

[临 床]

红花黄色素治疗严重脓毒症患者的心肌损伤

褚永果¹, 齐洪娜^{1*}, 刘晓婷¹, 何佳起¹, 张建军², 王维展¹

(1. 河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部, 河北衡水 053000; 2. 河北医科大学附属哈励逊国际和平医院重症医学科, 河北衡水 053000)

摘要: **目的** 观察红花黄色素 safflower yellow 治疗严重脓毒症心肌损伤患者的疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法, 选择我院 2013 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 92 例严重脓毒症心肌损伤患者, 按数字表法随机分成对照组和观察组各 46 例, 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予红花黄色素治疗, 连续应用 2 周。治疗前及治疗后 6、72 h, 2 组患者均检测心型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP)、肌酸激酶 (CK) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平的变化, 同时观察治疗前后左心室射血分数 (LVEF) 水平、序贯器官功能衰竭评分 (SOFA)、记录重症监护病房 (ICU) 住院时间及主要心脏不良事件 (MACE) 发生率情况, 记录患者 28 d 生存情况。**结果** 治疗前 2 组 H-FABP、CK、CK-MB 水平及 LVEF 和 SOFA 评分比较均无统计学意义。治疗后 6 h, 观察组 H-FABP、CK、CK-MB 水平和 SOFA 评分较均较对照组低, 2 组患者 H-FABP、CK 和 CK-MB 水平均较治疗前升高, SOFA 评分较治疗前降低。治疗后 72 h, 2 组 H-FABP、CK、CK-MB 和 SOFA 评分较治疗后 6 h 降低, 观察组 SOFA 评分低于对照组, 2 组 H-FABP、CK 和 CK-MB 水平比较差异无统计学意义。观察组 MACE 发生率低于对照组, 治疗后 LVEF 和 ICU 住院时间无差异。观察组 28 d 生存率明显高于对照组 (76.08%, 35/46 vs 54.35%, 25/46; $\chi^2 = 4.529$, $P = 0.033$)。脓毒症患者入院血 H-FABP 水平与其 LVEF 呈负相关 ($r = -0.270$, $P = 0.009$)。**结论** 红花黄色素对脓毒症心肌损伤患者的疗效优于常规治疗, 可以在一定程度上改善患者预后。

关键词: 红花黄色素; 严重脓毒症; 心肌损伤; 心型脂肪酸结合蛋白; 序贯器官功能衰竭评分; 主要心脏不良事件

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)04-0706-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.008

Safflower yellow treats the myocardial injury in patients with severe sepsis

CHU Yong-guo¹, QI Hong-na^{1*}, LIU Xiao-ting¹, HE Jia-qi¹, ZHANG Jian-jun²,
WANG Wei-zhan¹

(1. Emergency Department, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effects of safflower yellow on myocardial injury in patients with severe sepsis. **METHODS** Using prospective research methods, ninety-two patients with severe sepsis treated in our hospital from Jan. 2013 to Mar. 2016 were divided equally into two groups: control group (routine treatment) and observation group (routine treatment + safflower yellow). In addition, 6 and 72 hours after the treatment, heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) of patients were detected, and the changes of left ventricular ejection fraction (LVEF) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores were observed; length of ICU stay, cumulative incidence of major adverse cardiac events (MACE) and 28-day survival also were recorded at the same time. **RESULTS** In admission, there were no differences in the levels of H-FABP, CK, CK-MB and LVEF, SOFA scores between the two groups. After 6 hours treatment, the

收稿日期: 2016-11-28

基金项目: 衡水市科学技术研究与发展计划项目 (15019)

作者简介: 褚永果 (1981—), 女, 硕士, 主治医师, 从事急诊救诊、中毒及急危重症抢救的研究。Tel: 18831828305, E-mail: 1315217388@qq.com

* **通信作者:** 齐洪娜 (1984—), 女, 硕士, 主治医师, 从事急诊急救、急危重症抢救的研究。Tel: 18831828305, E-mail: 894582067@qq.com

levels of H-FABP, CK, CK-MB and SOFA score in the observation group were lower than those in the control group; the two groups had higher levels of H-FABP, CK and CK-MB than those before the treatment, SOFA score was lower than that before the treatment; After 72 hours treatment, H-FABP, CK, CK-MB and SOFA score were lower than those after 6 hours treatment; SOFA score in the observation group was lower than that in the control group; there were no differences in H-FABP, CK and CK-MB between the two groups. The observation group had a lower cumulative incidence of MACE than the control group. There was no statistical difference in LVEF and length of ICU stay after the treatment between the two groups. The observation group had a higher 28-day survival than the control group, the difference was statistically significant (76.08%, 35/46 vs 54.35%, 25/46; $\chi^2 = 4.529$, $P = 0.033$). The level of serum H-FABP in severe sepsis patients was negatively correlated with LVEF ($r = -0.270$, $P = 0.009$). **CONCLUSION** Therapeutic effects of safflower yellow on myocardial injury in patients with severe sepsis is superior to routine treatment with the improvement of the prognosis of patients to a certain extent.

