

乌司他丁对急性肺损伤机械通气患者肺保护的临床研究

李汝勇 张继红 李玉芝

【关键词】 肺损伤,急性; 机械通气; 乌司他丁; 肺保护; 多器官功能障碍综合征

近年来,随着以机械通气为主的综合治疗,急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的病死率有所下降,但仍高达 30%~50%^[1]。本研究拟观察在机械通气为主的综合治疗基础上加用乌司他丁治疗 ALI/ARDS 患者的呼吸力学、血流动力学及动脉血气的变化,以评价乌司他丁在 ALI/ARDS 机械通气的肺保护及防治多器官功能障碍综合征(MODS)、降低病死率中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2001 年 5 月—2007 年 7 月本院重症加强治疗病房(ICU)收治的 89 例 ALI 患者,诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的标准^[2]。其中男 52 例,女 37 例;年龄 3 个月~93 岁。进入 ICU 时急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分为(22.57±9.79)分。原发疾病:急性胆囊炎 18 例,重症肺炎 15 例,重症休克 11 例,复杂多发外伤(肋骨、骨盆等) 10 例,心肺复苏术后 8 例,腹部外伤术后 8 例,心肺疾病术后 7 例,胃肠、肝胆疾病术后 5 例,急性药物中毒 3 例,颅脑外伤术后及产后出血各 2 例。

1.2 分组:89 例患者按随机原则分为对照组(45 例)和治疗组(44 例)。对照组

采用机械通气为主的综合治疗;治疗组在对照组基础上用乌司他丁进行肺保护。两组患者的年龄及 APACHE II 评分比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),有可比性。

1.3 治疗方法:两组的机械通气及基础治疗相同。机械通气模式采用小潮气量、低气道平台压(Pplat)以及适当呼气末正压(PEEP)^[3,4]。呼吸机参数设置:潮气量 6~8 ml/kg, Pplat <35 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa), PEEP 5~20 cm H₂O(逐渐上调),视病情脱机,同时给予营养、镇静、控制血糖等治疗。治疗组在上述治疗的基础上静脉滴注乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司)200 kU(加 100 ml 生理盐水),每日 2~3 次,疗程为 5~7 d。

1.4 观察指标及方法:动态监测心电图(ECG)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、平均动脉压(MAP)、动脉血氧饱和度(SaO₂)变化,每日监测动脉血氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、呼吸力学及无创血流动力学指标;观察患者临床症状及体征变化;行胸部 X 线片、生化及血、尿常规等检查;统计上机天数、住 ICU 时间及 ICU 病死率。以 1 d 和 5 d 时的相关指标作为统计指标。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 10.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效:治疗组 32 例(72.73%)、对照组 24 例(53.33%)治疗 5 d 后肺损伤得到控制,临床症状缓解,X 线胸片变化显著,肺外器官功能改善;治疗组 10 例(22.73%)、对照组 19 例(42.22%)因多器官功能衰竭(MOF)死亡;两组好转率及病死率比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗组住 ICU 时间(5.08±2.17)d,明显短于对照组(7.25±2.88)d;两组比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组呼吸力学、动脉血气及血流动力学指标变化(表 1~3):治疗组呼吸力学、动脉血气及血流动力学指标改善程度均明显优于对照组(P 均 <0.05)。

3 讨论

本研究是在以机械通气为主的综合治疗基础上应用乌司他丁治疗 ALI/ARDS,结果显示患者的病死率显著低于未用乌司他丁治疗者,证明乌司他丁能有效降低 ALI/ARDS 的病死率,提高临床治疗效果。

表 1 两组患者治疗前后呼吸力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Pplat(cm H ₂ O)		PIP(cm H ₂ O)		MPaw(cm H ₂ O)		Raw(cm H ₂ O · L ⁻¹ · s ⁻¹)	
		1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d
对照组	45	18.79±3.21	16.57±1.96 ^a	24.36±3.41	32.96±2.85 ^a	10.28±3.95	9.88±0.47 ^a	14.33±3.75	9.32±2.39 ^a
治疗组	44	19.31±2.75	15.52±1.88 ^{ab}	24.38±3.15	20.05±1.17 ^{ab}	10.19±4.01	8.76±0.38 ^{ab}	14.47±3.58	6.97±2.65 ^{ab}

注:与本组 1 d 比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$;PIP:吸气峰压;MPaw:平均气道压;Raw:气道阻力

表 2 两组患者治疗前后动脉血气比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mm Hg)		PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)		pH 值	
		1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d
对照组	45	53.87±3.02	87.68±9.88 ^a	184.45±9.87	311.35±5.07 ^a	35.43±3.38	41.50±2.85 ^a	7.41±0.33	7.31±0.15 ^a
治疗组	44	54.32±2.15	95.33±6.12 ^{ab}	176.45±10.32	394.18±4.52 ^{ab}	34.07±3.15	41.98±2.23 ^{ab}	7.46±0.23	7.38±0.18 ^{ab}

注:与本组 1 d 比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$;PaCO₂:动脉血二氧化碳分压;1 mm Hg=0.133 kPa

作者单位:262500 山东青州,潍坊医学院附属青州医院中心 ICU
作者简介:李汝勇(1963-),男(汉族),山东省人,副教授,副主任医师,Email:lyrsdqz@163.com。

表 3 两组患者治疗前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAP(mm Hg)		HR(次/min)		CO(L/min)		SVR(kPa · s/L)	
		1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d	1 d	5 d
对照组	45	75.29±9.89	76.35±10.76	135.46±11.62	121.44±11.32 ^a	4.13±1.15	6.01±1.17 ^a	241.2±31.1	110.3±5.8
治疗组	44	75.08±10.25	76.45±11.34	137.04±11.25	99.10±10.07 ^{ab}	4.15±1.07	6.07±1.25 ^a	243.3±30.9	93.5±4.6 ^b

