

• 短篇论著 •

乌司他丁与血必净对脓毒性休克患者心肌损伤标志物及炎症因子的影响

李 浩¹, 齐爱伟²

(1. 唐山弘慈医院重症医学科, 河北唐山 063020; 2. 唐山市第八医院内分泌科, 河北唐山 063020)

摘 要:目的 探讨乌司他丁与血必净对脓毒性休克患者心肌损伤标志物及炎症因子的影响。方法 选取 2014 年 12 月至 2016 年 10 月收治的 80 例脓毒性休克患者作为研究对象, 按随机数字表法将其分为研究组与对照组, 每组 40 例, 两组均给予液体复苏、抗感染等常规治疗, 对照组在此基础上给予乌司他丁治疗, 研究组在对照组基础上联合血必净进行治疗, 治疗 7 d 后比较两组心肌损伤标志物、血流动力学指标及炎症因子变化情况, 以及不良反应发生情况。**结果** 两组治疗后肌钙蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶及 B 型脑钠肽、心率、肿瘤因子 α 、白细胞介素 6、超敏 C 反应蛋白水平低于治疗前, 而心脏指数、每搏量指数、全心舒张期末容积指数水平高于治疗前, 且研究组各指标水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均无药物相关不良反应发生, 安全性良好。**结论** 在常规治疗基础上联合血必净与乌司他丁治疗脓毒性休克可提高对炎症反应及心肌损伤的改善效果, 安全性良好。

关键词: 脓毒性休克; 心肌损伤; 血必净; 乌司他丁; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.029

中图法分类号: R459.7

文章编号: 1673-4130(2018)06-0729-03

文献标识码: B

脓毒性休克是临床常见的炎症反应综合征, 具有起病急、病情进展快、救治难度较大等特点, 是重症监护室 (ICU) 公认的危重急症。有研究指出, 超过 15% 的脓毒性休克患者合并难治性心力衰竭, 其中约 50% 患者可伴发心肌顿抑^[1]。王家胜等^[2]研究发现, 脓毒性休克患者发生心肌顿抑主要与心肌损伤有关。另外一项研究证实, 心肌损伤是导致脓毒性休克患者死亡的主要因素^[3]。而心肌损伤过程中炎症反应起着重要作用。因此, 早期缓解脓毒性休克患者炎症反应及心肌损伤对改善患者预后具有重要价值。近年来, 乌司他丁与血必净在脓毒性休克的治疗中得到广泛应用, 临床研究也证实这两种药物具有良好治疗效果^[4], 但关于两者联合用药对炎症反应及心肌损伤改善作用的研究较少。本研究选取 80 例脓毒性休克患者进行对照研究, 观察乌司他丁与血必净对心肌损伤的保护作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 10 月唐山弘慈医院收治的 80 例脓毒性休克患者作为研究对象, 并按随机数字表法将其分为研究组与对照组, 每组 40 例。研究组中男 26 例, 女 14 例; 年龄 32~53 岁, 平均 (43.17 ± 9.54) 岁; 体质指数 (23.35 ± 2.64) kg/m²; 急性生理与慢性健康评分 (31.26 ± 3.43) 分; 重症胰腺炎 15 例, 重症肺炎 16 例, 烧伤 3 例, 多发伤 4 例, 其他 2 例。对照组中男 24 例, 女 16 例; 年龄 31~53 岁, 平均 (43.24 ± 9.47) 岁; 体质指数 (23.31 ± 2.69) kg/m²; 急性生理与慢性健康评分

