

· 临床研究 ·

## 乌司他丁心肌保护作用的临床影响因素分析

唐智权<sup>1</sup>, 邢蓉<sup>2#</sup>, 陶勇<sup>3</sup>, 周殷<sup>4△</sup>

(1. 重庆市荣昌县人民医院药剂科 402560; 2. 重庆西郊医院药剂科 400050;

3. 重庆医科大学附属第一医院第一分院, 重庆 400010; 4. 重庆市第七人民医院药剂科 400054)

**摘要:**目的 探讨乌司他丁(UTI)心肌保护作用临床影响因素。方法 选择急性心肌梗死(AMI)患者 120 例,在溶栓、抗休克、纠正心功能衰竭等常规诊疗措施基础上,给予 UTI 治疗,按发病后给药时机不同分为 A 组(12 h 内给药)、B 组(12 h 后给药),各组再分小剂量(250 kU)、中等剂量(500 kU)、大剂量(1 000 kU)组各 20 例,治疗 1 周后分别行心脏超声检查,测定左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV),肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰浓度。结果 大剂量、12 h 内给药者心功能改善程度及 CK-MB 峰浓度下降程度较小剂量、12 h 后给药者明显( $P < 0.05$ )。结论 同种病因,给药时机、给药剂量的不同可影响 UTI 的临床疗效。

**关键词:**心肌梗死;乌司他丁;超声心动描记术;肌酸激酶同工酶

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)23-2745-02

## Analysis of clinical impact of factors ulinastatin on myocardial protection

Tang Zhiquan<sup>1</sup>, Xing Rong<sup>2#</sup>, Tao Yong<sup>3</sup>, Zhou Yin<sup>4△</sup>

(1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Rongchang County, Chongqing 402560, China; 2. Pharmacy Department, Xijiao Hospital, Chongqing 400050, China; 3. First Branch Hospital of First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 4. Pharmacy Department, Seventh People's Hospital, Chongqing 400054, China)

**Abstract:** Objective To explore influencing factors of the ulinastatin(UTI) on myocardial protection. **Methods** 120 cases of acute myocardial infarction(AMI) patients were given UTI at the base of conventional treatment for heart failure like thrombolysis, resistance to shock. The patients were divided into group A (within 12 hours) and group B (after 12 hours), and then each group was divided into subdivision small dose (250 kU), medium dose (500 kU), large dose (1 000 kU) groups. The patients were received echocardiogram examination, determination of left ventricular contraction end-diastolic diameter(LVESD, LVEDD) testing, left ventricular ejection fraction(LVEF) testing, each stroke output(SV), peak concentration of creatine kinase isoenzyme(CK-MB) after treated for one week. **Results** Compared with the small dose and after 12 hours groups, large dose and within 12 hours group caused an increase of cardiac function and density loss of CK-MB peak concentration( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The same cause of myocardial injury, dose and administration timing will affect the clinical efficacy of UTI.

**Key words:** myocardial infarction; ulinastatin; echocardiography; creatine kinase isoenzyme

不少临床研究已证实乌司他丁(ulinastatin, UTI)在心肌保护作用的积极影响<sup>[1-4]</sup>。但是,在用药的时机、剂量等因素对治疗效果的影响还没有统一的定论。本研究通过观察给药时机、剂量不同情况下 UTI 对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者心肌保护的效果,了解其疗效差异,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008 年 8 月至 2011 年 8 月重庆市荣昌县人民医院收治 AMI 患者 120 例,其中,男 78 例,女 42 例;年龄 45~76 岁,平均(57.2±6.8)岁;体质量(68.8±8.9)kg。梗死部位:前壁 39 例,前侧壁 27 例,前间壁 20 例,下壁 12 例,下壁合并后壁 13 例,右室 9 例。

