

痰热清注射液对老年重症肺炎并发脓毒症患者 HMGB1 水平的影响*

张慈¹ 崔紫阳¹ 王昊辰¹ 张盼盼¹ 陈前程¹ 李立群¹ 王红阳¹

[摘要] 目的:探讨痰热清注射液对老年重症肺炎相关性脓毒症患者高迁移率蛋白 B1 水平的影响。方法:选择 2017-01—2018-03 期间就诊于我院的 78 例老年重症肺炎并发脓毒症患者,依据随机数字表法分为治疗组和对照组,两组均给予脓毒症集束化治疗,治疗组加用痰热清注射液 20 ml 静脉滴注,1 次/d,连续使用 7 d。观察两组患者治疗前后血清 HMGB1、PCT、急性生理和慢性健康状况评估(APACHE) II 评分变化。结果:两组患者入科后的血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗组治疗前血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分显著高于治疗后($P < 0.05$);治疗后对照组血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分高于治疗组(均 $P < 0.05$);治疗组治疗前,患者血清 HMGB1 水平与 PCT 水平呈正相关($r = 0.979, P < 0.05$);HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.973, P < 0.05$);PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.978, P < 0.05$);治疗组治疗后,患者血清 HMGB1 水平与 PCT 水平呈正相关($r = 0.972, P < 0.05$);HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.981, P < 0.05$);PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.973, P < 0.05$)。结论:痰热清可改善老年重症肺炎并发脓毒症患者病情,降低血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分,从而改善预后。

[关键词] 脓毒症;重症肺炎;老年;痰热清注射液;高迁移率蛋白 B1

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.010

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Effect of Tanreqing injection on HMGB1 levels in elderly patients with severe pneumonia complicated with sepsis

ZHANG Ci CUI Ziyang WANG Haochen ZHANG Panpan
CHEN Qiancheng LI Liqun WANG Hongyang

(Department of Respiratory Medicine, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China)

Corresponding author: WANG Hongyang, E-mail: tsmwhy@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of Tanreqing injection on the levels of high mobility protein B1 in elderly patients with severe pneumonia-related sepsis. **Method:** Seventy-eight elderly patients with severe pneumonia complicated with sepsis who were treated in our hospital from January 2017 to March 2018 were selected and divided into treatment group and control group according to random number table method. Both groups were treated with sepsis cluster therapy. The treatment group was treated with 20 ml Tanreqing injection intravenously once a day for 7 consecutive days. The changes of serum HMGB1, PCT, APACHE II scores were observed before and after treatment. **Result:** There was no significant difference in serum HMGB1, PCT and APACHE II scores between the two groups at admission (all $P > 0.05$); the scores of serum HMGB1, PCT and APACHE II before treatment in the treatment group were significantly higher than those after treatment ($P < 0.05$); the scores of ser-

* 基金项目:河北省卫生与计划生育委员会科技研究计划课题(No:20170903)

¹ 华北理工大学附属医院呼吸内科(河北唐山,063000)

通信作者:王红阳, E-mail: tsmwhy@163.com

- [24] 张上仕,朱红艳,赵若池,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对介入治疗后 ST 段抬高型心肌梗死患者预后预测价值的荟萃分析[J].中华心血管病杂志,2015,43(3):264-268.
- [25] Gazi E, Bayram B, Gazi S, et al. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ST-elevated acute myocardial infarction [J]. Clin Appl

- Thromb Hemost, 2015, 21(2):155-159.
- [26] Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, et al. Impact of plaque rupture and elevated C-reactive protein on clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study [J]. J Invasive Cardiol, 2008, 20(9):428-435.

(收稿日期:2018-11-07)

um HMGB1, PCT and APACHE II in the control group were higher than those in the treatment group after treatment (all $P < 0.05$). Before treatment, serum HMGB1 level of treatment group was positively correlated with PCT level ($r = 0.979, P < 0.05$); HMGB1 was positively correlated with APACHE II score ($r = 0.973, P < 0.05$); PCT level was positively correlated with APACHE II score ($r = 0.978, P < 0.05$); after treatment, serum HMGB1 level of treatment group was positively correlated with PCT level ($r = 0.972, P < 0.05$); HMGB1 was positively correlated with APACHE II score ($r = 0.981, P < 0.05$); PCT level was positively correlated with APACHE II score ($r = 0.973, P < 0.05$). **Conclusion:** Tanreqing reduced the levels of serum HMGB1, PCT and APACHE II score of elderly patients with severe pneumonia complicated with sepsis, thereby improved the prognosis.

