

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.050

◇ 药物与临床 ◇

帕瑞昔布钠治疗脓毒症的疗效及对凝血功能的影响

梅海峰, 梁宗敏, 薛露, 朱志云

作者单位: 泰州市人民医院重症医学科, 江苏 泰州 225300

通信作者: 朱志云, 男, 主任医师, 研究方向为脓毒症的发病机制及治疗策略, E-mail: zhuzhiyun5760@aliyun.com

摘要:目的 探讨帕瑞昔布钠在脓毒症病人中的疗效及对凝血功能的影响。方法 前瞻性收集2013年4月至2016年4月泰州市人民医院收治的脓毒症病人资料。入组病人采用随机数字表法分为两组:观察组(常规治疗+帕瑞昔布钠)和对照组(常规治疗),共纳入脓毒症病人92例,其中观察组和对照组分别为48例、44例。比较各组病人临床基线资料、预后、治疗前及治疗1周后的感染、炎症、T淋巴细胞亚群、凝血功能等相关指标。结果 治疗前两组病人的基线资料、感染、炎症、凝血功能、T淋巴细胞亚群等指标均差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组病人的抗生素使用时间[(8.3±1.6)比(9.0±1.3) d]、ICU[(11.8±2.8)比(13.1±2.3) d]及总住院时间[(19.2±4.5)比(21.2±4.2) d]均低于对照组($P < 0.05$)。而治疗1周后,观察组病人的降钙素原[PCT, (4.3±1.7)比(5.3±2.6) ng/L]、肿瘤坏死因子- α [TNF- α , (21.1±10.1)比(31.0±12.3) g/L]、白介素-6[IL-6, (110.1±30.1)比(146.3±38.4) ng/L]、白介素-8[IL-8, (25.2±9.8)比(31.2±12.3) ng/L]、凝血酶时间[TT, (19.7±1.5)比(20.4±1.7)]、纤维蛋白原[FIB, (3.8±1.1)比(4.4±1.4) g/L]、D-二聚体[DD, (398.7±68.7)比(335.5±61.1) ng/mL]及CD₄%[(33.0±3.4)比(35.2±2.9)]比例水平显著低于对照组($P < 0.05$),而CD₄%[(41.5±4.1)比(39.7±3.0)]及CD₄/CD₈比例[(1.61±0.58)比(1.35±0.44)]明显高于对照组($P < 0.05$)。结论 帕瑞昔布钠可以有效的改善脓毒症病人的凝血、炎症及免疫功能。

关键词:脓毒症; 凝血酶时间; 纤维蛋白原; 嘧啶二聚物; 炎症; T淋巴细胞; 降钙素基因相关肽; 肿瘤坏死因子类; CD₄-CD₈比值; 帕瑞昔布钠

The efficacy of parecoxib-sodium in sepsis patients caused by burn and its impact on the coagulation function

MEI Haifeng, LIANG Zongmin, XUE Lu, ZHU Zhiyun

Author Affiliation: Intensive Care Unit Department, Jiangsu Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: Objective Our retrospective study was aimed to observe the curative effect of parecoxib-sodium in sepsis patients and its impact on the coagulation function. **Methods** The clinical information of patients with sepsis received treatment at ICU in Jiangsu Taizhou People's Hospital from April 2013 to April 2016 was prospectively collected. Patients using random number table method, observe group (traditional treatment + parecoxib-sodium) and control group (traditional treatment). The baseline information, prognosis, the infection, inflammation, T cell subsets and coagulation function before and after the treatment were compared. **Results** A total of 92 patients with sepsis caused by burn were finally analyzed, including 48 in observe group and 44 in control group. The indexes of infection, inflammation, T cell subsets and coagulation function before the treatment were with no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The length of antibiotic use [(8.3±1.6) vs. (9.0±1.3) d], ICU resistance time [(11.8±2.8) vs. (13.1±2.3) d] and hospitalization [(19.2±4.5) vs. (21.2±4.2) d] in observe group was significantly lower than control group ($P < 0.05$). The levels of PCT (4.3±1.7) vs. (5.3±2.6) ng/L, TNF- α (21.1±10.1) vs. (31.0±12.3) g/L, IL-6 (110.1±30.1) vs. (146.3±38.4) ng/L, IL-8 (25.2±9.8) vs. (31.2±12.3) ng/L, TT (19.7±1.5) vs. (20.4±1.7), FIB (3.8±1.1) vs. (4.4±1.4) g/L, DD (398.7±68.7) vs. (335.5±61.1) ng/mL and CD₄% (33.0±3.4) vs. (35.2±2.9) in observe group was significantly lower than control group at 1 week after the treatment ($P < 0.05$). Besides, the values of CD₄% (41.5±4.1) vs. (39.7±3.0) and CD₄/CD₈ (1.61±0.58) vs. (1.35±0.44) of patients in observe group were obviously higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Parecoxib-sodium can effectively improve the coagulation function, inflammatory reaction and immunologic function of T lymphocytes of patients with sepsis.