**1.2 方法** 研究内容经本院伦理委员会批准,所有患者自愿参加此研究并签署知情同意书。分别在溶栓、抗休克、纠正心功能衰竭等常规诊疗措施基础上,给予 UTI 治疗,按发病后给药时机不同分为 A 组(12 h 内给药)和 B 组(12 h 后给药),各组再分小剂量(250 kU)、中等剂量(500 kU)、大剂量(1 000 kU)组各 20 例,予 UTI 治疗 1 周后行相关检查,评价 UTI 心肌保护作用的疗效差异。各组患者间性别、年龄、急性生理学

与慢性健康状况(APACHE-II)评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.3 心功能评估** 治疗 1 周后接受彩色多普勒超声检查。测定左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)和每搏输出量(SV)。

**1.4 肌酸激酶同工酶(CK-MB)指标峰浓度检测。**

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行分析处理,所有数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 UTI 治疗后心脏超声检查结果比较** UTI 治疗后 A、B 两组 LVEDD、LVESD 缩小,LVEF、SV 提高,提示心功能有所改善;各组内比较,大剂量组较小剂量组 LVEDD、LVESD、LVEF、SV 各项指标变化比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );A 组大剂量组 LVEDD、LVESD 的缩小程度与 B 组大剂量组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A 组大剂量组 SV、LVEF 的提高程度与 B 组大剂量组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者心功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	规格	LVEDD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	SV(mL)
A 组	小剂量	45.35±0.98	51.13±1.14	53.35±1.74	63.54±2.75
	中等剂量	41.63±1.76	49.26±0.85	53.86±1.92	65.12±2.05
	大剂量	39.24±1.12*#	46.32±1.17*#	55.46±1.96*	66.37±1.86*
B 组	小剂量	46.17±1.28	52.49±1.13	53.44±2.04	62.12±2.41
	中等剂量	43.42±1.70	50.23±1.08	54.36±1.95	63.62±2.56
	大剂量	42.51±1.07*	49.23±0.79*	56.12±1.78*	65.76±2.74*

\*:  $P<0.05$ , 与同组内小剂量组比较; #:  $P<0.05$ , 与 B 组同规格组比较。

**2.2 CK-MB 峰浓度测定结果比较** A 组组内 CK-MB 的峰浓度比较, 大剂量组较小剂量组有明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), B 组组内 CK-MB 的峰浓度比较, 大剂量组较小剂量组有所降低, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ); A 组大剂量组的 CK-MB 峰浓度较 B 组大剂量组降低明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者 CK-MB 峰浓度比较( $\bar{x}\pm s$ , U/L)

组别	小剂量	中等剂量	大剂量
A 组	82.64±25.87	74.96±19.68	61.45±20.73*#
B 组	84.35±22.41	83.32±15.82	72.83±21.24

\*:  $P<0.05$ , 与同组内小剂量组比较; #:  $P<0.05$ , 与 B 组同规格组比较。

### 3 讨论

UTI 是一种广谱的酶抑制剂, 能抑制胰蛋白酶、玻璃酸酶、弹性蛋白酶等活性, 具有广泛清除自由基、抑制炎症介质释放的作用, 对脑、肾、肺多种器官的缺血再灌注后损伤有保护作用<sup>[5-8]</sup>。UTI 对心肌梗死患者的心肌也有保护作用, 其可能原因: UTI 可通过抑制炎症反应, 降低毛细血管通透性, 减轻由冠脉的阻塞、心肌的局部炎症反应引起的心肌间质水肿, 使心肌顺应性得到改善<sup>[9-10]</sup>; 可通过稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体释放及崩解, 从而阻止由心肌梗死时心肌细胞的缺血缺氧继发酸中毒导致溶酶体释放、激肽酶系统激活所产生的心肌抑制因子<sup>[11-12]</sup>, 保护心功能; 可通过抑制心肌缺血再灌注过程中细胞因子 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的生成及氧自由基释放, 从而改善心肌的缺血再灌注损伤<sup>[13-15]</sup>。

