

乌司他丁联合连续性血液净化治疗重症脓毒症临床研究

何 浩 胡 亮 何彩霞 崔 嵘 夏凤强 李 成

(长沙市第四医院重症医学科 湖南 长沙 410006)

摘要 目的:研究连续性血液净化联合乌司他丁对重症脓症患者炎症反应的影响及其临床疗效。方法:70例重症脓症患者随机分为对照组(n=22例)、CBP组(n=23例)和CBP+乌司他丁组(n=25例),其中对照组采用经典治疗方案,CBP组在此基础上加用连续性血液净化,CBP+乌司他丁组在CBP组基础上加用乌司他丁治疗。观察比较患者病情发展,分别于治疗前后进行血液生化指标、凝血功能检测和动脉血气分析,ELISA法检测血清CRP水平。结果:①与对照组和CBP组相比,CBP+乌司他丁组患者病死率、ICU住院时间、MODS发生率均明显下降($P<0.05$)。②经过治疗,CBP+乌司他丁组患者APACHE II评分降至 15.46 ± 3.96 ,与对照组(18.06 ± 4.25)和CBP组(17.14 ± 5.55)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。③治疗后,患者BUN、HR降低程度依次为CBP+乌司他丁组>CBP组>对照组,组间比较差异有显著性($P<0.05$),而治疗前后PH值、 HCO_3^- 、MAP比较差异不明显($P>0.05$)。④CBP+乌司他丁组血清CRP含量下降,WBC数量减少,其变化程度明显大于CBP组和对照组($P<0.05$)。⑤对照组、CBP组和CBP+乌司他丁组患者PT、TT和APTT时间延长,血小板数量下降,其中CBP+乌司他丁组PT、APTT时间短于CBP组和对照组($P<0.05$)。结论:连续性血液净化联合乌司他丁可有效抑制脓症患者炎症反应,缓解病情,改善患者预后。

关键词 脓毒症;连续性血液净化;乌司他丁;炎症反应

中图分类号:R593 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)17-3334-05

Clinical study on treatment of continuous blood purification combined with Ulinastatin for patients with severe sepsis

HE Hao, HU Liang, HE Cai-xia, CUI Rong, XIA Feng-qiang, LI Cheng

(Intensive Care Unit, the forth Hospital of Changsha, Changsha 410006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of continuous blood purification combined Ulinastatin on inflammation of patients with severe sepsis, as well as the clinical outcomes. **Methods:** 70 cases with severe sepsis subsequently divided into control group (n=22), CBP group (n=23) and CBP+ Ulinastatin group (n=25). The control group received classical treatment. the CBP group was added with continuous blood purification, and the CBP+ Ulinastatin group with Ulinastatin. The development of disease was observed, and the blood biochemical parameters, coagulation index and arterial blood gas analyses were evaluated before and after treatment. ELISA was used to quantify the serum concentration of CRP. **Results:** ① Compared with control and CBP group, the case-fatality rate, length of ICU stay and rate of MODS significantly decreased in CBP+ Ulinastatin group ($P<0.05$). ② After treatment, the APACHE II score CBP+Ulinastatin group fell to 15.46 ± 3.96 , significantly lower than control group (18.06 ± 4.25) and CBP group (17.14 ± 5.55) ($P<0.05$). ③ The levels of BUN and HR was lowest in CBP+ Ulinastatin group, followed successively by CBP and control group. ($P<0.05$) But no difference was found in PH, HCO_3^- and MAP among groups ($P>0.05$). ④ After treatment, the levels of serum CRP and WBC significantly decreased, especially in CBP+Ulinastatin group ($P<0.05$). ⑤ PT, TT and APTT increased in all patients, and PLT decreased. The PT and APTT was shorter in CBP+Ulinastatin group than control and CBP group ($P<0.05$). **Conclusion:** Combination of continuous blood purification and Ulinastatin for the treatment of severe sepsis can inhibit inflammatory response, reduce the severity of the sepsis, and improve prognosis.

