

·论著·

肌苷减轻严重脓毒症患者炎症反应的临床研究

劳志刚 吴昊 王素宁 宋斐 茹晃耀 戴良成

【摘要】 目的 评估肌苷对严重脓毒症患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择本院 2011 年 3 月至 2012 年 8 月入住重症监护病房(ICU)的 85 例严重脓毒症患者,按简单随机化法分为 3 组。常规治疗组 25 例按严重脓毒症诊疗常规治疗;6 h 内肌苷治疗组 28 例,6 h 后肌苷治疗组 32 例,两组均在常规治疗基础上,每日应用肌苷 1200 mg(分 2 次静脉滴注,每次 600 mg,连用 14 d)。治疗前后取患者静脉血,检测血浆炎症因子水平及重要器官功能指标,统计各组住 ICU 天数及病死率。**结果** 与常规治疗组相比,6 h 内和 6 h 后肌苷治疗组治疗后血浆促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)水平下降更明显[TNF- α (ng/L):9.6 \pm 4.1、10.8 \pm 2.8 比 18.2 \pm 3.3,IL-6(ng/L):123.0 \pm 10.1、132.0 \pm 18.4 比 172.0 \pm 17.9,CRP(mg/L):42.0 \pm 10.3、45.0 \pm 8.6 比 61.0 \pm 12.7,均 $P < 0.05$], IL-10 无明显差异(ng/L:53.0 \pm 9.4、56.0 \pm 10.8 比 58.0 \pm 11.2,均 $P > 0.05$);丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素、B 型脑钠肽(BNP)、氧合指数等器官功能指标改善也更为明显[ALT(U/L):42.0 \pm 10.8、46.0 \pm 7.9 比 63.0 \pm 9.4,总胆红素(μ mol/L):16.3 \pm 6.7、18.3 \pm 7.3 比 28.1 \pm 8.5, BNP(ng/L): 322.0 \pm 28.7、347.0 \pm 31.4 比 428.0 \pm 43.2,氧合指数(mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa): 210.0 \pm 23.8、198.0 \pm 21.4 比 163.0 \pm 15.2,均 $P < 0.05$], 2 个肌苷治疗组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。常规治疗组、6 h 内和 6 h 后肌苷治疗组间住 ICU 天数(d:22.4 \pm 6.3、19.8 \pm 4.6、23.1 \pm 5.2)和病死率(36.0%、32.1%、34.4%)大致相当,两两比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 严重脓毒症患者治疗中加用常规剂量肌苷,可降低血浆炎症因子水平,促进器官功能恢复,但未能减少患者住 ICU 天数,也未能降低病死率。

【关键词】 肌苷; 严重脓毒症; 炎症因子; 预后

Amelioration of inflammatory reaction in patients with severe sepsis with inosine LAO Zhi-gang, WU Hao, WANG Su-ning, SONG Fei, RU Huang-yao, DAI Liang-cheng. Department of Intensive Care Unit, the First Hospital Affiliated to Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
Corresponding author: LAO Zhi-gang, Email: minglaolzg@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of inosine in patients with severe sepsis. **Methods** A prospective study was conducted. Eighty-five severe sepsis patients hospitalized in intensive care unit (ICU) from March 2011 to August 2012 were included and randomized into three groups: 25 cases as conventional therapy group, who were treated with routine treatments; 28 patients were given inosine within 6 hours besides routine treatments; 32 patients were given inosine after 6 hours together with routine treatments. Inosine was given in the latter two groups by intravenous infusion (600 mg twice a day) for 10-14 days or to the end of the research when patients died or discharged from ICU. Before or after the treatment, venous blood was collected for determination of pro-inflammatory factors and organ function parameters. Average duration of stay in ICU and mortality rate were analyzed. **Results** Compared with conventional therapy group, the levels of pro-inflammatory factors, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were decreased in inosine in both within 6-hour and after 6-hour groups [TNF- α (ng/L): 9.6 \pm 4.1, 10.8 \pm 2.8 vs. 18.2 \pm 3.3, IL-6 (ng/L): 123.0 \pm 10.1, 132.0 \pm 18.4 vs. 172.0 \pm 17.9, CRP (mg/L): 42.0 \pm 10.3, 45.0 \pm 8.6 vs. 61.0 \pm 12.7, all $P < 0.05$], but there was no statistical significance in the content of IL-10 (ng/L: 53.0 \pm 9.4, 56.0 \pm 10.8 vs. 58.0 \pm 11.2, both $P > 0.05$). The lowering of alanine transaminase (ALT), total bilirubin, B-type natriuretic peptide (BNP), oxygenation index was more marked in inosine within 6-hour and after 6-hour groups than those of conventional therapy group [ALT (U/L): 42.0 \pm 10.8, 46.0 \pm 7.9 vs. 63.0 \pm 9.4, total bilirubin (μ mol/L): 16.3 \pm 6.7, 18.3 \pm 7.3 vs. 28.1 \pm 8.5, BNP (ng/L): 322.0 \pm 28.7, 347.0 \pm 31.4 vs. 428.0 \pm 43.2, oxygenation index (mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa): 210.0 \pm 23.8, 198.0 \pm 21.4 vs. 163.0 \pm 15.2, all $P < 0.05$]. However, the difference of these values showed no significant difference between the two inosine groups (all $P > 0.05$). There was no statistical significance in ICU stay days (days: 22.4 \pm 6.3, 19.8 \pm 4.6, 23.1 \pm 5.2) and mortality rate (36.0%, 32.1%, 34.4%) among three groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** For severe sepsis patients, on the base of routine treatments, normal dose of inosine can lower the level of pro-inflammatory factors and ameliorate organ function, but it cannot decrease average ICU stay days and mortality rate.

