

脓毒症患者使用依达拉奉联合乌司他丁治疗的临床效果观察

张瑞英 张海燕 张会超 赵金霞 于强 郝利亚

(邢台市第三医院 河北 邢台 054000)

摘要: 目的: 观察依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症的临床效果。方法: 选取脓毒症患者 120 例, 随机分成 3 组。3 组患者均进行常规治疗, 如抗感染、器官功能支持、液体复苏、机械通气等治疗。对照 1 组给与乌司他丁 10 万 U 加入 10ml 生理盐水, 缓慢静推, 2/日。对照 2 组给予依达拉奉注射液 30mg 加入 100ml 生理盐水中静点, 2/日。研究组给与依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗, 各用药剂量同前 2 组。3 组患者均连续用药 7 天。患者入组时采用 SOFA 评分、Marsha II 评分, 评价患者的器官功能状态, APACHE II 评分评价患者的健康状态, 留取相关血液化验(血常规、炎症因子等)。于第 4 天留取相关血液化验。于第 8 天再次留取相关血液化验及评估 Marshall 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分。结果: 治疗后 3 组患者 SOFA 评分、Marsha II 评分、APACHE II 评分及炎症因子水平均较治疗前改善 (P 均 < 0.05), 治疗后观察组以上指标较对照组改善明显 (P 均 < 0.05)。结论: 依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症患者可以改善预后, 为脓毒症患者的治疗提供新的用药参考具有重要的临床意义。

关键词: 脓毒症; 依达拉奉; 乌司他丁。

脓毒症为机体感染后所出现的宿主反应失调, 出现呼吸功能障碍、循环功能障碍等多器官功能损害。感染是导致脓毒症的最初原因, 而从感染发展到脓毒症是一个复杂的病理生理过程, 其中包括病原体的入侵、炎症因子的合成和释放、毛细血管损伤和渗漏、微循环功能障碍等, 最终导致器官代谢紊乱和功能衰竭。

依达拉奉是一种脑保护剂(自由基清除剂), 可有效的抑制脂质过氧化。近年有多项研究提示依达拉奉对患者机体免疫体系的修复具有重要意义, 可有效的提升机体抵御感染的能力, 同时对患者炎症状态的改善效果也十分明显。埃及的 Ghada Elbaradey 的一项前瞻性研究, 通过给予脓毒症患者使用依达拉奉, 30mg 2/日, 连续 2 周。发现依达拉奉可以显著改善炎症和氧化状态, 改善患者预后。

乌司他丁是一种能抑制多种蛋白水解酶活力的糖蛋白, 是蛋白酶抑制剂, 对胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶等丝氨酸蛋白酶及粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、纤溶酶等多种酶有抑制作用。另具有稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体酶的释放, 抑制心肌抑制因子(MDF)产生, 清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用。还可改善手术刺激引起的免疫功能下降、蛋白代谢异常和肾功能降低, 防止手术刺激引起的对内脏器官与细胞的损伤以及改善休克时的循环状态等。乌司他丁在治疗脓毒症方面, Karnad Dilip R 等人研究发现静脉注射乌司他丁可降低严重脓毒症患者的死亡率, 在严重脓毒症患者的治疗中具有有益作用, APACHE II, MOF 和 GCS 评分更好。

本研究观察依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的效果, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料:

选取 2020 年 12 月至 2022 年 4 月份入住 ICU 的脓毒症脓毒症患者 120 例。患者的纳入标准: ①16 岁 \leq 年龄 \leq 70 岁; ②住院时间 \geq 8 天; ③符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》

表 1 3 组治疗前后 SOFA 评分、Marsha II 评分、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)。

组别	n	SOFA	Marsha II	APACHE II
对照组 1	40			
治疗前		13.51 \pm 3.22	12.15 \pm 3.56	25.69 \pm 6.83
治疗后		8.71 \pm 2.46#	8.03 \pm 1.25#	16.44 \pm 2.08#
对照组 2	40			
治疗前		14.11 \pm 3.59	11.95 \pm 2.89	26.54 \pm 7.01
治疗后		8.98 \pm 2.61#	7.93 \pm 1.24#	16.58 \pm 2.15#
研究组	40			
治疗前		13.89 \pm 3.42	12.20 \pm 3.77	27.33 \pm 7.32
治疗后		7.35 \pm 2.18#*	6.19 \pm 1.05#*	13.22 \pm 2.02#*