Key words: Sepsis; Thrombin time; Fibrinogen; Pyrimidine dimers; Inflammation; T-Lymphocytes; Calcitonin gene-related peptide; Tumor necrosis factors; CD₄-CD₈ ratio; Parecoxib-sodium

脓毒症,由感染所致的全身性炎症反应综合征(SIRS),是病原体、宿主炎症、免疫及凝血系统

交互作用,炎性介质及细胞因子大量释放从而导致脏器功能受损的一种复杂综合征^[1]。脓毒症病

人常伴有凝血功能障碍^[2],早期抑制炎症反应及纠正凝血功能,进而预防弥散性血管内凝血(DIC)及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生,是改善脓毒症病人的重要策略^[3]。帕瑞昔布钠,是一种特异性环氧酶2(COX-2)抑制剂,临床广泛用于手术及创伤的镇痛及抗炎^[4],其在脓毒症病人中的疗效及对凝血功能的影响目前还未有报道。本研究即旨在探讨帕瑞昔布钠在脓毒症病人中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。前瞻性的收集2013年4月至2016年4月泰州市人民医院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症病人资料。纳入标准:(1)年龄范围为18~60周岁的成人病人;(2)结合病人的症状、体征、血常规及培养等指标,依据2012国际脓毒症诊治指南^[5]明确诊断为脓毒症;(3)既往无凝血功能障碍、血液系统疾病史;(4)既往无药物过敏史。剔除标准:(1)创伤、手术、感染、多发伤等其他原因所致脓毒症;(2)伴有心、脑、肺、肾等重要脏器功能不全者;(3)伴自身免疫系统疾病者、伴恶性肿瘤者。入组病人或其近亲属均签署研究知情同意书。

1.2 研究方法 入组病人采用随机数字表法为两组:观察组(常规治疗+帕瑞昔布钠)和对照组(常规治疗)。对照组病人治疗方案:依据脓毒症诊治指南,予重症监护、扩容、营养支持、抗感染、必要时呼吸机辅助呼吸等对症支持治疗。观察组则在对照组的常规治疗基础上添加帕瑞昔布钠(辉瑞制药公司,规格40 mg,批号A277J)40 mg稀释于2 mL的生理盐水,静脉滴注,连用3 d。

1.3 观察指标 观察指标包括:各入组病人临床基线资料(包括性别、年龄、APACHE II评分、心率等),预后指标(死亡率),治疗前及治疗1周后的感染、炎症、T淋巴细胞亚群、凝血功能等相关指标。

治疗前、治疗1周后的血液标本均于清晨空腹

状态下抽取外周静脉血,相关检测指标均于我院检验科所测得。感染指标降钙素原(PCT)的检测采用免疫比浊法,炎症指标包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)及白介素-8(IL-8)均采用酶联免疫吸附法(ELISA法)。T淋巴细胞亚群(CD4⁺%、CD8⁺%、CD4⁺/CD8⁺)均采用流式细胞术检测所得。采用自动血凝分析仪检测凝血功能指标包括血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、激活部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)及D-二聚体(DD)。

