

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.011

## 乌司他丁持续静脉泵入联合 CRRT 治疗 MODS 的临床研究\*

亢宏山<sup>1</sup>,白艳<sup>2</sup>,刘亚晶<sup>1</sup>,王晶<sup>1</sup>,刘淑红<sup>1</sup>,王会青<sup>1</sup>,马珍<sup>1</sup>,丁方<sup>1</sup>,崔朝勃<sup>1</sup>

(1. 河北省衡水市哈励逊国际和平医院重症医学科 053000; 2. 河北省衡水市妇儿医院产一科 053000)

**[摘要]** **目的** 评价乌司他丁联合连续性肾替代疗法(CRRT)治疗多器官功能障碍综合征(MODS)的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 7 月至 2015 年 7 月河北省衡水市哈励逊国际和平医院重症医学科收治的 68 例 MODS 患者,分成对照组(23 例)、CRRT 组(22 例)、联合组(23 例)。记录治疗前,治疗 72 h、1 周后的急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE-II)评分、序贯性器官衰竭评估(SOFA)评分、炎症指标的变化情况及炎症介质水平,比较入住 ICU 的病死率。**结果** 治疗 72 h、1 周后,CRRT 组及联合组患者白细胞介素(IL)-10、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平明显优于对照组( $P<0.05$ ),而联合组优于 CRRT 组( $P<0.05$ )。治疗 72 h、1 周后,CRRT 组及联合组氧合指数、乳酸、丙氨酸氨基转移酶(ALT)较对照明显改善( $P<0.05$ ),联合组改善更显著( $P<0.05$ )。在治疗 1 周后,CRRT 组及联合组病死率明显低于对照组( $P<0.05$ ),而 CRRT 组和联合组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 乌司他丁联合 CRRT 是治疗 MODS 的有效方法。

**[关键词]** 乌司他丁;持续床旁血液净化治疗;多器官功能衰竭**[中图分类号]** R692.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)11-1478-04**Clinical study of ulinastatin combined with CRRT in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome\***Kang Hongshan<sup>1</sup>, Bai Yan<sup>2</sup>, Liu Yajing<sup>1</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Liu Shuhong<sup>1</sup>, Wang Huiqing<sup>1</sup>, Ding Fang<sup>1</sup>, Cui Zhaobo<sup>1</sup>

(1. Department of Severe Medicine, Hutchison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China;

2. First Department of Gynaecology and Obstetrics, Women and Children's Hospital of

Hengshui city, Hengshui, Hebei 053000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical curative effect of ulinastatin combined with CRRT in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome(MODS). **Methods** Sixty-eight patients with MODS who were admitted to ICU from July 2013 to July 2015 were randomly divided into three groups: control group, CRRT group, combined group; Patients' APACHE II, SOFA scores level of inflammatory markers were recorded before treatment and after treatment of 72 hours and 7 days. The mortality of the three groups in ICU were compared. **Results** After 72 hours and a week of treatment, the level of IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , WBC, PCT, CRP in CRRT group and combined group were significantly better than that of control group( $P<0.05$ ), and combined group were significantly better than that of CRRT group. Compared with the control group, the oxygen index, lactic acid, ALT significantly improved in CRRT group and combined group were better than control group, after 72 hours and a week of treatment( $P<0.05$ ), and the combined group was the most obvious. After a week of treatment, the mortality rate of CRRT group and combined group was significantly better than the control group ( $P<0.05$ ), while there was no statistical differences between CRRT group and combined group( $P>0.05$ ). **Conclusion** Ulinastatin combined with CRRT is an effective method for the treatment of MODS.

**[Key words]** ulinastatin; continuous renal replacement therapy; multiple organ failure

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)常继发于严重感染、创伤、各种休克及大手术后,其本质是一种炎症反应,虽然治疗手段不断丰富,但是其病死率仍然维持于 27%~100%<sup>[1]</sup>。如果抢救不及时将使组织器官缺血、缺氧进一步加重,增加病死率<sup>[2]</sup>。特别是 MODS 合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者容易出现液体超负荷<sup>[3]</sup>。抑制炎症介质的过度释放及清除,对体内液体进行有效的管理成为 MODS 患者抢救成功与否的关键。本研究旨在探讨乌司他丁联合连续性肾替代疗法(CRRT)在 MODS 患者治疗中的价值。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 研究对象为 2013 年 7 月至 2015 年 7 月河北省衡水市哈励逊国际和平医院重症医学科收治的 MODS 患者 68 例,分成 3 组。对照组:23 例,年龄(54.3±18.1)岁,男 13