注: 与对照组比较, * P < 0.05, 与同组治疗前比较, # P < 0.05

中关于脓毒症的诊断; ④患者或家属已签署知情同意书; ⑤无依达拉奉、乌司他丁等药物过敏。排除标准: ①既往有肝、肾、心、呼吸、凝血功能异常, 意识障碍; ②合并恶性肿瘤; ③实施激素或免疫抑制治疗; ④重度营养不良。

1.2 治疗方法:

入组患者随机分成 3 组, 3 组均进行常规治疗, 如抗感染、器官功能支持、液体复苏、机械通气等治疗。对照 1 组给与乌司他丁(国药准字 H19990134, 广东天普生化医药股份有限公司, 10 万单位/支) 10 万 U 加入 10ml 盐水, 缓慢静脉推注 2/日。对照 2 组给予依达拉奉注射液(国药准字 H20130133, 扬子江药业集团南京海陵药业有限公司, 10mg/支) 30mg 加入 100ml 生理盐水中静点, 2/日。研究组依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗, 用药剂量同前 2 组, 3 组均连续用药 7 天。

1.3 观察指标和方法

入室时采用 SOFA 评分、Marsha II 评分, 评价患者的器官功能状态, APACHE II 评分评价患者的健康状态, 留取相关血液化验(血常规、肝肾功能、CRP、PCT、IL-6)。于第 4 天留取相关血液化验, 于第 8 天再次抽血及评估 Marshall 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分。

1.4 统计分析:

采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 t 检验; P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 危重评分比较, 3 组患者治疗前 3 种评分组间比较, 无统计学差异。3 组患者治疗前后 3 种评分比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。3 组患者治疗后 3 种评分比较, 对照组 1 和对照组 2 之间差异无统计学意义, 研究组与对照组 1 和对照组 2 比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

2.2 化验检查比较, 治疗前 3 组患者白细胞计数、CRP、PCT、IL-6 比较差异无统计学意义。治疗后第 4 天, 3 组患者同组比较白细胞计数无统计学差异, CPR、PCT、IL-6 比较差异有统计学意义, 对照组 1 与对照组 2 之间, 各化验指标无统计学意义, 研究组与对照组 1、对照组 2 比较, 白细胞计数及 CRP 无统计学差异, PCT、

IL-6 比较差异有统计学意义。治疗第 8 天, 同组白细胞计数、CRP、PCT、IL-6 比较差异有统计学意义, 研究组与对照组 1、对照组 2 比较, 白细胞计数无统计学差异, CRP、PCT、IL-6 比较差异有统计学意义。见表 2。

表 2 3 组治疗前后白细胞计数、CRP、PCT、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$)。

组别	n	WBC × 109/L	PCT	CRP	IL-6
对照组 1	40				
治疗前		18.21 ± 9.78	12.65 ± 5.36	33.62 ± 12.02	245.35 ± 51.15
治疗 4d		17.25 ± 9.05	9.36 ± 3.32#	26.68 ± 10.05#	210.62 ± 35.14#
治疗 8d		13.98 ± 6.75#	6.25 ± 3.02#	18.56 ± 4.05#	176.36 ± 20.56#
对照组 2	40				
治疗前		18.85 ± 10.05	13.87 ± 5.48	34.58 ± 12.24	247.45 ± 52.22
治疗 4d		17.31 ± 9.15	9.45 ± 3.35#	27.23 ± 10.25#	215.46 ± 32.44#
治疗 8d		14.22 ± 7.78#	6.32 ± 3.12#	18.62 ± 4.25#	180.36 ± 23.56#
研究组	40				
治疗前		19.01 ± 10.10	14.22 ± 5.77	35.05 ± 12.64	252.34 ± 53.16
治疗 4d		17.53 ± 9.32	7.55 ± 3.12#*	25.54 ± 9.88#	185.12 ± 28.95#*
治疗 8d		14.41 ± 7.86#	4.48 ± 2.56#*	15.60 ± 3.68#*	120.35 ± 20.32#*

