

• 经验交流 •

# 大剂量乌司他丁治疗甲型 H1N1 流感所致重症肺炎的疗效观察

叶明 郑俊波 于凯江 姜雪松 周晶

【关键词】 乌司他丁； 甲型 H1N1 流感； 重症肺炎； 炎症反应

探讨大剂量乌司他丁(UTI)对甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者炎症细胞因子及动脉血气指标的影响,评价其治疗效果。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2009 年 10 月至 2010 年 1 月本院重症监护病房(ICU)收治甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者 46 例。按随机原则分为两组:治疗组和对照组均为 23 例。两组患者性别、年龄、治疗前急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分、入 ICU 时临床症状和体征及各项实验室指标等比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1), 有可比性。

1.2 治疗方法:两组均常规给予抗生素治疗,并根据样本培养的药敏结果进行调整,同时使用黏液溶解剂及营养支持治疗,必要时使用机械通气和糖皮质激素。治疗组在常规治疗基础上加用 UTI 200 kU 溶于 50 ml 生理盐水中静脉滴注,每日 3 次,连用 7 d;对照组给予等量生理盐水。

1.3 监测指标:取治疗前及治疗后 3 d、7 d 静脉血,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-10)水平;同时监测炎症反应指标和血气分析变化,观察 ICU 留置时间、病死率及临床疗效。

1.4 疗效判定标准:①发热、咳嗽、咯痰、呼吸困难等临床症状明显缓解或消失;②肺部啰音明显减少或消失;③X 线胸片检查示肺部炎症阴影明显减少;④动脉血气指标恢复正常或明显改善。病情 5 d 内好转为显效,14 d 内好转为有效,

表 2 大剂量乌司他丁治疗对甲型 H1N1 流感重症肺炎患者血中炎症细胞因子的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)
治疗组	治疗前	23	286.3 $\pm$ 124.5	196.6 $\pm$ 132.1	167.3 $\pm$ 98.2	49.1 $\pm$ 19.3
	治疗 3 d	23	162.1 $\pm$ 144.6 <sup>ab</sup>	87.9 $\pm$ 33.5 <sup>ab</sup>	58.6 $\pm$ 19.7 <sup>ab</sup>	122.8 $\pm$ 10.2 <sup>ab</sup>
	治疗 7 d	23	116.2 $\pm$ 114.2 <sup>ab</sup>	78.4 $\pm$ 22.7 <sup>ab</sup>	47.5 $\pm$ 22.1 <sup>ab</sup>	138.4 $\pm$ 30.8 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	23	306.3 $\pm$ 158.4	189.8 $\pm$ 141.9	155.3 $\pm$ 79.8	50.7 $\pm$ 21.6
	治疗 3 d	23	236.7 $\pm$ 135.5 <sup>a</sup>	144.2 $\pm$ 43.3 <sup>a</sup>	102.6 $\pm$ 36.3 <sup>a</sup>	53.1 $\pm$ 18.1
	治疗 7 d	23	176.2 $\pm$ 44.3 <sup>a</sup>	120.1 $\pm$ 19.8 <sup>a</sup>	98.3 $\pm$ 25.8 <sup>a</sup>	57.3 $\pm$ 27.5

注:TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,IL-6、IL-8、IL-10;白细胞介素-6、-8、-10;与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与对照组同期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

14 d 以上仍未好转为无效。

1.5 统计学方法:应用 SPSS 11.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组患者治疗结果(表 1):治疗组显效率显著高于对照组( $P < 0.01$ ),但两组间总有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组住 ICU 时间明显短于对照组( $P < 0.05$ ),病死率与对照组无明显差异。死亡原因主要为呼吸衰竭(治疗组 3 例,对照组 4 例)、多器官功能衰竭(治疗组 2 例,对照组 2 例)。治疗组在 UTI 使用过程中均未出现不良反应。

2.2 两组炎症细胞因子变化(表 2):与治疗前相比,两组治疗后 3 d 起 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 均明显下降,治疗组 IL-10 显著升高(均  $P < 0.05$ ),治疗组较对照组的升降变化更为明显(均  $P < 0.05$ )。