KEY WORDS: safflower yellow; severe sepsis; myocardium injury; heart-type fatty acid binding protein; sequential organ failure assessment; major adverse cardiac events

脓毒症 (sepsis) 是重症监护病房 (ICU) 的常见危急重症, 它是由致病微生物入侵人体后引起的全身炎性反应综合征, 发病率和死亡率高^[1], 可导致多脏器功能障碍综合征 (MODS), 心肌损伤是脓毒症重要并发症之一, 与脓毒症患者相比, 合并心功能障碍的脓毒症患者病死率从 20% 升高到 70% ~ 90%^[2]。早期复苏治疗和器官保护措施对患者的预后具有重要意义。红花黄色素 (SYP) 作为传统中药红花的提取物, 具有增加缓解心肌缺血, 改善心功能的功效^[3]。本研究比较早期心肌损伤指标在红花黄色素治疗脓毒症心肌损伤患者前后的变化, 探讨其在脓毒症诊治中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用前瞻性研究方法, 选择我院重症医学科和急诊重症监护病房 (EICU) 2013 年 1 月至 2016 年 3 月严重脓毒症伴心肌损伤患者 92 例为研究对象, 所有患者诊断标准均符合脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克诊断标准^[4] 和心肌损伤^[5] 的诊断标准, 排除标准: 住院时间 < 72 h; 既往有心脏相关疾病、肝肾功能不全、肿瘤晚期、血液病、妊娠及免疫缺陷病等患者。所有患者按照随机数字表法分为 2 组。对照组 46 例, 其中男性 24 例, 女性 22 例, 年龄在 41 ~ 72 岁, 平均 (54.17 ± 4.89) 岁, 其中肺部感染 20 例, 腹腔感染 15 例, 泌尿系感染 6 例, 外伤后继发感染 5 例, 其中死亡 (14 d 内) 5 例 (第 4 天 2 例, 第 6 天 1 例, 第 8 天 2 例); 观察组 46 例, 男性 23 例, 女性 23 例, 年龄在 45 ~ 70 岁, 平均 (55.46 ± 5.27) 岁, 其中肺部感染 21 例, 腹腔感染 14 例, 泌尿系

感染 5 例, 外伤后继发感染 6 例, 其中死亡 (14 d 内) 3 例 (第 5 天 1 例, 第 9 天 2 例)。2 组患者在年龄、性别构成及感染部位等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 入院后所有患者均给予原发病病因治疗, 早期应用 (不包括与红花黄色素相同或拮抗作用的药物), 包括 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静滴, 1 d 1 次 (qd), 抗菌药物、液体复苏、脏器功能支持等治疗; 观察组在对照组治疗基础上加用红花黄色素注射液 (浙江永宁药业股份有限公司, 批号 20050594) 100 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注 (50 ~ 60 滴/min), qd, 治疗观察期为 2 周。本研究方案经医院伦理委员会批准, 符合伦理学相关要求, 并获得患者家属知情同意。

1.3 检测指标及方法 所有患者在治疗前及治疗后 6、72 h 采肘静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 并分离提取血清后置于 -80 °C 冰箱备用, 应用全自动生化分析仪 (日本日立公司, 型号 7600), 检测肌酸激酶 (CK) 及肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平; 血清心型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP) 检测采用多功能免疫检测仪检测 (美国 ReLIA 生物科技公司, 型号 SSJ-2 型), 试剂盒选择配套产品, 检测范围为 2 ~ 60 ng/mL, 严格按试剂盒说明书操作进行。治疗前后心脏彩色多普勒超声 (美国 GE 公司, 型号 VIVID7 型) 检测患者的左室射血分数 (LVEF), 连续 3 次记录患者序贯器官功能衰竭评分 (SOFA), 记录 ICU 住院时间, 观察主要心脏不良事件 (MACE)^[6], 包括心源性休克、心

绞痛、心力衰竭及心肌梗死等发生率情况及28 d生存情况。分析患者血H-FABP与LVEF的相关性。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 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; 组间比较采用t检验及 χ^2 检验, 率的比较采用 χ^2 检验; 绘制Kaplan-Meier曲线, 比较采用Log Rank检验; 相关性分析采用Pearson相关检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者观察指标比较 由表1可见, 治疗

