

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.050

多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱对脓毒性休克患者内皮功能、免疫功能的影响*

彭颖 秦宝 黄媛 甘祥海 李孟秦[△]

(川北医学院附属医院急诊科 四川南充 637000)

摘要 目的: 研究分析多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱对脓毒性休克患者内皮功能、免疫功能的影响。**方法:** 选我院 100 例 2023 年 1 月~2024 年 1 月收治的脓毒性休克患者,按随机数字表法分为对照组、观察组,各 50 例。对照组给予多巴酚丁胺+生理盐水治疗,观察组给予多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱治疗。**结果:** 治疗后,与观察组相比,对照组 TNF- α 、CRP、IL-6、PCT、VO₂、O₂ER、E-SLT、sTM、ET-1、Ang-2、CD8⁺ 水平均上升,而 ScvO₂、DO₂、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均表现下降,有统计学差异($P<0.05$);且对照组住院时间、下床活动时间、休克持续时间均显著高于观察组,而临床总有效率低于观察组($P<0.05$)。**结论:** 多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱可改善脓毒性休克患者内皮功能,清除炎症介质,提高免疫功能,降低并发症发生率,有临床应用价值。

关键词: 多巴酚丁胺;氢溴酸山莨菪碱;脓毒性休克;内皮功能;免疫功能

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)19-3788-04

Effects of Dobutamine Combined with Anisodamine Hydrobromide on Endothelial Function and Immune Function in Patients with Septic Shock*

PENG Ying, QIN Bao, HUANG Yuan, GAN Xiang-hai, LI Meng-qin[△]

(Department of Emergency, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of dobutamine combined with anisodamine hydrobromide on endothelial function and immune function in patients with septic shock. **Methods:** A total of 100 patients with septic shock admitted from January 2023 to January 2024 were randomly divided into control group and observation group, with 50 cases each. The control group was given dobutamine and normal saline, and the observation group was given dobutamine and anisodamine hydrobromide. **Results:** After treatment, compared with the observation group, the levels of TNF- α , CRP, IL-6, PCT, VO₂, O₂ER, E-SLT, sTM, ET-1, Ang-2 and CD8⁺ in the control group were all increased, while the levels of ScvO₂, DO₂, CD4⁺, CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were decreased. There was statistical difference ($P<0.05$). In addition, the length of hospital stay, time of getting out of bed and duration of shock in control group were significantly higher than those in observation group, while the total clinical effective rate was lower than that in observation group ($P<0.05$). Statistical difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Dobutamine combined with anisodamine hydrobromide can improve the endothelial function, clear the inflammatory mediators, improve immune function, and reduce the incidence of complications on septic shock patients, which has clinical application value.

Key words: Dobutamine; Anisodamine hydrobromide; Septic shock; Endothelial function; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R459.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3788-04

前言

脓毒性休克由严重感染、创伤、手术、毒素、病菌等引起,如细菌、毒素侵入血液循环,激活机体免疫,产生对机体有作用的介质或因子,使器官功能障碍、代谢紊乱,严重时造成多脏器功能衰竭,或死亡^[1,2]。多表现为心脏功能变化、肾功能损伤、急性呼吸窘迫综合征等^[3]。临床以抗感染、液体复苏、纠正休克、改善脏器功能等治疗,但效果不佳。氢溴酸山莨菪碱是种强效的抗胆碱类药物,可减轻乙酰胆碱诱导的血管痉挛,尤其是微血管痉挛,同时还具有抗炎效应,抑制心肌细胞的氧化应激、凋亡,

起到保护作用^[4]。多巴酚丁胺是种儿茶酚胺类药物,可通过激动 β_1 受体,作用于神经末梢,起到扩血管、提高心输出量、加强心脏收缩能力、保障器官供血、促进功能恢复等效果^[5]。基于此本研究分析多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱对脓毒性休克患者内皮功能、免疫功能的影响。

1 材料与方法

1.1 一般材料

选我院 100 例 2023 年 1 月~2024 年 1 月收治的脓毒性休克患者,分为对照组、观察组,各 50 例。见表 1,两组临床资

* 基金项目:四川省南充市市校合作科研专项资金项目(19SXHZ0056)

作者简介:彭颖(1996-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:脓毒症,E-mail: penny2miumiu@163.com

[△] 通讯作者:李孟秦,博士,副主任医师,研究方向:脓毒症、ARDS,E-mail: limengqinfeifei@162.com

(收稿日期:2024-05-11 接受日期:2024-06-04)