1.4 统计学方法 本研究采用SPSS 19.0进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入脓毒症病人92例,其中观察组和对照组分别为48例、44例。

两组病人的临床基线资料组间比较均差异无统计学意义($P > 0.05$);两组病人的死亡率、输血比例差异无统计学意义,而观察组病人的抗生素使用时间、ICU及总住院时间均低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组病人治疗前后感染及炎症指标比较 治疗前两组病人各项指标均差异无统计学意义($P > 0.05$),而治疗1周后,观察组病人的PCT、TNF- α 和IL-6、IL-8水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组病人治疗前后T淋巴细胞亚群比较 治疗前,两组病人的T淋巴细胞亚群差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗1周后,观察组病人的CD4⁺%及CD4⁺/CD8⁺比例明显高于对照组,而CD8⁺%比例则低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组病人治疗前后凝血功能比较 两组病人治疗前的凝血功能相关指标差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗1周后观察组病人的TT、FIB、DD明显低于对照组($P < 0.05$),其余指标则差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表1 两组脓毒症病人临床基线资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	体温/($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	心率/(次/分, $\bar{x} \pm s$)	死亡例数	抗生素使用时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	输血例数	ICU时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$)
对照组	44	28/16	50.3 \pm 14.7	20.5 \pm 2.9	38.6 \pm 0.2	115.7 \pm 11.1	4	9.0 \pm 1.3	6	13.1 \pm 2.3	21.2 \pm 4.2
观察组	48	26/22	48.5 \pm 16.3	21.0 \pm 3.3	38.6 \pm 0.2	117.3 \pm 13.0	5	8.3 \pm 1.6	8	11.8 \pm 2.8	19.2 \pm 4.5
$t(\chi^2)$ 值		(0.849)	0.554	0.769	1.095	0.636	(0.046)	2.290	(0.163)	2.421	2.198
P 值		0.357	0.581	0.444	0.276	0.526	0.831	0.024	0.686	0.018	0.031

表2 两组脓毒症病人治疗前后感染及炎症指标比较/ $\bar{x} \pm s$

类别	例数	WBC/($\times 10^9/L$)	体温/ $^{\circ}C$	PCT/(ng/L)	TNF- α /(g/L)	IL-6/(ng/L)	IL-8/(ng/L)
治疗前							
对照组	44	19.0 \pm 6.8	38.6 \pm 0.2	11.3 \pm 6.5	64.9 \pm 19.5	214.5 \pm 46.7	60.8 \pm 22.2
观察组	48	18.3 \pm 7.9	38.6 \pm 0.2	10.6 \pm 5.8	67.5 \pm 22.3	220.1 \pm 53.1	63.3 \pm 17.1
两组比较P值		0.651	0.276	0.587	0.555	0.594	0.545
治疗1周后							
对照组	44	14.1 \pm 5.4	36.8 \pm 0.2	5.3 \pm 2.6	31.0 \pm 12.3	146.3 \pm 38.4	31.2 \pm 12.3
观察组	48	13.3 \pm 4.8	36.8 \pm 0.2	4.3 \pm 1.7	21.1 \pm 10.1	110.1 \pm 30.1	25.2 \pm 9.8
两组比较P值		0.454	0.474	0.030	<0.01	<0.01	<0.01

表3 两组脓毒症病人治疗前后T细胞亚群比较/ $\bar{x} \pm s$

类别	例数	CD4 $\%$	CD8 $\%$	CD4/CD8 $\%$
治疗前				
对照组	44	31.6 \pm 3.1	37.7 \pm 3.9	0.91 \pm 0.46
观察组	48	32.1 \pm 2.9	37.9 \pm 4.2	0.89 \pm 0.51
两组比较P值		0.426	0.814	0.844
治疗1周后				
对照组	44	39.7 \pm 3.0	35.2 \pm 2.9	1.35 \pm 0.44
观察组	48	41.5 \pm 4.1	33.0 \pm 3.4	1.61 \pm 0.58
两组比较P值		0.019	0.001	0.018