例,女 10 例;感染导致 10 例,创伤导致 8 例,大手术导致 4 例,胰腺炎导致 1 例。CRRT 组:22 例,年龄(53.5±18.5)岁,男 12 例,女 10 例;感染导致 9 例,创伤导致 8 例,大手术导致 4 例,胰腺炎导致 1 例。联合组:23 例,年龄(52.7±19.9)岁,男 12 例,女 11 例;感染导致 9 例,创伤导致 9 例,大手术导致 4 例,胰腺炎导致 1 例。3 组性别、年龄、诱发病因比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究符合医学伦理学标准,并且经过医院伦理委员会批准备案。诊断标准:(1)感染性休克患者诊断符合 2012 年感染性休克诊断指南对严重感染和感染性休克的定义和概念<sup>[4]</sup>。(2)急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)诊断符合 2012 年柏林标准<sup>[5]</sup>。(3)急性胃肠损伤符合 2012 年欧洲危重病医学会提出危重患者胃肠功能不全的定义和处理指南<sup>[6]</sup>。(4)MODS 诊断符合 SOFA 评分标准<sup>[7]</sup>。(5)AKI 诊断符合 KDIGO 制定的诊断标准<sup>[8]</sup>。

\* 基金项目:河北省衡水市科研与发展计划项目(13012Z)。 作者简介:亢宏山(1976—),副主任医师,硕士,主要从事重症医学研究。

入选标准:(1)年龄大于或等于 18 岁;(2)存在创伤、感染、大手术等明确诱因,其诊断符合 MODS 诊断标准;(3)治疗组患者接受 CRRT 治疗 72 h 以上;(4)患者或者家属同意血液净化治疗。排除标准:(1)年龄小于 18 周岁;(2)孕妇;(3)既往患有严重心脏疾病、血液系统疾病、慢性肾脏疾病及免疫系统疾病者;(4)严重颅内病变;(5)入住 ICU 时间不足 72 h 者;(6)脑死亡状态;(7)患者存在乙型肝炎及免疫缺陷疾病;(8)严重基础疾病无法治愈者;(9)留置动、静脉导管禁忌者;(10)拒绝签署知情同意书者。

**1.2 方法** 对照组采用常规治疗方法。病因治疗,去除导致患者出现 MODS 的病因,感染诱发在应用抗生素治疗前,收集病原学资料,休克患者包括充分的液体复苏及血管活性药物,正性肌力药物,血液制品使用,机械通气辅助呼吸,血糖控制等。CRRT 组采用 CRRT。床旁血液净化采用连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式。预冲液:0.9%氯化钠 3 000 mL 加入普通肝素 100 mg,预冲时间 30 min。血流速度控制在 100~200 mL/min,治疗剂量不低于 35 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。抗凝选择:患者存在出血风险,应用枸橼酸抗凝或者无抗凝,根据患者滤器两端钙离子浓度调整枸橼酸用量,在血液进入滤器前补充枸橼酸,使滤器血液中钙离子浓度控制在 0.2~0.4 mmol/L,在血液进入患者体内时补充钙离子,使患者体内钙离子浓度为 1.0~1.2 mmol/L,患者无出血倾向,使用低分子肝素抗凝。联合组在 CRRT 的基础上加用乌司他丁。乌司他丁 50 万单位加入 0.9%氯化钠中配置成 50 mL,其中每毫升中含有乌司他丁 1 万单位,2 万单位/小时持续静脉泵入,连续应用 7 d。

**1.3 监测指标** 记录各组治疗前,治疗 72 h、1 周后的 APACHE-II 评分、序贯性器官衰竭评估(SOFA)评分、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白细胞介素(IL)-1、IL-10、肿瘤坏死因子 α(TNF-

