

乌司他丁联合持续血液净化治疗 在急性呼吸窘迫综合征患者中的应用效果

左文霞, 黄园琴, 刘彬*

(武汉亚洲心脏病医院外科重症监护室, 湖北 武汉 430022)

摘要: **目的** 探讨乌司他丁与持续血液净化联合治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 对患者内皮功能与血清炎症因子水平的影响。**方法** 按随机数字表法将武汉亚洲心脏病医院 2019 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 120 例 ARDS 患者分为对照组和观察组, 各 60 例。两组患者均进行常规治疗 (氧疗、糖皮质激素、维持内环境稳定、肺保护机械通气及积极治疗原发性疾病等), 在此基础上对照组患者采用持续血液净化治疗 (共治疗 3 d), 观察组患者在对照组的基础上联合乌司他丁治疗 (共治疗 7 d)。比较两组患者的机械通气时间、重症加强护理病房 (ICU) 住院时间, 治疗后的急性生理学及慢性健康状况 II (APACHE II) 评分; 比较两组患者治疗前后的内皮功能、炎症因子及血清钙结合蛋白 S100A12、诱骗受体 3 (DcR3) 水平。**结果** 治疗后, 观察组患者 APACHE II 评分低于对照组, 机械通气时间和 ICU 住院时间均短于对照组; 与治疗前比较, 治疗后两组患者呼气冷凝液一氧化氮 (NO) 及血清 NO、白细胞介素-10 (IL-10) 水平均升高, 且观察组均高于对照组; 治疗后两组患者呼气冷凝液内皮素 (ET-1) 及血清 ET-1、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、S100A12、DcR3 水平均降低, 且观察组均低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 乌司他丁与持续血液净化联合治疗 ARDS 可有效缩短患者 ICU 住院与机械通气时间, 改善其血管内皮的通透性, 同时能够减轻机体的炎症反应, 纠正肺泡水肿, 进而缓解患者的临床症状, 促进患者恢复。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 乌司他丁; 持续血液净化; 炎症因子; 钙结合蛋白; 诱骗受体 3

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0031.04

Application effect of Ulinastatin combined with continuous blood purification in patients with acute respiratory distress syndrome

ZUO Wenxia, HUANG Yuanqin, LIU Bin*

(Surgical Intensive Care Unit, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Ulinastatin combined with continuous blood purification on endothelial function and serum inflammatory factor levels in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** According to the random number table method, 120 ARDS patients admitted to Wuhan Asia Heart Hospital from September 2019 to September 2021 were divided into the control group and the observation group, with 60 cases in each group. Patients in both groups were treated with conventional treatment (oxygen therapy, glucocorticoids, maintenance of homeostasis, lung protection, mechanical ventilation and active treatment of primary diseases, etc.), and on these basis, patients in the control group received continuous blood purification treatment (the treatment course was 3 d), patients in the observation group were treated with Ulinastatin on the basis of the control group (the treatment course was 7 d). The mechanical ventilation time, intensive care unit (ICU) length of stay, acute physiology and chronic health status II (APACHE II) score after treatment were compared between the

作者简介: 左文霞, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 重症医学。

通信作者: 刘彬, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 重症医学。E-mail: 499961294@qq.com

- 6022.
- [16] 王智灵, 陈小建, 陈锋, 等. 新生儿巨细胞病毒感染对肝功能与免疫功能的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3): 428-432.
- [17] 赖金甜, 黄振强, 马嘉泳, 等. 巨细胞病毒急性感染时婴幼儿肝功能相关指标分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(11): 1549-1551.
- [18] 刘燕琼, 秦雪, 彭契六, 等. 人巨细胞病毒感染与婴儿肝炎综合征及肝功能损害的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(36): 4903-4905.
- [19] 吴伟平, 金晶, 曲春生, 等. 人巨细胞病毒感染婴儿肝功能相关指标分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(6): 827-829.
- [20] 赵义学. 婴幼儿巨细胞病毒感染后对肝功能及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(24): 3977-3979.

two groups; the endothelial function, inflammatory factors, serum calcium binding protein S100A12 and decoy receptor 3 (DcR3) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the APACHE II score of the observation group was lower than that of the control group, and the mechanical ventilation time and ICU length of stay were shorter than those of the control group; compared with before treatment, exhaled condensate nitric oxide (NO), serum NO and interleukin-10 (IL-10) levels after treatment of the two groups of patients increased, and the observation group was higher than the control group; after treatment, the exhaled condensate endothelin (ET-1) and serum ET-1, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), S100A12 and DcR3 levels decreased, and the observation group was lower than the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with continuous blood purification in the treatment of ARDS can effectively shorten the ICU length of stay and mechanical ventilation time, improve the permeability of the vascular endothelium, reduce the body's inflammatory response, correct alveolar edema, relieve the clinical symptoms of the patient and promote the recovery of the patient.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Ulinastatin; Continuous blood purification; Inflammatory factor; Calcium binding protein; Decoy receptor 3

