

乌司他丁联合常规抗心衰治疗慢性心力衰竭的效果观察及对血清炎症因子的改善评价

刘超群¹ 安宁²

1.新疆医科大学第二附属医院 心血管内一科 新疆乌鲁木齐 830000;
2.新疆医科大学第一附属医院 烧伤整形科 新疆乌鲁木齐 830000

【摘要】目的：探讨乌司他丁联合常规抗心衰治疗慢性心力衰竭的效果及对血清炎症因子的改善作用。方法：时间：2021年3月-2023年3月，对象：慢性心力衰竭患者，例数：80例，分组原则：随机（40例对照组，40例观察组），治疗方法：对照组常规抗心衰治疗，观察组乌司他丁联合常规抗心衰治疗，观察并对比两组治疗前后的心功能指标、血清炎症因子水平及不良反应。结果：两组患者治疗前的心功能指标与血清炎症因子水平对比均无显著差异（ $P>0.05$ ），治疗后观察组LVEDD、LVESD水平及hs-CRP、THF- α 、IL-6水平显著下降且显著低于对照组，LVEF、IFN- γ 水平与6MWT显著提高且显著高于对照组（ $P<0.05$ ）；两组患者治疗期间的不良反应发生率对比无显著差异（ $P>0.05$ ）。结论：在常规抗心衰治疗慢性心力衰竭患者的同时联合乌司他丁效果确切，能够进一步降低患者的血清炎症因子水平，改善心功能，且不会增加不良反应的发生，建议在临床推广应用。

【关键词】慢性心力衰竭；乌司他丁；心功能；血清炎症因子；不良反应

慢性心力衰竭是心脏病发展到严重阶段的一种临床综合征，患者主要表现为左右心室功能性障碍以及神经体液调节发生改变，并同时伴有呼吸困难、运动后气促、体液滞留、咳嗽、全身乏力等症状^[1-2]，相关研究显示，该疾病的10年存活率仅为20%左右，与恶性肿瘤相当^[3]，即使得到有效治疗，仍有多数患者的预后效果不理想，病死率较高。现阶段对于治疗慢性心衰患者主要以“缓解、预防”为原则，最大程度的减少其急性发作概率，延缓疾病进展^[4]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂，是从人体尿液中提取出并精制而成的糖蛋白，能够有效抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性^[5]，有研究发现，乌司他丁在抑制溶酶体酶释放的同时能够抑制心肌抑制因子产生，并降低血清炎症因子水平，因此适用于心脏类疾病的治疗^[6]。本次研究选取我院收治的慢性心力衰竭患者为对象，进一步探究乌司他丁联合常规抗心衰治疗的效果，分析乌司他丁的临床应用价值，现汇报如下：

1.资料与方法

1.1 一般资料

研究对象共89例，均为我院2021年3月-2023年3月收治的慢性心力衰竭患者，按照随机原则分为44例对照组和44例观察组，分别采用不同的治疗方式，其中对照组男29例，女15例，年龄46-78岁，平均年龄（ 61.92 ± 3.16 ）岁，病程1-8年，平均病程（ 3.75 ± 1.16 ）年，心功能分级Ⅱ级18例，Ⅲ级26例；观察组患者男25例，女20例，年龄49-80岁，平均年龄（ 62.11 ± 3.83 ）岁，病程2-10年，平均病程（ 4.31 ± 1.72 ）年，心功能分级Ⅱ级19例，Ⅲ级26例。比较两组一般资料，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），可开展对比研究。

本研究获得我院伦理委员会审批同意，患者及家属均知情并自愿签署《知情同意书》。纳入标准：①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》中关于慢性心力衰竭诊断标准^[6]，即任何心脏功能或结构异常导致射血能力受损、心室充盈的复杂临床综合征，患者表现为呼吸困难、全身乏力、活动受限、液体滞留等；②临床表现出心衰症状持续3个月及以上或有3个月以上慢性心力衰竭病史；③心功能分级为Ⅱ-Ⅲ级。排除标准：①合并恶性肿瘤或严重肝、肾、肺功能障碍；②合并其他心脑血管疾病；③合并严重水电解质紊乱；④对本次研究使用药物过敏。

1.2 方法

对照组：常规抗心衰治疗，包括扩血管、强心、利尿等常规对症治疗并辅以吸氧、低盐饮食等干预。

观察组：乌司他丁联合常规抗心衰治疗，其中常规抗心衰治疗方式同对照组，将乌司他丁（生产厂家：广东天普生化医药股份有限公司，批准文号：国药准字H19990133，规格：5万U）10万U融入100ml生理盐水中，给药方式为静脉滴注，每天1次。