(31.32 ± 3.46) 分; 重症胰腺炎 13 例, 重症肺炎 17 例, 烧伤 4 例, 多发伤 3 例, 其他 3 例。纳入标准: 按中华医学会重症医学分会制订的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》确诊为脓毒性休克; 年龄大于 18 岁; 中心静脉压 8~12 mmHg, 平均动脉压不低于 65 mmHg, 尿量不低于 0.5 mL/(kg·h); 液体复苏后心脏指数 (CI) 不低于 2.2 L/(min·m²); 患者知情同意并签署知情同意书。排除标准: 合并急性心肌梗死或结缔组织病; 合并急性冠脉综合征; 合并急慢性肺源性心脏病; 合并心律失常、瓣膜性心脏病; 合并肿瘤或免疫性疾病; 合并心功能不全; 合并药物过敏。本研究经院伦理委员会批准实施。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 BS-180 型全自动生化分析仪购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, PICCO 监测仪购自德国 PULSION 公司。人 B 型脑钠肽 (BNP) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自上海岚派生物科技有限公司, 人免疫炎症因子 ELISA 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。

1.3 方法 两组行常规干预治疗, 包括补液、营养支持、抗感染、水及电解质酸碱平衡、呼吸循环支持等。同时, 经颈内静脉置入中心静脉导管行脉搏指示连续心排量 (PICCO) 监测, 对患者血流动力学指标进行严密监测。对照组在此基础上给予乌司他丁注射液 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H20040506) 治疗, 每次 200 000 IU, 每天 2 次, 经静脉滴注用药。研究组在此基础上联合乌司他丁与血必

净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033)治疗,血必净 50 mL 与生理盐水 100 mL 配伍,每天 2 次,经静脉滴注给药。两组均连续治疗 7 d。

1.4 观察指标 心肌损伤标志物包括肌钙蛋白(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及 BNP 等指标,BNP 采用 ELISA 法检测,CK-MB、LDH、cTnI 采用生化分析仪检测;血流动力学指标包括 CI、每搏量指数(SVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、心率(HR)等指标,经 PICCO 监测仪获取数据;炎性因子包括肿瘤因子 α (TNF α)、白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标,IL-6 与 TNF α 采用 ELISA 法检测,hs-CRP 采用免疫透射比浊法检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内两两比较采用配对 *t* 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组心肌损伤标志物检测水平比较 两组治疗前 cTnI、LDH、CK-MB、BNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 cTnI、LDH、CK-MB、BNP 水平低于治疗前,且研究组各指标水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血流动力学指标检测水平比较 两组治疗前 CI、SVI、GEDVI、HR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 CI、SVI、GEDVI 水平高于治疗前,而 HR 水平低于治疗前,且研究组各指标水平优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组炎性因子检测水平比较 两组治疗前 TNF α 、IL-6、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 TNF α 、IL-6、hs-CRP 水平低于治疗前,且研究组各指标水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组心肌损伤标志物检测水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnI($\mu\text{g/L}$)		CK-MB(IU/L)		LDH(IU/L)		BNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	2.88 $\pm$ 0.11	1.05 $\pm$ 0.04	421.34 $\pm$ 105.38	94.31 $\pm$ 34.95	658.29 $\pm$ 141.72	292.16 $\pm$ 64.23	1 504.58 $\pm$ 643.52	512.06 $\pm$ 164.24
对照组	40	2.85 $\pm$ 0.09	1.59 $\pm$ 0.05	419.87 $\pm$ 110.25	143.21 $\pm$ 49.34	657.31 $\pm$ 132.74	355.42 $\pm$ 74.38	1 501.70 $\pm$ 619.81	716.26 $\pm$ 259.24
<i>t</i>		1.335	53.337	0.061	5.115	0.032	4.071	0.020	4.208
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2 两组血流动力学指标检测水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CI[L/(min $\cdot$ m ²)]		SVI(mL/m ²)		GEDVI(mL/m ²)		HR(次/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	2.12 $\pm$ 0.63	4.54 $\pm$ 1.09	31.17 $\pm$ 3.20	39.68 $\pm$ 3.51	556.67 $\pm$ 64.65	788.76 $\pm$ 73.41	126.20 $\pm$ 20.34	101.16 $\pm$ 16.25
对照组	40	2.10 $\pm$ 0.67	3.56 $\pm$ 0.94	31.09 $\pm$ 3.18	35.59 $\pm$ 3.43	554.35 $\pm$ 67.39	703.65 $\pm$ 74.15	125.18 $\pm$ 18.92	89.31 $\pm$ 13.47
<i>t</i>		0.138	4.306	0.112	5.271	0.157	5.159	0.232	3.551
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组炎性因子检测水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF α ($\mu\text{g/ml}$)		IL-6(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	58.37 $\pm$ 6.51	21.43 $\pm$ 4.57	519.27 $\pm$ 76.38	219.54 $\pm$ 45.38	106.74 $\pm$ 27.21	21.65 $\pm$ 9.36
对照组	40	58.04 $\pm$ 5.93	32.68 $\pm$ 4.39	517.14 $\pm$ 73.31	275.48 $\pm$ 71.13	105.59 $\pm$ 30.45	33.58 $\pm$ 10.24
<i>t</i>		0.237	11.228	0.127	4.193	0.178	5.439
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 两组不良反应情况 两组均无药物相关不良反应发生,安全性良好。