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种弥漫性肺损伤, 在短时间内发生, 其主要致病原因为休克、严重感染、创伤等, 临床主要表现为呼吸困难、低氧血症等, 该病具有较高的病死率, 对于患者的生命健康有严重的威胁。临床上常采取持续血液净化的方式, 通过改善机体血液循环以达到治疗效果^[1]; 但持续血液净化会导致患者的血流动力学与水、电解质发生紊乱, 临床治疗存在一定的风险, 不利于患者的预后^[2]。乌司他丁是一种可对机体内多种蛋白酶的活性进行抑制的蛋白酶抑制剂, 可调节机体血管内皮细胞的通透性, 维持机体的水、电解质平衡, 改善体外循环^[3]; 同时还有较好的抑制炎性介质因子释放作用^[4]。因此, 本研究旨在探讨乌司他丁联合持续血液净化对 ARDS 患者治疗效果的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将武汉亚洲心脏病医院 2019 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 ARDS 患者 120 例分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组中男、女患者分别为 32、28 例; 年龄 45~55 岁, 平均 (50.02 \pm 1.45) 岁; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE II) 评分^[5] 为 22~27 分, 平均 (25.07 \pm 1.44) 分。观察组中男、女患者分别为 26、34 例; 年龄 46~57 岁, 平均 (50.05 \pm 1.50) 岁; APACHE II 评分为 21~28 分, 平均 (25.09 \pm 1.45) 分。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。诊断标准: 参照《呼吸科急症临床诊疗要点》^[6] 中的诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准且经检查确诊者; 氧合指数 <300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 者; APACHE II 评分 ≥ 21 分者等。排除标准: 有重度高血压或其他严重呼吸疾病者; 有肺炎疾病史者; 有严重心、肝、肾等疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入院后均给予患者常规治疗, 即氧疗、糖皮质激素、维持内环境稳定、肺保护机械通气及积极治疗原发性疾病等。在此基础上对照组患者采用连续性血液净化设备 (重庆山外山血液净化技术股份有限公司, 型号: SWS-3000) 治疗, 血流速度设置为 150~200 mL/min, 前置换液速度 1.5 L/h, 后置换液速度 1.5 L/h; 以 24 h/d 为初始治疗时间, 病情趋于稳定后改为 12 h/d, 共治疗 3 d。观察组患者在对照组的基础上使用乌司他丁注射液 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H20040506, 规格: 2 mL : 10 万 U) 治疗, 将 4 mL 药物溶于 50 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中, 微泵持续注射 1 h, 每间隔 8 h 治疗 1 次, 共治疗 7 d。

1.3 观察指标 ①临床指标。统计两组患者的机械通气、重症加强护理病房 (ICU) 住院时间及治疗后 APACHE II 评分。其中 APACHE II 评分总分 71 分, 评分越高提示患者病情越严重。②内皮功能。于治疗前后采集两组患者的空腹静脉血约 3 mL 待其自行凝固后, 以 3 500 r/min 的转速离心 15 min 取血清待检, 此外给予患者佩戴鼻夹, 使其进行单向活瓣平静呼吸, 应用呼出气冷凝液收集器收集 3 mL 的呼气冷凝液待检, 呼气冷凝液一氧化氮 (NO)、血清 NO 和呼气冷凝液内皮素 (ET-1)、血清 ET-1 水平使用酶联免疫吸附实验法检测。③炎性因子。样本采集、处理及检测方法同②, 检测血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10) 水平。④血清钙结合蛋白 S100A12 与诱骗受体 3 (DcR3) 水平。样本采集、处理及检测方法同②, 检测血清 S100A12、DcR3 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计数资料、计量资料分别以 [例 (%)]、($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较分别采用 χ^2 、 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床相关指标 观察组患者 ICU 住院与机械通气时间均短于对照组, 治疗后 APACHE II 评分低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICU 住院时间 (d)	机械通气时间 (h)	治疗后 APACHE II 评分 (分)
对照组	60	18.02±1.02	13.01±1.02	17.42±1.69
观察组	60	8.79±2.03	4.97±2.31	9.83±3.55
<i>t</i> 值		31.470	24.663	14.953
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: ICU: 重症加强护理病房; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统。

