

较高(安徽、四川及陕西省产华东菝葜中薯蓣皂苷元含量分别高于0.025、0.023及0.029。而前两种方法测定3个产地华东菝葜中薯蓣皂苷元的含量均低于0.020)。

2. 流动相的选择:在选择流动相的过程中,曾采用甲醇-水、甲醇-0.1%磷酸水等不同流动相系统等度洗脱,但分离效果均不理想。经反复实验后,发现乙腈-水(90:10)等度洗脱薯蓣皂苷元色谱峰峰形较好,保留时间合适,故选用乙腈-水等度洗脱。

近年来,对华东菝葜药材中薯蓣皂苷元含量测定的研究尚未见报道,本研究建立了该药材中薯蓣皂苷元的测定方法,为华东菝葜药材的质量控制提供依据,且本方法简便、准确,结果稳定。应用建立的分析方法,对安徽、四川和陕西省3个产地的华东菝葜样品进行了分析,结果发现,陕西产的华东菝葜所含薯蓣皂苷元的含量在3批样品中最高。华东菝葜在抗肿瘤、抗炎及免疫系统等方面具有显著的疗效,因此可以对陕西产华东菝葜进行系统研究,以期开发抗肿瘤和免疫系统等方面疾病的新药。

参考文献

- 1 中国医学科学院药物研究所. 中药志(I) [M]. 北京:人民卫生出版社,1982:201
- 2 石强. 粘鱼须威灵仙和棉团铁线莲对细胞免疫和体液免疫的影响比较[J]. 医药导报,2011,30(2):163-166
- 3 石强. 粘鱼须威灵仙棉团铁线莲对非特异性免疫的比较[J]. 医药导报,2011,30(7):872-874
- 4 凌博凡,王瑞平,邹玺. 菝葜皂苷元对结肠癌细胞 Lovo 粘附和侵袭能力的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(2):90-92
- 5 何焱,王继双,张鹏,等. 薯蓣皂苷元联合 TRAIL 对非小细胞肺癌 A549 细胞的协同作用及其中效原理评价[J]. 药学报,2013,48

- (1):45-51
- 6 洪振强,高弘建,伏勇. 薯蓣皂苷元抗骨肉瘤机制及与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关系[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(3):11-14
- 7 Wang X, Cheng Y, Wang N, et al. Dioscin induces cancer cell apoptosis through elevated oxidative stress mediated by downregulation of peroxiredoxins [J]. Cancer Biol Ther,2012,13(3):138-147
- 8 Uemura T, Goto T, Kang Ms, et al. Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXRA activity in HePG<sub>2</sub> cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obesediabetic mice [J]. J Nutr,2011,141(1):17-23
- 9 马海英,赵志涛. 薯蓣皂苷元和黄山药总皂苷元抗高血脂血症作用比较[J]. 中国中药杂志,2002,27(7):528-530
- 10 宁可永,李贻奎. 薯蓣皂苷元对大鼠体内外血栓形成及血液黏度的影响[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(1):3-5
- 11 宁可永,高会丽,李贻奎,等. 薯蓣皂苷元对正常麻醉犬心脏血流动力学的影响[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(6):421-424
- 12 Gong G, Qin Y, Huang W. Anti-thrombosis effect of diosgenin extract from Dioscorea zingiberensis C. H. Wright in vitro and in vivo [J]. Phytomedicine,2011,18(6):458-463
- 13 Ho YJ, Tai SY, Pawlak CR, et al. Behavioral and IL-2 responses to diosgenin in ovariectomized rats [J]. Chin J Physiol,2012,55(2):91-100
- 14 Chiu CS, Chiu YJ, Wu LY, et al. Diosgenin ameliorates cognition deficit and attenuates oxidative damage in senescent mice induced by D-galactose [J]. Am J Chin Med,2011,39(3):551-563
- 15 王俊,陈钧,杨克迪. 测定穿山龙中薯蓣皂苷元的前处理方法的改进[J]. 中国药理学杂志,2005,40(9):660-663
- 16 鲁鑫焱,赵怀清. 薯蓣皂苷元的提取与分离分析方法[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(6):465-458
- 17 都述虎,夏重道,付铁军,等. 穿龙薯蓣总皂甙水解条件的优化 [J]. 中成药,2000,22(9):608

