

口服清营汤对脓毒症急性肾损伤的 Cys-C、NGAL、KIM-1 水平的影响

余方宇,徐颖鹤,沈群核,黄丹红

浙江省恩泽医疗中心路桥医院急诊科,浙江 台州 318050

摘要:目的 在常规西医基础之上口服清营汤治疗急性肾损伤,观察清营汤对脓毒症患者肾功能的影响。方法 选取确诊脓毒症的患者 116 例为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组 2 组(每组 58 例),对照组给予常规西医治疗,观察组在常规西医治疗基础上口服清营汤,对 2 组患者的肾功能等情况进行比较。结果 2 组患者治疗后 C-反应蛋白(CRP)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后 CRP 及 APACHE II 评分与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗后尿素氮(BUN)及肌酐(Scr)与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后 BUN 及 Scr 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗后胱抑素 C(Cys-C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子 1(KIM-1)与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后 NGAL、Cys-C 及 KIM-1 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在常规西医治疗基础上口服清营汤,CRP、APACHE II、Scr、BUN、NGAL、Cys-C 及 KIM-1 等数值均有明显改善,且优于单纯西医治疗方式,提示口服清营汤能够减轻全身炎症反应,减轻多脏器损害,一定程度上对肾功能起到保护作用。

关键词: 清营汤;脓毒症;急性肾损伤;治疗效果

中图分类号: R631 R243 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2017)07-1230-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.041

脓毒症(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)作为一种机体对感染的反应失调而发生危及生命器官的功能障碍,能够发展为脓毒性休克(septic shock),危及患者的生命。脓毒性休克(septic shock)是脓毒症合并出现的严重循环障碍及细胞代谢紊乱,其死亡风险比单纯脓毒症高,虽经液体治疗但仍无法有效逆转,器官功能衰竭无法得到纠正,其中肾脏是受损最为严重的靶器官之一,患者的病死率高达 40%^[1-3]。目前,现有的常规西医治疗虽然强调了容量管理与肾脏灌注的关注点,但在如何有效控制炎症、改善微循环和调节细胞代谢等方面治疗的进展较小^[4-5],且在使用药物后,药物的相互影响较大,治疗效果有限,进而对肾脏功能产生较大的影响^[6-7]。而中医学能够从患者的整体观念出发,调节机体阴阳平衡,根据卫气营血理论、脏腑理论,能更好地起到微调的效果,最终恢复各脏器和细胞的功能。本研究在常规西医基础之上口服清营汤治疗急性肾损伤,观察其对脓毒症患者肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究选取 2012 年 2 月—2016 年 3 月我院收治的确诊脓毒症的患者 127 例为研究对象,随机分为对照组和观察组 2 组(对照组 64 例,观察组 63 例),治疗过程中对照组因死亡剔除 6 例,观察组因死亡剔除 5 例。对照组余下的 58 例患者中,男性 32 例,女性 26 例,年龄 20~78 岁,平均(63.53 ± 11.24)

岁,平均病程(16.92 ± 7.13)d;观察组余下的 58 例患者中,男性 30 例,女性 28 例,年龄 20~79 岁,平均(63.49 ± 11.32)岁,平均病程(16.88 ± 7.08)d,2 组患者的性别、年龄和病程等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。纳入标准:①收入重症病区,符合脓毒症诊断^[2],符合 2012 年 9 月急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)制定的 AKI 诊断标准;②急性生理及慢性健康评分 II(APACHE II)评分 > 10 分;③年龄:18~80 岁;④序贯器官衰竭估计(SOFA)评分 > 8 分;⑤无慢性肾功能衰竭病史。排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 80 岁;②怀孕或哺乳期妇女;③预计在 24~48 h 内无生存可能者;④肾前性肾功能衰竭,经扩容后肾功能好转;⑤肾后性肾功能衰竭,解除梗阻后肾功能好转;⑥终末期肾损害或已接受透析治疗,治疗过程中需要使用 CRRT 治疗,并已接受 CRRT 治疗者,肾移植者;⑦合并恶性肿瘤患者。