注:与本组 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$;CO:心排量;SVR:外周血管阻力

乌司他丁是从人尿液中分离纯化的一种广谱的蛋白酶抑制剂,具有抗炎、减少细胞与组织损伤、改善微循环与组织灌注等作用,最早被应用于急性胰腺炎的治疗,近年来被广泛应用于脓毒症、ALI 的治疗,取得了良好疗效^[5-7]。ALI/ARDS 是机体炎症反应失控的结果,即全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征(SIRS/CARS)失衡的严重后果^[8]。而乌司他丁则通过对各种炎症介质的免疫调理作用,更好地控制全身炎症反应,并通过抑制中性粒细胞在肺组织中的渗出和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)活性及其抗氧化作用,显著减轻其对肺的直接和继发损伤^[5-7]。

本研究显示,对 ALI/ARDS 患者在常规应用以机械通气为主的综合治疗基础上应用乌司他丁进行肺保护,能明显

改善患者的呼吸力学、血流动力学及动脉血气指标,降低 MOF 发生率,提高治愈率,降低病死率,提高患者生活质量,缩短住 ICU 时间,疗效确切。

参考文献

- [1] 李胜,王晓芝.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征[M]//王春亭,王克富.现代重症抢救技术.北京:人民卫生出版社,2007:235-241.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(4):203.
- [3] 邱海波.急性呼吸窘迫综合征与呼吸功能支持[M]//刘大为.危重病医学分册.北京:中国协和医科大学出版社,2000:140-221.
- [4] 俞森洋.急性呼吸窘迫综合征(ARDS)[M]//俞森洋.现代机械通气的监护和临床应用.2 版.北京:中国协和医科大学

学出版社,2003:398-435.

- [5] 陈东妹,江洁曙,王珊珊,等.乌司他丁对急性重症胰腺炎患者肺保护作用的观察[J].临床内科杂志,2006,23(5):342-343.
- [6] 邵文明,张良清,邓烈华,等.乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J].中国危重病急救医学,2005,17(4):228-230.
- [7] 王刚,陈婷婷,高长青.乌司他丁对创伤失血性休克兔肺损伤的保护作用[J].中国危重病急救医学,2005,17(1):36-38.
- [8] 姜兴权,王育珊,王冀璞,等.急性肺损伤肺保护性通气乌司他丁干预的临床研究[J].中国急救医学,2006,26(3):161-163.

(收稿日期:2008-05-28)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

受损软组织中的骨成分可诱导 Toll 样受体 4 依赖的全身炎症反应和急性肺损伤

长骨骨折后可引起局部或全身的炎症反应,但导致这种变化发生的原因还不十分清楚。宾夕法尼亚州匹兹堡大学科研人员通过对雄性 C3H/HeOuJ(Toll 样受体 4(TLR4)正常)和 C3H/HeJ(TLR4 突变)小鼠的研究认为:暴露于受损软组织中的骨成分可诱导全身炎症反应伴急性肺损伤的发生,并与 TLR4 有关。他们分别在小鼠双侧大腿肌肉注射不同骨成分,包括骨髓细胞、骨髓上清液、骨混悬液,6 h 后取血采用酶联免疫吸附试验测定血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 及肺髓过氧化物酶含量,收集支气管肺泡灌洗液检测肺通透性。实验结果显示:在 C3H/HeOuJ 小鼠局部骨成分暴露于受损软组织中可诱导全身炎症反应及急性肺损伤,但在 TLR4 突变的 C3H/HeJ 小鼠未出现全身炎症反应及急性肺损伤。提示骨折后骨成分暴露于受损局部软组织诱导全身炎症反应和急性肺损伤的发生与 TLR4 有关,TLR4 在组织损伤的检测中有着重要的作用。

包呈梅,编译自《Shock》,2008-05-02(电子版);胡森,审校

达那肝素钠抑制大鼠全身炎症反应防御脓毒症诱导的急性肺损伤

包括高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在内的全身炎症反应介质在脓毒症发生发展中起着重要作用。达那肝素钠(DA)作为一种抗凝剂有抑制脓毒症所致炎症反应的作用,但机制尚不清楚。Hagiwara 等用雄性 Wistar 大鼠对 DA 抑制全身炎症反应及防御脓毒症诱导急性肺损伤的作用进行了验证。给予实验动物内毒素脂多糖(LPS)后经尾静脉推注 50 U/kg DA 或生理盐水,从注射 LPS 开始计时,取每隔 2 h 的血清和肺组织检测细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 及 HMGB1 含量。用 LPS 或 LPS 加 DA 刺激大鼠巨噬细胞系(RAW 264.7),收集上清液检测细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-10)及 HMGB1 含量。实验结果显示,给予 DA(50 U/kg)可明显改善实验大鼠存活率及肺损伤。推注 DA 后,血清及肺组织中 HMGB1 含量随时间延长逐渐减少。体外实验显示,给予 DA 后 HMGB1 减少,提示 DA 有抑制核转录因子- κ B 抑制因子(I κ B)磷酸化的作用。因此研究者认为,DA 能减少 LPS 所致炎症反应中炎症因子和 HMGB1 含量,从而改善肺损伤,降低脓毒症诱导的全身炎症反应死亡率。

包呈梅,编译自《Crit Care》,2008-04-02(电子版);胡森,审校