

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.020

西维来司对中重度急性呼吸窘迫综合征患者肺血管内皮多糖蛋白复合物层作用的临床研究

王宇辉,叶八宁[△],施贤清

(贵州省人民医院重症医学科,贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨西维来司对中重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺血管内皮多糖蛋白复合物层(EGL)的作用,以及对 ARDS 患者的临床治疗效果。**方法** 纳入 2012 年 6 月至 2014 年 6 月入住该院重症监护室(ICU)的需机械通气的中重度 ARDS 患者共 80 例,采用随机、双盲分为治疗组(给予西维来司 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉持续泵入,连续使用 72 h)与对照组(同时间给予等量生理盐水泵入),在入住 ICU 时,24、72 h 检测血气分析、心排指数(CI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)及弹性蛋白酶(NE)、硫酸乙酰肝素(HS)、黏结蛋白聚糖-1(Syndecan-1),取肺泡灌洗液(Balf)检测 Balf-NE 及清蛋白(Balf-ALB)。记录患者机械通气时间,入住 ICU 时间,住院时间及 90 d 病死率。**结果** 两组患者入 ICU 时各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。在 24 h 时与对照组比较,治疗组氧合指数显著增加($P<0.05$),EVLWI、PVPI、血浆 NE、HS、Syndecan-1 及 Balf-NE 水平显著降低($P<0.05$)。在 72 h 与对照组比较,治疗组动脉血氧分压(PO_2)、肺泡动脉氧分压差[P(A-a)DO₂]、氧合指数显著增加($P<0.05$),EVLWI、PVPI、血浆 NE、HS、Syndecan-1 及 Balf-NE、Balf-ALB 水平显著降低($P<0.05$)。治疗组机械通气时间、住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** NE 抑制剂西维来司可以显著改善中重度 ARDS 患者氧合水平,降低患者机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率。

[关键词] 呼吸窘迫综合征,成人;西维来司;弹性蛋白酶抑制剂;肺血管内皮多糖蛋白复合物层

[中图分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)20-2793-03

A clinical study of the effect of sivelestat on the lung endothelial glycocalyx layer of moderate severe ARDS patients

Wang Yuhui, Ye Banning[△], Shi Xianqing

(Department of Intensive Care Unit, the People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of sivelestat on the lung endothelial glycocalyx layer of patients with moderate or severe ARDS and its clinical outcome. **Methods** This was a randomized, placebo controlled, double blind trial that involved a total of 80 individuals, who were admitted to the ICU of Guizhou provincial hospital during the time period from June 2012 to June 2014 and, as patients with modest or severe ARDS, required mechanical ventilation. The individuals were divided into two same sized groups. One group were the treatment group who were treated with Sivelestat by $0.2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenous infusion consecutively for 72 hours. The other group was the control group whose members underwent saline intravenous infusion simultaneously with the treatment group. Their cardiac indexes (CI), extravascular lung water indexes (EVLWI), pulmonary vascular permeability indexes (PVPI), and blood gas analyses, serum elastase (NE), heparan sulfate (HS), Syndecan-1 were obtained when they at admission, the 24th as well as the 72nd hour. The duration of the mechanical ventilation, ICU stays, hospital stays and mortality within 90 days were recorded. **Results** There was no statistical significance in the differences between all the indicators of the two groups at admission ($P>0.05$). By the 24th hour, the oxygenation index of the treatment group was found to have increased significantly ($P<0.05$) after the Sivelestat treatment compared to those of the control group while the EVLWI, PVPI, serum NE, HS, Syndecan-1 and Balf-NE of the treatment group had become significantly lower ($P<0.05$). By the 72nd hour, the PO_2 , P(A-a)DO₂ and oxygenation index of the treatment group, compared to those of the control group, had increased significantly ($P<0.05$) while the levels of EVLWI, PVPI, serum NE, HS, Syndecan-1, Balf-NE, Balf-ALB had decreased significantly ($P<0.05$). The duration of mechanical ventilation, ICU stays, hospital stays and mortality of 90 days were decreased significantly in the treatment group compared to the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sivelestat leads to much better oxygenation, shorter duration of mechanical ventilation, shorter ICU stays and hospital stays and lower 90 day mortality among patients with modest or severe ARDS. Its protective effect might be associated with the reduced pulmonary vascular EGL structural damage.

