

• 研究报告 •

# 乌司他丁对急性心肌梗死合并心源性休克患者循环功能恢复的影响

王宇 马朋林

**【摘要】目的** 探讨乌司他丁改善急性心肌梗死合并心源性休克患者循环功能的作用及对预后的影响。**方法** 选择 2006 年 8 月—2008 年 8 月本科收治的 56 例急性心肌梗死合并心源性休克患者作为研究对象,随机分为常规治疗对照组(26 例)和乌司他丁治疗组(30 例)。患者入院后定时监测心肌酶谱〔肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)〕及全血肌钙蛋白 I(TnI),同时观察休克发生及恢复时间、重症监护病房(ICU)住院时间以及预后。**结果** 治疗组 CK、CK-MB 和 TnI 的峰浓度较对照组均有轻度降低,但差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ ),且达峰时间两组间亦无显著差异( $P$  均 $>0.05$ )。然而,治疗组 3 种心肌酶恢复至正常范围所需时间均较对照组明显缩短( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。与对照组比较,治疗组休克恢复时间、使用血管活性药物总量以及 ICU 住院时间均显著缩短,病死率明显降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。**结论** 乌司他丁能有效促进急性心肌梗死合并心源性休克患者心功能恢复,减少 ICU 住院天数并降低病死率。

**【关键词】** 乌司他丁; 心肌梗死,急性; 心源性休克

心源性休克是急性心肌梗死(AMI)死亡的主要原因。在心肌梗死发展至心源性休克病理生理过程中,炎症因子介导的损伤机制起十分重要的作用。缺血(或低灌注)及再灌注过程可诱导炎症因子的大量释放,引起心肌细胞肿胀、收缩力减弱、顺应性降低以及与正常心肌间收缩不协调,导致每搏量下降。当心排血量严重下降,不能满足机体充分的组织灌注时即发生心源性休克,导致预后不良。因此,有效阻断 AMI 后炎症因子介导的心肌损伤是防治心源性休克的关键之一。基础和临床研究表明,乌司他丁对炎症因子介导的器官功能损伤具有一定的保护作用,如临床应用乌司他丁治疗急性肺损伤以及胰腺炎诱发的严重全身炎症反应综合征(SIRS),取得了一定的治疗效果<sup>[1-2]</sup>。本研究中拟探讨乌司他丁对 AMI 合并心源性休克患者循环功能的恢复以及预后的影响,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料:** 选择 2006 年 8 月—2008 年 8 月本科收治 AMI 合并心源性休克患者 56 例,男 34 例,女 22 例;年龄 42~77 岁,平均(58.8±7.9)岁;体重(68.8±8.9)kg。梗死部位:前壁 18 例,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2009.09.016

作者单位:100091 北京,解放军第三〇九医院急救部

通信作者:马朋林,Email:mapenglin@163.com

表 1 两组患者一般资料及乌司他丁对心源性休克预后的影响

组别	例数	性别		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	APACHE I 评 分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	AMI 至入 ICU 时间( $\bar{x}\pm s$ ,h)	住 ICU 时间 ( $\bar{x}\pm s$ ,d)	病死率 [% (例)]
		男	女					
对照组	26	16	10	58.4±8.4	18.5±6.4	20.6±8.1	16.2±5.8	53.85(14)
治疗组	30	18	12	59.3±7.7	19.1±4.2	18.6±9.3	12.6±3.1 <sup>b</sup>	26.67(8) <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

前间壁 19 例,前侧壁 7 例,下壁 5 例,下壁合并后壁 4 例,右室 3 例。

**1.2 研究方法:** 患者均参考第 10 版《实用内科学》中 AMI 及心源性休克诊断标准进行确诊。将符合诊断的患者按信封法随机分为常规治疗对照组(26 例)和乌司他丁治疗组(30 例),两组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分以及 AMI 至入重症监护病房(ICU)时间比较差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ ,表 1),具有可比性。

**1.3 治疗方法:** 患者均给予绝对卧床、镇静、止痛、吸氧、心电监护、扩冠、抗凝、活血化瘀、通便、记录 24 h 出入量、维持血流动力学稳定、监测血气分析等常规处理,当患者出现呼吸衰竭时即予机械通气支持治疗改善氧合,上述治疗措施后病情无明显改善时酌情予主动脉球囊反搏术(IABP)。治疗组在对照组基础上加用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)200 kU 静脉滴注,8 h 1 次,连用 7~14 d。