【Key words】 Inosine; Severe sepsis; Inflammatory factor; Outcome

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.006

基金项目:广东省医药卫生科研课题(A2011316)

作者单位:510080 广州,广东药学院附属第一医院 ICU

通信作者:劳志刚,Email:minglaolzg@sina.com

严重脓毒症是重症监护病房(ICU)常见疾病之一,但迄今为止,其病死率仍较高,特别是合并有多器官功能障碍综合征(MODS)的患者。有关动物和

体外实验的基础研究发现,肌昔有抑制炎症反应、改善器官功能的作用^[1-3],但临床上未见相关报道。本课题组进行了前瞻性研究,观察常规剂量肌昔治疗严重脓毒症患者的疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择 2011 年 3 月至 2012 年 8 月入住本院 ICU 的严重脓症患者共 85 例,其中男性 59 例、女性 26 例;年龄 52~86 岁,平均(69.7±15.3)岁。入选患者均符合国际脓毒症指南中严重脓毒症的诊断标准^[4],同时有病理生理改变的依据:①代谢性酸中毒:阴离子隙(AG)>20 mmol/L;②乳酸血症(血乳酸>2 mmol/L);③收缩压<90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)超过 2 h(以上 3 项中至少具备 1 项)。同时需要剔除粒细胞缺乏症患者[白细胞计数(WBC)<0.5×10⁹/L]。所有患者均按照《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》的要求立即实施集束化治疗^[5-6],治疗实施过程中做到及时、准确、有效、规范,对包括抗菌药物应用、6 h 液体复苏目标治疗实施方法及血、痰、尿等标本采集等均形成诊疗常规,以提高组间可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:所有入选患者在集束化治疗基础上按照简单随机化法分为 3 组。常规治疗组按指南要求常规治疗,不用肌昔;6 h 内肌昔治疗组在确诊脓毒症 6 h 内用肌昔治疗;6 h 后肌昔治疗组在确诊脓毒症 6 h 后用肌昔治疗。肌昔用量均为 1200 mg/d,使用 5%葡萄糖注射液 100 ml 溶解后分 2 次静脉滴注,每次 600 mg,每次滴注时间超过 1 h,连用 14 d。死亡或转出 ICU 不足 14 d 者的资料亦纳入统计范围。

1.3 观察指标及方法:入院后记录所有患者的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分和 MODS 评分。在治疗前及完成治疗后抽血,检测肝、肾、

肺、心功能及 B 型脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)、C-反应蛋白(CRP),统计各组患者住 ICU 时间和病死率。