2.2 内皮功能 与治疗前比, 治疗后两组患者呼气冷凝液 NO 和血清 NO 水平均升高, 呼气冷凝液 ET-1 和血清 ET-1 水平均降低, 且观察组呼气冷凝液 NO 和血清 NO 水平均高于对照组, 呼气冷凝液 ET-1 和血清 ET-1 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 炎症因子 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平均降低, IL-10 水平均升高, 且观察组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于对照组, IL-10 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 血清 S100A12 与 DcR3 水平 治疗后两组患者血清 S100A12、DcR3 水平较治疗前均降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

ARDS 是临床上较为常见的一种危重疾病, 其发病机制较为复杂, 多由患者肺内外多种因素相互作用而导致^[7]。

表 4 两组患者血清 S100A12 与 DcR3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	S100A12		DcR3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	160.44±12.78	110.03±10.72*	4.26±1.93	3.22±1.17*
观察组	60	161.07±13.55	81.57±10.01*	4.30±1.95	1.65±0.56*
<i>t</i> 值		0.262	15.030	0.113	9.376
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。DcR3: 诱骗受体 3。

ARDS 患者肺部血管通透性增加, 导致机体的血管外肺水增多, 出现血流比例失调、通气困难等症状^[8]; 临床常采用持续血液净化治疗, 即使用血液净化装置, 将循环血液引出体外, 并进行净化处理, 滤出致病的炎症因子和毒素, 但其在机体炎症反应控制方面效果欠佳^[9]。

乌司他丁属于一种蛋白酶抑制剂, 其通过对多种蛋白水解酶的活性进行抑制, 使得机体内氧自由基与炎症因子的释放得以抑制, 进而减轻机体的炎症损伤^[10]; 此外, 其还可以调节血管内皮细胞的通透性, 改善机体微循环, 减轻机体的组织损伤, 改善患者的临床症状^[11]。在 ARDS 的病理过程中, 内皮细胞的活化和血管内皮的损伤具有重要意义, 机体中 ET-1 和 NO 水平与患者的病情密切相关^[12]。NO 可促进血管的扩张, ET-1 能够使血管收缩, 在正常状态下两者处于动态平衡, 当患者血管内皮受损时, 会释放大量 ET-1, 导致血管痉挛, 从而加剧机体微循环障碍^[13]。本研究中, 观察组患者 ICU 住院时间、机械通气时间均短于对照组, 治疗后 APACHE II 评分与呼气冷凝液、血清 ET-1 水平均低于对照组, 呼气冷凝液、血清 NO 水平均高于对照组, 提示乌司他丁与持续血液净化联合治疗 ARDS 可以缩短患者的 ICU 住院和机械通气时间, 同时降低病死

表 2 两组患者内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	呼气冷凝液 NO(mol/L)		呼气冷凝液 ET-1(ng/L)		血清 NO(mol/L)		血清 ET-1(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	60	16.45±4.23	20.97±2.83*	1.01±0.06	0.56±0.03*	19.82±3.44	29.97±3.68*	60.06±6.73	53.44±5.12*
观察组	60	16.40±4.21	30.01±2.71*	1.02±0.04	0.31±0.05*	19.76±3.41	40.06±3.82*	60.08±6.75	40.73±5.01*
<i>t</i> 值		0.065	17.871	1.074	33.211	0.096	14.735	0.016	13.744
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。NO: 一氧化氮; ET-1: 内皮素。

表 3 两组患者炎症因子指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		IL-10(pg/mL)		IL-1 β (ng/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
对照组	60	23.07±0.69	11.04±1.67*	50.01±6.05	20.01±5.03*	7.58±2.21	8.97±2.83*	3.52±0.73	2.23±0.71*
观察组	60	23.10±0.71	4.16±1.21*	50.06±6.07	6.97±3.01*	7.54±2.19	18.06±3.09*	3.50±0.75	0.47±0.12*
<i>t</i> 值		0.235	25.841	0.045	17.231	0.100	16.804	0.148	18.933
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-10: 白细胞介素-10; IL-1 β : 白细胞介素-1 β 。