**1.4 评价指标:** ①入院后 24 h 内最差的 APACHE I 评分。②于入院后 0.5、4、6、12、24、48、72、96、120 h 及 168 h 用全

自动生化分析仪测定心肌酶,包括肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及全血肌钙蛋白 I(TnI)。监测指标:心肌酶学达峰时间(出现胸痛症状至心肌酶学指标达到最大值的时间);心肌酶学峰浓度(心肌酶学指标达到的最大值);心肌酶学恢复时间(出现胸痛症状至心肌酶学指标恢复至正常参考值范围内的时间);心源性休克发生时间(出现胸痛症状至符合前述心源性休克诊断标准的时间);心源性休克恢复时间(心源性休克诊断成立至停用所有血管活性药物的时间);血管活性药物总量(包括多巴胺、多巴酚丁胺及肾上腺素);ICU 住院时间以及病死率。

**1.5 统计学处理:** 采用 SPSS 11.0 软件进行统计处理,数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 预后(表 1):** 与对照组比较,乌司他丁治疗组 ICU 住院时间显著缩短,病死率显著降低( $P<0.01$  和  $P<0.05$ )。

**2.2 乌司他丁对心肌酶学指标的影响(表 2):** 乌司他丁治疗组 CK、CK-MB 及 TnI 的峰浓度均较对照组有轻度降低,

但差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );两组间各指标达峰时间差异亦均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );但乌司他丁治疗组 3 种心肌酶恢复至正常参考值范围所需时间均较对照组显著缩短,差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

**2.3 乌司他丁对循环功能及血管活性药物用量的影响(表 3):**治疗组发生心源性休克时间短于对照组,且休克恢复时间较对照组显著缩短( $P<0.01$ );治疗组应用多巴胺、多巴酚丁胺以及肾上腺素总量均较对照组明显减少,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。

**3 讨论**

有研究表明,急性心肌梗死/再灌注过程中,多种细胞因子和炎症物质释放,如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、心肌抑制因子(MDF)、组胺和缓激肽等,上述因子和物质抑制心肌收缩功能,并使心肌顺应性降低,引起以泵功能不全为主要特点的循环衰竭。乌司他丁不仅能抑制上述多种炎症介质的产生和释放,而且具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体膜释放、清除氧自由基作用,可减轻炎症组织损伤<sup>[2-4]</sup>。乌司他丁用于重症胰腺炎、急性肺损伤、严重全身感染以及创伤所致 SIRS 的治疗,取得了良好的临床效果。如山村秀夫等<sup>[5]</sup>用抑肽酶作为对照,采用多中心双盲试验研究了乌司他丁对多种休克的治疗效果,结果发现,治疗组与对照组休克逆转率分别为 71.4%和 45.8%。此外,乌司他丁对脓毒症患者免疫麻痹状态具有一定的调节作用<sup>[6-7]</sup>。

基础研究发现,乌司他丁在实验鼠缺血期具有保护心肌组织线粒体构造,再灌注后促进线粒体离子泵功能恢复的作用<sup>[8]</sup>。Masuda 等<sup>[9]</sup>报道,乌司他丁可减少鼠休克期心肌线粒体的损伤,维持其氧化磷酸化作用,从而改善休克引起的心功能减退。Cao 等<sup>[10]</sup>在兔心脏温血灌注模型中研究了乌司他丁对心肌的保护作用,在休克的初始阶段,乌司他丁可预防机体微血管收缩,保持微血管内的血流速度和血流量,有效维持微循环功能,减轻冠状动脉内皮损伤,改善心、肾等重要脏器的功能<sup>[11-12]</sup>。上述研究提示,乌司他丁对 AMI 后并发心源性休克患者可能具有一定程度改善心脏泵功能的作用。

