

不同剂量乌司他丁辅助治疗感染性休克的临床观察

罗立强*(浙江三门县人民医院急诊科,浙江 三门 317100)

中图分类号 R631.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2054-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.14

摘要 目的:研究不同剂量乌司他丁辅助治疗感染性休克(IS)的临床疗效和安全性。方法:回顾性分析78例IS患者资料,根据用药及剂量的不同均分为对照组、低剂量组、高剂量组。对照组患者给予抗菌药物、调整酸中毒、维持血管舒缩功能、补充血容量、营养支持等常规治疗。低剂量组患者在对照组治疗的基础上给予乌司他丁注射液20万单位,加入0.9%氯化钠注射液200 ml中静脉滴注,每日2次。高剂量组患者在对照组治疗的基础上给予乌司他丁注射液100万单位,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,每日2次。各组患者疗程均为7 d。观察各组患者治疗前后尿量、心率(HR)、收缩压(SBP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6,临床症状恢复正常时间、住院时间,多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、病死率及不良反应发生情况。结果:治疗后,各组患者HR、TNF- α 、IL-1、IL-6均显著低于同组治疗前,且高剂量组<低剂量组<对照组;尿量、SBP均显著高于同组治疗前,且高剂量组>低剂量组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。患者临床症状恢复正常时间、住院时间、MODS发生率、病死率比较,高剂量组<低剂量组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:高剂量乌司他丁较低剂量或常规治疗可更好地抑制IS患者炎症因子释放、增加尿量、降低病死率,且安全性较好。

关键词 乌司他丁;辅助治疗;感染性休克;疗效;安全性

Clinical Observation of Ulinastatin with Different Doses in the Adjuvant Treatment of Infectious Shock

LUO Li-qiang(Dept. of Emergency, Sanmen County People's Hospital, Zhejiang Sanmen 317100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the clinical efficacy and safety of ulinastatin with different doses in the adjuvant treatment of infectious shock (IS). METHODS: According to the different doses, totally 78 patients with IS which were randomly divided into control group, low dose group and high dose group were retrospectively analyzed. Patients in control group were given routine treatment, including treating with antibiotics, adjusting acidosis, maintaining vasomotor function, adding volume and nutritional supporting, etc. Patients in low dose group were given ulinastatin injection 200 000 U adding into 0.9% sodium chloride injection 200 ml based on the treatment of control group, iv, twice a day. Patients in high dose group were given 1 000 000 U adding into 0.9% sodium chloride injection 500 ml based on the treatment of control group, iv, twice a day. The course of them was 7 d. The clinic data was observed, including urine volume, HR, SBP, TNF- α , IL-1 and IL-6 before and after treatment, recovery time of clinical symptoms, hospitalization time, the incidence and mortality of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and ADR. RESULTS: After treatment, the HR, TNF- α , IL-1 and IL-6 in 3 groups were significantly lower than before, and high dose group< low dose group<control group; urine volume and SBP were significantly higher than before, and high dose group>low dose group>control group, with significant differences($P<0.05$). The recovery time of clinical symptoms, hospitalization time, MODS incidence and mortality in high dose group were lower than low dose group and control group was the highest, with significant differences($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during the treatment. CONCLUSIONS: Ulinastatin with high dose is significantly better than low dose or routine treatment in inhibiting the inflammatory factor release, increasing urine volume and decreasing mortality with good safety.

KEYWORDS Ulinastatin; Adjuvant treatment; Infectious shock; Efficacy; Safety

感染性休克(IS)为一种以严重损害患者器官为特征的全身炎症反应综合征(SIRS)伴休克的疾病,又称为内毒素性休

克或脓毒性休克。该病病死率较高,可达25%以上,且有逐年升高的趋势^[1-2]。由于IS患者的血流动力学变化较为复杂,其

[6] 《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》撰写协作组.应用抗菌药物防治外科感染的指导意见:草案II:预防手术部位感染[J].中华外科杂志,2003,41(7):552.

[7] 程雷,聂林,汤继文.五水头孢唑林钠治疗化脓性膝关节炎的研究[J].中国抗生素杂志,2008,33(8):512.

[8] 王娟,潘京京,王惠川.3种头孢菌素预防I类切口感染的疗效及经济性比较[J].西北药学杂志,2014,29(3):312.

[9] 董卫中.骨科清洁手术围术期预防性抗菌药物的成本-效果评价[J].中国医学创新,2012,9(31):21.