α)。比较入住 ICU 的病死率。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多个时间点之间的比较采用重复测量方差分析,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 SNK-q 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组患者 WBC、CRP、PCT 比较** 治疗前 3 组患者的 WBC、CRP、PCT 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 72 h、1 周后,CRRT 组、联合组患者的 WBC、CRP、PCT 水平较对照组显著降低( $P < 0.05$ ),联合组降低更明显( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组患者 IL-10、IL-6、TNF-α 比较** 治疗前 3 组患者 IL-10、IL-6、TNF-α 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 72 h、1 周后,CRRT 组和联合组患者的 TNF-α、IL-6 水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),IL-10 水平显著高于对照组( $P < 0.05$ );联合组 TNF-α、IL-6、IL-10 变化较 CRRT 组明显( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 3 组患者氧合指数、乳酸、ALT 比较** 治疗前 3 组患者氧合指数、乳酸、ALT 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 72 h、1 周后,CRRT 组和联合组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CRRT 组与联合组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 3 组患者评分变化及病死率比较** 治疗前 3 组患者 APACHE-II 评分、SOFA 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 72 h、1 周后,CRRT 组及联合组患者的 APACHE-II 评分、SOFA 评分显著降低( $P < 0.05$ ),联合组降低更明显( $P < 0.05$ )。治疗 72 h 后 3 组患者病死率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 1 周后 CRRT 组和联合组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),联合组和 CRRT 组比较差异不明显( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 3 组患者治疗前后 WBC、CRP、PCT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前			治疗 72 h			治疗 1 周		
		WBC ( $\times 10^9/L$ )	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)
对照组	23	22.0±2.0	6.0±0.9	117.0±11.0	17.0±1.0	6.0±1.1	101.0±8.5	15.0±1.1	7.0±0.9	123.0±16.0
CRRT 组	22	22.0±1.3	7.0±1.1	121.0±12.8	11.0±1.2*	5.0±1.0*	69.0±11.8*	8.0±0.9*	2.0±0.5*	40.0±4.5*
联合组	23	23.0±1.9	7.0±0.9	121.0±13.1	6.0±1.8*△	3.0±1.3*△	51.0±15.7*△	5.0±1.3*△	1.0±0.8*△	29.0±11.3*△

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较;△:  $P < 0.05$ , 与 CRRT 组比较。

表 2 3 组患者治疗前后炎症介质水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu g/L$ )

组别	n	治疗前			治疗 72 h			治疗 1 周		
		IL-10	IL-6	TNF-α	IL-10	IL-6	TNF-α	IL-10	IL-6	TNF-α
对照组	23	62.0±4.8	87.0±6.5	59.0±5.2	58.0±1.1	82.0±3.8	56.0±6.2	53.0±1.9	76.0±5.81	49.0±17.6
CRRT 组	22	60.0±3.6	86.0±7.6	59.0±6.2	39.0±1.9*	59.0±5.6*	43.0±4.3*	36.0±1.8*	36.0±7.3*	33.0±4.1*
联合组	23	60.0±3.2	88.0±4.8	59.0±5.8	36.0±2.2*△	40.0±6.3*△	33.0±5.1*△	31.0±8.2*△	22.0±4.9*△	21.0±4.9*△

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较;△:  $P < 0.05$ , 与 CRRT 组比较。

表 3 3 组患者治疗前后氧合指数、乳酸、ALT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前			治疗 72 h			治疗 1 周		
		氧合指数	乳酸 (mmol/L)	ALT(U/L)	氧合指数	乳酸 (mmol/L)	ALT(U/L)	氧合指数	乳酸 (mmol/L)	ALT(U/L)
对照组	23	157.0±14.4	5.0±1.5	371.0±78	145.0±6.2	5.0±0.8	286.0±21	147.0±9.7	5.0±1.5	245.0±26.0
CRRT 组	22	155.0±12.0	5.0±1.3	370.0±70	202.0±10.3*	3.0±0.7*	186.0±22*	252.0±17.8*	2.0±0.5*	158.0±24.0*
联合组	23	156.0±14.6	5.0±1.3	376.0±75	246.0±12.2*△	2.0±0.5*△	80.0±18*△	312.0±27.2*△	1.0±0.3*△	46.0±16.0*△

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较;△:  $P < 0.05$ , 与 CRRT 组比较。

表 4 3 组治疗前后 APACHE- II、SOFA 评分及病死率比较

组别	n	治疗前		治疗 72 h			治疗 1 周		
		APACHE II 评分	SOFA 评分	APACHE II 评分	SOFA 评分	死亡(n)	APACHE II 评分	SOFA 评分	死亡(n)
对照组	23	22.0±1.9	8.0±0.9	19.0±1.2	7.0±0.9	6	18.0±1.4	7.0±1.2	15
CRRT 组	22	21.0±1.6	8.0±1.1	16.0±2.0*	5.0±1.1*	5	13.0±2.0*	5.0±0.6*	8*
联合组	23	21.0±1.5	8.0±0.9	12.0±1.4*△	4.0±0.7*△	4	9.0±2.0*△	3.0±1.0*△	6*△

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; △:  $P < 0.05$ , 与 CRRT 组比较。