本研究发现,与对照组比较,乌司他

**表 2 乌司他丁对心肌酶学指标时相变化的影响( $\bar{x}\pm s$ )**

指标	组别	例数	峰浓度	达峰时间	恢复时间
CK	对照组	26	(331.7 $\pm$ 326.9)U/L	(22.1 $\pm$ 11.0)h	(102.5 $\pm$ 19.8)h
	治疗组	30	(245.7 $\pm$ 198.7)U/L	(19.6 $\pm$ 5.8)h	(87.2 $\pm$ 23.1)h <sup>a</sup>
CK-MB	对照组	26	(87.6 $\pm$ 35.2)U/L	(19.8 $\pm$ 5.8)h	(107.1 $\pm$ 16.9)h <sup>a</sup>
	治疗组	30	(65.5 $\pm$ 22.7)U/L	(18.8 $\pm$ 6.1)h	(99.2 $\pm$ 8.3)h <sup>a</sup>
TnI	对照组	26	(0.8 $\pm$ 0.5) $\mu$ g/L	(934.2 $\pm$ 12.1)h	(147.7 $\pm$ 24.2)h <sup>a</sup>
	治疗组	30	(0.8 $\pm$ 0.5) $\mu$ g/L	(236.8 $\pm$ 12.2)h	(120.8 $\pm$ 18.4)h <sup>b</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

**表 3 乌司他丁对循环功能及血管活性药物用量的影响( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	例数	休克发生时间(h)	休克恢复时间(d)	药物使用量(mg)		
				多巴胺	多巴酚丁胺	肾上腺素
对照组	26	4.5 $\pm$ 0.7	10.5 $\pm$ 2.1	1101.6 $\pm$ 235.0	810.3 $\pm$ 265.1	108.4 $\pm$ 40.7
治疗组	30	4.0 $\pm$ 1.3	7.1 $\pm$ 1.7 <sup>b</sup>	987.6 $\pm$ 172.8 <sup>a</sup>	682.6 $\pm$ 123.1 <sup>a</sup>	86.3 $\pm$ 36.6 <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

丁治疗组 CK、CK-MB 及 TnI 达峰时间无显著差异,但恢复至正常参考值范围所需时间明显缩短,提示乌司他丁能有效减轻心肌细胞损伤、促进其功能恢复。并且,治疗组心源性休克逆转时间缩短,血管活性药物总用量减少,ICU 住院天数减少,病死率降低,进一步证明乌司他丁能有效改善 AMI 合并心源性休克患者整体循环功能,是心源性休克重要的辅助治疗措施之一。

本研究因受到临床条件限制,未对患者每搏量及心排量进行连续监测,对乌司他丁改善心肌收缩力的作用做出量化评价,但本研究结果已初步证实乌司他丁对改善心源性休克患者循环功能有一定的临床价值。此外,关于乌司他丁减轻心肌损害的确切分子机制本研究中未涉及,有待通过深入的临床基础研究进一步阐明。

**参考文献**

[1] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2):117-119.  
 [2] Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. J Diabetes Complications, 1998, 12(1):43-60.  
 [3] Rambauek M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. Clin Nephrol, 1992, 38 (Suppl 1): S40-45.  
 [4] Wangjohi FW, Otieno FC, Ogola EN, et al. Nephropathy in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus in black Africans. East Afr Med J, 2002, 79(8):399-404.  
 [5] 山村秀夫, 玉熊正悦, 中岛光好. 各種シ

ョクに対する MR-20 の臨床評価. 医学進展(日), 1984, 129(10):730.  
 [6] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗的新思路. 中国危重病急救医学, 2004, 16(2):67-69.  
 [7] 盛志勇, 姚咏明, 林洪远. 脓毒症的免疫紊乱机制. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11):641-642.  
 [8] Taie S, Yokono S, Ueki M, et al. Effects of ulinastatin (urinary trypsin inhibitor) on ATP, intracellular pH, and intracellular sodium transients during ischemia and reperfusion in the rat kidney in vivo. J Anesth, 2001, 15(1):33-38.  
 [9] Masuda T, Sato K, Noda C, et al. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on myocardial mitochondria during hemorrhagic shock and reperfusion. Crit Care Med, 2003, 31(7):1987-1992.  
 [10] Cao ZL, Okazaki Y, Naito K, et al. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in the isolated blood-perfused rabbit heart. Ann Thorac Surg, 2000, 69(4):1121-1126.  
 [11] Komori M, Takada K, Tomizawa Y, et al. Urinary trypsin inhibitor improves peripheral microcirculation and bronchospasm associated with systemic anaphylaxis in rabbits in vivo. Shock, 2003, 20(2):189-194.  
 [12] Takada K, Komori M, Notoya A, et al. Effect of ulinastatin on microcirculation during excessive hemorrhage using fluid therapy. In Vivo, 2003, 17(2):129-135.

(收稿日期:2009-08-09)  
(本文编辑:李银平)