1.4 统计学处理:所有数据均采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床基本情况及预后(表 1):3 组患者性别构成、年龄、APACHE II 评分、MODS 评分等基本情况比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。3 组间住 ICU 时间和病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 各组治疗前后炎症因子水平(表 2):各组治疗前 TNF-α、IL-6、IL-10、CRP 等炎症细胞因子水平大致相当(均 $P > 0.05$)。各组治疗后 TNF-α、IL-6、IL-10、CRP 均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$);采用肌昔治疗的两组 TNF-α、IL-6、CRP 较常规治疗组降低更加明显(均 $P < 0.05$),尤其以 6 h 内肌昔治疗组更甚,但 3 组间炎症抑制因子 IL-10 水平大致相当(均 $P > 0.05$)。

2.3 各组治疗前后重要器官功能恢复情况(表 3):各组治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素、BNP、氧合指数均有不同程度的恢复(均 $P < 0.05$),以两肌昔治疗组恢复更为明显(均 $P < 0.05$);但两组间各指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

严重脓毒症是 ICU 的常见病、多发病之一,其病死率高于 25%。虽然近年对脓毒症发病机制和病

表 1 不同治疗方法 3 组严重脓症患者基本资料及预后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	MODS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	住 ICU 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	病死率 [% (例)]
		男性	女性					
常规治疗组	25	18	7	66.0±11.3	20.0±4.5	14.0±3.2	22.4±6.3	36.0(9)
6 h 内肌昔治疗组	28	18	10	68.0±10.3	19.0±5.3	15.0±2.1	19.8±4.6	32.1(9)
6 h 后肌昔治疗组	32	23	9	65.0±12.1	22.0±3.6	14.0±2.8	23.1±5.2	34.4(11)

注:APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, MODS:多器官功能障碍综合征, ICU:重症监护病房

表 2 不同治疗方法 3 组严重脓症患者治疗前后血浆炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		IL-10 (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	25	31.5±8.4	18.2±3.3 ^a	324.0±50.3	172.0±17.9 ^a	283.0±24.6	58.0±11.2 ^a	148.0±26.6	61.0±12.7 ^a
6 h 内肌昔治疗组	28	28.8±10.8	9.6±4.1 ^{ab}	338.0±56.7	123.0±10.1 ^{ab}	275.0±19.8	53.0±9.4 ^a	153.0±19.3	42.0±10.3 ^{ab}
6 h 后肌昔治疗组	32	30.1±7.8	10.8±2.8 ^{ab}	312.0±48.4	132.0±18.4 ^{ab}	280.0±20.1	56.0±10.8 ^a	150.0±22.8	45.0±8.6 ^{ab}

注:TNF-α:肿瘤坏死因子-α, IL-6:白细胞介素-6, IL-10:白细胞介素-10, CRP:C-反应蛋白;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组比较,^b $P < 0.05$

表 3 不同治疗方法 3 组严重脓毒症患者治疗前后重要器官功能恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		总胆红素($\mu\text{mol/L}$)		BNP(ng/L)		氧合指数(mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	25	94.0 \pm 13.4	63.0 \pm 9.4 ^a	44.7 \pm 13.8	28.1 \pm 8.5 ^a	979.0 \pm 54.8	428.0 \pm 43.2 ^a	127.0 \pm 22.6	163.0 \pm 15.2 ^a
6 h 内肌苷治疗组	28	86.0 \pm 18.7	42.0 \pm 10.8 ^{ab}	50.7 \pm 11.3	16.3 \pm 6.7 ^{ab}	920.0 \pm 46.2	322.0 \pm 28.7 ^{ab}	135.0 \pm 18.7	210.0 \pm 23.8 ^{ab}
6 h 后肌苷治疗组	32	88.0 \pm 16.2	46.0 \pm 7.9 ^{ab}	46.5 \pm 10.4	18.3 \pm 7.3 ^{ab}	945.0 \pm 39.7	347.0 \pm 31.4 ^{ab}	130.0 \pm 21.2	198.0 \pm 21.4 ^{ab}

注: ALT: 丙氨酸转氨酶, BNP: B 型脑钠肽; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, ^b $P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

生理学认识的逐步加深以及临床研究的广泛开展, 许多更新、更有效的治疗手段和药物不断应用于临床, 但严重脓毒症始终是 ICU 常见病中较为棘手、病死率较高的疾病之一^[1]。关注严重脓毒症的研究新进展, 发现新的有效的治疗脓毒症的药物和方法已是 ICU 医生的重要工作之一。