[Key words] respiratory distress syndrome, adult; Sivelestat; eElastase inhibitor; lung endothelial glycocalyx layer

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是指肺内、外严重疾病导致临床上以进行性呼吸窘迫和难治性低氧血症为临床特征的急性呼吸衰竭综合征^[1]。尽管随着各种肺保护性通气策略观念的更新,治疗效果已经有了较大改善^[2],但重症 ARDS 患者的病死率仍然居高不下^[3],而临床生存患者也可能患有肺纤维化、呼吸功能减退等后遗症,影响生活质量^[4]。因此,ARDS 的治疗仍然是目前呼吸及危重症医学领域研究热点,但目前针对

ARDS 的治疗主要以机械通气、液体管理等方面为主,尚缺乏被广泛接受的药物治疗方案^[5]。近年研究血管内皮多糖蛋白复合物层(EGL)是肺血管内皮细胞表面的重要保护性结构,在该结构被破坏时可导致肺毛细血管内皮功能损害、通透性增强,肺间质及肺泡腔内富含蛋白及炎性细胞的渗漏增加,最终造成 ARDS 的发生^[6]。本研究拟通过中重度 ARDS 患者应用中粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来司,探讨西维来司对肺血

管 EGL 的作用,以及对 ARDS 患者的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2012 年 6 月至 2014 年 6 月入住本院 ICU 的中重度 ARDS 患者[根据 2012 年柏林定义,分级为接受机械通气,呼气末正压通气(PEEP) >10 mm Hg、氧合指数小于 200 mm Hg],所有患者均需呼吸机辅助呼吸。排除存在各种慢性呼吸衰竭及心功能衰竭,以及纳入后 72 h 内死亡的患者。以随机数字表法将纳入病例随机分为治疗组及对照组各 40 例,最终共纳入 80 例患者,年龄 22~68 岁,体质量 35~75 kg。两组患者年龄、体质量及入 ICU 时急性生理与慢性健康评分(APACHE II)差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案由贵州省人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者在纳入后分别予以机械通气、抗感染、液体治疗等基础上,治疗组给予西维来司 0.2 mg·h⁻¹·kg⁻¹ 静脉持续泵入,连续使用 72 h;对照组在同时给予等量生理盐水泵入。所有药物由专人配制后密闭交由治疗护士给药,并由另外专门记录人员对所有纳入患者实验指标进行记录。