2.3 两组炎症反应指标及动脉血气指标变化(表 3):与治疗前比较,治疗组治疗后 3 d 心率(HR)、呼吸频率(RR)即

有明显改善,而对照组治疗后 7 d HR、RR 才有明显下降,且治疗组较对照组下降更明显(均  $P < 0.05$ )。两组治疗后 3 d、7 d 白细胞计数(WBC)均明显升高,但对照组升高更为明显(均  $P < 0.05$ )。两组治疗后 3 d、7 d 动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)均较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ),但两组间无明显差异。两组治疗后 3 d、7 d 氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)均较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ),且治疗组治疗后 3 d 改善更明显( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

3.1 甲型 H1N1 流感所致重症肺炎的特点:研究发现甲型 H1N1 流感病毒感染患者以青壮年为主,考虑主要原因是由于青壮年人群的自身免疫力强,感染甲型 H1N1 流感病毒后发生的免疫反应非常强烈,免疫细胞释放了更多的炎症介质,从而导致更严重的自身免疫失调和组织损伤<sup>[1]</sup>。重症肺炎是甲型 H1N1 流感病毒所致严重并发症之一。主要表现为病毒性肺炎及细菌性肺炎。病毒在呼吸道的上皮细胞内复制,可大量侵入

表 1 两组甲型 H1N1 流感重症肺炎患者一般情况及大剂量乌司他丁的治疗疗效

组别	例数	性别		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	APACHE I 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	临床疗效[例(%)]			总有效率 [% (例)]	住 ICU 时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	病死率 [% (例)]
		男	女			显效	有效	无效			
治疗组	23	12	11	26.1 $\pm$ 14.6	15.16 $\pm$ 4.27	17(73.9) <sup>a</sup>	4(17.4) <sup>a</sup>	2(8.7)	91.3(21)	14.3 $\pm$ 5.6 <sup>b</sup>	21.7(5)
对照组	23	10	13	27.2 $\pm$ 15.3	14.56 $\pm$ 5.15	11(47.8)	9(39.1)	3(13.0)	87.0(20)	23.1 $\pm$ 7.8	26.1(6)

注:APACHE I 评分,急性生理学及慢性健康状况评分系统 I 评分,ICU:重症监护病房,与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.01.014

作者单位:150086 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第二医院 ICU 通信作者:郑俊波,Email:zhengjunbo616@hotmail.com

表 3 大剂量乌司他丁治疗对甲型 H1N1 流感重症肺炎患者炎症反应指标及血气分析指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	体温(°C)	HR(次/min)	RR(次/min)	WBC( $\times 10^9/L$ )	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)
治疗组	治疗前	23	38.8±2.1	117.4±18.1	35.2±10.1	3.28±3.12	49.65±14.86	40.37±8.86	124.07±20.15
	治疗 3 d	23	37.5±2.4	96.9±13.0 <sup>ab</sup>	24.7±5.6 <sup>ab</sup>	9.24±3.28 <sup>ab</sup>	74.24±13.53 <sup>a</sup>	38.70±5.27	193.25±43.60 <sup>ab</sup>
	治疗 7 d	23	37.2±1.5 <sup>a</sup>	88.4±14.3 <sup>ab</sup>	25.0±3.0 <sup>a</sup>	13.68±12.22 <sup>ab</sup>	85.76±13.02 <sup>a</sup>	37.65±5.91	219.00±36.63 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	23	38.5±3.2	118.9±12.8	33.1±7.9	4.16±2.63	51.36±13.72	42.44±7.41	121.35±35.88
	治疗 3 d	23	37.8±1.8	111.4±8.1	31.8±4.4	15.62±3.13 <sup>a</sup>	76.81±11.09 <sup>a</sup>	39.40±5.83	145.51±38.28 <sup>a</sup>
	治疗 7 d	23	37.0±2.1 <sup>a</sup>	98.5±10.8 <sup>a</sup>	25.3±4.9 <sup>a</sup>	19.52±14.39 <sup>a</sup>	83.15±15.46 <sup>a</sup>	38.65±5.91	221.38±39.37 <sup>a</sup>

注:HR, 心率;RR, 呼吸频率;WBC, 白细胞计数;PaO<sub>2</sub>, 动脉血氧分压;PaCO<sub>2</sub>, 动脉血二氧化碳分压;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 氧合指数;与本组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05;与对照组同期比较,<sup>b</sup>P<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