料相比,无统计学差异($P>0.05$)。

表 1 一般资料相比($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of general information ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Number of cases(n)	Gender (Male/female)	Age (years)	Length of admission (h)	BMI (kg/m ²)	APACHE II (points)	Site of primary infection/case			
							meningitis	pneumonia	peritonitis	enteritis
Control group	50	27/23	55.07±3.05	34.91±3.08	22.81±1.88	22.91±5.03	4(8.00)	20(40.00)	8(16.00)	18(36.00)
Observation group	50	25/25	54.82±3.14	35.05±3.02	22.86±2.10	23.15±4.95	5(10.00)	19(38.00)	7(14.00)	19(38.00)
t/χ^2		0.160	0.404	0.229	0.125	0.241			0.108	
P		0.689	0.687	0.819	0.900	0.811			0.947	

纳入标准:①均符合《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》^[6];②年龄≥18 岁且≤75 岁;③对本次研究使用的药物无过敏史者;④临床资料齐全者;⑤患者及家属均签署知情同意书;⑥本研究已经医院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

所有患者均给予抗感染,控制血压,保持循环血量,纠正酸碱、水和电解质的失衡,并对原发病进行积极治疗等常规处理。

对照组采用多巴酚丁胺+生理盐水:同时加入多巴酚丁胺(湖南科伦制药,规格:2 mL:20 mg,国药准字 H43020080)微量泵静脉注入,初始剂量 2.5 μg/(kg·min)稀释于 0.9%生理盐水 250 mL,后续可根据病情调整,输注持续 24 h。共治疗 7 d。

观察组给予多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱治疗:多巴酚丁胺治疗方式同对照组,氢溴酸山莨菪碱注射液(长春长庆药业集团有限公司,国药准字 H22020425,规格:1 mL:10 mg)剂量:以标准体重 60 公斤为单位,3 分钟内静推 20 mg,160 mg 微泵,3 小时后泵入 80 mg,24 小时后将剩余泵入。在用药过程中严密观察患者生命体征。持续治疗 7 d。

1.3 指标观察

1.3.1 炎症因子及内皮功能指标检测 入组治疗开始当天、治疗结束后的当天,早 7 点,空腹状态下采集静脉血 5 mL,置于试管内,离心机处理,离心参数:离心 3800 r/min 速度;离心 10 cm 半径;离心 10 min 时间,分离血浆与血清,保存于 -45℃ 中,待测。用 ELISA 法检测,将待测样本、试剂及实验试管等取出,并设置标准孔、样本孔、空白孔,取出标准品后,通过设置孔加入样品稀释液,混匀待检测样本,进行覆膜,恒温环境下 37℃ 孵育 40 min,吸弃液体,重复漂洗 3 次,将反应孔内液体用

干,加入试剂,静置 40 min,漂洗 3 次,吸弃液体,每孔加入 HRP 标记亲和物,封膜,将所有反应孔置 37℃ 避光环境下 65 min 孵育,将已配置洗涤液加到洗板机上洗板,摇晃 7 s,漂洗 3 次,取出反应板条,加入底物溶液,混匀,在避光反应 25 min,最后加入终止液,终止反应,洗净,用 TMB 显色处理,用酶标仪 450 nm 测定吸光值,计算 TNF-α、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 -6(IL-6)、降钙素原(PCT)、E-选择素(E-SLT)、血栓调节蛋白(sTM)、内皮素 -1(ET-1)、促血管生成素 -2(Ang-2)水平。

1.3.2 免疫功能及氧代谢监测 将血清标本从低温环境中取出,对血清标本通过稀释液稀释后,加入 90 μL 缓冲液,摇晃均匀,摇晃后置于常温中放置 40 min,随后使用 BD FACS Aria II 型号流式细胞仪(成都世纪美扬科技有限公司)检测 CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺ 水平,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。采用血气生化分析仪检测患者血氧饱和度(ScvO₂),计算氧消耗(VO₂)、氧摄取(O₂ER)、氧输送(DO₂)。

1.4 统计学分析

用 SPSS24.0 软件统计。计数资料用[n(%)]表示,组间用 χ^2 检验比较,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间用独立样本 t 检验比较, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组氧代谢指标治疗前后比较

见表 1,患者氧代谢水平治疗前无统计学差异($P>0.05$);治疗后,VO₂、O₂ER 水平下降,ScvO₂、DO₂ 水平升高,且观察组水平变化明显,有统计学差异($P<0.05$)。

表 2 两组炎症水平治疗前后比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of inflammation levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Number of cases(n)	TNF-α(ng/L)		CRP(mg/mL)		IL-6(pg/mL)		PCT(ng/mL)	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	50	190.05±19.88	95.05±18.11	166.88±17.77	61.03±5.07	85.22±6.39	30.77±3.42	29.77±2.06	10.98±1.95
Observation group	50	190.22±19.80	82.16±17.22	167.01±17.81	51.14±4.96	84.97±6.55	21.37±2.80	29.86±2.02	7.33±1.85
t		0.546	3.647	0.036	9.859	0.355	15.038	0.221	9.602
P		0.585	<0.001	0.971	<0.001	0.723	<0.001	0.826	<0.001