两组患者均连续治疗7天观察效果。

1.3 观察指标

对比两组患者治疗前后的心功能指标、血清炎症因子改善情况及不良反应发生情况，其中心功能指标包括左心室射血分数（LVEF）、左心室收缩末内径（left LVESD）、左室舒张末内径（LVEDD）及6min步行试验距离（6MWT），6MWT试验方法为：选取平坦的地面设置30m直线距离，在两端放置椅子，记录患者沿直线来回走动6min的最大距离；血清炎症因子包括超敏C反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）、 γ -干扰素（IFN- γ ），其中TNF- α 、IL-6、IFN- γ 应用酶联免疫吸附法检测，hs-CRP应用免疫比浊法检测。

1.4 统计学分析

应用SPSS22.0软件，计数资料用[n(%)]表示，用 χ^2 检验，计量资料用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，用t检验，以 $P<0.05$ 表示有统计学差异性。

2.结果

2.1 心功能指标

护理前观察组LVEF水平为（ 41.23 ± 4.87 ）%、LVESD水平为（ 48.76 ± 6.23 ）mm、LVEDD水平为（ 59.12 ± 5.46 ）mm、6MWT为（ 314.45 ± 10.27 ）m，对照组LVEF水平为（ 40.86 ± 5.14 ）%、LVESD水平为（ 49.25 ± 6.44 ）mm、LVEDD水平为（ 58.87 ± 5.92 ）mm、6MWT为（ 313.79 ± 9.82 ）m，两组护理前各项心功能指标水平对比无显著差异性（ $t_1=0.330$ 、 $t_2=0.346$ 、 $t_3=0.196$ 、 $t_4=0.294$ ， $P_1=0.742$ 、 $P_2=0.730$ 、 $P_3=0.845$ 、 $P_4=0.770$ ）；护理后观察组LVEF水平为（ 54.89 ± 5.71 ）%、LVESD水平为（ 35.74 ± 4.39 ）mm、LVEDD水平为（ 42.37 ± 4.58 ）mm、6MWT为（ 422.85 ± 19.83 ）m，对照组LVEF水平为（ 51.38 ± 5.46 ）%、LVESD水平为（ 39.18 ± 4.27 ）mm、

LVEDD 水平为 (45.25 ± 4.73) mm、6MWT 为 (422.85 ± 19.83) m, 两组护理后各项功能指标水平对比差异显著 (t₁=2.810、t₂=3.553、t₃=2.767、t₄=3.521, P₁=0.006、P₂=0.001、P₃=0.007、P₄=0.001)。

2.2 血清炎症因子

表 2 两组血清炎症因子对比[$\bar{x} \pm s$]

组别	n	hs-CRP (ng/L)		THF- α (ng/mL)		IL-6 (ng/L)		IFN- γ (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
观察组	40	22.12 ± 3.45	11.18 ± 1.26 [*]	204.74 ± 23.44	101.06 ± 14.35 [*]	19.12 ± 2.16	10.73 ± 1.54 [*]	13.47 ± 2.18	28.86 ± 3.54 [*]
对照组	40	21.93 ± 4.64	14.26 ± 2.33 [*]	203.86 ± 21.25	125.35 ± 16.39 [*]	19.89 ± 2.02	15.98 ± 1.69 [*]	13.69 ± 3.55	23.72 ± 3.36 [*]
t	-	0.208	7.354	0.176	7.052	1.647	14.522	0.334	6.661
P	-	0.836	0.000	0.861	0.000	0.104	0.000	0.739	0.000

注: *表示与同组治疗前相比, P < 0.05。

2.3 不良反应

治疗期间观察组 2 例患者出现胃肠道不适症状, 1 例患者出现皮疹症状, 不良反应总发生率为 7.5%; 对照组 1 例患者出现胃肠道不适症状, 不良反应总发生率为 2.5%, 两组患者治疗期间的不良反应发生率对比无显著差异 ($\chi^2=1.053$, P=0.305)。

3. 讨论

慢性心力衰竭是心血管疾病的终末期疾病, 有较高的致残致死率, 致病机制和诱发原因较多, 临床治疗难度较大, 且患者大多伴有心律失常、肺部感染等并发症, 造成了不可逆的损伤^[7]。乌司他丁是一种从健康成年男性尿液中提取, 经过分离、纯化等操作制成糖蛋白, 其中包含 143 个氨基酸结构, 是一种广谱蛋白酶抑制剂, 具有抑制多种蛋白酶活性的作用, 能够通过阻断细胞因子级联反应来降低细胞组织损伤^[8]。在本次研究中, 相比于仅采用常规抗心衰治疗的对照组患者, 联合乌司他丁治疗的观察组患者, 治疗后心功能水平显著改善, 表明乌司他丁在治疗慢性心衰中效果良好。