Key words: Sepsis; Continuous blood purification; Ulinastatin; Inflammatory response

Chinese Library Classification: R593 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)17-3334-05

前言

脓毒症(sepsis)为休克、严重烧伤、感染和大手术后的常见并发症,可诱发休克和多器官功能衰竭(MODS),患者病情发展快,死亡率高^[1,2]。体内细胞因子表达失控所引起的炎症反应、免疫紊乱和继发的凝血功能紊乱是导致脓毒症发生发展的基础,因此有效清除或降低体内炎性因子、改善凝血功能成为治

疗脓毒症,改善患者转归的主要环节^[3]。连续性血液净化可通过对流和吸附机制非选择性清除炎症介质和毒素分子,减轻器官损伤与炎症反应,为重症脓症患者提供良好的内稳态平衡,减少低血压休克和MODS的发生^[4,5]。动物实验证明,广谱蛋白水解酶抑制剂乌司他丁可有效调控细胞因子表达,阻断全身炎症反应综合征^[6,7]。本研究拟通过观察连续性血液净化和乌司他丁联合治疗重症脓毒症的疗效及对机体炎症反应、凝血功能的影响,探讨其临床意义及作用机制。

1 临床资料与方法

作者简介:何浩,男,主治医师,主要从事重症医学临床与基础研究。联系电话:15084956276 E-mail:hehao1975@sohu.com
(收稿日期:2011-05-02 接受日期:2011-05-28)

1.1 一般资料

选取 2007 年 7 月~2010 年 7 月入住我院 ICU 室 70 例重症脓毒症患者,均符合 2001 年 " 国际脓毒症定义会议标准 ", 原发疾病 : 严重肺部感染 24 例 , 急性胰腺炎 11 例 , 化脓性胆管炎 10 例 , 肠梗阻 9 例 , 外科术后 10 例 , 多发伤 6 例 , 随机分为对照组(n=22 例)、CBP 组(n=23 例)和 CBP+ 乌司他丁组(n=25 例) , 其中对照组男 13 例 , 女 9 例 , 平均年龄 53.82± 16.21 岁 , CBP 组男 15 例 , 女 8 例 , 平均年龄 55.49± 14.18 岁 , CBP+ 乌司他丁组男 15 例 , 女 10 例 , 平均年龄 51.33± 12.30 岁 , 各组间性别、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义(P<0.05) , 具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组按照脓毒症治疗指南进行呼吸功能支持、液体复苏、抗感染、营养支持、吸氧等治疗 , 同时积极治疗原发病。CBP 组在对照组基础上于进入 ICU 室后 8h 内行 CBP 治疗 : 采用 Aquarius 血液净化机 , 患者经股静脉或颈内静脉置单针双腔导管 , 建立体外循环 ; 置换液以前稀释方式输入 , 输入速度 30~35mL/kg.h , 血流量 150~200ml/min , 连续进行 3 日 , 每日一次 , 一次 6-10h , 滤器 (聚砜膜 , HF1200) , 根据患者容量负荷情况调整每日超滤量 , 约 500~3000ml ; 采用肝素抗凝或无肝素法。CBP+ 乌司他丁组在 CBP 组基础上加用乌司他丁 20 万 U 入 50ml 0.9% 氯化钠注射液 , 微量注射泵持续注射 1h , 每 8h 静滴 1 次 , 连用 5d。

1.4 观察指标

分别选择 CBP 开始前及 CBP 开始后 12、24、48、72h、7d 多个时间点进行检测 , 内容包括 : 抽取患者静脉血 4ml , 全自动生化仪检测血液生化指标与凝血功能 , 分离血清 , ELISA 法检测炎性细胞因子 CRP 水平 ; 同时抽取 0.2ml 动脉血进行血气分析 , 记录 PH 值、HCO₃⁻ 含量 ; 观察记录患者心率(HR)、平均动脉压(MAP) , 分别于治疗前、治疗后 5d 对患者病情进行急性生理和慢性健康状况 (APACHE II 评分)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析 , 所有数据均进行正态性检验 , 若方差齐 , 计量资料组间比较采用 t 检验 , 若方差不齐则采用 Wilcoxon 秩和检验 , 率比较采用卡方检验 , 以 P<0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床转归

