

乌司他丁对脓毒性休克病人肺毛细血管通透性和复苏效果的影响

周帆, 黄云峰, 王光林

作者单位: 黄冈市中心医院急诊科, 湖北 黄冈 438000

摘要:目的 研究乌司他丁对脓毒性休克病人肺毛细血管通透性和复苏效果的影响, 为临床诊疗提供依据。方法 收集 2014 年 3 月到 2017 年 3 月黄冈市中心医院收治的脓毒性休克病人 70 例的临床资料, 根据是否应用乌司他丁将病人分为研究组 ($n=36$ 例) 和对照组 ($n=34$ 例), 比较两组血管外肺水指数 (PVPI)、肺血管通透性指数 (EVLWI)、心输出量 (CI)、中心静脉压 (CVP)、外周血管阻力指数 (SVRI)、氧合作用、乳酸、晶体液体总量、胶体液体总量、清蛋白及血管活性药物使用评分情况。结果 经过治疗后; 对照组的 PVPI 从 (0.63 ± 0.03) 降低为 (0.52 ± 0.02) , 研究组的 PVPI 从 (0.62 ± 0.03) 降低为 (0.43 ± 0.04) ; 对照组的 EVLWI 从 (12.02 ± 3.54) mL/kg 升高为 (18.93 ± 3.17) mL/kg, 研究组的 PVPI 从 (11.74 ± 2.31) mL/kg 降低为 (9.43 ± 1.09) mL/kg, 研究组 PVPI、EVLWI 改善优于对照组 ($t=11.797, 16.957$, 均 $P=0.000$), 研究组胶体液体总量和清蛋白用量低于对照组 [(1556.71 ± 12.10) mL 比 (794.20 ± 11.31) mL, (67.61 ± 3.81) g/L 比 (30.51 ± 5.82) g/L], 差异有统计学意义 ($t=272.521, 31.356$, 均 $P=0.000$), 经过治疗后, 对照组的氧合作用从 (1.02 ± 0.04) 升高为 (1.35 ± 0.19) , 研究组的氧合作用从 (1.01 ± 0.02) 降低为 (0.53 ± 0.02) , 对照组的乳酸从 (7.48 ± 1.13) mmol/L 降低为 (3.65 ± 1.23) mmol/L, 研究组的 PVPI 从 (7.89 ± 1.42) mmol/L 降低为 (2.43 ± 1.04) mmol/L, 研究组氧合作用、乳酸改善优于对照组 ($t=25.755, 4.490$, 均 $P=0.000$)。结论 乌司他丁治疗脓毒性休克病人效果较好, 能改善肺毛细血管通透性, 降低复苏所需胶体液体和清蛋白总量, 提高复苏效果。

关键词: 乌司他丁; 脓毒性休克; 肺毛细血管

Effects of Ulinastatin on pulmonary capillary permeability and resuscitation in patients with septic shock

ZHOU Fan, HUANG Yunfeng, WANG Guanglin

Author Affiliation: Emergency Department, Huanggang Central Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China