1.2.2 监测指标 所有患者分别在入 ICU 时,24、72 h 时监测血气分析;通过脉波指示持续心排量(PICCO)监测心排指数(CI)、血管外肺水指数(EVLWI)及肺血管通透性指数(PVPI);并在各时间点留取血标本检测弹性蛋白酶(NE)、硫酸乙酰肝素(HS)、黏结蛋白聚糖-1(Syndecan-1)水平;并留取肺泡灌洗液(Balf)检测 Balf-NE、清蛋白(Balf-ALB)水平。统计两组患者机械通气时间、住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间样本均数比较采用 t 检验,组间比较采用方差分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血气分析及 PICCO 监测结果比较 在入 ICU 时,两组间各血气分析及 PICCO 监测结果均差异无统计学意义($P>0.05$)。在 24 h 时与对照组比较,治疗组氧合指数显著增加($P<0.05$),EVLWI 及 PVPI 水平显著降低($P<0.05$)。在 72 h 与对照组比较,治疗组动脉血氧分压(PO_2)、肺泡动脉氧分压差[P(A-a)DO₂]、氧合指数显著增加($P<0.05$),并且 EVLWI 及 PVPI 水平显著降低($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血气分析及 PICCO 监测结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	治疗组($n=40$)	对照组($n=40$)	P
PO_2 (mm Hg)	入住 ICU	53.43 \pm 9.85	53.15 \pm 7.53	0.89
	24 h	60.84 \pm 5.82 ^a	60.96 \pm 5.44 ^a	0.92
	72 h	71.74 \pm 5.18 ^{a,b}	63.28 \pm 6.14 ^{ab}	<0.05
P(A-a)DO ₂ (mm Hg)	入住 ICU	237.98 \pm 67.54	248.35 \pm 53.34	0.45
	24 h	196.26 \pm 41.58 ^a	199.18 \pm 26.67 ^a	0.71
	72 h	165.63 \pm 22.88 ^{a,b}	174.59 \pm 13.34 ^{ab}	<0.05
氧合指数	入住 ICU	139.80 \pm 23.52	145.43 \pm 28.39	0.34
	24 h	168.86 \pm 17.93 ^a	150.71 \pm 14.19	<0.05
	72 h	286.18 \pm 17.32 ^{a,b}	225.18 \pm 32.32 ^{ab}	<0.05
CI	入住 ICU	3.25 \pm 0.68	3.15 \pm 0.84	0.56
	24 h	3.42 \pm 0.34	3.30 \pm 0.42	0.14
	72 h	3.37 \pm 0.42	3.31 \pm 0.43	0.55
EVLWI	入住 ICU	9.86 \pm 1.89	9.65 \pm 2.13	0.65

续表 1 两组患者血气分析及 PICCO 监测结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	治疗组($n=40$)	对照组($n=40$)	P
PVPI	24 h	11.58 \pm 1.18 ^a	12.20 \pm 1.24 ^a	<0.05
	72 h	7.90 \pm 1.02 ^{a,b}	8.52 \pm 1.04 ^{ab}	<0.05
	入住 ICU	3.27 \pm 0.84	3.14 \pm 0.65	0.44
	24 h	3.39 \pm 0.45 [*]	3.67 \pm 0.32 ^a	<0.05
	72 h	2.80 \pm 0.37 ^{a,b}	3.42 \pm 0.37 ^{ab}	<0.05

*: $P<0.05$,与对照组比较;^a: $P<0.05$,与入 ICU 时比较;^b: $P<0.05$,与 24 h 比较。

2.2 两组患者血液及 Balf 检测结果 在入 ICU 时,两组间各血液及 Balf 检测结果均差异无统计学意义($P>0.05$)。在 24 h 时与对照组比较,治疗组血浆 NE、HS、Syndecan-1 及 Balf-NE 水平显著降低($P<0.05$)。在 72 h 与对照组比较,治疗组 NE、HS、Syndecan-1 及 Balf-NE、Balf-ALB 水平显著降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者血液及 Balf 检测结果($X\pm s$)

项目	时间	治疗组($n=40$)	对照组($n=40$)	P
血浆 NE(ng/mL)	入住 ICU	139.32 \pm 63.01	148.69 \pm 53.71	0.48
	24 h	158.16 \pm 34.04 [*]	192.87 \pm 28.61 ^a	<0.05
	72 h	92.90 \pm 35.73 ^{a,b}	201.13 \pm 40.61 ^a	<0.05
血浆 HS(μ g/mL)	入住 ICU	5.54 \pm 2.78	5.30 \pm 2.12	0.67
	24 h	3.81 \pm 2.07 ^a	6.72 \pm 2.93 ^a	<0.05
	72 h	2.78 \pm 1.47 ^{a,b}	6.37 \pm 3.08 ^a	<0.05
血浆 Syndecan-1(ng/mL)	入住 ICU	157.62 \pm 51.40	158.32 \pm 69.29	0.96
	24 h	104.87 \pm 35.18 ^a	157.89 \pm 71.75	<0.05
	72 h	37.78 \pm 22.78 ^{a,b}	126.55 \pm 57.46 ^{ab}	<0.05
Balf-NE(ng/mL)	入住 ICU	393.39 \pm 152.53	420.68 \pm 159.59	0.44
	24 h	263.23 \pm 133.49 ^a	457.04 \pm 192.76	<0.05
	72 h	201.59 \pm 110.48 ^{a,b}	437.20 \pm 196.82	<0.05
Balf-ALB(g/L)	入住 ICU	18.18 \pm 5.61	17.44 \pm 7.65	0.63
	24 h	23.76 \pm 7.58 ^a	22.82 \pm 10.51 ^a	0.65
	72 h	13.01 \pm 5.05 ^{a,b}	20.13 \pm 10.21 ^{ab}	<0.05