相关研究表明, 慢性心力衰竭与机体炎症反应显著相关, 可以说炎症因子在慢性心力衰竭疾病发生、进展的过程中扮演着非常重要的角色, 当心脏无法正常发挥功能, 炎症因子便会因为应激而大量分泌, 进而诱导心肌细胞朝着纤维化转变或凋亡, 恶性循环下促使心室重构, 加剧心力衰竭的进程^[9]。例如, 慢性心力衰竭患者的 hs-CRP 分泌水平会超过健康人, 从而损伤心肌和血管内皮, 如果分泌水平过高, 还会引起血管痉挛、脂质代谢异常等并发症, 加重疾病。在本次研究中, 我们观察并对比了两组患者治疗前后的血清炎症因子水平, 包括 hs-CRP、THF- α 、IL-6 及 IFN- γ , 其中 hs-CRP 是反映机体细胞组织炎症性表达、损伤、坏死的重要标志物, 可以有效反映出心肌细胞组织中的炎症反应强度; TNF- α 是一种促炎因子, 其水平升高意味着机体炎症反应加重, 因此可以判断慢性心力衰竭严重程度的炎症标志物; IL-6 是一种具有多效性特点的促炎性细胞因子, 是调节机体炎症、调节细胞分化与增殖、生成血细胞及构建免疫防御机制的重要物质; IFN- γ 是一种高效的抗病毒生物活性物质, 是机体抗病毒、调节免疫功能的重要物质, 其水平降低意味着机体抗病毒能力与免疫能力下降, 可作为判断慢性心力衰竭的炎症参考标志物。研究结果显示, 治疗后两组患者的各项血清炎症因子均显著改善, 但观察组 hs-CRP、THF- α 、IL-6 水平显著下降且显著低于对照组, IFN- γ 水平显著提高且显著高于对照组, 表明在常规抗心衰治疗基础上联合乌司他丁能够进一步改善机体炎症反应, 分析主要是因为乌司

他丁具有抑制胰蛋白酶、透明质酸酶等多种酶的活性, 并同时清除氧自由基清除, 改善花生四烯酸的代谢, 从而达到保护血管内皮细胞、调节血管活性与血小板凝集功能的作用, 有效抑制嗜酸性粒细胞、组胺、白三烯等炎症因子释放, 降低机体炎症反应。

另外, 本次研究还观察了两组患者的不良反应, 均无严重不良反应发生, 总发生率对比无显著差异, 表明联合乌司他丁治疗的安全性理想, 临床应用价值较高。

综上所述, 在常规抗心衰治疗慢性心力衰竭患者的同时联合乌司他丁效果确切, 能够进一步降低患者的血清炎症因子水平, 改善心功能, 且不会增加不良反应的发生。

参考文献:

[1] 廖丽明. 银杏酮酯滴丸联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的效果及对患者血清炎症因子、心肌纤维化的影响[J]. 当代医药论丛, 2023, 21(4): 106-108.

[2] 穆凤强. 探讨乌司他丁治疗慢性心力衰竭的疗效及其对患者血清炎症因子的影响[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(29): 139-140.

[3] 田丽晓, 张培荣. 乌司他丁联合常规抗心衰治疗慢性心力衰竭的效果观察及对血清炎症因子的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 215-216.

[4] 耿磊, 黄剑吟, 傅一牧, 等. 乌司他丁联合重酒石酸去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的疗效及对心功能和血液动力学的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(7): 923-928.

[5] 黄绍军, 刘海渊, 张帅朋, 等. 乌司他丁在心脏外科围术期中的应用进展[J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(1): 61-64.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(02): 98-122.

[7] 王宇琛. 乌司他丁联合多巴酚丁胺治疗重症肺炎合并心力衰竭的临床研究及对患者炎症因子的影响[J]. 临床研究, 2022, 30(11): 64-67.

[8] 葛卫力, 陆抑非, 李涛, 等. 乌司他丁辅助治疗急性左心衰竭疗效及其对血清炎症因子的影响[J]. 浙江医学, 2022, 44(23): 2552-2555.

[9] 景仕银, 史加海. 乌司他丁对体外循环下心脏瓣膜置换术病人炎症细胞因子、心肺功能和疾病预后的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2850-2853.