2.2 两组内皮功能治疗前后比较

见表 2,内皮功能在治疗前无统计学差异($P>0.05$);治疗

后,E-SLT、sTM、ET-1、Ang-2 水平较低,观察组低于对照组,有统计学差异($P<0.05$)。

表 3 两组氧代谢指标水平治疗前后比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxygen metabolism indexes before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number of cases(n)	ScvO ₂ (%)		VO ₂ [mL/(min m ²)]		O ₂ ER(mm Hg)		DO ₂ [mL/(min m ²)]	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	50	47.03± 3.17	69.73± 3.77	259.17± 52.05	116.73± 33.44	33.08± 8.91	29.61± 6.49	484.66± 62.88	655.94± 23.55
Observation group	50	47.11± 3.10	77.49± 4.10	260.10± 51.93	104.19± 45.31	33.14± 8.84	19.33± 3.17	483.96± 7.22	773.16± 49.69
t		0.127	9.851	0.089	1.574	0.008	10.064	0.078	15.074
P		0.898	<0.001	0.929	0.118	0.993	<0.001	0.937	<0.001

表 4 两组内皮功能治疗前后比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of endothelial function before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number of cases(n)	E-SLT(ng/mL)		sTM(ng/mL)		ET-1(pg/mL)		Ang-2/(pg·mL ⁻¹)	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	50	35.06± 6.80	29.66± 6.03	4.73± 1.49	3.66± 1.08	67.96± 17.03	51.16± 15.22	582.12± 244.94	119.30± 8.77
Observation group	50	36.11± 6.82	26.01± 5.94	4.80± 1.35	3.05± 0.93	68.04± 16.93	44.96± 14.77	582.33± 245.02	72.01± 10.62
t		0.771	3.049	0.246	3.026	0.023	2.798	0.004	24.278
P		0.442	0.003	0.806	0.003	0.981	0.006	0.996	<0.001

2.3 两组免疫功能治疗前后对比

见表 3,免疫功能在治疗前无统计学差异($P>0.05$);治疗

后 CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高,观察组高于对照组,而 CD8⁺ 低于对照组,有统计学差异($P<0.05$)。

表 5 两组免疫功能治疗前后比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of immune function before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number of cases(n)	CD4 ⁺ (%)		CD3 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	50	38.02± 4.11	51.76± 4.33	22.69± 3.46	29.88± 3.14	21.86± 2.41	16.77± 2.14	1.81± 0.45	2.36± 0.49
Observation group	50	38.16± 4.15	56.62± 4.44	22.73± 3.33	35.69± 3.26	21.77± 2.46	13.22± 2.10	1.85± 0.37	4.28± 0.53
t		0.169	5.541	0.059	9.076	0.185	8.372	0.485	18.809
P		0.865	<0.001	0.953	<0.001	0.854	<0.001	0.628	<0.001

3 讨论

脓毒性休克是临床危重患者的死因之一,其特征是功能障碍与细胞代谢异常,循环灌注不足。在临床上,其病理变化为血管及小动脉扩张,并伴有血液循环障碍,外周动脉阻力下降,机体功能和组织低灌注,供氧不足,影响多个器官和组织,诱发多个器官功能衰竭,从而增加患者的死亡率^[78]。因此如何高效的恢复脓毒休克的代谢循环,改善氧代谢和组织供氧,是目前临床急需解决的关键问题。

多巴酚丁胺作用机制与刺激心脏 β1 受体有关,兴奋心脏,提高心肌搏出量、收缩力,强心扩血管作用,改善心肌代谢,但长期易引起心律失常、药物反应下降等,影响预后^[9]。本研究显示,治疗后,TNF-α、CRP、IL-6、PCT、VO₂、O₂ER 水平下降,观察组低于对照组,而 ScvO₂、DO₂ 水平高于对照组($P<0.05$)。证实两者联合的有效性。提示在脓毒性休克中联合使用多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱,能够改善机体炎症水平,改善氧代谢状况,具有临床意义。