*: $P<0.05$,与对照组比较;^a: $P<0.05$,与入 ICU 时比较;^b: $P<0.05$,与 24 h 比较。

2.3 两组患者临床指标比较 治疗组机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者临床指标

项目	治疗组($n=40$)	对照组($n=40$)	P
机械通气	4.85 \pm 1.35 [*]	7.75 \pm 2.60	<0.05
入住 ICU 时间	7.48 \pm 2.17 [*]	10.95 \pm 3.07	<0.05
住院时间(d)	14.10 \pm 5.76 [*]	18.13 \pm 6.85	<0.05
90 d 病死率[$n(\%)$]	2(5.0) [*]	5(12.5)	<0.05

*: $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨论

目前国外研究显示 EGL 是位于全身所有血管腔内的一层网状结构,由透明质酸、Syndecan-1、磷脂酰肌醇聚糖-1(glypican-1)、HS、硫酸化软骨素等物质构成^[7]。EGL 的网状结构可以与血浆中的 ALB 等成分结合,形成内皮表面被层(ESL),目前认为 ESL 可能是决定血管屏障功能的最主要结构^[8]。在 ARDS 中,肺毛细血管内皮屏障损害及通透性的增加,以及继发的血浆成分渗漏进入肺泡腔导致换气膜功能障碍是其最重要的病理、生理改变,而最新研究显示 EGL 结构的破坏很可能是导致 ARDS 患者肺毛细血管通透性增加的重要原因^[9]。在炎症反应等因素导致 EGL 结构受到破坏时,原本受到 EGL 覆

盖的肺血管内皮细胞直接暴露于高水平的炎症因子环境中,促进肺血管内皮表面黏附分子释放,以及循环活化的中性粒细胞黏附,损害内皮细胞完整性,进而导致局部炎症瀑布样反应加重,血管渗漏^[10],在临床上通过 PICCO 等手段检测时可出现血管通透性指数增加^[11],血管外肺水指数增加,并且与疾病严重程度密切相关^[12]。研究除严重的炎症反应之外,感染、高容量、高血压及 ANP 增高等因素均可以导致 EGL 完整性的损害^[13]。在 EGL 结构被破坏后,其中的 HS、Syndecan-1 等物质可以以游离状态存在于血液循环中,并被检测到^[14]。因此,血浆中 HS 及 Syndecan-1 水平可以间接的反应全身 EGL 的损害程度。目前临床上尚无针对以 EGL 作为靶点的特异性药物治疗。西维来司是一种人工合成的 NE 抑制剂。目前研究显示西维来司可以通过对嗜中性粒细胞 NE 的抑制,减少局部中性粒细胞聚集,减少中性粒细胞释放的炎症因子及趋化因子,从而降低局部炎症反应,减轻肺损伤^[15-16]。但西维来司的保护作用是否与 EGL 结构有关目前未见相关报道。

