

醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察

吕 苏 李 佳 曹宝平 朱继红

摘要 目的 观察醒脑静注射液对脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy ,SAE) 患者的临床疗效。方法 回顾性分析 2010 年 9 月—2013 年 9 月北京大学人民医院 EICU 收治的 65 例 SAE 患者的临床资料, 根据是否应用醒脑静注射液治疗分为治疗组(33 例) 及对照组(32 例)。对照组予抗感染、对症支持等常规治疗, 治疗组在此基础上联合醒脑静注射液(20 mL/天) 静脉滴注, 应用 7~10 天。观察两组退热时间、Glasgow 意识障碍昏迷评定量表(Glasgow coma scale ,GCS) 评分、C-反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase ,NSE) 含量及脑电图的改善情况。结果 与对照组比较, 治疗组治疗后退热时间较短, CRP 水平下降, GCS 评分及脑电图疗效均明显改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。用药期间未发生不良反应。结论 醒脑静注射液对脓毒症相关性脑病治疗较安全、有效。

关键词 脓毒症; 脓毒症相关脑病; 醒脑静注射液

Treatment of Sepsis-associated Encephalopathy by Xingnaojing Injection: a Clinical Observation LV Su , LI Jia , CAO Bao-ping , and ZHU Ji-hong *Department of Emergency ,Peking University People's Hospital ,Beijing (100044)*

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of Xingnaojing Injection (XI) in treatment of sepsis-associated encephalopathy (SAE) . Methods Totally 65 SAE patients were retrospectively analyzed at EICU from September 2010 to September 2013. They were assigned to the control group (32 cases) and the treatment group (33 cases) according to whether they received XI. Patients in the control group received anti-infection and symptomatic support , while those in the treatment group were intravenously injected with XI at 20 mL per day for additional 7 - 10 days. The fever clearance time , Glasgow coma scale (GCS) , C-reactive protein (CRP) , neuron-specific enolase (NSE) , and improvement of electroencephalogram (EEG) were observed in the two groups. Results Compared with the control group , the fever clearance time was shortened , CRP levels decreased , GCS score and efficacy of EEG was alleviated in the treatment group after treatment with statistical difference ($P < 0.05$) . No adverse reaction occurred during medication. Conclusion XI was safe and effective in treatment of SAE.

KEYWORDS sepsis; sepsis-associated encephalopathy; Xingnaojing Injection

脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy ,SAE) 又称脓毒症脑病(septic encephalopathy ,SE) 是由感染所致的全身性炎症反应引起的弥漫性神经系统功能障碍, 主要表现为短期的意识或认知功能障碍, 有时发生记忆和行为缺陷。SAE 作为一种可以逆转的疾病, 目前尚无针对性的特异性治疗手段, 临床上以早期控制原发感染及有效的器官支持治疗为主, 但病死率仍居高不下。醒脑静注射液具有凉血活血、开窍、清热解毒等功能, 临床上常用于各种原因导致的脑部疾病^[1]。本研究回顾性分析醒脑静注射液对

SAE 患者的疗效, 现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 脓毒症诊断参照 2001 年美国华盛顿会议制定的标准^[2]。已确诊或疑似感染, 具备以下临床特点: (1) 全身情况: 发热($> 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$) 或低体温($< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$); 心率 $> 90\text{ 次/min}$, 或年龄正常值 2 个标准差; 呼吸增快; 意识改变; 明显水肿或液体正平衡 $> 20\text{ mL/kg}$, 持续时间超过 24 h; 高血糖症($> 7.7\text{ mmol/L}$) 且无糖尿病史。(2) 炎症指标: 白细胞增多或减少($> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$); 白细胞计数正常但幼稚白细胞 $> 10\%$; CRP $>$ 正常值 2 个标准差; 降钙素原(PCT) $>$ 正常值 2 个标准差。(3) 血流动力学指标: 低血压[收缩压(SBP) $< 90\text{ mmHg}$, 平均动脉压(MAP) $<$

作者单位: 北京大学人民医院急诊科(北京 100044)
通讯作者: 李 佳 Tel: 13661310120 E-mail: lj10120@sina.com
DOI: 10. 7661 /CJIM. 2015. 07. 0792

70 mmHg 或成人 SBP 下降 >40 mmHg 或低于年龄正常值 2 个标准差]。(4) 器官功能障碍指标: 动脉低氧血症 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); 急性少尿[在足量的液体复苏后, 尿量仍 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 且至少持续 2 h 以上]; 肌酐升高 $> 44.2 \mu\text{mol}/\text{L}$; 凝血功能异常[国际标准化比值 (INR) > 1.5 或活化部分凝血活酶时间 (APTT) $> 60 \text{ s}$]; 肠梗阻(肠鸣音消失); $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$; 总胆红素 (TBIL) $> 70 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。(5) 组织灌注指标: 高乳酸血症 ($> 3 \text{ mmol}/\text{L}$); 毛细血管再充盈时间延长或出现瘀斑。对存在注意力、记忆力、定向力、认知改变等脑功能障碍的脓毒症患者考虑为 SAE。