临床研究表示内皮细胞损伤是脓毒性休克的发病机制,而

内皮细胞参与白细胞活化、粘附,与微循环障碍和毛细血管通透性变化有关。是由于脓毒性休克是失控性全身炎症反应,而内皮细胞为免疫调节因子,在脓毒性休克发生发展中发挥重要作用^[10]。此外,内皮功能障碍还与凝血与炎症过程激活相关,造成炎症反应的增大与器官功能障碍的进展^[11]。有学者表示ESM-1参与脓毒性休克的发展发生过程,主要是通过内皮细胞功能抗原结合,抑制细胞间粘附分子作用,抑制炎症反应^[12]。大量临床研究显示脓毒性休克患者会出现严重血管内皮功能异常,内皮相关分子与蛋白表达发生改变,诱导机体凝血功能紊乱、血管渗漏、炎症反应过度等,最终发展为多脏器功能障碍^[13]。本研究结果显示,治疗后,观察组E-SLT、sTM、ET-1、Ang-2均低于对照组($P < 0.05$)。提示两者联合可有效地减轻患者的血管内皮功能损害,并对其功能起到保护作用。氢溴酸山莨菪碱是能够阻断M胆碱受体的抗胆碱药,有缓解血管痉挛、舒张平滑肌,是种 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体拮抗剂,发现其可以降低微血管漏出与血管内皮细胞损伤,也可通过抑制血浆渗透压的方式改善患者循环功能,有效改善患者内皮细胞功能;临床上可应用于有机磷农药中毒、感染中毒性休克、平滑肌痉挛等疾病。虽然多巴酚丁胺不能直接对肾血管起到扩张,但却可有效提高患者的心脏排血量,改善肾灌注状态,增加肾小球有效过压,对肾脏有一定保护,起到预防效果^[14,15]。因此联合治疗能有效减轻内皮细胞损伤,改善临床表现。

综上所述,经多巴酚丁胺联合氢溴酸山莨菪碱治疗后,脓毒性休克患者有所改善,炎症水平降低,平衡免疫功能,缓解内皮损伤,患者休克持续时间等表现降低。因此可作为患者的一种安全有效的治疗策略。但本研究并未对其作用机制深入探讨,结果可能存在局限性,未来可进一步深入探究,为临床提供参考价值。

参考文献(References)

- [1] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585.
- [2] Foster DM, Kellum JA. Endotoxic Septic Shock: Diagnosis and Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16185.
- [3] Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, et al. Fisiopatología del shock séptico [Pathophysiology of septic shock] [J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2022, 46(1): 1-13.
- [4] 夏苇,刘伟凤,张琦. 氢溴酸山莨菪碱对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *河北医药*, 2023, 45(18): 2746-2750.
- [5] 周晓娜. 血必净注射液联合多巴酚丁胺和酚妥拉明治疗重症肺炎合并心力衰竭的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 507-512.
- [6] 郑瑞强,张艺芬,荣子琪,等.《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南2021版》解读与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1159-1164.
- [7] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): 1974-1982.
- [8] Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES [J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.
- [9] 张燕锋,张勇,陈海坚. 早期主动脉内球囊反搏联合多巴酚丁胺对急性心肌梗死合并心源性休克的治疗效果观察 [J]. *中国处方药*, 2023, 21(2): 93-96.
- [10] De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascón GA. Septic shock: a microcirculation disease [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 85-91.
- [11] 陈艳青,黄满,刘晓立,等. 连续性血液净化对脓毒症患者免疫及内皮细胞功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2): 146-151.
- [12] 郭艳艳,云云,傅国强. 血必净注射液对脓毒性休克患者血管内皮功能相关因子的表达影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2435-2438.
- [13] Godlewska P, Benke M, Stachlewska-Nasfeter E, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: a prospective study [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(2): 126-133.
- [14] 黄茂,盛芬,孔一名. 小剂量多巴酚丁胺早期干预治疗肺炎合并脓毒症效果分析[J]. *中国基层医药*, 2022, 29(3): 321-324.
- [15] 吕骏翔,籍强,郭婷婷. 氢溴酸山莨菪碱对心脏骤停行心肺复苏患者微循环及冠状动脉内皮功能的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(7): 856-859.
- [16] progression of pancreatic cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by inhibition of Anxa3 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(3): G309-G322.
- [17] 汪继苗,姜舒,仲雅婷,等. 血清 ANXA2、ANXA3 与转移性结肠癌患者化疗疗效的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 324-328.
- [18] Guo C, Li N, Dong C, et al. 33-kDa ANXA3 isoform contributes to hepatocarcinogenesis via modulating ERK, PI3K/Akt-HIF and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Adv Res*, 2020, 11(30): 85-102.

(上接第 3794 页)

- [9] Wei J, Liao Z, Tao Y, et al. Evaluation of the possible association of PDCD-1 and LAG3 gene polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 92.
- [10] 吴敏,李丽,陈鹏飞,等. 萝卜硫素通过 ANXA3/p38 和 JNK 信号通路诱导人皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡[J]. *中国中西医结合皮肤病学杂志*, 2022, 21(5): 398-403.
- [11] Wan X, Guo D, Zhu Q, et al. microRNA-382 suppresses the