### 3 讨 论

MODS 诊断明确后需要转入 ICU 进行治疗,但是关于 MODS 的诊断没有统一的评分标准,分析其原因与对 MODS 的发病机制不是十分了解有关<sup>[9]</sup>。目前认为与致病因素作用于机体,诱发机体产生炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)有关。感染及非感染性因素可激活机体内的炎性细胞、促炎因子和炎性介质、高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 等<sup>[10]</sup>。如果致病因素得不到纠正,炎症反应将持续存在并且被逐渐放大,则多种炎症介质相互作用并诱导产生多种病理生理过程,包括内皮细胞炎症反应、血管通透性增加、炎性渗出和组织损伤,从而导致各个器官相继出现功能障碍。有研究显示,在患者发生 MODS 早期出现呼吸功能障碍的概率为 99%,明显高于心脏、肝脏及肾脏损伤的发病率<sup>[11]</sup>。此外致病因素作用于机体,可导致患者机体免疫功能明显降低,国外研究证明机体免疫系统被激活后可以释放大量的细胞因子,包括抗炎细胞因子、趋化因子、黏附分子、补体、蛋白酶、类花生酸类物质、活性氧和一氧化氮,在 MODS 的发病机制中发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。在 MODS 的发生过程中,致病因素作用于机体,导致内皮细胞凋亡,并伴有微循环广泛微血栓形成,使组织、器官的缺血缺氧进一步加重,最终导致机体凝血功能紊乱,是诱发 MODS 的重要原因;还可引起肠道功能破坏,细菌移位到远隔器官,并且释放各种炎症因子,引起急性肺损伤、心肌功能障碍、中性粒细胞的活化、血液中的红细胞损伤及内皮细胞激活等改变,为诱发 MODS 又一重要原因<sup>[12]</sup>。

CRRT 对患者血流动力学影响较小,对水分及溶质的清除是连续、缓慢、等渗的,比较符合人体生理状态,能够更好地调整患者液体平衡,管理患者的容量负荷,在重症患者抢救中得到了广泛应用<sup>[13]</sup>。CRRT 清除体内炎症介质主要通过血液滤过和半透膜的吸附来实现,因为炎症介质产生是持续不断的,所以其清除也必须是连续的过程,才能保证患者体内炎症介质处于相对较低的水平,不引起相关器官的损害,CRRT 能够连续不断的清除体内炎症介质,从而实现这一目标<sup>[14]</sup>。除此之外 CRRT 还能够有效调整人体内环境,使各个器官功能维持稳定<sup>[15]</sup>;另外国外研究还显示 CRRT 在清除 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等细胞因子同时,还能够改善患者免疫细胞功能,起到重建体内免疫稳态的作用<sup>[16]</sup>。炎症介质的过度分泌、机体免疫功能紊乱及内环境的紊乱在 MODS 的发生、发展过程中发挥了重要作用。乌司他丁来源于人体,具有抑制炎性介质过度释放、稳定溶酶体膜、清除氧自由基等作用。动物实验表明,给予外源性补充乌司他丁可明显降低血液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 和多糖水平,并且对其诱导的 SIRS 水平有明显降低作用<sup>[17]</sup>。并且在人体试验中静脉注射乌司他丁能够显著降低患者血清中促炎介质的水平,升高人体抗炎介质 IL-10 的水平已经得到证实<sup>[18]</sup>。本研究发现,CRRT 组与对照组比较患者

血 IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显降低,IL-10 水平明显升高,同时还可以看到患者乳酸、ALT 明显降低,氧合指数明显升高,表明患者肝脏功能、微循环灌注及呼吸功能明显改善;同时患者 APACHE- II 评分、SOFA 评分及 1 周病死率明显降低,表明 CRRT 能够明显改善患者肝肾功能及组织灌注,稳定患者生命体征。杜崇军等<sup>[19]</sup>通过对 80 例 MODS 的患者观察治疗,发现 CRRT 能够明显改善患者的各脏器功能状况,稳定血流动力学,改善组织灌注,提高生存率,与本研究结果一致。而联合组患者在持续床旁血液净化基础上加用乌司他丁静脉泵入,由于乌司他丁对体内炎症介质有明显的抑制作用,在治疗 72 h、1 周后血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平有明显降低( $P < 0.05$ ),同时抗炎细胞因子 IL-10 明显高于 CRRT 组;乌司他丁持续静脉泵入,进一步抑制了炎症介质对各个脏器的损伤,和 CRRT 组比较患者血乳酸水平、CRP,SOFA 评分及 APACHE- II 评分、氧合指数有明显改善( $P < 0.05$ ),表明乌司他丁能够抑制肺内炎症反应,并且能够改善肺的缺血-再灌注损伤。Karnad 等<sup>[20]</sup>应用乌司他丁治疗严重脓毒症患者,发现患者炎症介质水平、SOFA 评分及 APACHE- II 评分明显降低,生命体征更稳定。在病死率的比较上,CRRT 组和联合组比较差异无统计学意义,但是在治疗 1 周后,联合组病死率较低,造成两组差异不显著可能与样本量较小有关。