2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合脓毒症诊断标准同时存在注意力、记忆力、定向力、认知改变的患者; (2) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1) 中枢神经系统感染; (2) 急性脑血管病; (3) 药物中毒; (4) 肿瘤晚期; (5) 妊娠。

3 一般资料 65 例 SAE 患者均为 2010 年 9 月—2013 年 9 月北京大学人民医院急诊 ICU 收治住院患者。采用回顾性的研究方法, 根据是否应用醒脑静注射液将其分为醒脑静治疗组(治疗组)和常规治疗组(对照组)。治疗组 33 例, 其中男性 23 例, 女性 10 例, 年龄 33 ~ 78 岁, 平均 (56.24 ± 13.48) 岁, 原发病为肺部感染 17 例, 泌尿系感染 8 例, 腹腔感染 3 例, 皮肤感染 2 例, 菌血症 3 例, 入院时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 评分 (18.73 ± 5.18) 分; 对照组 32 例, 其中男性 21 例, 女性 11 例, 年龄 27 ~ 81 岁, 平均年龄 (54.86 ± 14.23) 岁, 原发病为肺部感染 18 例, 泌尿系感染 7 例, 腹腔感染 2 例, 皮肤感染 2 例, 菌血症 3 例, 入院时 APACHE II 评分 (19.27 ± 4.62) 分。两组性别、年龄、原发病及病情危重程度方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 治疗方法 对照组予抗感染、对症支持等常规治疗。治疗组在对照组的基础上, 同时给予醒脑静注射液 (10 mL/支, 江苏无锡济民可信山禾药业股份有限公司, 批号: 100327-130611) 20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL 静脉滴注, 每天 1 次, 应用 7 ~ 10 天。

5 观察指标及评价方法

5.1 体温情况 观察用药前及用药后患者 2、4 h 的体温情况。

5.2 Glasgow 意识障碍昏迷评定量表 (Glasgow coma scale, GCS) 评分 分别对各组用药前及用药后 1、3、7 天的 GCS 评分进行比较。

5.3 血清 CRP 及神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 水平测定 采集外周静脉血, 采用放射免疫法测定。

5.4 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 疗效评价 EEG 分级标准采用 Young GB 标准^[3], 以 EEG 分级改善 ≥ 2 级为显效, 改善 1 级为有效, 无改善为无效, 降级 ≥ 1 级为恶化, 以显效及有效比例计算有效率。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 等级资料比较采用两样本比较的秩和检验; 计数资料以率表示, 组间分析采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组体温及退热时间比较 (表 1) 与对照组比较, 治疗组退热时间更短 ($P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 CRP、NSE 及 GCS 评分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 治疗后 1 ~ 7 天两组 CRP 水平均明显降低, 治疗 3 天后治疗组 GCS 评分明显提高, 且治疗组 CRP 水平较对照组下降更明显 (均 $P < 0.05$)。治疗 3、7 天后, 治疗组 CRP 及 GCS 评分均低于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 两组 EEG 疗效比较 (表 3) 治疗组 EEG 疗效总有效率 (23/33, 84.8%) 高于对照组 (19/32, 59.4%) ($P < 0.05$)。

4 不良反应情况 静脉滴注醒脑静注射液治疗后无 1 例发生不良反应。

讨 论

目前对脓毒症深入研究, 已认识到其实质即感染诱发的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 可合并不同程度的

表 1 两组体温及退热时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体温 (°C)			退热时间 (h)
		用药前	用药后 2 h	用药后 4 h	
治疗	33	38.12 ± 1.24	37.81 ± 1.06	37.02 ± 1.17	3.7 ± 1.2*
对照	32	37.94 ± 1.12	37.76 ± 1.14	37.59 ± 1.08	4.5 ± 0.7

注: 与对照组同期比较, * $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 CRP、NSE 及 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP(mg/L)	NSE(ng/mL)	GCS(分)
治疗	33	治疗前	117.9 ± 18.6	12.71 ± 1.57	9.3 ± 1.2
		用药后 1 天	97.2 ± 16.2*	14.58 ± 1.82	10.0 ± 1.4
		用药后 3 天	52.7 ± 13.4* [△]	15.34 ± 2.14*	12.2 ± 0.9* [△]
		用药后 7 天	23.4 ± 8.2* [△]	8.36 ± 1.07*	13.1 ± 1.2* [△]
对照	32	治疗前	124.6 ± 23.2	12.92 ± 1.74	9.1 ± 0.8
		用药后 1 天	102.5 ± 18.4*	15.21 ± 2.06	9.6 ± 1.0
		用药后 3 天	71.3 ± 14.1*	16.54 ± 1.83	11.0 ± 1.1
		用药后 7 天	50.6 ± 11.3*	10.84 ± 1.33	11.9 ± 1.4