Abstract: Objective To study the effects of Ulinastatin on pulmonary capillary permeability and resuscitation in patients with septic shock, and to provide the basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data of 70 patients with septic shock admitted to Huanggang Central Hospital from March 2014 to March 2017 were collected. The patients were assigned into study group ($n=36$) and control group ($n=34$) according to whether Ulinastatin was used or not. The extravascular lung water index (EVLWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI), cardiac output (CI), central venous pressure (CVP), systemic vascular resistance index (SVRI), oxygenation, lactic acid, total amount of liquid crystal and colloid fluid volume, albumin and vascular active drug use score of two groups were compared. **Results** After treatment, the PVPI of the control group decreased from (0.63 ± 0.03) to (0.52 ± 0.02) , and the PVPI of the study group decreased from (0.62 ± 0.03) to (0.43 ± 0.04) . The EVLWI of the control group increased from (12.02 ± 3.54) mL/kg to (18.93 ± 3.17) mL/kg, and the EVLWI of the study group decreased from (11.74 ± 2.31) mL/kg to (9.43 ± 1.09) mL/kg. The improvement of PVPI and EVLWI in the study group was better than that in the control group ($t=11.797, 16.957$, all $P=0.000$). The total amount of colloidal fluid and albumin in the study group were lower than those in the control group [(1556.71 ± 12.10) mL vs. (794.20 ± 11.31) mL, (67.61 ± 3.81) g/L vs. (30.51 ± 5.82) g/L], and the difference was statistically significant ($t=272.521, 31.356$, all $P=0.000$). After treatment, the oxygenation of the control group increased from (1.02 ± 0.04) to (1.35 ± 0.19) , and the oxygenation of the study group decreased from (1.01 ± 0.02) to (0.53 ± 0.02) . The lactic acid of the control group decreased from (7.48 ± 1.13) mmol/L to (3.65 ± 1.23) mmol/L, and the PVPI of the study group decreased from (7.89 ± 1.42) mmol/L to (2.43 ± 1.04) mmol/L. The oxygenation and lactic acid improvement of the study group were better than the control group ($t=25.755, 4.490$, all $P=0.000$). **Conclusion** Ulinastatin in treatment of septic shock has better results. It can improve the pulmonary capillary permeability, reduce the total amount of colloidal liquid and albumin, and improve the recovery effect.

Key words: Ulinastatin; Septic shock; Pulmonary capillary

脓毒性休克是一种急性危重性疾病,也是临床治疗的难题,虽然研究较多,但是对其病理、生理机制尚不明确,病死率较高,严重威胁病人的生命^[1]。脓毒性休克多伴随全身炎症反应综合征,出现毛细血管通透性增加,及时恢复有效循环、使病人复苏,是改善病人病情的关键^[2]。但是,复苏过程中会应用远超生理需求量的液体,会导致血管外肺水增加,氧合作用障碍、心脏负荷增加、组织水肿等,给复苏带来较大影响^[3]。乌司他丁是脓毒症病人常用的治疗药物,具有广谱酶抑制作用。其还具有抗感染、抗氧化、免疫抑制等作用^[4]。近年来,有些研究指出,乌司他丁可以通过抑制炎症反应来缩短病人休克恢复时间。因此,本研究进一步明确乌司他丁在脓毒性休克中的作用,观察其对肺毛细血管通透性和复苏效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年3月到2017年3月黄冈市中心医院重症医学科收治的脓毒性休克病人70例的临床资料,纳入标准:均符合脓毒性休克的诊断标准^[5]。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。排除标准:恶性肿瘤者、严重心脏原发性疾病者、原发性肝功能异常者,对药物过敏者。根据是否给予乌司他丁将病人分为研究组,研究组36例,男性20例,女性16例;年龄范围为45~75岁;年龄 (58.3 ± 5.2) 岁;急性生理学及慢性健康状况评分系统(Acute physiology and chronic health evaluation system, APACHE II)评分范围为28~32分,评分 (30.4 ± 1.4) 分;病因:腹腔感染者22例,肺部感染者11例,植入物感染者3例。对照组34例,男性19例,女性15例;年龄范围为44~75岁,年龄 (57.9 ± 4.7) 岁;APACHE II评分范围为28~32分,评分 (30.5 ± 1.3) 分;病因:腹腔感染者20例,肺部感染者12例,植入物感染者2例。两组病人性别($\chi^2 = 0.056, P = 0.813$)、年龄($t = 0.342, P = 0.733$)、APACHE II($t = -0.314, P = 0.754$)、病因

($\chi^2 = 0.390, P = 0.823$)等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 两组病人根据脓毒性休克的诊疗标准治疗,均常规进行体液复苏、机械通气、抗感染治疗,并根据病人的情况给予补充电解质等。研究组:在上述基础上给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,批号031612044)治疗,每次30万U,静脉注射,每天3次。