3 讨论

关于脓毒症诊治的研究已历经多年,虽然有了较大的进展,但其治疗策略的选择仍然是临床工作者的重要挑战,其死亡率仍然较高^[6]。血管内高凝、微血管内微血栓形成是脓毒症病人的重要病理生理特征之一,其发病原因未能完全阐述清楚,众多研究指出机体炎症细胞的激活过度,炎性因子及细胞因子的大量释放,导致凝血系统的激活,是脓毒症病人常伴有高凝状态的重要原因^[7]。而凝血功能的异常、炎症反应两者可互相促进,促使病情进一步恶化,可引起MODS及死亡^[8]。

本研究入组病人治疗前的凝血指标PLT降低, FIB、DD水平的升高, TT时间的延长均提示了脓毒症病人伴随的高凝状态,该结果也与国外研究结果相一致^[9]。两组病人治疗1周后,凝血功能指标均有所改善,其中观察组病人的改善效果更为明显,表明添加了帕瑞昔布钠一定程度上可以纠正脓毒症病

人的血液高凝状态,改善凝血功能^[10]。

我们比较了两组病人治疗前后的感染及炎症指标,结果发现治疗前后的感染指标(包括体温、WBC及PCT)差异无统计学意义,而炎症指标有明显差异。本研究检测了入组病人的炎性因子包括TNF- α 、IL-6及IL-8,国内外已有研究指出这些炎性因子与脓毒症的病情进展及预后密切相关。治疗1周后观察组病人的三种炎性指标均显著低于对照组,证实了帕瑞昔布钠作为一种选择性的COX-2抑制剂,其具有良好的抗炎活性^[11]。此外,我们还分析了两组病人的T淋巴细胞指标,结果发现两组病人治疗前均存在着免疫失衡,表现为CD4 $\%$ T细胞比例及CD4/CD8 $\%$ 比值降低,而治疗1周后两组病人的T细胞平衡状态均有所改善,且观察组病人的改善效果更佳,表明了帕瑞昔布钠能够改善机体T淋巴细胞稳态,具有一定的免疫调节功能。而国外研究已指出脓毒症病人机体的高凝状态与炎症反应、免疫稳态及氧化应激反应都有着密切的联系,这些因素均是病人凝血功能障碍的重要发病机制^[12]。

综上所述,本研究结果表明帕瑞昔布钠可以有效的改善脓毒症病人的凝血、炎症及免疫功能。但帕瑞昔布钠可以有效的改善脓毒症病人的凝血功能其作用机制是否与其对机体炎症反应、免疫稳态的调节有关还未有定论,炎症、免疫及凝血功能的调节可作为脓毒症疾病进展控制的重要措施^[13]。故而结果的论证以及其中涉及的分子机制还需要进一步的临床和相关基础研究来证实。

表4 两组脓毒症病人治疗前后凝血功能比较/ $\bar{x} \pm s$

类别	例数	PLT/($\times 10^9/L$)	TT/s	PT/s	APTT/s	FIB/(g/L)	FIB/(g/L)	DD/(ng/mL)
治疗前								
对照组	44	87.9 \pm 22.1	22.9 \pm 1.9	9.2 \pm 1.6	19.8 \pm 4.3	6.1 \pm 1.9	13.9 \pm 2.5	634.4 \pm 76.8
观察组	48	88.9 \pm 21.5	23.1 \pm 2.4	9.4 \pm 1.5	20.1 \pm 4.2	6.3 \pm 1.7	13.5 \pm 2.2	619.5 \pm 73.2
两组比较P值		0.826	0.661	0.538	0.736	0.595	0.417	0.343
治疗1周后								
对照组	44	117.4 \pm 45.8	20.4 \pm 1.7	12.1 \pm 1.9	23.6 \pm 4.7	4.4 \pm 1.4	12.0 \pm 1.9	398.7 \pm 68.7
观察组	48	120.1 \pm 37.5	19.7 \pm 1.5	12.4 \pm 2.1	24.2 \pm 5.1	3.8 \pm 1.1	11.7 \pm 2.0	335.5 \pm 61.1
两组比较P值		0.757	0.039	0.476	0.560	0.024	0.464	<0.01