(收稿日期:2014-04-11)

(修回日期:2014-05-13)

## 脓毒症相关性脑病在 ICU 发生的危险因素分析

冯丽芝 周青山

**摘要** **目的** 探讨重症监护病房中脓症患者并发脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy)的流行病学特点及危险因素。**方法** 回顾性分析2012年9月~2013年9月笔者医院ICU收治220例脓毒症患者的临床资料,比较发生SAE组与非SAE组患者的年龄、性别构成、病死率、住院时间、住ICU时间、病原学资料、血常规、电解质、肝肾功能、血气、APACHEII评分。**结果** 脓毒症相关性脑病的发生率为39.55%,两组患者的住院时间、住ICU时间、G<sup>-</sup>及G<sup>+</sup>菌检出率、WBC、K<sup>+</sup>、TBIL、

作者单位:430060 武汉大学人民医院重症医学科

通讯作者:周青山,博士,副教授,主任医师,电子信箱:elishanxiu@sina.com

PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 水平差异均无统计学意义,然而两组患者病死率、真菌检出率、ALT、AST、DBIL、pH 值、APACHE II 评分差异有统计学意义。结论 APACHE II 评分、ALT、AST、pH 值是 SAE 发生的危险因素。

关键词 脓毒症 脓毒症相关性脑病 危险因素 ICU

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Clinical Analysis of Risk Factors of Sepsis – Associated Encephalopathy in ICU. Feng Lizhi, Zhou Qingshan. The Peoples Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To learn the factors of sepsis – associated encephalopathy (SAE). Methods A total of 220 patients with septic admitted to our Intensive Care Unit (ICU) from Sept. 2012 to Sept. 2013 in our hospital, were analyzed retrospectively. The samples were divided into SAE group and NE group. A contrastive analysis was performed on the epidemiological data (age, sexual, morbidity, mortality, time of stay in ICU, length of hospital stay, etc.), and the results of related examination (WBC, ALT, AST, TBIL, DBIL, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, A – PACHE II scores, etc.). Results SAE incidence was 39.55%. The results of mortality, The detection rate of fungi, ALT, AST, DBIL, PH value and APACHE II scores showed a statistical difference between 2 groups (P < 0.05). Conclusion It is of great significance to determine APACHE II, ALT, AST and PH value in diagnosis and prevention of SAE.

Key words Sepsis; Sepsis – associated encephalopathy; Risk factors; Intensive care unit

脓毒症及其并发症是 ICU 中发生率和病死率较高的常见疾病之一。脓毒症患者通常伴有急性、可逆的精神状态的改变,受影响的首先表现为意识、认知和行为<sup>[1]</sup>。脓毒症易累及大脑,脓毒症相关性脑病是继发于全身感染的弥漫性脑功能障碍,而并不伴有明显的中枢神经系统感染<sup>[2]</sup>。SAE 可以出现在脓毒症的早期,也可以作为多脏器功能障碍综合征的组成部分,出现在脓毒症的晚期<sup>[3]</sup>。SAE 的发病机制非常复杂,目前有关 SAE 的发病机制仍不完全清楚,故了解影响其发生的危险因素就显得非常重要了。鉴于有关 SAE 的研究报道偏少,本研究回顾性分析笔者医院 ICU 收治的 220 例脓毒症患者的临床资料,通过比较 SAE 患者和非 SAE 患者的流行病学及相关检查结果的区别,更好地了解 SAE 发生的危险因素,以期临床预防 SAE 的发生提供理论依据。