3 讨 论

有研究证实,临床上超过 50% 的脓毒性休克患者早期会发生心肌损伤^[5],该类患者发生心肌损伤后可表现为心律失常、低血压及难治性心力衰竭等。汪宗昱等^[6]研究发现,脓毒性休克患者心肌损伤加重后可

导致血流动力学随之恶化,进而引起肝、肾等重要脏器功能损害,使患者死亡风险增高。

心肌损伤标志物是评估心肌损害的重要指标,其中,cTnI 被认为是评估心肌损伤严重程度的金标准,具有极高的特异度与灵敏度,而 BNP 是评价心肌梗死与心力衰竭患者心功能的重要标记物。有研究证实,BNP 表达水平与脓毒性休克患者急性生理与慢性

健康评分呈正相关^[7]。此外,还有研究发现脓毒性休克死亡患者血浆 BNP 水平较存活患者高^[8]。研究发现,BNP 表达水平不仅可体现心肌细胞凋亡水平,在评估心肌损伤范围及程度中也有较高特异度。本研究结果显示,两组治疗后 cTnI、LDH、CK-MB、BNP 水平低于治疗前,且研究组治疗后各指标水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这表明两组治疗方案均对脓毒性休克患者心肌损伤有改善效果,而乌司他丁与血必净联合用药对患者心肌功能有更好的改善效果。

GEDVI、CI 与 SVI 等血流动力学指标是 ICU 常用的监测指标,一方面可体现患者循环稳定情况,另一方面也可间接监测心肌损伤程度。有研究指出,当脓毒性休克患者心肌损伤加重时,GEDVI、CI 与 SVI 等指标表达水平均明显降低^[9]。炎症反应是引起心肌损伤的重要因素。有临床研究证实,IL-6、CRP 等炎症因子表达水平随脓毒症病情加重而增加,加重了心肌损伤^[10]。此外,有研究指出 IL-6 与 TNF α 等炎症因子在参与免疫调节过程中可加重感染性休克^[11]。hs-CRP 也被认为是增加心肌细胞损伤炎症损害的重要因子,主要通过激活单核细胞及补体系统加重炎症反应^[12]。本研究结果显示,研究组患者炎症因子及血流动力学指标改善较对照组更为明显。有研究指出,这可能与两种药物联合用药时产生的协同作用有关,使得治疗效果得到提升^[13]。