1.2 治疗方法 2 组患者均按脓毒症指南^[8]及临床治疗规范,给予抗感染、对症支持等常规西医治疗。对照组患者口服或鼻饲安慰剂(与观察组相同剂量和频率温开水);观察组患者在常规西医治疗基础上给予自拟中药内服:水牛角 30 g、生地黄 15 g、元参 9 g、竹叶心 3 g、麦冬 9 g、丹参 6 g、黄连 5 g、银花 9 g、连翘 6 g,每日 1 剂,浓煎 200 ml 药液,每日 2 次,每次 100 ml,连续 14 d 口服或鼻饲。

1.3 观察指标 观察所有患者在治疗 14 d 后的急性生理及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(A-

基金项目:浙江省中医药管理局科技计划(2016ZB140)

通信作者:余方宇, E-mail: xzyxytz@163.com

PACHE II)评分,其分值越高表明患者的病情越重,病死率越高,预后越差。采用免疫散射比浊法和全自动生化分析仪检测血清C-反应蛋白(CRP)和尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)水平;采用免疫比浊法测定尿液中胱抑素C(Cys-C)水平,应用双抗体夹心酶标免疫分析法测定尿液中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平、肾损伤分子1(KIM-1)等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计学软件对数据进行统计处理,计数资料的比较使用 χ^2 检验,计量资料的比较采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者CRP数值及APACHE II评分比较 对照组和观察组患者治疗前CRP及APACHE II评分的差异无统计学意义($P > 0.05$),2组患者治疗后CRP及APACHE II评分与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后CRP及APACHE II评分与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 2组患者肾功能(Scr及BUN)比较 对照组和观察组患者治疗前Scr及BUN差异无统计学意义($P > 0.05$),2组患者治疗后Scr及BUN与治疗前相比差异

均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后Scr及BUN与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 2组脓毒症患者CRP及APACHE II评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		APACHE II(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	123.31 ± 31.30	16.40 ± 4.21 ^a	21.16 ± 1.33	14.13 ± 1.78 ^a
观察组	58	122.75 ± 30.96	7.82 ± 2.19 ^{ab}	20.98 ± 1.29	9.45 ± 1.51 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 2组脓毒症患者肾功能情况(Scr及BUN)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	87.35 ± 22.10	132.52 ± 65.70 ^a	6.16 ± 2.42	16.35 ± 1.38 ^a
观察组	58	87.28 ± 21.98	114.20 ± 53.26 ^{ab}	6.07 ± 2.39	11.10 ± 2.31 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者肾小管功能情况(NGAL、Cys-C及KIM-1)比较 对照组和观察组患者在治疗前NGAL、Cys-C及KIM-1差异无统计学意义($P > 0.05$),2组患者治疗后的NGAL、Cys-C及KIM-1与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗后NGAL、Cys-C及KIM-1与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 2组脓毒症患者肾功能情况(NGAL、Cys-C及KIM-1)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/L)		Cys-C(mg/L)		KIM-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	12.23 ± 1.59	8.24 ± 2.11 ^a	2.38 ± 0.82	7.65 ± 1.18 ^a	22.23 ± 7.12	19.75 ± 4.90 ^a
观察组	58	12.18 ± 1.63	4.15 ± 1.13 ^{ab}	2.41 ± 0.85	4.23 ± 0.94 ^{ab}	22.18 ± 7.06	14.35 ± 4.13 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

