

引用本文:金冬林.乌司他丁对多发伤并发脓毒症病人炎症状态及T细胞亚群的影响[J].安徽医药,2021,25(9):1889-1892.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.046.



◇ 药物与临床 ◇

乌司他丁对多发伤并发脓毒症病人炎症状态及T细胞亚群的影响

金冬林

作者单位:苏州第九人民医院急诊科,江苏 苏州 215200

摘要: **目的** 探讨乌司他丁在多发伤并发脓毒症病人临床治疗中的应用效果。**方法** 回顾性分析2017年4月至2019年4月苏州第九人民医院收治的106例多发伤并发脓毒症病人病例资料,根据治疗方式的不同将所有病人分为两组,各53例。对照组仅予以抗感染等常规治疗,观察组在对照组基础上加用乌司他丁静脉滴注治疗,2次/天。两组均连续给药1周。比较两组病人炎症状态、T细胞亚群变化情况、血流动力学参数及临床治疗总有效率。**结果** 治疗后两组病人各血清炎性因子水平超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原及白细胞介素-6(IL-6)均有所降低,且观察组低于对照组[(20.85 \pm 3.06)mg/L比(38.16 \pm 4.27)mg/L,(21.94 \pm 3.18)mg/L比(33.05 \pm 4.16)mg/L,(0.71 \pm 0.32)g/L比(1.29 \pm 0.44)g/L,(215.63 \pm 28.49)ng/L比(279.14 \pm 36.85)ng/L, P <0.05];与治疗前相比,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均有所提高,CD8⁺均降低,且观察组CD3⁺(60.12 \pm 9.84)%比(47.08 \pm 7.35)%、CD4⁺(44.96 \pm 8.15)%比(44.96 \pm 8.15)%、CD4⁺/CD8⁺(1.59 \pm 0.83)比(1.17 \pm 0.69)指标高于对照组,CD8⁺(27.04 \pm 5.39)%比(33.07 \pm 6.22)%指标低于对照组(P <0.05);治疗后两组病人心脏指数、每搏量指数(SVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP)均高于治疗前,心率低于治疗前,且观察组心脏指数、SVI、GEDVI、MAP及CVP指标高于对照组,心率指标低于对照组(P <0.05)。观察组总有效率94.34%(50/53)与对照组总有效率90.57%(48/53)相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.541$, $P=0.462$)。**结论** 将乌司他丁用于多发伤并发脓毒症病人治疗中可有效帮助其降低机体炎性反应,同时改善免疫功能及血流动力学参数,临床疗效确切。

关键词: 多处创伤; 脓毒症; 乌司他丁; C反应蛋白质; 肿瘤坏死因子 α ; 降钙素基因相关肽; 白细胞介素-6; CD4-CD8比值; T细胞亚群; 血流动力学

Effect of Ulinastatin on inflammatory status and T cell subsets in patients with multiple trauma complicated with sepsis

JIN Donglin

Author Affiliation: Department of Emergency, The Ninth People's Hospital Suzhou, Suzhou, Jiangsu 215200, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Ulinastatin in the clinical treatment of patients with multiple trauma complicated with sepsis. **Methods** We retrospectively analyzed the case data of 106 patients with multiple injuries and sepsis admitted to The Ninth People's Hospital of Suzhou from April 2017 to April 2019. According to the different treatment methods, all patients were assigned into two groups, with 53 cases in each. The control group was only given conventional treatment such as anti-infection, and the observation group was treated with additional ulinastatin intravenous drip twice a day on the basis of the therapy in the control group. Both groups were continuously administered for 1 week. The inflammatory status, T cell subset changes, hemodynamic parameters and the total effective rate of clinical treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of serum inflammatory factors, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), procalcitonin and interleukin-6 (IL-6), were decreased in both groups, and the levels in the observation group were lower than those in the control group [(20.85 \pm 3.06) mg/L vs. (38.16 \pm 4.27) mg/L, (21.94 \pm 3.18) mg/L vs. (33.05 \pm 4.16) mg/L, (0.71 \pm 0.32) g/L vs. (1.29 \pm 0.44) g/L, (215.63 \pm 28.49) ng/L vs. (279.14 \pm 36.85) ng/L, P <0.05]. In comparison with pre-treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were increased, and the levels of CD8⁺ were decreased in both groups. The levels of CD3⁺ [(60.12 \pm 9.84) % vs. (47.08 \pm 7.35) %], CD4⁺ [(44.96 \pm 8.15) % vs. (44.96 \pm 8.15) %], CD4⁺/CD8⁺ [(1.59 \pm 0.83) vs. (1.17 \pm 0.69)] in the observation group were higher than those in the control group and the level of CD8⁺ [(27.04 \pm 5.39) % vs. (33.07 \pm 6.22) %] in the observation group was lower than that in the control group (P <0.05). After treatment, the heart index (CI), stroke volume index (SVI), global end-diastolic volume increases (GEDVI), mean arterial pressure (MAP), and central venous pressure (CVP) of all patients in both groups increased, and the heart rate (HR) decreased in comparison with pretreatment. The levels of CI, SVI, GEDVI, MAP and CVP in the observation group were higher than those in the control group, and HR in the observation group was lower than that in the control group (P <0.05). The total response rate in the observation group was 94.34% (50/53), lower