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05;与对照组同期比较,[△]P < 0.05

表 3 两组 EEG 疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	恶化(例)	总有效 [例(%)]
治疗	33	9	19	3	2	23(84.8)*
对照	32	5	14	7	6	19(59.4)

注:与对照组比较,*P < 0.05

器官功能障碍。发热既是 SIRS 的主要表现之一,又是感染的重要临床特征。由于细菌等外源性致热物,尤其是内毒素激活中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等释放内源性致热原,如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子(TNF-α)等作用于下丘脑体温调节中枢,通过体温调定点上移,出现发热。脓毒症患者体温升高后,心率增快使心脏做功增加,心肌耗氧量增加,易出现心功能不全、周围灌注不足甚至休克。在发热及灌注不足情况下,脑供血不足以满足脑耗氧量的需求,会出现脑缺氧、缺血,表现为不同程度的意识障碍,如意识模糊、谵妄、抽搐、昏迷等。SAE 作为脓毒症的最常见并发症之一^[4,5],在脓毒症患者中其发病率为 9%~71%^[6]。对发热的 SAE 患者,退热治疗多采用物理降温或非甾体类药物,但易出现大汗、休克等不良反应。醒脑静注射液由中医传统组方安宫牛黄丸改制的纯中药复方制剂,其主要成分为麝香、冰片、栀子、郁金、牛黄。诸药合用具有醒脑开窍、清热解毒、镇静止痉的功效,能透热转气,使热毒从营外出。醒脑静注射液通过减少内源性致热原,抑制前列腺素 E₂ 及环磷酸腺苷的合成与释放,同时可抑制 TNF-α 和 IL-8 从而减少炎症因子,从而起到退热的作用^[7]。本研究中应用醒脑静注射液后平均退热时间较对照组明显缩短(P < 0.05)。

脓毒症时机体所释放的炎性因子直接或间接作用于小胶质细胞、星型胶质细胞以及神经元,使神经传递、调节和神经分泌紊乱,从而引起行为反应的变化。CRP 作为一种肝脏细胞合成的能与肺炎链球菌 C-多糖发生反应的急性时相蛋白,当机体遭受细菌感染以及应激反应时,肝脏细胞在 IL-6 等炎性因子作用下快速合成。在体温及白细胞计数升高前,CRP 即可出现

升高。当感染控制时,CRP 水平则快速降低。因此 CRP 的变化是反映机体是否合并感染和感染严重程度的敏感指标之一,临床上常作为判断脓毒症患者感染情况和预后的重要临床监测指标^[8]。CRP 的大量产生可能在脓毒症早期对机体具有一定的保护作用,但长时间持续存在引起的过度的 SIRS 和高代谢反应,将对机体产生危害。因此有必要通过控制 CRP 的产生来防止全身炎症和高代谢反应的长期存在。既往研究表明,应用醒脑静能有效降低细菌、病毒引起的脓毒症和炎症反应时机体较高的 CRP 水平^[9,10]。本研究发现,治疗组应用醒脑静后第 3 天血清 CRP 水平下降幅度优于对照组,说明其对感染及炎症反应的控制具有一定疗效。

血清 NSE 通常以二聚体形式特异地存在于大脑神经元和神经内分泌细胞的胞浆内。当神经元受损伤时,NSE 释放入脑脊液或通过血脑屏障进入外周血。NSE 作为诊断和评估神经元损伤的特异性标志物,目前临床上较多地应用于各种原因引起的脑损伤的诊断及预后评估。近年来,随着脓毒症患者的增多及对脓毒症研究的深入,有研究发现,脓毒症患者血清 NSE 升高能有效提示脓毒症患者神经元细胞受损情况,有助于诊断及评估脓毒症患者的病情及预后^[11]。SAE 的病死率与其严重程度呈正相关。目前研究表明,随着某些血清脑损伤生物标志物水平的增加,其中包括 NSE,SAE 病死率也相应地升高^[12]。醒脑静注射液的主要成分之一麝香,其具有药理疗效的组分麝香酮经动物实验证实,能有效减轻脑缺血对脑组织造成的氧化应激损伤,延迟神经元死亡效应,通过阻断其神经元损伤的途径,从而发挥对脑缺血的保护作用^[13]。亦有临床研究表明,醒脑静治疗脑出血能降低血清 NSE 水平,具有保护神经、改善脑出血预后的作用^[14]。本研究发现,应用醒脑静治疗的 SAE 患者,用药后 3 天其血清 NSE 水平增幅更低,用药后 7 天血清 NSE 水平较对照组下降明显。提示醒脑静治疗 SAE 可以减少血清 NSE 水平,保护神经元。