1.3 观察指标 应用脉搏指示连续心排出量测定法测定治疗前及治疗24 h后血管外肺水指数(PVPI)、肺血管通透性指数(EVLWI)、心输出量(CI)、中心静脉压(CVP)、外周血管阻力指数(SVRI)。观察治疗过程中输入的晶体液总量、胶体液总量、清蛋白量、血管活性药物使用评分^[6](平均动脉血压 < 70 mmHg为1分;多巴胺 $\leq 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者应用多巴酚丁胺为2分;多巴胺 $> 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者应用肾上腺素 $\leq 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者应用去甲肾上腺素 $\leq 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 为3分;多巴胺 $> 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者应用肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或者去甲肾上腺素 $> 0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 为4分),观察两组治疗前和治疗24 h后氧合作用,吸入氧浓度低于50%时采用动脉血氧分压,当氧浓度 $\geq 50\%$ 时则应用肺泡-动脉氧分压差表示,比较两组治疗前和治疗24 h后乳酸水平、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0软件统计进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用成组 t 检验。计数资料应用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学比较 研究组PVPI、EVLWI改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组治疗CVP、CI、SVRI改善情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 脓毒性休克病人70例治疗前、后血流动力学指标改善情况比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	时间	研究组($n = 36$)	对照组($n = 34$)	t 值	P 值
PVPI	治疗前	0.62 ± 0.03	0.63 ± 0.03	1.384	0.168
	治疗后	0.43 ± 0.04	0.52 ± 0.02	11.797	0.000
EVLWI/(mL/kg)	治疗前	11.74 ± 2.31	12.02 ± 3.54	0.394	0.692
	治疗后	9.43 ± 1.09	18.93 ± 3.17	16.957	0.000
CVP/mmHg	治疗前	10.24 ± 3.10	9.79 ± 2.76	0.640	0.524
	治疗后	10.54 ± 1.70	10.71 ± 0.80	0.530	0.598
CI/L·min ⁻¹ ·m ⁻²	治疗前	3.11 ± 0.08	3.12 ± 0.15	0.351	0.725
	治疗后	3.62 ± 0.16	3.64 ± 0.09	0.639	0.523
SVRI/dyn·S·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	治疗前	$1\ 819.23 \pm 10.94$	$1\ 820.15 \pm 13.21$	0.318	0.751
	治疗后	$1\ 867.35 \pm 12.15$	$1\ 873.46 \pm 15.15$	1.561	0.123

2.2 输入液体情况比较 研究组胶体液体总量和清蛋白用量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组晶体液体总量和血管活性药物使用评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组治疗24 h期间液体应用情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	晶体液体 总量/mL	胶体液体 总量/mL	清蛋白/ (g/L)	血管活性药物 使用评分/分
对照组	34	2 952.81 ± 14.20	1 556.71 ± 12.10	67.61 ± 3.81	3.61 ± 0.23
研究组	36	2 958.20 ± 15.61	794.20 ± 11.31	30.51 ± 5.82	3.52 ± 0.31
<i>t</i> 值		1.508	272.521	31.356	1.373
<i>P</i> 值		0.136	0.000	0.000	0.174

2.3 氧合作用、乳酸及炎性指标比较 研究组氧合作用、乳酸改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组炎性指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组氧合作用、乳酸和炎性指标比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	时间	研究组 (<i>n</i> = 36)	对照组 (<i>n</i> = 34)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
氧合作用	治疗前	1.01 ± 0.02	1.02 ± 0.04	1.334	0.185
	治疗后	0.53 ± 0.02	1.35 ± 0.19	25.755	0.000
乳酸/ (mmol/L)	治疗前	7.89 ± 1.42	7.48 ± 1.13	1.332	0.188
	治疗后	2.43 ± 1.04	3.65 ± 1.23	4.490	0.000
CRP/(μg/L)	治疗前	140.22 ± 8.35	139.25 ± 4.16	0.610	0.541
	治疗后	112.13 ± 4.52	113.78 ± 8.23	1.047	0.294
PCT/(ng/mL)	治疗前	27.14 ± 4.09	28.15 ± 3.14	1.154	0.252
	治疗后	23.87 ± 3.15	24.28 ± 3.05	0.553	0.580