肌苷是临床常用药物之一, 它能直接透过细胞膜进入体细胞, 活化丙酮酸氧化酶类, 从而使处于低氧、缺氧状态下的细胞能继续顺利进行代谢, 并参与人体能量代谢与蛋白质的合成。然而, 一些基础研究发现, 肌苷在炎症反应中具有保护性作用。在细胞应激代谢的情况下, 例如炎症或缺血时, 肌苷在组织间液的浓度明显升高^[7]。对在参与免疫应答的巨噬细胞和脾细胞的体外研究表明, 肌苷的浓度升高能有效降低促炎因子 TNF- α 、IL-1、IL-12、 γ -干扰素的生成, 但并不能影响抗炎因子 IL-10 的合成; 肌苷的这种作用并不需要吸收进入细胞后产生, 并且能被腺苷受体的拮抗剂部分逆转^[1]。针对肌苷与腺苷受体关系的一项研究表明, 肌苷可减轻脂多糖(LPS)诱发的内毒素血症小鼠器官损伤, 它对单一缺失 A2a 受体或 A3 受体的小鼠产生这种作用, 但并不能对同时缺失这两种受体的小鼠产生作用, 从而证实肌苷正是通过腺苷 A2a、A3 受体发挥作用的^[2]。动物在体实验亦证实了肌苷对脓毒症的治疗效用。通过盲肠结扎穿孔诱发小鼠产生脓毒症后分成两组, 治疗组术前 1 h 及术后 6 h 均经腹腔给予 1 次肌苷(剂量为 100 mg/kg); 对照组在相同时间给予安慰剂。12 h 后, 治疗组血浆炎症因子水平低, 器官损伤轻, 显著提高了模型小鼠的存活率^[3]。

上述基础研究充分说明, 肌苷能改善脓毒症的预后, 但相关临床研究国内外均未见公开报道。基于此我们开展了用肌苷治疗脓毒症患者的临床研究。在研究中我们观察到, 与常规治疗组相比, 应用肌苷治疗的两组患者虽然抑炎因子 IL-10 水平无差异, 但促炎因子水平下降更为明显, 肝脏、心脏、肺脏等重要器官功能恢复时间缩短, 证明常规治疗浓度的肌苷能降低机体炎症反应, 促进器官功能恢复。由于

严重脓毒症治疗存在 6 h 液体复苏时间窗, 我们比较了在 6 h 内和 6 h 后应用肌苷的差异, 结果发现, 两组患者在促炎因子水平、器官功能恢复等方面大致相当, 没有出现统计学差异, 说明肌苷的应用与时间窗关系不大, 只要使用肌苷就能产生前述效果。

统计结果亦表明, 常规治疗组与肌苷治疗两组患者平均住 ICU 天数和病死率相当, 分析其原因可能有: 其一, 入选各组病例数仍较少, 还达不到大样本研究规模, 因此所得到的统计分析结论可能存在偏倚。其二, 我们注意到, 基础研究中所采用的肌苷用量均较大, 有的甚至高达 100 mg/kg, 远远超过药品说明书中所允许的最大剂量(1200 mg/d)。出于伦理学考虑, 我们选择了说明书允许的最大剂量作为本研究所采用的肌苷剂量, 得到了上述结论, 但我们的研究同时也证实了常规治疗剂量的肌苷并不能缩短患者住 ICU 时间, 也没能降低病死率。而超常规剂量肌苷的治疗效果究竟如何, 还有赖于进一步的研究加以证实。因此, 尚不能完全否定肌苷在严重脓毒症中的应用价值。

参考文献

- [1] Haskó G, Kuhel DG, Németh ZH, et al. Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. *J Immunol*, 2000, 164: 1013-1019.
- [2] Gomez G, Sitkovsky MV. Differential requirement for A2a and A3 adenosine receptors for the protective effect of inosine in vivo. *Blood*, 2003, 102: 4472-4478.
- [3] Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, et al. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1213-1220.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 530-538.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.
- [6] 姚咏明, 黄立锋, 林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 135-138.
- [7] Schmidt H, Siems WG, Grune T, et al. Concentration of purine compounds in the cerebrospinal fluid of infants suffering from sepsis, convulsions and hydrocephalus. *J Perinat Med*, 1995, 23: 167-174.

(收稿日期: 2013-01-08)

(本文编辑: 李银平)