Key words sepsis; severe pneumonia; geriatric; Tanreqing injection; high mobility group protein B1

脓毒症是感染或创伤后引起的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 有极高的病死率^[1]。老年重症肺炎机体免疫功能下降, 如感染控制不佳, 可进一步发展为脓毒症。研究表明, 痰热清注射液具有清热、解毒、化痰的作用, 用于风温肺热病痰热阻肺证^[2]。高迁移率蛋白 1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种晚期炎症介质, 在脓毒症中越来越受到人们的重视。本文进一步探讨痰热清注射液对老年重症肺炎相关性脓毒症患者临床预后及高迁移率蛋白 B1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2017-01—2018-03 期间于我院治疗且符合以下纳入及排除标准的老年重症肺炎并发脓毒症患者 78 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 治疗组 39 例, 男 22 例, 女 17 例; 年龄 62~78 岁, 平均 (67.58 ± 5.49) 岁; 对照组 39 例, 男 19 例, 女 20 例; 年龄 60~77 岁, 平均 (65.38 ± 5.98) 岁。两组患者性别、年龄、体重指数比较, 差异均无统计学意义。本研究经伦理委员会批准并获得患者本人或家属知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①重症肺炎诊断参照 2007 年美国胸科学会和美国感染病学会制定的重症肺炎诊断标准^[3]; ②均符合 2016 年美国重症医学会 (SCCM) 和欧洲危重病医学会 (ESICM) 联合发布最新脓毒症定义 SEPSIS 3.0 的诊断标准^[4]; ③年龄 > 60 岁。

排除标准: ①住院时间 < 24 h; ②合并支气管哮喘、慢阻肺、肺间质纤维化、肿瘤等其他肺部疾病; ③先天性或继发性免疫功能缺陷性疾病等疾病。

1.3 治疗方法

两组患者均按照 2018 年中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南^[5] 进行基础治疗, 如初始液体复苏治疗; 抗感染治疗; 机械通气治疗; 抗凝血治疗; 营养支持治疗; 持续性肾脏替代治疗; 镇静、肌松药

物治疗; 控制血糖于 8~10 mmol/L; 应激性溃疡的预防等。在以上治疗的基础上, 对照组予痰热清注射液 20 ml 稀释于 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 1 次/d, 疗程为 7 d。

1.4 观察指标

①记录两组患者第 1 天、第 8 天急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分; ②记录患者第 1 天、第 8 天降钙素原水平; ③两组患者分别于入院第 1 天、第 8 天抽取静脉血 5 ml, 离心并收集上层血清, 置于 -80℃ 冰箱保存, 应用 ELISA 法检测血清 HMGB1 水平。对比分析所有患者血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析, 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对样本 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者性别、年龄、体重指数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/女	年龄/岁
对照组	39	22/17	67.58 ± 5.49
治疗组	39	19/20	65.38 ± 5.98
χ^2/t	—	0.463	1.373
P	—	0.496	1.232

2.2 两组患者治疗前血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分的比较

两组患者入科后治疗前的血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后对照组患者血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分高于治疗组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗前血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分显著高于治疗后 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 治疗组治疗前后患者血清 HMGB1 水平、PCT、APACHE II 评分的相关性分析

治疗组治疗前,患者血清 HMGB1 与 PCT 水平呈正相关($r=0.979, P<0.05$);HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.973, P<0.05$);PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=$

$0.978, P<0.05$)。治疗组治疗后,患者血清 HMGB1 水平与 PCT 水平呈正相关($r=0.972, P<0.05$);HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.981, P<0.05$);PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.973, P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	HMGB1/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	PCT/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	APACHE II 评分
对照组			
治疗前	131.75±18.95	14.96±1.90	30.80±3.49
治疗后	125.64±22.88 ¹⁾	9.47±2.06 ¹⁾	24.53±2.96 ¹⁾
<i>t</i>	5.979	80.674	7.438
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05
治疗组			
治疗前	138.03±24.70	14.96±2.08	29.99±3.35
治疗后	105.21±15.23 ¹⁾²⁾	6.46±1.99 ¹⁾²⁾	20.09±3.30 ¹⁾²⁾
<i>t</i>	-15.900	-31.759	-6.148
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

与同组内治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

脓毒症多见于重症医学科,其发病机理为感染或创伤直接或间接引起组织灌注不足引起多器官功能衰竭,其发病率及死亡率居高不下,为医学界难题所在。老年重症肺炎患者机体免疫力差,抗感染能力差,更易引起全身炎症反应,如何早期识别、诊断并早期予以治疗是提高生存率的关键。痰热清注射液是一种临床应用较多的中成药,主要包括山羊角、金银花、熊胆粉、连翘、黄芪等成分,其功能主治适应症为发热、咳嗽、咳痰、咽痛等;证候方面,痰热阻肺为主要适用证候。重症肺炎归属中医学“风温肺热病”范畴^[6],发病机制主要为温热毒邪侵袭肺卫,治疗应以清热、化痰、平喘为原则,本文就痰热清注射液药理作用,对老年重症肺炎并发脓毒症患者予干预治疗。