在重症监护病区(intensive care unit,ICU),重症感染脓毒症患者常合并有急性肾损伤(acute kidney injury,AKI),伴随着人口老龄化进程的加快、肿瘤发病率的上升以及侵入性医疗措施的增加,脓毒症的发病率亦在逐步上升,全球每年新增的脓毒症患者高达数百万^[8],脓毒症及脓毒性休克已成为重症医学所要面临的重要临床问题。脓毒症的病理生理机制涉及凝血系统、炎症介质及各种类型细胞的活化等,其是一个具有高度综合性和复杂性的反应,由大量炎症因子参与,并对血管细胞及其他细胞造成损伤,进而导致“瀑布效应”启动,造成TNF- α 、IL-6、IL-8等大量释放。一旦脓毒症的诊断成立,患者即已存在一定程度的肾损害,且在各种因素的作用下,容易对肾脏造成“二次损害”。许丹等^[9]对武汉市某家综合ICU收治的患者进行调查发现,2012年12月—2013年6月期间总共有222例患者收治入院,而AKI患者有71例,发病率为32%;国外Poukkanen M等^[10]在2013年对芬兰近2年的17个ICU的多中心观察数据进行研究,发现近

50%的严重脓毒血症患者合并有急性肾损伤(按KIDGO分级),并统计脓毒症并发急性肾衰竭的病死率达74.5%,而不伴急性肾衰竭的病死率为45.2%^[11]。脓毒症已成为当今世界范围内重症监护患者死亡的首要原因。

APACHE II评分又被称为急性生理学及慢性健康状况评价系统(acute physiology and chronic health evaluation),作为目前国际上最为普遍使用、最为权威性的评价危重病病情的系统,已经广泛地用于危重病患者的预后判断及病情分类。胱抑素C(Cys-C)基因在多种组织中表达,它是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族中的重要一员,广泛分布于人体多种体液。血Cys-C在近曲小管中被分解,其能在肾小球中自由滤过,且能够最终排出体外,当肾功能下降时,血Cys-C水平增高。人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是lipocalin超家族中的重要组成部分,人型NGAL是一种25 kDa的蛋白质,其以共价键和人类中性粒细胞的明胶酶相连,NGAL使AKI的诊断较公认的临床诊断标准至少提前了48 h,而AKI的严重程度和血浆

NGAL 浓度峰值成正比关系^[12-13]。肾损伤分子 1 (KIM-1) 的表达具有较高的组织特异性,其是一种跨膜蛋白质,在正常成人肾脏中有较为微弱的表达,但当人体发生中毒性损伤或缺血的时候,其在细胞形态消失的近端肾小管上皮细胞中,参与再生的去分化近端小管上皮细胞会过度表达,KIM-1 的外功能区断裂后的产物能够通过尿液排出体外^[14],所以,通过检测尿液中 KIM-1 浓度能够在一定程度上间接去评价肾脏特别是肾小管的受损情况。

清营汤,方源于《温病条辨》,中有提及“太阴温病,舌绛而干,寸脉大,法当渴,今反不渴者,热在营中也,清营汤去黄连主之”“脉虚夜寐不安,时有谵语,烦渴舌赤,目常开不闭,或喜闭不开,暑入手厥阴也。手厥阴暑温,清营汤可主之;舌白滑者,不可与也”。清营汤能够发挥透热养阴、清热解毒的功用,主治热入营血症。方中犀角清解营分之热毒,为君药。生地黄可以凉血滋阴,玄参可以滋阴降火解毒,麦冬可以清热养阴生津,三药合用,共奏清热养阴、清营凉血解毒之功效,共为臣药。温邪初入营分,用银花、连翘、竹叶清热解毒、营分之邪外达,以起“透热转气”之效;黄连可以清心解毒,丹参可以清热凉血、活血散瘀,可解热与血结之毒;以上五味药为佐药,清营解毒为主,配以养阴生津和“透热养阴”,能够使入营之邪透出气分而解。其立方在于清解热毒,并有养阴之效,尤善于热入营血之症。中医把温热病的浅深轻重 4 个不同阶段分成卫分、气分、营分、血分。热入营血是温病进入营分、血分阶段。可表现为烦躁不寐,身热夜甚,甚或发狂,斑疹、吐血,或尿血便血,脉细数,舌质红绛无苔。临床上热入营血症表现为发热,甚至意识障碍、凝血功能障碍,患者出现便血、尿血或紫癜样的表现,是多器官的炎症损伤,炎症反应失调,与现代医学脓毒症的概念有较为相似之处,故取此方。此方在临床上,还常用于治疗流行性脑脊髓膜炎、乙型脑炎、败血症、肠伤寒或其他热性病证属热入营卫者^[15]。本研究发现,患者虽经治疗,但其肾功能仍有恶化趋势,可能提示选择的中药干预或当前综合治疗仍不能避免早期的恶化表现,但加用中药对肾功能有更好的保护作用,所以观察组相关指标优于对照组,与钱风华等^[2]报道的结果类似,但随着原发病的逐渐控制,相信这些指标亦逐渐改善,可待进一步的实验研究。尿量虽然可以作为急性肾损伤的重要指标,但在实际工作中,遇到少尿患者,习惯使用利尿剂干预,所以尿量在后期治疗评估中意义相对比较弱,预实验中发现尿量的变异率极大,故不作为评估指标。