率,改善患者血管内皮通透性,与高威^[14]研究相符。

TNF- α 是ARDS炎症反应的启动因子,可促进中性粒细胞吞噬,诱导IL-6、IL-1 β 及其自身产生,作用于内皮细胞,并会增加毛细血管的通透性,促进血栓在局部组织的形成,或造成局部组织缺血,导致组织损伤^[15]。IL-10是一种抗炎因子,可由多种组织与细胞产生,抑制中性粒细胞和单核巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-6等促炎因子,与ARDS的发生、发展密切相关^[16]。DcR3属于肿瘤坏死因子受体超家族的一员,是一种常见的与炎症反应进展密切相关的多向免疫调节因子,通常在恶性肿瘤中表达较为显著,若血清DcR3水平呈高表达,会导致机体的肺炎菌清除功能下降,进而加重ARDS患者的病情^[17];而血清S100A12属于S100的一种,其通过与血管内皮黏附因子相互作用,可促进机体炎性因子的分泌;当急性肺损伤发生时,机体血清S100A12处于较高水平,导致机体发生急性肺部损伤,加重ARDS患者肺部的病理性损伤^[18]。乌司他丁对肺组织中中性粒细胞的趋化功能有抑制作用,通过抑制黏附因子的分泌,而抑制机体中炎性因子的释放,从而缓解机体的炎症反应,改善患者肺通气^[19]。此外,乌司他丁还可以有效地抑制蛋白酶的活性,清除氧自由基,进而抑制机体炎性因子的分泌,减轻机体的炎症反应,有效改善ARDS患者的临床症状,减轻机体病理性损伤,提高患者治疗效果^[20]。本研究中,治疗后观察组患者血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、S100A12、DcR3水平均低于对照组,血清IL-10水平高于观察组,提示乌司他丁联合持续血液净化治疗ARDS可有效减轻患者机体的炎症反应、纠正肺泡水肿,进而缓解患者的临床症状,发挥更为有效的治疗效果。

综上,乌司他丁与持续血液净化联合治疗ARDS可在有效缩短患者ICU住院时间、机械通气时间的同时降低病死率,改善患者血管内皮通透性,并且可缓解机体炎症反应,纠正肺泡水肿,促进临床症状的缓解,疗效确切,建议临床进一步推广。

参考文献

- [1] 王佳林,胡建林.急性呼吸窘迫综合征呼吸支持治疗新进展[J].临床肺科杂志,2016,21(3):533-536.
- [2] 凌洪.持续血液净化联合糖皮质激素治疗重症胰腺炎并发呼吸窘迫综合征的临床效果研究[J].中国现代普通外科进展,2017,20(6):444-446,450.
- [3] 黄庆生,张丽霞,李燕,等.乌司他丁联合无创通气治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(14):1268-1271.
- [4] 王静.乌司他丁配合连续性血液净化治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效分析[J].实用中西医结合临床,2021,21(14):76-77.
- [5] 刘纪,张生雷,茅一萍,等.ASIS和APACHE II评分对重症患者病情严重程度评估作用的研究[J].中华医院感染学杂志,2018,28(8):1195-1198.
- [6] 李洪智.呼吸科急症临床诊疗要点[M].长春:吉林科学技术出版社,2017:278-282.
- [7] 黄琳娜,夏金根,李正东,等.急性呼吸窘迫综合征呼吸支持策略与方式选择[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(1):51-54.
- [8] 林锦乐,傅萱,曾世永,等.急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞蛋白 16 表达及与肺顺应性关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(3):265-268.
- [9] 王翔,向小卫.持续血液净化联合乌司他丁对急性呼吸窘迫综合征患者血管内皮通透性指标和血清炎性因子的影响[J].临床误诊误治,2018,31(11):21-25.
- [10] 丁荣,李建强.乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J].中国药物与临床,2018,18(7):1158-1160.
- [11] 唐勇,刘川.连续性血液净化联合抗菌药治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(10):89-92.
- [12] 郑艳妮,贺芬,沙海旺.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].中国急救医学,2016,37(1):278-280.
- [13] 李捷.乌司他丁联合 CRRT 治疗对急性呼吸窘迫综合征患者内皮氧化性损伤和炎症性损伤的影响[J].海南医学院学报,2017,23(8):1044-1047,1051.
- [14] 高威.乌司他丁联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效[J].内科急危重症杂志,2020,26(5):409-411.
- [15] 徐彦立,王明强,胡振杰.乌司他丁对急性呼吸窘迫综合征患者炎症反应及细胞免疫功能的影响[J].实用医学杂志,2017,33(7):1141-1145.
- [16] 郭明,陈宏吉,李功科,等.乌司他丁联合无创机械通气治疗重症急性胰腺炎并急性呼吸窘迫综合征患者的临床疗效及其对血清炎性因子水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(9):65-69.
- [17] 杜维恒,李德善,纪红,等.急性呼吸窘迫综合征患者血清诱骗受体 3 和白细胞介素 9 水平变化及临床意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(2):128-131.
- [18] 周凌,蒋丕萍.急性呼吸窘迫综合征患者血清钙结合蛋白 S100A12 的表达及临床意义[J].实用医学杂志,2018,34(18):3077-3080.
- [19] 李新,崔巍,徐治波,等.乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的效果及其对血清炎性因子、血气指标的影响[J].疑难病杂志,2017,16(12):1225-1228,1232.
- [20] 王岩.乌司他丁结合持续血液净化在急性呼吸窘迫综合征治疗中的临床效果[J].北方药学,2017,14(3):151.