HMGB1 是一种高迁移率族蛋白,在肺炎和(或)肺损伤中已有很多报道^[7-8],主要存在于细胞核中,主要参与核小体的构建、基因的转录调节以及 DNA 的复制等。研究发现^[9-11],HMGB1 可以释放到胞外介导炎症反应,参与氧化应激,具有炎症介质和组织修复功能;HMGB1 由中性粒细胞等炎性细胞分泌,同时 HMGB1 亦可促进炎性细胞活化及 TNF- α , IL-1 等促炎因子分泌^[12-13],是晚期炎症疾病发病机制中的关键调控因子^[14]。PCT 是降钙素的前体物质,是一种较好的反应脓毒症的血清学指标。脓毒症患者血清中 PCT 水平迅速升高,

并且可 PCT 水平可较好的反应感染的严重程度,对脓毒症的诊断、治疗及预后的判断有较高的灵敏度及特异度^[15-17]。APACHE II 评分系统普遍用于重症医学科,能较好的评估脓毒症患者病情严重程度,是脓毒症患者的死亡独立危险因素^[18]。但血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分在痰热清注射液干预老年重症肺炎并发脓毒症患者的研究较少,因此,本研究探讨痰热清注射液干预老年重症肺炎并发脓毒症患者前后血清 HMGB1、PCT 水平及 APACHE II 评分的变化。结果发现,两组患者血清 HMGB1、PCT 及 APACHE II 评分比较治疗后均低于治疗前,而治疗组降低更显著,差异有统计学意义;周静等^[19]发现痰热清注射液能降低重症肺炎患者血清 PCT 等炎性因子水平,与本研究结果一致。治疗组患者治疗前后各指标之间进行相关性分析,结果发现,治疗前后血清 HMGB1、PCT 水平与 APACHE II 评分互为正相关,相关系数均高于 0.900,该结果证实当患者发生感染进展为全身炎症反应时血清 HMGB1、PCT 水平与 APACHE II 评分均升高;于脓毒症患者抗炎、抗休克等基础治疗后,上述指标均可较前下降,应用痰热清注射液干预后患者上述指标较对照组下降更明显,且个指标之间高度相关。

综上所述,痰热清注射液可显著降低老年重症肺炎并发脓毒症患者血清 HMGB1、PCT 水平与 APACHE II 评分,从而减轻炎症反应、改善病情。

参考文献

- [1] Han J, Zhong J, Wei W, et al. Extracellular high-mobility group box 1 acts as an innate immune mediator to enhance autoimmune progression and diabetes onset in NOD mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2118—2127.
- [2] 张志华, 郑光, 郭洪涛, 等. 痰热清注射液临床应用文献分析[J]. *中成药杂志*, 2014, 36(1): 52—55.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27—S72.
- [4] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(3): 259—262.
- [5] 于学忠, 姚永明, 周荣斌. 中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 423—444.
- [6] 王海峰, 李建生, 余学庆, 等. 基于文献的重症肺炎中医证素组合规律研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(12): 2059—2061.
- [7] Wong YH, Lee TY, Liang HK, et al. Kinase Phos 2.0: a web server for identifying protein kinase-specific phosphorylation sites based on sequences and coupling patterns[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Web server issue): W588—W594.
- [8] Voncken JW, Niessen H, Neufeld B, et al. MAPKAP kinase 3pK phosphorylates and regulates chromatin association of the polycomb group protein Bmi1[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(7): 5178—5187.
- [9] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 248—251.
- [10] 田小星, 吴传新, 孙航, 等. 丙酮酸乙酯抑制 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞 HMGB1 的表达[J]. *细胞与分析免疫学杂志*, 2011, 27(12): 1304—1307.
- [11] Anderson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein(HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(4): 565—570.
- [12] Lotze MT, Zeh HJ, Rubanelli A, et al. The grateful dead; damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 60—81.
- [13] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3): C917—C924.
- [14] Yanai H, Matsuda A, An J, et al. Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(51): 20699—20704.
- [15] Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R205.
- [16] Mathew B, Roy DD, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(2): 305—307.
- [17] 郭亚威, 王萌, 朱丹丹, 等. 降钙素原联合脓毒症死亡风险评分对老年脓毒症患者预后的评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(7): 447—449.
- [18] 潘丽萍, 慈光胜, 湛溪元, 等. 严重脓毒症患者预后的危险因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(10): 767—771.
- [19] 周静, 石振东. 痰热清注射液治疗老年重症肺炎的临床疗效及对血清超敏 C 反应蛋白、降钙素原的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(11): 1637—1639.

(收稿日期: 2018-11-12)