表1 对照组与观察组患者观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Tab. 1 Comparison of observation index levels in the control group and the observation group ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	H-FABP/(ng·mL ⁻¹)			CK/(U·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗后6h	治疗后72h	治疗前	治疗后6h	治疗后72h
对照组	24.83 ± 4.70	42.32 ± 7.61 [#]	5.17 ± 0.84 ^{#△}	60.06 ± 12.37	197.97 ± 52.34 [#]	54.81 ± 11.11 ^{#△}
观察组	25.05 ± 4.35	38.67 ± 7.09 ^{*#}	5.23 ± 0.93 ^{#△}	59.81 ± 14.40	148.91 ± 46.82 ^{*#}	56.59 ± 10.23 ^{#△}

组别	CK-MB/(U·L ⁻¹)			SOFA评分/分		
	治疗前	治疗后6h	治疗后72h	治疗前	治疗后6h	治疗后72h
对照组	14.57 ± 2.93	26.59 ± 7.89 [#]	13.34 ± 3.29 ^{#△}	8.61 ± 2.84	7.50 ± 2.63 [#]	5.56 ± 1.57 ^{#△}
观察组	15.03 ± 3.19	21.06 ± 7.31 ^{*#}	12.86 ± 3.22 ^{#△}	7.98 ± 3.34	5.64 ± 1.28 ^{*#}	3.48 ± 1.22 ^{*#△}

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与组内治疗前比较, [#] $P < 0.05$; 与组内治疗后6h比较, [△] $P < 0.05$

2.2 2组患者治疗前后LVEF、ICU住院时间及MACE发生率比较 由表2可见, 治疗后2组患者LVEF和ICU住院时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组MACE发生率低于对照组($P < 0.05$)。

表2 对照组与观察组患者LVEF、ICU住院时间及MACE发生率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of LVEF, length of ICU stay and cumulative incidence of MACE in the control group and the observation group ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%		ICU住院时间/d	MACE发生率/[例(%)]
	治疗前	治疗后		
对照组($n = 41$)	43.19 ± 7.45	50.29 ± 9.63 [#]	10.48 ± 3.43	11 (26.82)
观察组($n = 43$)	42.60 ± 7.09	52.12 ± 6.74 [#]	9.35 ± 4.37	4 (9.31) [*]

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与组内治疗前比较, [#] $P < 0.05$

2.3 2组患者28 d生存率比较 2组患者28 d生存率分别为54.35% (25/46)和76.08% (35/46), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.792$, $P = 0.029$)。Kaplan-Meier曲线显示, 2组间存在显著的统计学差异(Log Rank检验4.529, $P = 0.033$)。结果见图1。

2.4 脓毒症心肌损伤患者入院H-FABP水平与LVEF相关性 脓毒症心肌损伤患者入院血H-FABP水平越高, LVEF则越低。相关分析提示患者H-FABP水平与LVEF呈负相关($r = -0.270$, $P =$

前2组H-FABP、CK、CK-MB水平及SOFA评分比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后6h, 观察组H-FABP、CK、CK-MB和SOFA评分均较对照组低($P < 0.05$), 2组患者H-FABP、CK和CK-MB水平较组内治疗前升高, SOFA评分较组内治疗前降低($P < 0.05$)。治疗后72h, H-FABP、CK、CK-MB和SOFA评分较治疗后6h降低($P < 0.05$), 观察组SOFA评分低于对照组($P < 0.05$), 2组H-FABP、CK、CK-MB水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

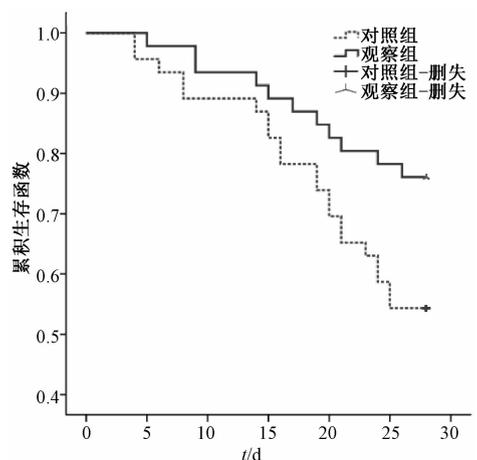


图1 2组患者28 d生存率比较

Fig. 1 Comparison of survival curves of 28 day survival between the two groups

0.009)。结果见图2。

3 讨论

脓毒症是急诊常见危重症之一, 严重脓毒症的病死率高达30%~70%, 具有来势凶猛、进展迅速、预后差的特点^[7]。脓毒症可造成多器官功能损害, 心脏也是其损伤的靶器官之一, 据统计, 大约有40%~50%的脓毒症患者出现心功能不全, 脓毒症一旦合并心肌损伤可加重疾病的演变过程,