本研究结果表明, 经 UTI 治疗后心肌梗死患者心脏收缩舒张功能有所改善, 心肌 CK-MB 峰浓度下降明显, 且大剂量、12 h 内给药者心功能改善程度及 CK-MB 峰浓度下降程度较小剂量、12 h 后给药者明显, 其可能原因: (1) 大剂量用药较小剂量可更好地抑制炎症反应及溶酶体释放、崩解, 从而更好地发挥心肌保护作用; (2) 心肌梗死存在一个再灌注心肌的过程, 即在起病 3~6 h, 最多 12 h 内, 闭塞的冠状动脉再通, 心肌得到再灌注, 濒临坏死的心肌可能得以存活或使坏死范围缩小, 减轻梗死后心肌重塑, 达到改善预后的效果, 且 CK-MB 在起病后 4 h 内升高, 16~24 h 达高峰, 其增高程度可准确反映梗死的范围。因此, 起病短期内 (12 h 内) 给药可通过抑制一系列心肌抑制因子的产生使心肌及时得到再灌注, 使 CK-MB 峰浓度降低从而保证更多濒死心肌得以存活或使坏死范围得到控制, 最终达到保护心肌、改善心功能的效果。

本研究证实, UTI 的心肌保护作用与使用剂量、给药时机等因素有关, 且临床疗效与其剂量关系在一定范围内存在一定

剂量依赖性特点。由于本研究的病种单一, UTI 心肌的保护作用是否与病因、给药时间等其他临床因素有关有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Oh SY, Kim JC, Choi YS, et al. Effects of ulinastatin treatment on myocardial and renal injury in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 62(2): 148-153.
- [2] 姜兴权, 陈星海, 李金梁. 乌司他丁对急性心肌梗死心肺复苏术后多脏器功能保护作用的临床研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2008, 3(3): 134-137.
- [3] 韩智群, 林冬平, 刘丽君, 等. 乌司他丁在心肺复苏中的临床应用[J]. 中国急救医学杂志, 2006, 26(5): 387-388.
- [4] Ren TY, Yang XW, Ma Y, et al. Myocardial protective effect of ulinastatin against ischemia/reperfusion injury during open heart surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2003, 83(16): 1391-1393.
- [5] Koga Y, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats[J]. Neurol Res, 2010, 32(9): 925-932.
- [6] Wu YJ, Ling Q, Zhou XH, et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing nuclear factor-kappa B activation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(1): 53-58.
- [7] Ren B, Wu H, Zhu J, et al. Ulinastatin attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting tumor necrosis factor alpha[J]. Transplant Proc, 2006, 38(9): 2777-2779.
- [8] 黄渊旭, 刘继海, 谢桂安, 等. 乌司他丁在保护心肺复苏患者重要脏器中的意义: 131 例临床分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2009, 4(2): 91-93.
- [9] 陈婷婷, 王刚, 高长青, 等. 乌司他丁对创伤性失血性休克兔内源性血管活性物质的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(4): 301-302.
- [10] Jang IS, Park MY, Shin IW, et al. Ethyl pyruvate has anti-inflammatory and delayed myocardial protective effects after regional ischemia/reperfusion injury [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(6): 838-844.
- [11] Nakahama H, Kuribayashi K, Sugita M, et al. Cytoprotective effect of ulinastatin, a Kunitz-(下转第 2749 页)

视,并已证实其与高血压进程中的内皮功能障碍和肾素-血管紧张素系统紊乱密切相关<sup>[8]</sup>。本研究观察到,无论是单纯 PH 与 HHD,还是 HHD 不同亚组之间比较,患者的血浆 PTX3 水平差异明显,且呈现出随疾病发展而升高的趋势。也说明炎症反应参与了高血压发展的整个进程。尤其是它与所有患者 NT-proBNP 均具有显著正相关,进一步说明它可以从侧面反映高血压患者的心功能状况,这对于诊断方法还不多的 HHD HFNEF 患者来说更是一个福音。