* 主治医师。研究方向:急诊医学。E-mail:luoliqiang2003@163.com

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2014-12-22)

(编辑:申琳琳)

发病机制目前仍不统一,有研究认为,炎症反应、肠道屏障功能障碍、凝血机制障碍等均与IS发病有关^[3-4]。乌司他丁在IS的治疗中具有独特的作用^[5-6]。在本研究中笔者回顾性分析了不同剂量乌司他丁治疗IS患者的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析我院2012年10月—2013年8月急诊室治疗的78例IS患者资料,男性42例,女性36例,年龄(45.67±6.45)岁。纳入标准:(1)有明显感染;(2)伴有SIRS;(3)伴有组织灌注不良或急性神志不清;(4)收缩压(SBP)<90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),或在原有基础上下降幅度>40 mm Hg且持续时间>1 h,或依赖药物维持血压稳定^[7]。排除标准:(1)伴有严重心脏瓣膜病变;(2)伴有感染性疾病、糖尿病、恶性肿瘤等;(3)伴有脏器功能不全。将所有患者资料根据用药剂量的不同均分为对照组、低剂量组、高剂量组。对照组男性14例,女性12例,年龄(44.21±5.34)岁;肺部感染7例,腹腔化脓7例,坏死性胰腺炎4例,腹膜炎3例,呼吸衰竭2例,急性呼吸窘迫综合征2例,重症肺炎1例。低剂量组男性13例,女性13例,年龄(46.07±4.22)岁;肺部感染7例,腹腔化脓6例,坏死性胰腺炎5例,腹膜炎2例,呼吸衰竭3例,急性呼吸窘迫综合征1例,重症肺炎2例。高剂量组男性15例,女性11例,年龄(45.88±5.22)岁;肺部感染6例,腹腔化脓7例,坏死性胰腺炎4例,腹膜炎3例,呼吸衰竭4例,急性呼吸窘迫综合征1例,重症肺炎1例。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者给予抗菌药物、调整酸中毒、维持血管舒缩功

能(用以防止微循环阻滞)、补充血容量、营养支持等常规治疗。低剂量组患者在对照组治疗的基础给予乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司)20万单位,加入0.9%氯化钠注射液200 ml中静脉滴注,滴注时间>1 h,每日2次。高剂量组患者在对照组治疗的基础上给予乌司他丁注射液100万单位,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,滴注时间>2 h,每日2次。各组患者疗程均为7 d。

1.3 观察指标

观察各组患者治疗前后尿量、心率(HR)、SBP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6,临床症状恢复正常时间、住院时间,多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、病死率及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后尿量、HR、SBP比较

治疗前,各组患者尿量、HR、SBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,各组患者HR均显著低于同组治疗前,且高剂量组<低剂量组<对照组;尿量、SBP均显著高于同组治疗前,且高剂量组>低剂量组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 各组患者治疗前后TNF- α 、IL-1、IL-6比较

治疗前,各组患者TNF- α 、IL-1、IL-6比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,各组患者TNF- α 、IL-1、IL-6均显著低于同组治疗前,且高剂量组<低剂量组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 各组患者临床症状恢复正常时间及住院时间比较

表1 各组患者治疗前后尿量、HR、SBP比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of urine volume, HR, SBP among groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	尿量,ml/h		HR,次/min		SBP,mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26	25.12±11.89	75.78±26.55*	135.17±21.32	103.44±18.22*	79.34±8.76	101.32±10.32*
低剂量组	26	26.01±10.98	105.42±25.99*	136.67±20.57	88.42±17.21*	81.23±7.88	108.23±11.09*
高剂量组	26	25.78±10.56	120.44±26.62**	136.73±21.76	74.44±18.62**	82.22±8.22	115.32±10.21**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组、低剂量组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group and low dose group, ** $P<0.05$

表2 各组患者治疗前后TNF- α 、IL-1、IL-6比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab 2 Comparison of TNF- α , IL-1 and IL-6 among groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	n	TNF- α		IL-1		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26	149.45±25.71	99.82±19.88*	32.21±3.22	25.31±2.44*	82.65±16.54	60.22±7.88*
低剂量组	26	147.45±23.21	78.44±17.21*	33.55±4.01	20.22±3.01*	83.11±15.87	42.12±6.55*
高剂量组	26	151.22±20.33	66.51±18.77**	31.12±3.76	16.22±2.65**	81.31±15.44	33.21±7.22**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组、低剂量组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group and low dose group, ** $P<0.05$

患者临床症状恢复正常时间、住院时间比较,高剂量组<低剂量组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 各组患者MODS发生率及病死率比较

患者MODS发生率、病死率比较,高剂量组<低剂量组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

IS是一种发病机制尚未完全明确且病死率较高的疾病。该病与微循环学说、炎症失控学说、肠道动力学说3个互相重

表3 各组患者临床症状恢复正常时间及住院时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 3 Comparison of clinical symptoms recovery time and hospitalization time among groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	临床症状恢复正常时间	住院时间
对照组	26	7.45±3.22	28.75±4.01
低剂量组	26	5.12±2.31	24.21±4.33
高剂量组	26	3.07±1.98 [#]	20.54±3.44 [#]

注:与对照组、低剂量比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. control group and low dose group, [#] $P < 0.05$