乌司他丁是肝脏分泌的内源性抑炎物质,具有较强的蛋白酶抑制作用。有研究发现,乌司他丁可干预炎症因子释放过程,具有较好的抗炎作用^[13]。李文华等^[14]研究将乌司他丁应用于脓毒症大鼠模型中,发现 IL-6、hs-CRP 及 TNF α 等炎症因子水平明显改善,有效减轻了炎症因子对肺组织造成的损伤。此外,有研究还发现乌司他丁对氧自由基有清除效果,在改善休克患者循环状态、血液黏稠度等方面也发挥着显著作用^[15]。血必净是由当归、红花、川穹、赤芍、丹参等中药材制成的注射液,主要成分为红花黄色素 A 等。该药被认为具有活血化瘀、凉血清热、溃散毒邪等作用,而现代药理学研究也证实,血必净在抑制机体炎症反应、调节免疫功能、抗凋亡、保护血管内皮及稳定组织循环等多方面均有明显效果^[16]。一项动物模型研究也证实,血必净可通过阻断炎症反应来保护胰腺、心、肾等重要器官^[17]。乌司他丁与血必净在治疗脓毒性休克时作用途径及靶点存在差异,两者联合用药时作用途径及靶点较单独用药多,综合了两种药物的治疗作用。

综上所述,在常规治疗基础上联合血必净与乌司他丁治疗脓毒性休克可提高对炎症反应及心肌损伤的改善效果,且安全性良好。

参考文献

[1] 李真玉,赵君,陈兵. 液体平衡状态和心功能变化与脓毒

- 性休克患者预后的关系[J]. 中华普通外科杂志,2016,31(5):402-405.
- [2] 王家胜,陈勇,康小兰,等. 脉搏指示连续心排量监测在脓毒性休克患者早期液体复苏及治疗中的应用[J]. 检验医学与临床,2016,13(5):619-622.
- [3] 张新亮,秦延军,卞晓华,等. 液体复苏对创伤致严重脓毒症和脓毒性休克患者心肌损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学,2012,24(4):710-712.
- [4] 曾凡杰,陈芬兰,陈少媚,等. 乌司他丁联合血必净注射液对脓毒性休克患者心肌损伤的保护作用[J]. 广东医学,2013,34(4):616-618.
- [5] 张友华,吕光宇,张磊,等. 早期液体复苏对脓毒性休克患者心肌损伤及预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(1):43-45.
- [6] 汪宗昱,李宏亮,么改琦,等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2015,12(3):180-184.
- [7] 李丽娟,陈炜,古旭云,等. 血浆 B 型钠尿肽前体浓度的动态变化对脓毒性休克患者心肌抑制严重程度及预后的评估意义[J]. 中国综合临床,2012,28(12):1268-1272.
- [8] 李诗阳,邢柏,王小智. 脓毒性休克患者血浆脑钠肽水平升高持续时间对预后的研究[J]. 中国热带医学,2015,15(7):853-856.
- [9] 何健卓,王磊,尹鑫,等. 脓毒性休克患者血流动力学特征与中医证型的关系[J]. 中华危重病急救医学,2016,15(2):140-146.
- [10] 董小荣,马莉,甄玲玲,等. 血液灌流联合血液滤过治疗脓毒性休克的疗效观察[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2016,11(7):691-693.
- [11] 刘伟,孙裕强,孙宁,等. 液体复苏联合氢气吸入对脓毒性休克大鼠肺脏的作用[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(1):116-120.
- [12] 陈峰,周燕,罗森. PCT 和 hsCRP 在肺炎合并脓毒血症患者的病情严重程度以及预后评价中的价值[J]. 华南国防医学杂志,2015,29(5):350-352.
- [13] 林峰,周志军,张晨虹,等. 用乌司他丁抑制炎症反应减轻大鼠移植肝再灌注损伤的实验研究[J]. 药学实践杂志,2014,32(2):110-113.
- [14] 李文华,宋志芳,单慧敏. 乌司他丁对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志,2007,16(2):132-137.
- [15] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(4):219-223.
- [16] 张平平,王庆树,李志军,等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,12(3):198-200.
- [17] 周莉莉,常瑞明,黄子通. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质的影响[J]. 热带医学杂志,2013,13(10):1221-1224.

(收稿日期:2017-06-05 修回日期:2017-09-05)