立达等[10]研 究发现,参麦注射液可调节肺部炎性反应,改善 肺水代谢, 从而减轻呼吸机相关性肺损伤。本研 究中高剂量干预组(100 mL)在 CRP、PCT 感染指 标上较对照组有统计学差异,应归功于参麦注射 液能抑制早期炎性因子释放,减轻炎性反应对机 体的损害,还能够改善微循环,保护血管内皮细 胞作用,并且对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢 疾杆菌等有较强的抑制作用[11]。WBC 和中性粒细 胞比例虽然在临床上一致认为是确定细菌感染和 病毒感染的 2 个常见指标,但在部分严重感染患 者中, WBC 计数及分类指标变化不够明显, 有时 反而降低[12],这可能是本研究中高、低剂量干预 组较对照组 WBC 差异无统计学意义的原因之一。

重症患者可通过免疫调节和免疫增强治疗达到改善机体细胞免疫状态的目的,有效控制感染,从而改善预后^[13]。CD4⁺、CD8⁺是 T 淋巴细胞的重要亚群,具有抵抗病毒和调节免疫功能的作用。CD4⁺是诱导和辅助,CD8⁺是抑制和毒杀;CD4⁺、CD8⁺的变化并不同步,互为对立和协调;正常情况下,亚群间互相拮抗达到平衡;当免疫失衡,细胞数及比值发生紊乱,则易引发疾病;临床常用 CD4⁺/CD8⁺比值来判断内部是否紊乱^[14]。参麦注射液能够提高动物网状内皮系统的吞噬功能和

激活作用,从而实现提高机体的免疫作用。本研究中高剂量干预组(100 mL)患者较对照组 CD4+、CD8+明显上升,差异具有统计学意义。已有研究表明^[15],参麦注射液具有改善肺的供血和微循环,改善缺氧耐受能力,促进肺功能恢复,改善机体的免疫状态,提高细胞的免疫活性,使患者免疫功能紊乱得到逆转,与本研究结果相符合。而本研究中,3组间 CD4+/CD8+差异均无统计学意义。CD4+/CD8+比值是判断人体免疫功能紊乱的临床诊断敏感指标。比值明显降低属"免疫抑制"状态,常见于免疫缺陷病恶性肿瘤、红斑狼疮、某些白血病、艾滋病等。该研究中纳入标准排除了免疫缺陷的患者,故 CD4+/CD8+比值相对稳定^[16],在研究中差异不显著。

整体医疗指标上,本研究显示,高剂量干预组和低剂量干预组较常规西医治疗的对照组能明显降低机械通气总时间、住 ICU 时间,但低剂量干预组在降低 28 d 死亡率、提高 60 d 远期生存率上优势并不明显。说明参麦注射液作为辅助用药,尽管对免疫系统有改善作用,但这种作用尚不能明显改善远期预后,原因可能与 3 组病例数均过少,不能使差别充分得以体现有关。

综上所述,VAP 的治疗过程中,在常规西医治疗的基础之上联合参麦注射液可改善患者的感染指标和免疫功能,从而缩短机械通气时间和降低 ICU 住院时间,是一种安全有效的治疗方法,为参麦注射液治疗呼吸机相关性肺炎提供用量依据,值得在临床推广应用。但呼吸机相关性肺炎的影响因素多,需综合分析治疗,不能仅靠单一手段进行一概而论,但本研究以7d为一疗程,研究周期为2个疗程,可能会对整体研究有所影响,使研究结论有一定局限性,需要细化并排除各种可能影响研究结果的因素,进一步进行扩大样本量的深入研究。

REFERENCES

- SAMRAH S, BASHTAWI Y, HAYAJNEH W, et al. Impact of colistin-initiation delay on mortality of ventilator-associated pneumonia caused by A. Baumannii [J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(10): 1129-1134.
- [2] NAGAR S, KRISHNAMOORTHY V, CHERUKURI P, et al.

- Early remodeling in an inducible animal model of retinal degeneration [J]. Neuroscience, 2009, 160(2): 517-529.
- [3] RESENDE M, MONTEIRO S G, CALLEGARI B, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator associated pneumonia in northern Btazil: an analytical descriptive prospective cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(1): 1-6.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)发布[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543
- [5] NAN L, LIU Y X, CAO J G, et al. multicenter study on risk factors for ventilator-associated pneumonia in intensive care unites [J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(13): 2893-2896.
- [6] LI S Y, GAI X, ZHANG J, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in ICU patients undergoing mechanical ventilation and intervention measures [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(1): 76-78.
- [7] 黄泽清, 胡铁宏. 参麦注射液的药理和临床研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(14): 2762-2763.
- [8] 李小青. 参麦注射液辅助机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病 急性加重期并 II 型呼吸衰竭疗效观察[J]. 新中医, 2015(10): 46-47.
- [9] 林彬. 参麦注射液辅助治疗呼吸机相关性肺炎 31 例疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(11): 47-48.
- [10] JIN L D, WANG L R, XIONG X Q, et al. Effect of Shenmai injection on inflammatory response of rats with ventilator-induced lung injury [J]. J Wenzhou Med Univ(温州 医科大学学报), 2014, 44(11): 810-812.
- [11] SONG P G, LIU X. Study on changes of humoral immune function and CRP of patients with radiation pneumonits by Shenmai injection atomization inhalation [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(10): 170-173.
- [12] 黄晓妹. 降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数在小儿肺炎诊断中的实用价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1): 53-55.
- [13] 周海芳, 叶远玲, 王瑞明. 参麦注射液联合美罗培南对老年 重症感染患者细胞免疫功能、炎症因子及肺功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1885-1887.
- [14] FENG J X, ZHU H L, HUANG C Y, et al. Clinical observation of cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with shenmai injection in the treatment of elderly stroke associated pneumonia [J]. Drugs Clin Pract, 2018, 29(8): 1083-1087.
- [15] KUANG X Y. Clinical study on Shenmai Injection combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate in treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicating with respiratory failure [J]. Drugs Clin, 2016, 31(4): 440-444.
- [16] CHEN R K, WU W, HUANG Z F, et al. The immunomodulation by shenmai injection and ulinastatin in patients with posttraumatic sepsis [J]. Chin J Surg Integrated Tradit West Med(中国中西医结合外科杂志), 2017, 23(4): 349-352.

收稿日期: 2019-03-03 (本文责编: 蔡珊珊)