PTX3 是人类发现的第 1 个长五聚体,与经典的短五聚体(如 hs-CRP)属同一个超家族。由于它在基因结构、分布部位、配体识别、来源及诱导信号与 CRP 不同,所以有不同的生物学特性<sup>[9]</sup>。PTX3 在炎症细胞因子刺激下由巨噬细胞、内皮细胞、树突状细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞分泌产生,主要来源于心脏和血管的损伤组织,反映局部的炎症状态。CRP 则由肝细胞分泌产生,反映全身性炎症<sup>[10]</sup>。尽管如此,PTX3 和 hs-CRP 均属于急性期反应蛋白,它们的合成与致炎因子有密切的关系,一定程度上可以代表这类炎症因子的变化,所以,在没有心脏以外炎症反应的干扰下,二者应当有良好的相关性。本研究中的 PTX3 就与 hs-CRP 呈显著正相关,当然该课题也剔除了同时伴发急、慢性感染、外周血管病、自身免疫疾病等高血压患者。还应当指出的是,PTX3 在外周血及组织中可能存在 1 个月之久<sup>[11]</sup>,这也是 hs-CRP 无法比拟的。所以,在高血压患者中监测血浆 PTX3 可能更直接、更有效。

当然,PTX3 在实际应用中,还有许多问题待解决。比如,它的敏感性和特异性问题。它在诊断 HHD HFNEF 中的浓度区间,以及它在何种水平下,需要作临床干预等等。但它的出现毕竟为高血压防治提供了新的思路,也为 HHD HFNEF 的诊断提供了一个新的尝试。

#### 参考文献:

- [1] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure; executive summary(update 2005); the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology[J]. *Europ Heart J*, 2005, 26(3): 1115-1140.
- [2] Sriramula S, Haque M, Majid DS, et al. Involvement of

tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1345-1351.

- [3] Laa Ksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome; a population-based study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(6): 601-608.
- [4] 卢新政. 2007 年欧洲高血压协会和欧洲心脏病学会高血压指南新亮点[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 9(15): 708-710.
- [5] Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2008, 12(26): 1612-1618.
- [6] Hunt SA, Abra Ham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult[J]. *Circul*, 2005, 112: e154-235.
- [7] Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(11): 905-918.
- [8] Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(1): 1404-1407.
- [9] Bottazzi B, Bastone A, Doni A, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(5): 909-912.
- [10] Mueller C, Laule-Killian K, Christ A, et al. Inflammation and long term mortality in acute congestive heart failure[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4): 845-850.
- [11] Kotooka N, Lnouea N. Prognostic value of pent-raxin 3 in patients with chronic heart failure[J]. *Internat J Cardiol*, 2008, 13(1): 19-22.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2746 页)

- typeprotease inhibitor, on hypoxic injury in L2 cells treated with antimycin A via stabilization of lysosomal fragility[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 1999, 12(1): 1-6.
- [12] Shin IW, Jang IS, Lee SH, et al. Propofol has delayed myocardial protective effects after a regional ischemia/reperfusion injury in an in vivo rat heart model[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 58(4): 378-382.
  - [13] Tanaka R, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive generation of superoxide anion radical, systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in endotoxemic rats[J]. *Inflamm Res*,

2010, 59(8): 597-606.

- [14] Shin IW, Jang IS, Lee SM, et al. Myocardial protective effect by ulinastatin via an anti-inflammatory response after regional ischemia/reperfusion injury in an in vivo rat heart model[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(6): 499-505.
- [15] Wang W, Huang W, Chen S, et al. Changes of tumor necrosis factor-alpha and the effects of ulinastatin injection during cardiopulmonary cerebral resuscitation [J]. *J Huazhong University Sci Technol Med Sci*, 2004, 24(3): 269-271.

(收稿日期:2013-02-27 修回日期:2013-04-22)