### 参考文献

- [1] Maier B, Lefering R, Lehnert M, et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma[J]. Shock, 2007, 28(6): 668-674.
- [2] De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock[J]. Virulence, 2014, 5(1): 73-79.
- [3] 武新慧,胡振杰.重症患者的液体管理[J].中国危重病急救医学, 2012, 24(8): 506-509.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [5] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(10): 1573-1582.
- [6] 王吉文,张茂.欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南[J].中华急诊医学杂志, 2012, 21(8): 812-814.

- [7] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7):707-710.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Practice*, 2012, 120(4):c179-184.
- [9] El-Menyar A, Al Thani H, Zarour A, et al. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): Is It Preventable or Inevitable? [J]. *Int J Clin Med*, 2013, 3(7):722.
- [10] 陆莹, 肖刚. 多器官功能障碍综合征发病机制研究新进展[J]. *中国急救医学*, 2014, 34(12):1150-1152.
- [11] Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, et al. The role of the lung in postinjury multiple organ failure [J]. *Surgery*, 2005, 138(4):749-758.
- [12] Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept[J]. *Surgeon*, 2012, 10(6):350-356.
- [13] Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis[J]. *Critical Care Med*, 2008, 36(2):610-617.
- [14] Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST) [J]. *Int J Artificial Organs*, 2002, 25(8):733-747.
- [15] Prcha M, Zazula R, Herold I, et al. Presence of Hypogammaglobulinemia-A Risk Factor of Mortality in Patients with Severe Sepsis, Septic Shock, and SIRS[J]. *Prague Med Report*, 2013, 114(4):246-257.
- [16] Gong D, Zhang P, Ji D, et al. Improvement of immune dysfunction in patients with severe acute pancreatitis by high-volume hemofiltration: a preliminary report[J]. *Int J Artificial Organs*, 2010, 33(1):22-29.
- [17] Huang N, Wang F, Wang Y, et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2):296-302.
- [18] Wu TJ, Zhang LN, Kang CC. The effect of ulinastatin on disbalance of inflammation and immune status in patients with severe sepsis[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2013, 25(4):199-223.
- [19] 杜崇军, 蔡洪流, 邵绍鲲, 等. 持续性高容量血液滤过治疗脓毒症合并多器官功能障碍综合征的效果观察[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(3):321-323.
- [20] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6):830-838.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2016-12-17)

(上接第 1477 页)

治疗的疗效显著,能够更快速、更稳定、更安全的控制患者血糖,降低低血糖等并发症的发生率,提高患者的生活质量,值得在临床上推广应用。

#### 参考文献

- [1] 贾雪冬,张军. 五种上市 DPP-4 抑制剂的临床药理学比较[J]. *国外医药抗生素分册*, 2014, 35(1):23-27.
- [2] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1):24-32.
- [3] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8):2-42.
- [4] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach; update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1):140-149.
- [5] 王结胜,葛星,王钦贤. 西格列汀治疗老年 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(3):375-376.
- [6] Ristic S, Byiers S, Foley J, et al. Improved glycemic control with dipeptidyl peptidase - 4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7(6):692-700.
- [7] 占美,吴逢波,徐珽,等. 维格列汀与其他口服降糖药对照治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(2):1824-1825.
- [8] 马培奇. 美 FDA 批准沙格列汀治疗 2 型糖尿病[J]. *上海医药*, 2010, 31(12):570-571.
- [9] Rosenstock J, Aguilar SC, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(1):2401-2410.
- [10] 占美,徐珽,吴逢波. 沙格列汀治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(6):708-710.
- [11] Mori H, Okada Y, Arao T, et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(3):313-319.
- [12] Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(6):1335-1343.
- [13] 李珊珊,张洁,肖珊. 沙格列汀治疗初诊伴超重或肥胖的 2 型糖尿病患者疗效观察[J]. *实用糖尿病杂志*, 2013, 9(3):36-37.
- [14] Chung HS, Suh S, Kim MY, et al. Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher base line glycated hemoglobin [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(1):51-59.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-21)