注: 与对照组比较, * P < 0.05, 与同组治疗前比较, # P < 0.05。

3. 讨论

脓毒症是目前医学界面临的重大难题与挑战, 目前医疗水平飞速发展, 各个领域对脓毒症的研究探索越来越深入, 尽管多年来国际上对脓毒症采用积极的“拯救”措施, 但是脓毒症的发病率和病死率仍然下降缓慢。美国的 Fleischmann C 等研究学者对 1979-2015 年间 27 个发达国家的成人脓毒症发生率及病死率相关研究进行了荟萃分析, 结果显示脓毒症每年的发生率为 288/10 万, 而近 10 年间脓毒症每年的发生率约为 437/10 万, 病死率约为 17%; 严重脓毒症每年的发生率约为 270/10 万, 病死率约为 26%。我国脓毒症发病率研究绝大多数也是来自 ICU 住院患者。2020 年的一项针对全国 44 所医院 ICU 的研究报告显示, ICU 脓毒症的发病率为 20.6%。脓毒症患者病死率为 35.5%。严重脓毒症病死率高达 50% 及以上^[1]。

依达拉奉联合乌司他丁在其他疾病中的预防和治疗研究中都取得阳性效果。张飞、王娟在重症急性胰腺炎 (SAP) 合并急性肺损伤患者中联合使用依达拉奉和乌司他丁, 发现依达拉奉联合乌司他丁治疗 SAP 合并急性肺损伤患者, 可有效地降低患者血清炎症因子水平, 避免肺部脏器损伤, 有助于纠正动脉血气, 缩短病程, 且患者耐受性良好^[2]。姜敏等人在胸腔镜肺部肿瘤切除手术患者中联合使用依达拉奉和乌司他丁, 发现联合应用依达拉奉和乌司他丁较单一使用依达拉奉或乌司他丁更能改善胸腔镜手术患者术后肺功能, 可能与抑制多形核中性粒细胞的聚集和上调血肺表面活性蛋白 A 的表达有关^[3]。李金庭等人在心脏骤停后综合征患者联合使用依达拉奉和乌司他丁, 发现依达拉奉联合乌司他丁能明显提高心脏骤停后综合征的抢救成功率^[4]。胡顺梅等人在心脏瓣膜置换术患者中联合使用依达拉奉和乌司他丁, 发现依达拉奉联合乌司他丁用于心脏瓣膜置换术麻醉, 有利于抑制炎症因子、氧自由基及其他细胞因子之间网络式的级联放大效应, 减轻围 CPB 期脑损伤; 其脑保护效应比单用

依达拉奉或乌司他丁更具有优势^[5]。

依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症尚属首次临床对照研究。SOFA 评分、Marsha II 评分、APACHE II 评分反应患者病情的严重程度, 本研究显示, 治疗 3 组患者评分均较治疗前改善, 观察组较对照组改善明显。可见依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症优于依达拉奉、乌司他丁的单独使用。综上所述, 依达拉奉联合乌司他丁辅助治疗脓毒症有协同作用, 为脓毒症患者的治疗提供新的用药参考具有重要的临床意义。本研究为小样本、单中心研究, 且纳入研究的时间跨度大, 还需多中心大样本研究进一步证实。

参考文献:

- [1]郭晓华, 王郑莲, 刘亚楠, 等. 血液滤过联合乌司他丁治疗脓毒性休克的分子机制 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35 (8) : 1189-1192. DOI: 10.3969/j.issn. 1673-4254.2015.8.021.
- [2]张飞, 王娟. 依达拉奉联合乌司他丁对重症急性胰腺炎合并急性肺损伤患者炎症因子水平及脏器功能的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(12):1535-1538.
- [3]姜敏, 华丽, 王雄, 等. 依达拉奉联合乌司他丁对胸腔镜手术患者肺功能及肺表面活性蛋白 A 表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(03):222-227.
- [4]李金庭, 陈甘海, 林燕金, 等. 乌司他丁联合依达拉奉对心脏骤停后综合征的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2013, 18:28-30.
- [5]胡顺梅, 曾德亮, 冯亚平, 等. 依达拉奉联合乌司他丁对心脏瓣膜置换术患者脑保护的作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(07): 583-586.

邢台市重点研发计划自筹项目。课题编号: 2020ZC294