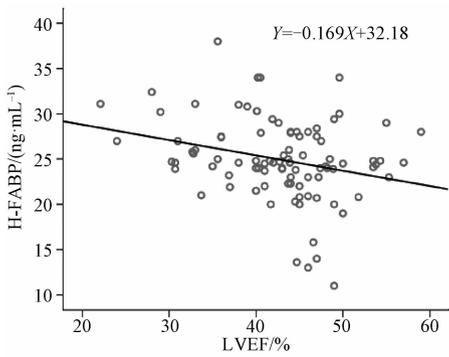


图2 脓毒症心肌损伤患者入院 H-FABP 水平与患者 LVEF 相关性 (n=92)

Fig. 2 Correlation between H-FABP level and LVEF at admission in sepsis patients with myocardial injury (n=92)

增加多脏器衰竭和死亡风险^[8]。因此,早期寻找预防心脏功能受损的方法,成为目前重症医务工作者研究的热点。

心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是存在于心肌细胞内的可溶性小分子蛋白质,具有心肌特异性,是判断心肌急性损伤的高敏感性生化指标之一^[9]。在心肌细胞缺血、缺氧早期即可检测到,可迅速释放入血,在心肌缺血1~3 h开始升高,4~8 h达到峰值,12~24 h恢复正常水平,是评估心肌受损的良好指标。本研究发现,脓毒症患者在发病早期 H-FABP 已经显著升高,早于 CK-MB 及 CK 的表达。脓毒症心肌损伤表现为心肌收缩力下降、左室射血分数(LVEF)降低、外周血管扩张、可逆性的双心室扩张^[10],心脏超声(UCG)是评估脓毒症心肌损伤的金标准方法,UCG 获得的 LVEF 是反映脓毒性心功能不全的主要指标^[11]。本研究显示脓毒症心肌损伤患者入院时血 H-FABP 与 LVEF 呈负相关,即 H-FABP 越高, LVEF 则越低,故此血 H-FABP 水平可作为心肌缺血及药物治疗的评价指标。SOFA 评分在临床上常用于评价脏器功能衰竭的严重程度,目前主要对呼吸、凝血、肝脏、循环、神经等5个系统评价,因此,在ICU中得到了广泛应用^[12],且指南中指出^[4],对于ICU的感染或可疑感染患者,当SOFA评分 ≥ 2 分时,诊断为脓毒症,因此本研究采用SOFA评分,能客观评价脓毒症心肌损伤患者病情程度,以便于指导临床治疗。结果显示,患者治疗后6、72 h SOFA 评分较治疗前改善,给予红花黄色素治疗改善更明显。

红花黄色素是存在于中药红花中水溶性黄酮类化合物,近年来红花黄色素已广泛用于心血管疾病的防治,其主要作用机制为:扩张冠状动脉,减少血管阻力;减少内皮细胞合成和释放缩血管活性物质,增加舒血管活性物质的生成;抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,防止血栓形成,促使受伤的内皮细胞功能恢复;解除炎症性介质所致的血管痉挛等^[13-14]。杨志家等^[15]研究显示,红花黄色素具有保护内皮细胞功能、抑制炎症细胞及减轻再灌注损伤的作用,可明显改善不稳定型心绞痛症状,降低血黏度。本研究显示,治疗前2组患者 H-FABP、CK、CK-MB 水平及 LVEF 和 SOFA 评分比较,差异无统计学意义。给予红花黄色素治疗后,观察组 H-FABP、CK、CK-MB 水平及 SOFA 评分较对照组降低明显,累积 MACE 发生率也有所降低,表明红花黄色素能改善心肌缺血状态,增加心肌供血供氧,使受损心肌细胞尽早恢复,降低心肌损害程度,防止恶性事件发生。

综上所述,红花黄色素治疗,能改善组织缺氧,有效降低早期心肌损伤指标,降低患者累积 MACE 发生率,改善患者预后,在脓毒症心肌损伤患者的治疗上有较好的效果。

参考文献:

- [1] Li A, Li J, Bao Y, et al. Xuebijing injection alleviates cytokine-induced inflammatory liver injury in CLP-induced septic rats through induction of suppressor of cytokine signaling 1[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1531-1536.
- [2] Makara M A, Hoang K V, Ganesan L P, et al. Cardiac electrical and structural changes during bacterial infection; an instructive model to study cardiac dysfunction in sepsis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9). pii: e003820.
- [3] 朱晓峰,张荣华,王廷春,等.注射用红花黄色素冻干粉针治疗冠心病稳定型心绞痛心血瘀阻证的多中心随机对照临床研究[J]. *中成药*, 2012, 34(4): 596-601.
- [4] 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.
- [5] Post F, Weilemann L S, Messow C M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3030-3037.
- [6] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock; a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 10(16): 1683-1691.
- [7] 郑江,郑新川.以细菌主要病原体相关分子为靶标的脓毒症防治策略[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(4): 323-

- 329.
- [8] 朱 娱, 吴 跃, 田昆仑, 等. 垂体中叶素对脓毒症大鼠心脏功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(7): 634-637.
- [9] 张 健, 李春盛. 心型脂肪酸结合蛋白在梗死患者行介入治疗中的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(6): 612-615.
- [10] Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2): 187-195.
- [11] 李真玉, 陈 兵, 李广平. 脓毒症心肌抑制的诊治进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 705-707.
- [12] 张 东, 杨艺敏, 段奥淞, 等. AGI 分级系统引入 SOFA 评分对重症急性胰腺炎患者预后预测价值的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(10): 1118-1121.
- [13] 史晓静, 赵 琳, 王高频, 等. 羟基红花黄色素 A 联合阿托伐他汀对抗大鼠缺血再灌注心肌炎症反应和凋亡[J]. 中成药, 2016, 38(1): 170-172.
- [14] Han S Y, Li H X, Ma X, *et al*. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia *in vivo* and *in vitro*[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(8): 694-702.
- [15] 杨志家, 王 溥, 李 玲, 等. 红花黄色素氯化钠治疗冠心病高黏滞血症的疗效评价[J]. 河北医药, 2012, 34(22): 3456-3457.

骨后康颗粒对老年股骨粗隆间骨折患者术后骨代谢指标的影响

彭印文, 陈秋风, 张志辉

(广东省佛山市顺德区中医院, 广东 佛山 528300)

摘要: 目的 观察骨后康颗粒(杜仲、川续断、山萸肉, 等)对老年股骨粗隆间骨折患者术后骨代谢指标的影响。
方法 符合纳入标准的 80 例患者均行股骨近端防旋髓内钉内固定手术和常规治疗, 随机均分为治疗组(骨后康颗粒)和对照组(碳酸钙 D₃ 片), 2 组疗程均为 3 个月。术前和术后 3 个月检测 2 组患者血清骨钙素(OC)、降钙素(CT)、骨型碱性磷酸酶(BALP)、总 I 型胶原氨基端延长肽(tPINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)及全段甲状旁腺素(iPTH)。
结果 2 组患者术前血清 OC、CT、BALP、tPINP、β-CTX、iPTH 水平比较差异无统计学意义, 治疗组治疗后 OC、CT、BALP、tPINP 水平显著上升, β-CTX、iPTH 水平显著下降, 与术前、对照组术后比较有显著差异。而对照组术前、术后 OC、CT、BALP、tPINP、β-CTX、iPTH 水平差异无统计学意义。
结论 骨后康颗粒能有效改善老年股骨粗隆间骨折患者术后的骨代谢, 促进骨折愈合。

关键词: 骨后康颗粒; 老年股骨粗隆间骨折; 骨代谢指标

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)04-0710-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.009

Effects of Guhoukang Granules on bone metabolism indexes of the geriatric femoral intertrochanteric fracture

PENG Yin-wen, CHEN Qiu-feng, ZHANG Zhi-hui

(Shunde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528300, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Guhoukang Granules (*Eucommiae Cortex*, *Dipsaci Radix*, *Corni Fructus*, *etc.*) on bone metabolism indexes of the geriatric femoral intertrochanteric fracture. **METHODS** A total of eighty patients meeting the inclusion criteria, cured with fixed operation of proximal femoral anti-rotation nail and given basic care, were divided randomly and equally into two groups: experiment group (Guhoukang Granules) and control group (calcium carbonate D₃ tablets). Three months made a course. Osteocalcin (OC), calcitonin (CT), bone-specific alkaline phosphatase (BALP), total procollagen type 1 aminoterminal propeptide (tPINP),

收稿日期: 2016-11-28

基金项目: 广东省佛山市科技局医学类攻关项目 (2015AB002493)

作者简介: 彭印文 (1967—), 男, 副主任医师, 从事骨科创伤、关节临床研究。Tel: 13929106311, E-mail: 13929106311@139.com