than that in the control group, which was 90.57% (48/53); there was no statistically significant difference between the two groups ($\chi^2=0.541, P=0.462$). **Conclusion** For patients with multiple trauma complicated with sepsis, Ulinastatin can effectively help reduce the inflammatory response of the body, and improve the T cell subsets and hemodynamic parameters, which achieves certain clinical effects.

Key words: Multiple trauma; Sepsis; Ulinastatin; C-reactive protein; Tumor necrosis factor-alpha; Calcitonin gene-related peptide; Interleukin-6; CD4-CD8 Ratio; T cell subsets; Hemodynamics

脓毒症是由感染所引发的全身炎症反应综合征,可导致循环障碍或器官功能衰竭,同时作为多发伤后常见并发症,该疾病病人的凝血功能、炎症状态均可加剧病情的恶化,若未及时采取有效治疗措施,可对病人生命安全构成严重威胁^[1-2]。减轻病人机体炎症反应、恢复血流动力学、提高免疫功能等对病人预后的改善至关重要^[3]。乌司他丁具有稳定溶酶体膜、抑制炎症介质释放等作用。本研究采用乌司他丁治疗多发伤并发脓毒症病人,取得较佳效果。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年4月至2019年4月苏州第九人民医院收治的106例多发伤并发脓毒症病人病例资料。多发伤的诊断参照1994年全国首届多发伤学术会议标准^[4],由单一因素造成病人2个解剖部位及以上损伤,受伤到入院时间小于6h,病人伤后生存时间大于72h,入组前3个月内未服用过抗血小板药物治疗者。脓毒症以《根据国际脓毒症定义会议提出的脓毒症诊断标准》^[5]作为诊断及纳入标准,排除合并严重心肺基础疾病、自身免疫系统疾病者;1周前有细菌感染和原发慢性疾病病人,妊娠、过敏体质者;恶性肿瘤病人;存在严重精神疾患且无法配合完成临床治疗者。根据治疗方式的不同分为常规治疗对照组和加用乌司他丁观察组。观察组男29例,女24例;年龄(54.92±3.08)岁,范围为31~75岁;病程(11.04±0.86)d,范围为5~17d;APACHE II评分(18.04±2.86)分;致伤原因:交通事故42例,高处坠落9例,砸伤2例。对照组男30例,女23例;年龄(54.98±3.06)岁,范围为32~75岁;APACHE II评分(18.15±2.95)分;病程(10.97±0.88)d,范围为6~17d;致伤原因:交通事故40例,高处坠落10例,砸伤3例。两组病人一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属签署知情同意书。

1.2 方法 对照组给予常规支持治疗,包括积极处理原发疾病、维持水电解质酸碱平衡、根据药敏试验及细菌培养结果选择抗生素治疗、给予血管活性药物治疗,以调节血管收缩及舒张功能,同时预防微循环障碍的发生,其中抗生素药物常用舒巴坦纳