### 资料与方法

1. 临床资料:以 2012 年 9 月~2013 年 9 月笔者所在科室收治的 220 例脓毒症患者为研究对象,男性 135 例,女性 85 例,患者年龄 22~80 岁,平均年龄 53.4 岁。入选患者均符合“2001 年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议”所制定的脓毒症诊断标准<sup>[4]</sup>。排除年龄 < 18 岁,合并高热、低血压、低血糖、心肺脑复苏术后、神经外科术后、慢性肾功能不全、合并有中枢神经系统(CNS)感染或 CNS 器质性疾病及其既往史、精神疾病、药物、毒物中毒、使用镇静药物等影响 CNS 症状判断的患者后,将符合 Papadopoulos 等<sup>[5]</sup>提出的 SAE 诊断标准的存在注意力、记忆力、定向力改变的患者诊断为脓毒症相关性脑病。最终 220 例患者均符合标准,按照是否出现 CNS 功能障碍划分为 SAE 组与非 SAE 组。SAE 组 87 例,患者平均年龄 55 ± 25 岁,性别构成比(男性/女性)为 55/

32,原发病包括多发伤 22 例、呼吸道感染 20 例、胰腺炎 15 例、泌尿系感染 14 例、肠穿孔 8 例、肠梗阻 4 例,其他 4 例。非 SAE 组 133 例,患者平均年龄 54 ± 27 岁,性别构成比(男性/女性)80/53,原发病包括多发伤 35 例、呼吸道感染 32 例、胰腺炎 21 例、泌尿系感染 18 例、肠穿孔 11 例、肠梗阻 9 例,其他 4 例。

2. 分析方法:回顾性分析 SAE 的发生率,两组患者的年龄及性别构成比、病死率、住院时间、住 ICU 时间、病原学资料、血常规、电解质、肝肾功能、血气、APACHE II 评分。

3. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计量资料采用独立样本 t 检验, P < 0.05 为差异具有统计学意义,以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示结果,计数资料采用  $\chi^2$  检验(理论频数 < 1 时,采用确切概率法)。同时,采用 Logistic 回归分析方法对差异有统计学意义的变量进行分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 流行病学调查:220 例脓症患者中出现脑病患者 87 例,发生率为 39.55%。两组患者的住院时间、住 ICU 时间差异均无统计学意义 (P > 0.05, 表 1);SAE 组病死率为 44.83% (39/87),非 SAE 病死率为 14.29% (19/133),两组患者病死率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.272, P < 0.01$ )。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	住院时间(天)	住 ICU 时间(h)
SAE 组	87	24.78 ± 13.99	305.66 ± 233.66
非 SAE 组	133	22.68 ± 13.68	281.05 ± 215.05
t		1.051	0.802
P		>0.05	>0.05

2. 病原学分析:两组患者的 G<sup>-</sup> 及 G<sup>+</sup> 菌检出率差异均无统计学意义 ( $\chi^2$  分别为 0.012 和 1.840, P > 0.05),两组患者的真菌检出率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.287, P = 0.027$ , 表 2)。

表2 脓毒症主要感染病原菌的分布 [n(%)]

病原菌	SAE组	非SAE组
G <sup>+</sup> 球菌	34(39.08)	39(29.32)
金黄色葡萄球菌	15(17.24)	17(12.78)
溶血性葡萄球菌	13(14.94)	9(6.77)
粪肠球菌	4(4.60)	8(6.02)
屎肠球菌	2(2.30)	5(3.76)
G <sup>-</sup> 球菌	66(75.86)	103(77.44)
鲍氏不动乙杆菌	26(29.89)	34(25.57)
绿脓杆菌	13(13.79)	17(12.78)
大肠杆菌	13(13.79)	19(14.29)
阴沟肠杆菌	9(10.34)	12(9.02)
肺炎克雷伯杆菌	7(8.06)	12(9.02)
其他	2(2.30)	9(6.77)
真菌	20(22.99)	18(13.53)
放线菌	8(9.20)	5(3.76)
念珠菌	11(12.64)	6(4.51)