本研究显示,在 24、72 h 时与对照组比较,治疗组血浆及 Balf 中 NE 水平显著下降($P < 0.05$),血浆 HS 及 Syndecan-1 水平也较对照组低($P < 0.05$),提示在使用西维来司治疗后,患者 EGL 降解程度明显减轻,说明西维来司可以抑制 NE 的合成和释放以及抑制其活性,从而进一步减少 ARDS 时 NE 对 EGL 的破坏。两组患者 EVLWI, PVPI 水平在 24 h 时均较入 ICU 时升高($P < 0.05$),随后在 72 h 下降趋势,但治疗组在用药后 24 h 及 72 h 时水平均比对照组低($P < 0.05$),说明早期应用西维来司不能完全阻断肺血管通透性增高过程,即使在使用后 24 h 肺血管通透性仍有升高趋势,但在 24、72 h 治疗组的肺血管通透性低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),显示西维来司对 ARDS 肺血管通透性增加有一定改善作用。Balf-ALB 变化也呈现先升高再下降的趋势,但两组间在 24 h 差异无统计学意义($P > 0.05$),而 72 h 治疗组显著下降($P < 0.05$),考虑可能与纳入患者已经存在 ARDS,在用药前患者肺血管通透性增加已经较为明显,ALB 渗漏已经较为严重,并且 ALB 半衰期较长等因素有关。在 24 h 时两组患者氧分压差异无统计学意义($P > 0.05$),而治疗组氧合指数治疗组显著提高($P < 0.05$),考虑可能与患者在入院 ICU 治疗过程中通常会人为通过增加氧浓度、PEEP 等手段使患者氧分压维持在 60 mm Hg 作用,故早期两组患者氧分压无明显差异,但治疗组氧合指数早期升高,说明西维来司的保护作用在 24 h 时就已经逐渐显现。而疗组氧分压及氧合指数 72 h 时均较对照组显著提高($P < 0.05$),结合血液及 Balf 检测指标分析显示,西维来司在通过减轻 EGL 损害后,肺血管通透性逐渐减低,最终起到显著改善氧合水平的作用。同时临床指标显示,治疗组机械通气时间、入住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率均显著低于对照组($P < 0.05$),说明西维来司在改善临床症状同时对患者远期预后也有积极的影响。

综上所述,NE 抑制剂西维来司在中重度 ARDS 患者中具有显著改善氧合水平作用,并且可以显著降低患者机械通气时间、住 ICU 时间、住院时间及 90 d 病死率。其保护作用可能与通过降低 NE 的生成与活性,减少肺血管 EGL 结构的损害有关。

参考文献

[1] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress

syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1334-1349.

- [2] 任惠龙, 许绍发, 耿万明. 急性呼吸窘迫综合征及其肺保护策略的进展[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(1): 147-149, 150.
- [3] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [4] Mansoor S, Afshar M, Barrett M, et al. Acute respiratory distress syndrome and outcomes after near hanging[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 33(3): 359-362.
- [5] Villar J, Fernández RL, Ambrós A, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(2): 346-353.
- [6] Yang Y, Schmidt EP. The endothelial glycocalyx: an important regulator of the pulmonary vascular barrier[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(1): 23494.
- [7] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization [J]. *Pflugers Arch*, 2007, 454(3): 345-359.
- [8] Massena S, Christoffersson G, Hjertstrom E, et al. A chemotactic gradient sequestered on endothelial heparan sulfate induces directional intraluminal crawling of neutrophils [J]. *Blood*, 2010, 116(11): 1924-1931.
- [9] Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, et al. The endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(3): 664-674.
- [10] Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1217-1223.
- [11] 曹文理, 孙洪涛. 血管外肺水在 ALI/ARDS 诊断及预后评估中的应用价值[J]. *武警后勤学院学报: 医学版*, 2014(5): 457-460.
- [12] 谭奕东. ARDS 患者氧合指数与血管外肺水对预后的评估价值分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(36): 4953-4954.
- [13] Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2): 300-310.
- [14] Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): 136-141.
- [15] Fujimura N, Obara H, Suda K, et al. Neutrophil elastase inhibitor improves survival rate after ischemia reperfusion injury caused by supravisceral aortic clamping in rats [J]. *J Surg Res*, 2013, 180(1): e31-36.
- [16] Tao W, Miao QB, Zhu YB, et al. Inhaled neutrophil elastase inhibitor reduces oleic acid-induced acute lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(1): 99-103.

(收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-03-28)