表4 各组患者MODS发生率及病死率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of MODS incidence and mortality among groups [case(%)]

组别	n	MODS发生率	病死率
对照组	26	20(76.92)	12(46.15)
低剂量组	26	13(50.00)	5(19.23)
高剂量组	26	6(23.08) [#]	4(15.38) [#]

注:与对照组、低剂量比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. control group and low dose group, [#] $P < 0.05$

叠的发病机制学说密切相关^[8]。IS患者可出现少尿(低于30 ml/h)、SBP 低于90 mm Hg、HR 加快、外周血管收缩、阻力升高、代谢性酸中毒、有效血容量降低、炎症细胞因子水平变化等症状^[9]。Ni Choileain N等^[9]研究发现,IS患者炎症反应失调引起的脏器功能障碍是发生IS的主要原因,而参与反应的TNF- α 、IL-1、IL-6及氧自由基和一氧化氮的释放及其相互作用均可加重患者病变,如形成微血栓、内皮细胞炎症反应、血液循环功能障碍、心肌抑制等,从而进一步引起IS患者心血管衰竭、乳酸中毒^[10]。针对IS的治疗,临床制定了一系列措施,如亚甲基蓝辅助治疗、小剂量长疗程应用糖皮质激素、抗菌药物控制感染等,但结果证明常规治疗IS临床效果并不理想,病死率仍较高,存在一定的局限性^[7]。

乌司他丁为一种典型Kuniz型蛋白酶抑制剂,1999年首次在我国以注射剂的形式应用于临床。该药不仅可显著降低多种蛋白酶的活性,且对炎症细胞因子的释放具有较强的抑制作用;同时,还可消除氧自由基,降低脏器功能损伤,在休克、心肺复苏、严重创伤、中毒等临床急症治疗中具有显著疗效^[11]。方志成等^[12]将乌司他丁用于IS兔的心肌保护实验,结果证明乌司他丁具有显著的心血管保护作用,且炎症细胞因子水平均有所降低。Dellinger RP等^[13]将乌司他丁用于兔肺缺血/再灌注损伤的治疗,结果发现乌司他丁可显著抑制各种炎症细胞因子的再生,降低术后全身炎症的发生率,且抑制作用可随乌司他丁剂量的增加而呈上升趋势。

本研究结果显示,治疗后各组患者HR、TNF- α 、IL-1、IL-6均显著低于同组治疗前,且高剂量组<低剂量组<对照组;尿量、SBP均显著高于同组治疗前,且高剂量组>低剂量组>对照组,差异均有统计学意义。患者临床症状恢复正常时间、住院时间、MODS发生率、病死率比较,高剂量组<低剂量组<对照组,差异均有统计学意义。各组患者治疗期间均未见明

显不良反应发生。这表明,乌司他丁不仅具有抗休克、降低HR的作用,还可显著抑制IS患者的炎症反应,有效调整循环血量,安全性较好。

综上所述,高剂量乌司他丁较低剂量或常规治疗IS可更好地抑制患者炎症因子释放、增加尿量、降低病死率,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Dombrovskiv VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(5):1 245.
- [2] 袁绍伦. 感染性休克的临床诊治研究现状[J]. *临床急诊杂志*, 2008, 9(6):375.
- [3] Ni Choileain N, Redmond HP. The immunological consequences of injury[J]. *Surgeon*, 2006, 4(1):24.
- [4] McGeachy MJ, Cua DJ. T cells doing it for themselves: TGF-beta regulation of Th1 and Th17 cells[J]. *Immunity*, 2007, 26(5):548.
- [5] 陈晓兵, 许铁, 李小民, 等. 不同剂量乌司他丁对感染性休克兔肺损伤的保护作用及其机制探讨[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(5):8.
- [6] 凌成亮, 詹向阳, 袁娜. 大剂量乌司他丁治疗感染性休克的疗效分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(21):3 584.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学检测与支持指南[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(4):345.
- [8] 陆柳营, 闫秋佚. 感染性休克的研究现状及护理进展[J]. *全科护理*, 2012, 10(1):77.
- [9] Gao C, Li R, Wang S. Ulinastatin protects pulmonary tissues from lipopolysaccharide-induced injury as an immunomodulator[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(1):170.
- [10] 陈霞. 感染性休克的发病机理及治疗[J]. *右江民族医学院学报*, 2008, 30(3):481.
- [11] 韩智群, 王丽春, 刘丽君, 等. 乌司他丁的急诊应用进展[J]. *人民军医*, 2010, 53(3):221.
- [12] 方志成, 周昌娥, 郑翔, 等. 乌司他丁对感染性休克心肌保护作用的实验研究[J]. *西部医学*, 2012, 24(3):456.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1):18.

(收稿日期:2014-11-06 修回日期:2015-03-16)

(编辑:陈 宏)