表3 两组患者实验室检查各指标的比较

组别	n	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	K <sup>+</sup>	ALT	AST	TBil	DBIL	pH值	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
SAE组	87	20.57±4.42	4.4±0.9	109.2±29.1	107.2±27.1	40.7±7.9	27.2±6.17	7.30±0.14	73.93±8.76	44±17
非SAE组	133	20.35±5.03	4.3±0.7	88.4±19.1	98.6±16.5	37.4±9.0	25.3±5.6	7.34±0.99	76.00±7.24	38±10
t		0.327	0.660	5.889	2.921	2.835	2.429	2.593	1.905	0.599
P		0.744	0.510	0	0.04	0.05	0.016	0.01	0.058	0.52

表4 两组患者 APACHE II 评分比较

组别	n	<15分	16~20分	21~25分	26~30分	>30分
SAE组	87	7	19	47	8	6
非SAE组	133	45	43	30	9	6

统损害性疾病等因素造成的。本研究入选的 220 例脓毒症患者,发生 SAE 的患者 87 例,发生率为 39.55%,并且 SAE 组与非 SAE 组患者相比病死率差异有统计学意义,说明早期识别 SAE 并给予积极干预,可能是很有益处的。目前有关 SAE 的病理生理机制也未完全明确,可能的机制为:①炎症因子所致的神经递质和脑代谢的改变;②血脑屏障通透性增加,以及内皮型一氧化氮合酶和一氧化氮含量的增加所致的脑血管内皮细胞功能障碍;③胶质细胞介导的稳态破坏导致的自由基的增加;④某些脑区细胞的凋亡,包括丘脑下部和海马 Cal 及 CA3 区;⑤病理学研究表明,有的病例存在某部分神经元缺失,或存在微梗死灶及微脓肿<sup>[7]</sup>。SAE 的临床表现各不相同,可从轻度谵妄至深昏迷,病死率与脑病的严重程度直接相关<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明,SAE 组和非 SAE 组患者的 ALT、AST、DBIL、pH 值、APACHE II 评分差异有统计

3. 实验室检查:在所有统计的指标中,ALT、AST、DBIL、pH 值水平差异有统计学意义,WBC、K<sup>+</sup>、TBIL、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 水平差异无统计学意义,详见表 3。

4. APACHE II 评分:两组患者的 APACHE II 评分差异有统计学意义( $u = 5.049, P < 0.01$ ),详见表 4。

5. 相关性分析:将 ALT、AST、DBIL、pH 值与 SAE 的发病做多因素 Logistic 回归分析,可得知各因素的相关系数分别为 0.048 ( $P = 0.000$ )、0.013 ( $P = 0.990$ )、0.020 ( $P = 0.477$ )、2.834 ( $P = 0.046$ )。

### 讨 论

有关 SAE 在脓毒症中的发生率,各文献报道不一,在 9% ~ 71% 之间<sup>[6]</sup>,这主要是由于尚未确定统一的诊断标准、临床上镇静药物使用时存在着干扰、患者本身存在着器质性的脑部疾病及潜在的神经系

学意义,因此,从内环境稳定、器官功能等方面改善可能对预防脓毒症相关性脑病的发生起到一定作用。有研究发现当 APACHE II 评分越高,GCS 评分越低时,发生 SAE 的可能性越大<sup>[8]</sup>。实际上,国内外很多研究都表明了 APACHE II 评分的分值与患者病情的严重程度是呈正相关的,且在预测病死率与实际病死率上的吻合度是很高的<sup>[9]</sup>。因此脓毒症相关性脑病治疗过程中应多次行 APACHE II 评分以动态评估病情。

临床上应该积极维持脓毒症患者的内环境稳态、同时保护器官功能以及积极控制感染。有研究认为重症 SAE 患者的脑脊液蛋白含量升高,但细胞大多正常,脑脊液细菌的培养也是阴性的<sup>[10]</sup>。Young 等<sup>[11]</sup>认为脑电生理学检查对 SAE 的诊断意义重大,因为对于神经系统检查正常的 SAE 患者,脑电图已可发现异常变化,可检出轻度可逆性弥漫性的慢波,SAE 的早期脑电图检查可表现正常,当病情加重时可出现  $\theta$  波、 $\delta$  波或三相波,而抑制或爆发性抑制波常出现于病情危重时。也有研究发现 SAE 的严重程度与血清神经元特异性烯醇化酶的水平相关<sup>[12]</sup>。