在常规西医治疗基础上口服清营汤,CRP、A-PACHE II、Scr、BUN、NGAL、Cys-C 及 KIM-1 等均有明显改善,且优于单纯西医治疗方式,提示口服清营汤能够减轻全身炎症反应,减轻多脏器损害,一定程度上对肾功能起到保护作用,但具体机制仍需进一步研究。此外,相对于数量较多的脓毒症急性肾损伤患者来说,由于本研究选取的样本人数较少及其他条件限制,为进一步明确相关治疗效果及作用机制,仍需多中心、大样本的研究。

参考文献

- [1] 彭志允,彭环庆,林辉文,等. 补气养阴活血法治疗脓毒症患者急性肾损伤的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(2):326-328.
- [2] 钱风华,郭健,赵雷,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肾损伤患者 Cys-C、KIM-1 与 NGAL 表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(7):44-46.
- [3] 刘英志,邴炜坚,罗志东,等. 黄芪巴布剂贴脐治疗脓毒症急性肾损伤患者对肾功能的影响[J]. 辽宁医学杂志,2015,29(3):174-175.
- [4] 李涛,冯爱桥,刘一卓. 补气养阴活血法治疗脓毒症所致急性肾损伤 19 例[J]. 河南中医,2015,35(12):3013-3015.
- [5] 葛晓麟,钱风华,郭健,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肾损伤患者细胞因子表达影响[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(12):2526-2528.
- [6] 张继翔,李家瑞,乔佑杰,等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 天津中医药,2016,33(1):13-17.
- [7] 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.
- [8] 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]. 全科医学临床与教育,2015,54(4):365-367.
- [9] 许丹,吕政,袁世炎. ICU 患者急性肾损伤流行病学分析[J]. 临床急诊杂志,2015,16(4):253-255.
- [10] Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica,2013,57(7):863-872.
- [11] Van Biesen W, Van Massenhove J, Lameire N, et al. Does urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin really solve the issue of discriminating pre-renal from intrinsic acute kidney injury[J]. Kidney Int,2012,81(3):321.
- [12] 皮海. 血清 NGAL 检测对 AKI 早期辅助诊断的研究[J]. 中国实验诊断学,2016,20(10):1749-1750.
- [13] 程悠悠,黄庆,叶宏伟. NGAL 和 Cys C 对脓毒症相关急性肾损伤的早期诊断学意义[J]. 华南国防医学杂志,2016,35(8):496-499.
- [14] 柴成国,张建军,李宁,等. 肾损伤分子-1 在 ICU 患者感染继发性肾损伤早期诊断中的评价[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1316-1318.
- [15] 计高荣,何森,张卓成,等. 清营汤结合西医常规疗法治疗脓毒症临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(4):27-29.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2016-10-09