对照组患者 ICU 住院天数 5~32d , 存活 7 例 , 死亡 15 例 , 病死率 68.18% , MODS 发生率 40.91% , CBP 组患者 ICU 住院天数 4~21d , 存活 14 例 , 死亡 9 例 , 病死率 39.13% , MODS 发生率 21.74% , CBP+ 乌司他丁组患者 ICU 住院天数 4~17d , 存活 20 例 , 死亡 5 例 , 病死率 20.00% , MODS 发生率 12.00% , 各组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)(表 1)。

表 1 患者临床转归情况比较
Table 1 Comparison of clinical outcome after treatment

Group	Number	Case-fatality rate		Mean ICU stay (day)	MODS	
		n	%		n	%
Control	22	15	68.18*	24.17± 5.09*	9	40.91*
CBP	23	9	39.13*	16.52± 4.84*	5	21.74*
CBP+Ulinastatin	25	5	20.00*	9.23± 5.17*	3	12.00*

Note: compared within groups *P<0.05

2.2 APACHE II 评分检测

分别于治疗前及治疗后 5d 进行 APACHEII 评分 , 治疗前对照组、CBP 组和 CBP+ 乌司他丁组评分依次为 24.58± 7.12、24.36± 6.88、25.15± 6.34 , 各组间评分比较差异无显著性(P>0.05) , 经过治疗 , 患者总体病情有所好转 , 表现为 APACHEII 评分明显下降 (P<0.05) , CBP+ 乌司他丁组评分降至 15.46± 3.96 , 小于 CBP 组 (17.14± 5.55) 和对照组 (18.06± 4.25) , APACHEII 评分(P<0.05) , 而 CBP 组与对照组间比较无明显差异(p>0.05)(图 2)。

2.3 BUN、PH 值、HCO₃⁻、HR、MAP 检测

治疗后各组患者 BUN、HR 水平明显下降(P<0.05) , 其变化程度依次为 CBP+ 乌司他丁组 > CBP 组 > 对照组 , 组间比较差异有显著性(P<0.05) , 与治疗前比较患者 HCO₃⁻ 含量均明显增加(P<0.05) , 但三组间比较差异无统计学意义(P>0.05) , 而治疗前后 PH 值、MAP 在整个治疗过程中变化不明显(表 2)。

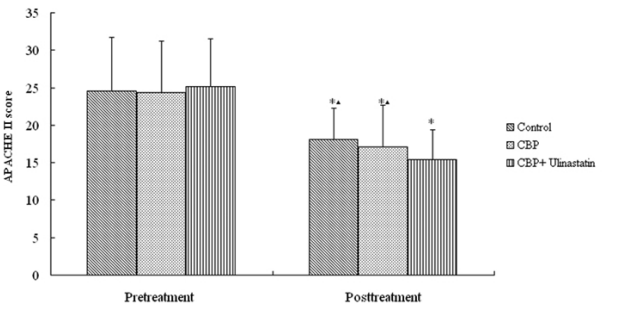


图 1 组间 APACHEII 评分比较 与同组治疗前比较 *P<0.05 , 与 CBP+ 乌司他丁组比较 ▲P<0.05

Fig.1 Comparison of APACHE II scores in patients with sepsis
Compared with pretreatment group *P<0.05, compared with CBP+Ulinastatin group ▲P<0.05

表 2 组间 BUN、PH 值、HCO₃⁻、HR、MAP 比较($\bar{X} \pm S$ ng/L)
Table 2 Comparison of BUN, PH, HCO₃⁻, HR and MAP among the four groups