3 讨论

随着对脓毒性休克的逐渐认识,欧洲重症监护协会认为,确诊为脓毒症且伴随持续性的低血压,就可以进行容量复苏治疗,但是仍然需要使用升压药^[7],这提示了微循环的重要性,不能仅仅着眼于大循环,在稳定大循环的基础上积极改善微循环具有重要意义。脓毒性休克发生的病理基础是有效循环血容量减少,维护有效循环血容量需要考虑以下几个方面^[8-9],即(1)血容量:脓毒性休克多因摄入和补充不足,且有大量炎性液体渗出,组织间隙液体增加,有效循环血容量减少,因此恢复有效循环血容量是复苏的关键;(2)心脏泵血:脓毒性休克病人多伴随心肌损害,心脏泵血能力降低,心排出量减少,导致血液降低、器官血流重新分配,组织有效血流灌注减少,导致器官功能障碍;(3)外周循环阻力:脓毒性休克早期,病人会出现代偿作用,外周血管收缩、外周阻力增加,不利于血液循环,随着病情的发展,缺氧、酸中毒会明显夹杂着发生。因此,

早期恢复血容量也需注意这三个方面。

乌司他丁是从人的尿液中提取出来的尿蛋白酶抑制剂,对多种蛋白酶活性具有抑制作用,稳定溶酶体膜,对溶酶体酶、多种炎性因子释放具有抑制作用,清除氧自由基,对免疫功能也有改善作用。乌司他丁对内皮功能具有保护功能^[10-11]:(1)乌司他丁可以抑制脓毒症病理过程中的a1蛋白酶抑制剂的氧化灭活,抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性,降低对内皮细胞损伤;(2)乌司他丁可以下调细胞间黏附分子表达,降低白细胞、血管内皮细胞之间的黏附,减轻对血管内皮的损伤作用;(3)乌司他丁可以减轻血栓调节蛋白,对内皮细胞具有保护作用;(4)乌司他丁能抑制血管内皮细胞生长因子表达,降低内皮细胞数量,延缓内皮损伤,改善血管的通透性。本研究根据是否应用乌司他丁治疗分为两组,研究发现,研究组血流动力学改善明显优于对照组,说明乌司他丁治疗脓毒性休克效果较好,能有效降低血管通透性,改善病人血流动力学。分析其原因为^[12]乌司他丁可以从多个方面改善内皮功能,降低血管损伤作用,进而改善血管通透性,因此病人血流动力学改善明显。本研究还发现,研究组胶体液体总量和清蛋白输入量较少,氧合作用和乳酸优于对照组,说明乌司他丁治疗脓毒性休克能降低胶体液体输入量和清蛋白输入量,改善氧合作用,分析其原因为乌司他丁能有效改善血管通透性,因此渗漏较少,复苏需要的胶体液体量、清蛋白量较少,而血管通透性改善,血流动力学好转,有效循环血量改善,因此氧合作用明显改善,代谢也会改善,乳酸产生减少。

综上所述,乌司他丁治疗脓毒性休克效果较好,能有效改善肺毛细血管通透性,改善血流动力学,增强复苏效果。

参考文献

- [1] 郭华,陈昊,索冬卫,等.奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效及安全性分析[J].中华医学杂志,2015,95(19):1471-1474.
- [2] 季明霞,斯小水,何建新,等.乌司他丁联合持续血液净化治疗对急性呼吸窘迫综合征患者肺血管内皮通透性的影响研究[J].中国全科医学,2015,18(6):688-691.
- [3] 于文波,黄明君,许华山,等.磷酸肌酸钠联合乌司他丁在体外循环瓣膜置换术中的心肌保护作用[J].重庆医学,2015,44(9):1259-1261.
- [4] TEPARRUKKUL P, HANTRAKUN V, DAY NPJ, et al. Management and outcomes of severe dengue patients presenting with sepsis in a tropical country [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176233. DOI:10.1371/journal.pone.0176233.