(辉瑞制药有限公司,批号H20020597,批次DN7125,规格1.5g),2克/次,2次/天;万古霉素(礼来苏州制药有限公司,批号H20140174,批次D278899,规格500mg),1克/次,2次/天;美罗培南[住友制药(苏州)有限公司,批号H20090959,批次2451C,规格0.5g],0.5~1.0g,3次/天,血管活性药物以去甲肾上腺素[远大医药(中国)有限公司,批号H42021301,批次190120,规格1mL:2mg]为主,输注治疗时将速度控制在0.1~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围内。观察组在对照组基础上加用20万IU乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,批号H19990134,批次031505273,规格:每支100000U)静脉滴注治疗,2次/天。两组均连续给药1周。

1.3 观察指标 ①记录并比较两组病人治疗前、治疗1周后血清炎症因子水平变化情况,包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原及白细胞介素-6(IL-6),其中hs-CRP采用免疫投射比浊法检测,TNF- α 、降钙素原、IL-6采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测,试剂盒均选购于深圳晶美生物工程有限公司。②记录并比较两组病人治疗前、治疗1周后T细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺值(采用FAC-SCalibur流式细胞仪检测)变化情况。③记录两组病人治疗前、治疗1周后心脏指数、每搏量指数(SVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)及心率、平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP)水平以比较其血流动力学[采用脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测]变化情况。④根据对病人临床症状体征观察及白细胞计数(WBC)检查等评估与比较两组临床治疗效果,其中病人各临床症状及体征均完全消失,且WBC恢复正常为痊愈;治疗后病人各临床症状均明显改善,WBC未恢复至正常范围内为显效;病人各临床症状及体征均有所好转,且WBC未恢复至正常范围为有效;治疗后病人各相关症状及WBC均未见好转甚至加重为无效。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后的比较采用配对样本 t 检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎性因子 治疗后,两组病人各血清炎性因子水平 hs-CRP、TNF- α 、降钙素原、及 IL-6 均低于治疗前,且观察组各血清炎性因子水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 T 细胞亚群 治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均有所提高,CD8⁺ 均降低,且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 指标高于对照组,CD8⁺ 指标低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血流动力学 治疗后,两组病人心脏指数、SVI、GEDVI、MAP 及 CVP 指标均升高,心率均下降,且观察组心脏指数、SVI、GEDVI、MAP 及 CVP 指标高于对照组,心率指标低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 临床疗效 经治疗,观察组 53 例病人中痊愈 31 例,显效 14 例,有效 5 例,无效 3 例,总有效率为 94.34% (50/53),对照组痊愈 25 例,显效 12 例,有效 11 例,无效 5 例,总有效率为 90.57% (48/53),两组总有效率相比,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.541, P=0.462$)。

3 讨论

多发伤为重症监护室 (ICU) 常见病种,同时也是引起脓毒症的重要因素,当多发伤病人并发脓毒症时,其全身系统性的机体炎症反应将造成额外的细胞组织损伤,甚至诱发多器官功能衰竭^[6]。且大量的炎性因子可导致血流动力学异常,使机体免疫力明显下降等,极易对病人日常生活及生命健康造成严重影响^[7-8]。

表 1 两组多发伤并发脓毒症血清炎性因子水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	hs-CRP/(mg/L)		TNF- α /(mg/L)		降钙素原/(g/L)		IL-6/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	106.79 \pm 20.35	38.16 \pm 4.27 ^①	58.67 \pm 6.92	33.05 \pm 4.16 ^①	2.28 \pm 0.53	1.29 \pm 0.44 ^①	522.03 \pm 70.84	279.14 \pm 36.85 ^①
观察组	53	106.74 \pm 30.38	20.85 \pm 3.06 ^①	58.61 \pm 6.95	21.94 \pm 3.18 ^①	2.26 \pm 0.57	0.71 \pm 0.32 ^①	522.09 \pm 70.81	215.63 \pm 28.49 ^①
<i>t</i> 值		0.010	23.989	0.045	15.447	0.187	7.761	0.004	9.926
<i>P</i> 值		0.992	<0.001	0.965	<0.001	0.852	<0.001	0.997	<0.001

注:hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,IL-6 为白细胞介素-6。

①与同组治疗前相比, $P<0.05$ 。

表 2 两组多发伤并发脓毒症 T 细胞亚群对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	45.81 \pm 7.26	47.08 \pm 7.35	34.91 \pm 6.16	35.87 \pm 6.42	34.51 \pm 6.29	33.07 \pm 6.22	1.18 \pm 0.42	1.17 \pm 0.69*
观察组	53	45.89 \pm 7.23	60.12 \pm 9.84 ^①	34.95 \pm 6.14	44.96 \pm 8.15 ^①	34.68 \pm 6.25	27.04 \pm 5.39 ^①	1.16 \pm 0.45	1.59 \pm 0.83 ^①
<i>t</i> 值		0.057	7.729	0.034	6.379	0.140	5.334	0.237	2.833
<i>P</i> 值		0.955	<0.001	0.973	<0.001	0.889	<0.001	0.814	0.006

注:①与同组治疗前相比, $P<0.05$ 。

表 3 两组多发伤并发脓毒症血流动力学参数对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	心脏指数/L \cdot min ⁻¹ \cdot m ⁻²		SVI/(mL/m ²)		GEDVI/(mL/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	2.14 \pm 0.35	3.46 \pm 0.92 ^①	30.29 \pm 3.65	35.18 \pm 4.29 ^①	557.31 \pm 60.74	700.26 \pm 71.34 ^①
观察组	53	2.17 \pm 0.33	4.58 \pm 1.07 ^①	30.24 \pm 3.67	40.71 \pm 4.85 ^①	556.08 \pm 60.79	790.35 \pm 82.64 ^①
<i>t</i> 值		0.454	5.778	0.070	6.218	0.104	6.008
<i>P</i> 值		0.651	<0.001	0.944	<0.001	0.917	<0.001

组别	心率/(次/分)		MAP/mmHg		CVP/cmH ₂ O	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	126.95 \pm 20.31	103.27 \pm 16.59 ^①	54.60 \pm 0.62	73.63 \pm 1.67 ^①	5.16 \pm 0.21	7.60 \pm 0.39 ^①
观察组	125.84 \pm 20.37	90.05 \pm 13.28 ^①	54.47 \pm 0.75	79.85 \pm 1.52 ^①	5.11 \pm 0.25	8.53 \pm 0.32 ^①
<i>t</i> 值	0.281	4.529	0.973	20.053	1.115	13.421
<i>P</i> 值	0.779	<0.001	0.872	<0.001	0.936	<0.001

注:SVI 为每搏量指数,GEDVI 为全心舒张期末容积指数,MAP 为平均动脉压,CVP 为中心静脉压。

①与同组治疗前相比, $P<0.05$ 。

临床研究发现^[9-10],脓毒症病人早期体内细菌内毒素介导激活、活化核因子- κ B(NF- κ B)和细胞外信号调控的蛋白激酶(ERK)等因子,进而促进机体内释放多种促炎细胞因子,形成瀑布效应,是其发病的重要环节之一。目前针对多发伤并发脓毒症病人,仅单一采用抑制凝血难以取得满意的治疗效果,需同时应用抗感染、抗凝及血管活性药物,但由于副作用较大,不利于其病情恢复,故具有一定局限性^[11-13]。本研究通过对106例多发伤并发脓毒症病人病例资料回顾性分析发现,与治疗前相比,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均提高、CD8⁺均降低,与治疗前相比,两组病人各血清炎症因子水平均有所降低,且观察组低于对照组。表明两组治疗方案均能有效提高治疗效果,但观察组加用乌司他丁治疗多发伤并发脓毒症能够降低其机体炎症反应。推测这可能是因为乌司他丁有清除氧自由基、抑制溶酶体酶释及炎症介质释放等作用,且可较好的保护肝肾及肺脏功能^[12]。在降低病人机体炎症反应方面,其可通过阻碍巨噬细胞内核因子- κ B及蛋白激酶C信号传导通路,直接抑制TNF- α 的分泌及翻译,同时该药物能够在一定程度上抑制内毒素刺激引发的IL-6水平升高,并阻碍单核细胞表面Toll样受体的表达,进而起到抑制炎症因子释放的作用^[13-14]。