Group		0h	12h	24h	48h	72h
BUN						
(μmol/L)	Control	20.19± 1.36	18.21± 1.32	16.97± 1.23	15.68± 1.17 [#]	14.12± 1.26 [#]
	CBP	19.75± 1.48	17.33± 1.18	15.11± 1.24 [#]	14.34± 1.08 ^{#▲}	12.95± 1.03 ^{#▲}
	CBP+Ulinastatin	19.22± 1.55	16.82± 1.25	13.20± 1.16 ^{#*}	12.05± 1.12 ^{#*}	10.28± 1.01 ^{#*}
PH	Control	7.14± 0.32	7.25± 0.16	7.32± 0.05	7.34± 0.04	7.35± 0.03
	CBP	7.18± 0.29	7.34± 0.13	7.36± 0.03	7.36± 0.03	7.36± 0.03
	CBP+Ulinastatin	7.15± 0.30	7.35± 0.14	7.38± 0.07	7.38± 0.06	7.37± 0.02
HCO ₃ ⁻						
(mmol/L)	Control	11.67± 6.23	16.53± 4.08	21.24± 3.26 [#]	25.93± 3.84 [#]	26.33± 2.57 [#]
	CBP	12.01± 6.45	18.36± 5.17 [#]	25.37± 3.32 ^{#*}	26.17± 3.25 [#]	27.70± 2.62 [#]
	CBP+Ulinastatin	11.88± 7.14	19.91± 6.02 [#]	26.85± 3.09 ^{#*}	27.41± 2.96 [#]	27.94± 3.01 [#]
HR						
(次/min)	Control	161.45± 23.86	152.37± 18.19	120.12± 14.95 [#]	112.43± 12.69 [#]	104.53± 10.67 [#]
	CBP	159.92± 25.47	139.28± 20.06 [#]	106.83± 15.17 ^{#*}	94.44± 13.18 ^{#*}	83.19± 11.25 ^{#*}
	CBP+Ulinastatin	153.80± 23.55	126.95± 17.55 ^{#*}	98.64± 12.73 ^{#*}	87.96± 15.06 ^{#*}	78.42± 9.39 ^{#*}
MAP						
(mmHg)	Control	98.15± 18.37	94.80± 16.25	93.25± 16.96	92.75± 15.36	93.04± 15.48
	CBP	95.66± 17.10	93.13± 18.62	94.13± 17.77	93.28± 17.38	92.17± 16.03
	CBP+Ulinastatin	95.72± 19.14	94.16± 17.83	93.21± 18.09	91.32± 19.17	91.69± 15.73

Note: compared with pretreatment group [#]P<0.05 compared with control group *P<0.05, compared with CBP+Ulinastatin group group ▲P<0.05

2.4 炎症指标检测

治疗前各组间血清 CRP 含量与 WBC 计数比较差异无显著性(P>0.05)。治疗后 3d ,对照组、CBP 组患者 CRP 水平明显上升(P<0.05) ,而 CBP+ 乌司他丁组与治疗前比较差异无统计

学意义(P>0.05) ,随着治疗时间延长 ,各组 CRP 含量逐渐下降 ,其中以 CBP+ 乌司他丁组降低最为明显 (P<0.05)。各组患者 WBC 水平在治疗后均有所降低 ,而治疗后 7d ,CBP+ 乌司他丁组变化程度显著大于 CBP 组 and 对照组(P<0.05)(表 3)。

表 3 组间血清 CRP 含量、白细胞计数比较($\bar{X} \pm S$)
Table 3 Comparison of levels of serum CRP and WBC among the four groups

Group		Pre-treatment	3d	7d
CRP (mg/L)				
	Control	27.84± 6.23	32.65± 5.48 [#]	26.39± 4.42
	CBP	27.39± 5.55	31.37± 5.42 [#]	18.64± 3.15 ^{#*}
	CBP+Ulinastatin	28.05± 6.71	29.86± 5.14	12.11± 2.76 ^{#*●}
WBC (× 10 ⁹ /L)				
	Control	16.53± 2.74	14.6± 2.38	12.75± 3.24 [#]
	CBP	16.49± 2.85	13.51± 2.27	10.73± 4.01 [#]
	CBP+Ulinastatin	15.95± 2.13	13.08± 1.98	7.46± 3.77 ^{#*●}

Note: Compared with pretreatment group [#]P<0.05 compared with control group *P<0.05, compared with CBP group ●P<0.05

2.5 凝血功能检测

治疗后 ,脓毒血症患者出现凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和活化部分凝血酶原时间(APTT)时间的延长以及血

小板(PLT)水平的降低 ,其中 CBP+ 乌司他丁组凝血系统功能得到明显改善 ,优于对照组和 CBP 组 ,表现为凝血酶原时间的相对缩短与血小板水平的相对增加(表 4)。