参考文献

- [1] PANIGADA M, SAMPIETRO F, L'ACQUA C, et al. Impaired dynamics of clot formation and hypofibrinolysis in severe sepsis are coexisting and strictly related [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(4):622-623.
- [2] GOULD TJ, VU TT, STAFFORD AR, et al. Cell-Free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12):2544-2553.
- [3] IBA T, ITO T, MARUYAMA I, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(2):149-155.
- [4] HUSON MA, KALKMAN R, HOOGENDIJK AJ, et al. Impact of HIV infection on the haemostatic response during sepsis and malaria [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(6):918-926.
- [5] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8):501-505.
- [6] UMEMURA Y, YAMAKAWA K, OGURA H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3):518-530.
- [7] KHAKPOUR S, WILHELMSEN K, HELLMAN J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis [J]. *Innate Immun*, 2015, 21(8):827-846.
- [8] DRUMHELLER BC, AGARWAL A, MIKKELSEN ME, et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department [J]. *J Crit Care*, 2016, 31(1):13-20.
- [9] LU Q, DUAN H, YU J, et al. Are global coagulation and platelet parameters useful markers for predicting late-onset neonatal sepsis? [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(1/2):73-79.
- [10] YAMANO S, SHIMIZU K, OGURA H, et al. Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis [J]. *J Crit Care*, 2016, 31(1):36-40.
- [11] THACHIL J. Coagulopathy of sepsis from nonspecific inhibitors [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(6):e170-e171. DOI: 10.1111/ijlh.12415.
- [12] MCCORMACK D, RUDERMAN A, MENGES W, et al. Usefulness of the mortality in severe sepsis in the emergency department score in an urban tertiary care hospital [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(6):1117-1120.
- [13] ISHIZUKA M, TERASAKI A, KUBOTA K. Exacerbation of prothrombin time-international normalized ratio before second polymyxin B cartridge hemoperfusion predicts poor outcome of patients with severe sepsis and/or septic shock [J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1):308-314.

(收稿日期:2017-06-14, 修回日期:2019-01-15)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.051

◇ 医院药学 ◇

焦点循环管理法在提升门诊处方合理率中的应用

黄麟杰, 李聪, 熊琳, 朱军, 刘慧敏

作者单位: 湖北医药学院附属东风医院药学部, 湖北 十堰 442008

通信作者: 朱军, 男, 主任药师, 研究方向为药事管理, E-mail: 467065960@qq.com

摘要:目的 提高门诊处方的合理率, 保证病人用药安全。方法 利用焦点循环管理法(FOCUS-PDCA)对湖北医药学院附属东风医院2015年1月(干预前)和6月(干预后)的门诊处方进行回顾性评价, 采用FOCUS对存在的问题进行整理分析, 制订解决方案, 采用PDCA法进行实施。结果 门诊处方不合格率由17.34%(366/2 110)下降到6.68%(115/1 700), 与干预前对比, 处方合理率明显得到提升($P < 0.05$), 通过FOCUS-PDCA管理模式, 成员的责任心、沟通交流、解决问题的能力都得到了极大的提升。结论 FOCUS-PDCA可以有效的提高门诊处方的合理率, 提升药学服务质量。

关键词: 药物处方; 管理质量小组; 处方不当; 安全管理; 焦点循环管理法; 品管圈

Application of FOCUS-PDCA management in improving the rational rate of out-patient prescriptions

HUANG Linjie, LI Cong, XIONG Lin, ZHU Jun, LIU Huimin

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China

Abstract: Objective To improve the rational rate of outpatient prescriptions in our hospital and to ensure the safety of the patients. **Methods** The outpatient prescriptions of our hospital from January to June in 2015 were retrospectively evaluated using the FOCUS-PDCA method. FOCUS was used to sort out the existing problems and formulate solutions. PDCA method was applied