有研究认为脓毒症时,由于肌肉蛋白质的水解及

肝脏的清除能力降低,血浆以及脑脊液中的酪氨酸、色氨酸和苯丙氨酸的水平会相应增加,从而也可损害神经传导物质的合成<sup>[13]</sup>。总之,SAE可能与脑脊液蛋白含量、脑电图、神经元特异性烯醇化酶、氨基酸代谢等多种因素有关。故针对SAE尚无特别有效的治疗方法,目前用于治疗脓毒症相关性脑病的方法中,胰岛素的强化治疗、活化蛋白C的治疗以及类固醇治疗可能会起到一定的作用,但是仍然没有充足的证据表明这些治疗可以减少SAE的发生率或改善其临床症状。所以早期积极控制SAE发生的危险因素是防止SAE发生的有效途径。

#### 参考文献

- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, *et al.* Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33: 1726 - 1731
- Young GB. Hematin and neuroglobin: contenders for prevention and treatment of sepsis - associated encephalopathy? [J]. *Critical Care Medicine*, 2014, 42(1): 218 - 219
- 张旭,余桂芳,朱科明. 脓毒性脑病[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33(7): 480 - 483
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250 - 1256
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, *et al.* Pathophysiology of septic encephalopathy: a review [J]. *Critical Care Medicine*, 2000, 28

- (8): 3019 - 3024
- Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock [J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2006, 27(11): 2179 - 2190
- Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 30(5): 454 - 461
- Zhang LN, Wang XT, Ai YH, *et al.* Epidemiological features and risk factors of sepsis - associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008 - 2011. Original article [J]. 2012, 125(5): 828 - 831
- Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, *et al.* Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit - acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems [J]. *Shock*, 2009, 31(2): 146 - 150
- 孙羽飞,徐文举. 烧伤后脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. *中外医学研究*, 2013, 11(33): 152 - 153
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, *et al.* The electroencephalogram in sepsis - associated encephalopathy [J]. *J Clin Neurophysiol*, 1992, 9(1): 145 - 152
- 占凌辉,蔡秋雅,叶剑鸿. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与脓毒症相关性脑病的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 9(2): 106 - 109
- 孔令杰,周荣斌. 脓毒症相关性脑病研究现状 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31(8): 752 - 755

(收稿日期: 2014 - 01 - 17)

(修回日期: 2014 - 03 - 01)

## 匹多莫德联合沙美特罗替卡松对咳嗽 变异性哮喘的临床疗效研究

夏海峰 王金花 陈 锋

**摘要** **目的** 观察匹多莫德联合沙美特罗替卡松对咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效,探讨其对患者免疫功能的调节作用。**方法** 选取2010年8月~2013年2月于笔者医院进行治疗的CVA患者112例,分为沙美特罗替卡松治疗对照组和匹多莫德联合沙美特罗替卡松治疗观察组,每组56例。一氧化氮分析仪检测呼出气一氧化氮(FeNO),白介素-17(IL-17)表达水平的测定使用ELISA法,比较两组的临床疗效和不良反应发生率。**结果** 治疗前对照组和观察组日间和夜间咳嗽积分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组日间和夜间咳嗽积分较治疗前出现显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组日间和夜间咳嗽积分也较治疗前出现显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组的日间和夜间咳嗽积分均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗有效率为92.9%显著优于对照组的80.4%( $P < 0.05$ )。治疗前对照组和观察组FeNO和IL-17差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组FeNO和IL-17较治疗前显著减低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组FeNO和IL-17也较治疗前显著减低( $P < 0.01$ ),但治疗后观察组FeNO和IL-17均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组和对照组不良反应发生率分别为8.93%和7.14%,两组之间比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 匹多莫德联合沙美特罗替卡松可以显著减低咳嗽变异性哮喘患者IL-17的表达水平,临床安全、疗效显著,具有一定的临床应用价值。