表 4 组间凝血指标比较($\bar{X} \pm S$)
Table 4 Comparison of PT, TT, APTT and PLT among the four groups

Group		0h	24h	72h	7d
PT					
(s)	Control	14.19± 3.52	15.74± 3.52	16.37± 3.49	18.95± 3.36 [#]
	CBP	14.78± 4.11	16.28± 3.29	15.26± 4.01	16.20± 4.09
	CBP+Ulinastatin	14.35± 4.26	14.48± 2.58	14.77± 3.95	13.88± 3.55* [●]
TT					
(s)	Control	22.79± 2.50	23.97± 2.82	24.85± 3.37	26.53± 2.48 [#]
	CBP	23.16± 1.94	23.53± 2.77	24.36± 2.95	25.09± 2.36
	CBP+Ulinastatin	22.58± 2.04	23.48± 2.89	23.44± 3.26	23.17± 2.25*
APTT					
(s)	Control	42.51± 6.03	43.10± 7.44	45.28± 7.36 [#]	49.33± 10.48 [#]
	CBP	41.49± 5.84	42.84± 6.23	42.74± 6.81	46.25± 7.87 [#]
	CBP+Ulinastatin	42.53± 6.12	42.56± 5.27	41.29± 5.32	42.68± 5.34* [●]
PLT					
(× 109/L)	Control	175.38± 37.39	131.14± 51.68 [#]	94.57± 47.84 [#]	67.28± 23.12 [#]
	CBP	179.42± 46.76	149.32± 57.02 [#]	103.15± 42.94 [#]	98.47± 32.54* [#]
	CBP+Ulinastatin	181.93± 35.12	146.65± 53.43 [#]	112.97± 53.18* [#]	105.22± 38.69* [#]

Note: compared with pretreatment group [#]P <0.05 compared with control group *P<0.05, compared with CBP group [●] P<0.05

3 讨论

脓毒症早期表现为明显的炎症反应,因此治疗中应积极阻断炎症介质对组织器官的损伤,同时改善组织血供,避免MODS与血管源性休克的发生^[8,9]。与传统血液透析相比,CBP可缓慢、等渗地清除体内大量的分子毒素和水,具有容量波动小,无胶体渗透压变化,血流动力学稳定,液体酸碱度及电解质平衡调整方便等优点,目前已被广泛应用于各种危重病例的救治^[10]。CBP作用机制包括:①非选择性清除体循环中细胞因子和炎症介质,减轻炎症反应所引起的器官功能损伤;②清除体循环中毒素和中分子物质;③滤除体内酸性代谢产物,补充碳酸氢盐,控制水电解质代谢和氮质血症,纠正机体代谢性酸中毒^[11]。研究发现, CBP治疗后28d病死率仍可达到40%左右,因此认为脓毒症的治疗应该是全方位、综合性的, CBP仅能作为脓毒症治疗中维持内环境稳定、重要器官支持的一个方面,因此本研究中联合乌司他丁和连续性血液净化治疗脓毒症。乌司他丁为广谱、高效抑制多种蛋白水解酶,可减少不良刺激所引起的炎症细胞中的细胞因子释放,减轻机体炎症反应^[12-14]。结果对照组病死率高达68.18%,而CBP组病死率为39.13%,与文献报道相一致, CBP+乌司他丁组中患者28d病死率则降低至20.00%,各组间比较差异均有显著性(P<0.05)。此外,与对照组和CBP组比较, CBP+乌司他丁组患者APACHE II评分降低, MODS发生率明显降低,患者ICU住院时间明显缩短(P<0.05),提示连续性血液净化联合乌司他丁可更有效阻止病情发展,改善患者临床症状和预后,降低重症脓毒症病死率,优于经