支气管、细支气管和肺泡上皮细胞;呼吸道上皮细胞损伤后,呼吸道的自然防卫功能被破坏,易引起致病菌感染,导致重症肺炎。组织病理学检查可发现支气管和细支气管上皮广泛变性、坏死,支气管、细支气管腔和肺泡内充满含有中性粒细胞、单核细胞的渗出液<sup>[2]</sup>。

3.2 甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者炎症细胞因子的变化:研究早已表明,TNF- $\alpha$  是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)关键的炎症细胞因子,且对其他炎症细胞因子的表达有重要调节作用<sup>[3]</sup>。血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 等炎症介质的增高与急性肺损伤(ALI)密切相关<sup>[4-5]</sup>。炎症介质的失控性释放引起过度的持续全身炎症反应,造成广泛组织损伤,最终发展成 MODS。

本研究表明,甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 L-8 均明显升高,提示机体炎症反应系统激活,导致炎症细胞因子失控性释放。提示 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 是甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者组织炎性损伤的重要途径,是合并 ALI/ARDS 和 MODS 的主要机制之一。

3.3 UTI 对甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者炎症反应的影响:UTI 具有抑制炎症介质过度释放、稳定细胞膜和溶酶体膜、清除氧自由基等作用<sup>[6-7]</sup>。近年来 UTI 被广泛用于急性胰腺炎、严重感染、体外循环、ALI 等治疗,对危重患者

的器官功能具有明显保护作用,取得了良好疗效<sup>[8]</sup>。Ito 等<sup>[9]</sup>报道,UTI 对 ALI 大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症介质水平的升高具有一定抑制作用,能明显改善炎性细胞浸润、水肿以及出血症状。

本研究结果显示,对甲型 H1N1 流感所致重症肺炎患者,在抗感染、化痰、营养支持及机械通气等综合治疗的基础上,大剂量 UTI 可能通过对各种炎症介质的免疫调节作用,抑制肺部感染引发的炎症反应,下调促炎症细胞因子水平,增加抗炎介质释放,抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性,减少弹性蛋白酶释放,减轻肺泡上皮细胞损伤,从而改善患者的氧合情况,缓解病情。

本研究中,两组患者在治疗后 3 d、7 d WBC 均明显升高,考虑主要原因为甲型 H1N1 流感病毒感染患者起病时有 WBC 不高或降低的特点,随着病情的进一步发展,患者免疫功能进一步下降,逐渐开始合并细菌感染,因而导致 WBC 出现逐渐增高的情况,但治疗组由于应用大剂量 UTI 抑制了炎症介质的过度释放,因此没有对照组升高的明显。

参考文献

[1] Schnitzler SU, Schnitzler P. An update on swine-origin influenza virus A/H1N1, a review. *Virus Genes*, 2009, 39: 279-292.  
 [2] Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection.

*Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 72-79.  
 [3] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1896-1903.  
 [4] Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 602-611.  
 [5] 陶然, 尚世强. 人感染甲型 H1N1 流感病毒的研究进展. *中国循证儿科杂志*, 2009, 4: 250-252.  
 [6] 邵义明, 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. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 228-230.  
 [7] Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukoc Biol*, 2001, 69: 241-247.  
 [8] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 117-120.  
 [9] Ito K, Mizutani A, Kira S, et al. Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes. *Injury*, 2005, 36: 387-394.

(收稿日期: 2010-07-30)  
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

他汀类药物对脓毒症患者可能具有保护作用

严重脓毒症和感染性休克是重症监护病房(ICU)内常见的并发症,且病死率很高。早期的抗菌治疗联合器官支持是主要治疗手段。由于脓毒症患者存在着广泛的炎症反应和免疫功能受损,研究人员对过去几十年的免疫调理疗法进行了调查,结果发现他汀类药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)除了可以降低血循环中的胆固醇水平外,还具有潜在的多种抗炎作用。最近的研究表明,他汀类药物的这些抗炎效应可以抑制急性炎症反应,可能对脓毒症患者起保护作用,因而可以作为新的辅助治疗用于早期临床观察。

崔倩, 编译自《Dtsch Med Wochenschr》, 135, 2128-2132; 尹明, 审核