脓毒症病人多伴有血流动力学异常,早期临床主要表现为高排低阻型病变,伴有混合静脉-动脉血二氧化碳分压差升高等微循环灌注障碍^[15]。这种障碍微循环灌注障碍会导致机体内脏器官功能不全或衰竭^[16]。本次研究结果显示,治疗后两组病人血流动力学相关参数指标均显著优于治疗前,且观察组病人的血流动力学相关参数指标优于对照组。这表明两组治疗方案都能有效改善病人血流动力学,但乌司他丁组效果优于常规组。这可能是因为乌司他丁对中性粒细胞弹性蛋白酶,激肽释放酶及胰蛋白酶等有显著的抑制作用,乌司他丁可通过阻断炎症细胞的激活及其与炎症因子之间的相互作用,从而减轻病人炎症程度^[17]。且经动物实验表明,乌司他丁预处理还可有效降低脓毒症大鼠肾组织及心肌组织的损耗,对其脏器功能具有良好的保护作用,有助于促进血流动力学的改善,同时使循环功能处于相对稳定状态,其机制可能在于乌司他丁能够对物质能量代谢、应激反应、细胞信号传导、免疫应答等相关基因的表达均起到一定调控作用^[18-19]。

综上,乌司他丁在降低多发伤并发脓毒症病人机体炎症反应、改善T细胞亚群及血流动力学参数中均可产生积极促进作用,临床应用效果显著。

参考文献

- [1] FENG Z, SHI Q, FAN Y, et al. Ulinastatin and/or thymosin α 1 for severe sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(2): 335-340.
- [2] 薛庆亮,贾金虎,刘杜姣.脓毒症与炎症因子的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(2): 335-336.
- [3] 周慧.乌司他丁辅助治疗对重症监护室脓症患者炎症反应及器官功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(10): 1121-1123.
- [4] ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 515-518.
- [5] 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.
- [6] 丁小山,吴亚军.乌司他丁辅助高容量血液滤过对脓毒症患者血清TLR4、NT-proBNP水平的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(2): 143-145.
- [7] PANDYA A, CHAPUT K H, SCHERTZER A, et al. Risk of infection and sepsis in pediatric patients with traumatic brain injury admitted to hospital following major trauma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9798.
- [8] LAKOMKIN N, SATHIYAKUMAR V, WICK B, et al. Incidence and predictive risk factors of postoperative sepsis in orthopedic trauma patients[J]. *J Orthop Traumatol*, 2017, 18(2): 151-158.
- [9] 任宏生,丁敏,马海红,等.阿托伐他汀联合低分子肝素对脓毒症大鼠炎症反应及肺脏的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(5): 427-432.
- [10] 梁英健,李鑫,张晓娟,等.NF- κ B在脓毒症血浆诱导的内皮细胞损伤和凋亡中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(8): 1508-1511.
- [11] 张凯凯,于学忠,梁显泉,等.乌司他丁对脓毒症伴多器官衰竭患者血清降钙素原C反应蛋白及免疫功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(4): 328-331.
- [12] 吴颖,崔朝勃,亢宏山,等.乌司他丁对脓毒症患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素10、肌钙蛋白I和C反应蛋白水平的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(12): 1635-1638.
- [13] 乔增海,尚志博.乌司他丁对重症脓毒症患者血浆PCT、CRP水平的影响及对心肝肾的保护作用[J]. *河北医药*, 2018, 40(8): 1172-1174, 1179.
- [14] 毛刚,吴清安,刘磊.乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. *山东医药*, 2015, 55(30): 94-96.
- [15] 何健卓,谭展鹏,张敏州,等.血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(2): 127-132.
- [16] 康福新,王小智,刘润,等.血必净注射液对脓毒症的临床疗效以及对血清炎症因子水平和血液流变学的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9): 2456-2458.
- [17] 李俊聪,胡超,杨红明,等.乌司他丁对严重烧伤患者免疫功能的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(6): 345-350.
- [18] 董晓敏,余又新,方林森,等.乌司他丁对脓毒症大鼠血管内皮细胞的影响[J]. *安徽医药*, 2013, 17(7): 1095-1096.
- [19] 曹玥,陈虎,陈凯,等.乌司他丁对糖尿病脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. *安徽医药*, 2018, 22(2): 228-231.

(收稿日期:2019-08-31,修回日期:2019-10-09)