典治疗方法和/或CBP。
同时本研究结果显示, CBP组与CBP+乌司他丁组患者进行连续性血液净化过程中,血流动力学指标HR有明显变化,而MAP维持稳定,说明CBP对于血流动力学无不良影响,并可降低心率,减轻心脏损伤。新近研究表明,乌司他丁表现出较强的脏器保护功能,而本研究中,乌司他丁与CBP联合使用,表现出良好的肾功能改善和氮质血症控制, CBP+乌司他丁组患者血BUN含量明显下降(P<0.05)^[15]。
大量损伤因子长期作用于机体,可呈瀑布式激活促炎介质的产生,引发全身炎症反应综合征,导致多器官功能受损,血液中炎症因子的水平与脓症患者病情严重程度及预后密切相关^[16]。急性期反应蛋白CRP与全身炎症反应严重程度呈正相关,有助于病情评估与预后判断,结果经过治疗,本研究中患者过度的炎症免疫应答得以抑制,表现为血清CRP含量的下降以及白细胞数量的减少,其中以CBP联合乌司他丁治疗后细胞因子调控和炎症反应抑制最为明显,其次为CBP组和对照组。早期脓毒症患者的炎症反应可引起内皮细胞损伤,激活凝血系统,引起凝血因子过度消耗,表现为PT、TT和APTT时间的延长与血小板数量的下降,并且炎症反应状态与凝血系统功能障碍相关。而本研究中,由于CBP联合乌司他丁可更加有效降低机体炎症反应,改善机体凝血功能,使得相较于CBP组和对照组, CBP+乌司他丁组PT、TT和APTT时间缩短,血小板计数增加。
综上所述,连续性血液净化联合乌司他丁可进一步降低脓

毒症患者炎症反应,改善凝血功能,减轻患者病情,降低病死率,改善患者预后。

参考文献(References)

- [1] Richard SH, Craig MC, Jonathan EM, et al. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression [J]. *Nature Medicine*, 2009, 15: 496 - 497
- [2] 李莎, 高玉洁, 蒋卫清, 等. 罗格列酮对脓毒症小鼠转归的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10 (22): 1134-1137
Li Sha, Gao Yu-jie, Jiang Wei-qing, et al. Effects of rosiglitazone on outcome in mice with sepsis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2010,10(22):1134-1137
- [3] Vincent JL, Gustot T. Sepsis and cirrhosis: many similarities [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, 73(4):472-478
- [4] Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator [J]. *Contrib Nephrol*, 2010,166:73-82
- [5] Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care [J]. *Contrib Nephrol*,2010,166:21-30
- [6] Inoue K, Takano H. Urinary trypsin inhibitor as a therapeutic option for endotoxin-related inflammatory disorders [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010,19(4):513-520
- [7] Tanaka R, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive generation of superoxide anion radical, systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in endotoxemic rats [J]. *Inflamm Res*, 2010 Aug;59(8):597-606
- [8] Antonopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective [J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(1):117-128
- [9] Huang SW, Chen J, Ouyang B, et al. Immunotherapy improves immune homeostasis and increases survival rate of septic patients [J]. *Chin J Traumatol*, 2009,12(6):344-349
- [10] Yang J, Tian ZF. Effect of continuous blood purification on plasma cytokines in children with severe sepsis [J]. *J South Med Univ*, 2010,30(4):921-923
- [11] Kaizu K, Inada Y, Kawamura A, et al. Current status of blood purification in critical care in Japan [J]. *Contrib Nephrol*, 2010,166:4-10
- [12] Li Yu-min, Chen Hao, Li Xun, et al. A new immunomodulatory therapy for severe sepsis: Ulinastatin Plus Thymosin {alpha} 1 [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(1):47-53
- [13] Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha1: a prospective, randomized, controlled pilot study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(8):883-888
- [14] 殷小成, 彭艳辉, 肖正香. 二烯丙基二硫诱导 K562 细胞凋亡及与 G2/M 期阻滞关系研究[J]. *肿瘤药*, 2011,1(1):26-29
Yin Xiao-cheng, Peng Yan-hui, Xiao Zheng-xiang. Diallyl Disulfide induced apoptosis in K562 cells is associated with the arrest of G2/M[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2011,1(1): 26-29
- [15] Yu JB, Yao SL. Protective effects of hemin pretreatment combined with ulinastatin on septic shock in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(1):49-55
- [16] Flemming A. Sepsis: DAMPening inflammation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011,10(6):416