GCS 评分已被广泛应用于脓毒症患者的临床评

估,可用于评价疾病严重程度及预测预后^[15]。我国一项关于 SAE 的流行病学研究发现,GCS 评分越低,越易发生 SAE^[16]。同时,GCS 评分可作为一个独立的预后因素,GCS < 12 分时,约 1/3 患者发生脓毒性休克^[16]。研究发现,SAE 患者 GCS < 12 分占 1/3,其病死率与 GCS 评分呈负相关,即随着 GCS 降低,病死率增加;当 GCS > 15 分,病死率为 16%;GCS 13~14 分,病死率为 20%;GCS 9~12 分,病死率为 50%,GCS 评分 3~8 分,病死率为 63%^[13]。目前已有大量研究证实醒脑静具有调节中枢神经系统、脑保护、减轻脑水肿、改善脑微循环等作用,主要用于脑血管病疾病、重型颅脑外伤、急性中毒、血管性认知障碍、病毒性脑炎、癫痫及心绞痛等疾病的治疗^[2,8,15]。本研究应用醒脑静注射液治疗 SAE 患者,与对照组比较,治疗组对 GCS 的改善更明显,具有较好的促醒及改善意识的作用。

EEG 主要用于脑功能监测。目前研究发现大部分 SAE 患者存在不同程度的脑电活动的改变,脑电生理学检查有助于 SAE 的诊断及预后评估^[4]。随着脓毒症患者 SAE 的逐渐严重,脑电图表现为大脑活动逐步放缓。轻度 SAE 伴随大脑活动减慢,EEG 表现为 θ 波;中度 SAE 表现为 δ 波;少见而严重的 SAE 表现为爆发—抑制。其中约 20% 的脓症患者 EEG 可出现三项波。甚至在缺乏明确的 SAE 临床症状的情况下,大约一半的菌血症患者出现 EEG 异常。随着脓毒症治疗 EEG 亦得到改善。此外,EEG 能评估 SAE 患者的预后。有学者根据 EEG 严重程度分为 5 级,级别越高病情越严重,病死率与 EEG 的异常程度直接相关。尤其是出现三项波或爆发—抑制的患者病死率显著高于 θ 波或 δ 波的患者。本研究依据 EEG 发展趋势反映病情的好转与恶化,发现醒脑静治疗组疗效显著优于对照组,同时治疗组未出现不良反应,故推论应用醒脑静治疗 SAE 安全,且具有一定疗效。

综上所述,通过本研究,笔者认为醒脑静注射液具有退热快、改善意识的作用,同时可改善 SAE 患者预后,治疗过程中未出现不良反应。确切作用机理及疗效尚需基础研究及大规模临床试验进一步验证。

参 考 文 献

[1] 徐元虎. 醒脑静注射液的药理学研究与临床应用现状 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4): 507-510.
[2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003,

31(4): 1250-1256.
[3] Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy [J]. J Clin Neurophysiol, 1992, 9(1): 145-152.
[4] Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review [J]. Crit Care Med, 2000, 28(8): 3019-3024.
[5] Frontera JA. Metabolic encephalopathies in the critical care unit [J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(3): 611-639.
[6] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium [J]. Intens Care Med, 2007, 33(6): 941-950.
[7] 徐志锋, 王力军, 余美娟, 等. 醒脑静注射液对急性感染性发热干预作用的临床研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2013, 18(1): 36-51.
[8] 蒋贤高, 汪晓波, 王仁数. 脓毒血症患者监测血清降钙素原、C 反应蛋白的临床意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(5): 429-431.
[9] 尹海燕, 张锐, 黎宝红, 等. 醒脑静注射液对 ICU 重症肺炎患者血清细胞因子含量变化的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(12): 1428-1431.
[10] 缪新伟, 李正元, 姚乐, 等. 中西医结合辨证分型治疗急性缺血性脑卒中疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 43-44.
[11] 林孝银, 郑思光, 卢敏, 等. 血清神经特异性烯醇化酶与脓毒症患者预后相关性研究 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(10): 1324-1325.
[12] Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1967-1974.
[13] 孙蓉, 张作平, 黄伟, 等. 麝香酮对完全性脑缺血大鼠的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 197-200.
[14] 孟宜良, 潘旭初, 俞国尧. 醒脑静对脑出血患者血清神经特异性烯醇化酶水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 445-446.
[15] Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis and shock [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(10): 2179-2190.
[16] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011 [J]. Chin Med J, 2012, 125(5): 828-831.
(收稿: 2014-07-09 修回: 2015-04-07)