

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.018

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191120.1120.014.html>(2019-11-21)

乌司他丁联合醒脑静注射液治疗脓毒症的临床效果观察

潘胜平¹,董逸翔²

(浙江省温州市中西医结合院:1.急诊科;2.中医儿科 325000)

[摘要] **目的** 观察乌司他丁联合醒脑静注射液治疗对脓毒症的临床疗效。**方法** 回顾性分析 152 例脓毒症患者临床资料,根据用药方案不同分为对照组和观察组,其中对照组 75 例,在常规治疗的基础上加用乌司他丁注射治疗;观察组 77 例,在对照组的基础上加用醒脑静注射液进行治疗。比较两组患者治疗前后血清炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 水平,统计两组患者的机械通气时间、新发器官功能障碍例数、住院时间和 28 d 病死率。**结果** 治疗后,观察组和对照组患者 TNF- α [(112.22 \pm 61.94)ng/L vs. (89.22 \pm 66.73)ng/L]、IL-6 [(56.32 \pm 13.48)ng/L vs. (48.29 \pm 12.92)ng/L]、CRP [(60.32 \pm 17.39)mg/L vs. (30.28 \pm 8.33)mg/L] 水平均较同组治疗前显著降低;且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组的 28 d 病死率 (25.97%)、新发器官功能障碍的患者例数 (15 例)、机械呼吸机的持续时间 [(12.5 \pm 4.1)d] 和住院时间 [(19.4 \pm 6.9)d] 均显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组均无严重不良反应发生。**结论** 乌司他丁联合醒脑静注射液治疗可显著降低患者血清炎症因子水平,提高临床疗效,改善患者预后。

[关键词] 乌司他丁;醒脑静;脓毒症;炎症因子

[中图法分类号] R459.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)04-0591-04

Clinical effect of Ulinastatin combined with Xingnaojing Injection in treating sepsis

PAN Shengping¹, DONG Yixiang²

(1. Department of Emergency Medicine; 2. Department of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Wenzhou, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of Ulinastatin combined with Xingnaojing Injection on sepsis. **Methods** The clinical data of 152 patients with sepsis were retrospectively analyzed. According to the medicine regimen, they were divided into the control group and the observation group. Seventy-five patients in the control group were treated with Ulinastatin Injection on the basis of conventional treatment. Seventy-seven patients in the observation group were treated with Xingnaojing Injection on the basis of conventional treatment and Ulinastatin therapy. Serum inflammatory factors TNF- α , IL-6 and CRP levels were compared before and after treatment in the two groups, and the mechanical ventilation time, cases of new organ dysfunction, hospitalization time and 28-day mortality rate were calculated in the 2 groups. **Results** After treatment, [(112.22 \pm 61.94)ng/L vs. (89.22 \pm 66.73)ng/L], IL-6 [(56.32 \pm 13.48)ng/L vs. (48.29 \pm 12.92)ng/L], CRP [(60.32 \pm 17.39)mg/L vs. (30.28 \pm 8.33)mg/L] were significantly reduced in both groups compared with those before treatment. And the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). The 28-day mortality rate (25.97%), the cases of patients with new organ dysfunction (15 cases), the duration of mechanical ventilator [(12.5 \pm 4.1)d] and the length of hospital stay [(19.4 \pm 6.9)d] were all significantly lower than the control group ($P<0.05$). No serious adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** Ulinastatin combined with Xingnaojing Injection can significantly reduce the level of serum inflammatory factors, improve the clinical efficacy and the prognosis.

[Key words] Ulinastatin; Xingnaojing; sepsis; inflammatory factors

脓毒症 (sepsis) 是机体任何部位感染所致的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 常发生于严重创伤、烧伤、休克、大手术或严重感染后, 病情凶险, 进一步发展可导致严

重脓毒症、脓毒症休克、多器官功能障碍综合征^[1]。目前主要的治疗方法包括抗感染治疗及对症支持治疗,尽管这些治疗方法已经取得了很大进步,但脓毒症的发病率和病死率仍居高不下,病死率 30%~70%,已成为引起危重患者死亡常见的原因之一^[2]。由于脓症患者因多种感染因素激活单核巨噬细胞系统和其他炎性反应过程,使肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 等细胞因子和 C 反应蛋白 (CRP) 表达水平显著上升,这些因子对疾病的进展起着至关重要的作用^[3]。乌司他丁作为一种蛋白酶抑制剂,具有抑制炎症因子释放、降低炎性反应的作用,可用于脓毒症的治疗^[4-5]。醒脑静注射液临床常多应用于各种脑部疾病,因其具有较好抗内毒素和抗炎作用,也用于治疗脓毒症^[6]。目前常将乌司他丁和醒脑静二者联合应用于各类脑出血疾病中,通过协同作用可发挥更好的脑保护作用^[7-8]。但二者联合应用于脓毒症中的临床效果尚少有相关研究报道,本研究拟探索乌司他丁联合醒脑静注射液对脓毒症患者的血清炎症因子和患者预后的影响。因此回顾性分析 152 例不同治疗方案的脓症患者,探讨乌司他丁联合醒脑静注射液治疗对脓毒症的临床疗效,为脓毒症的治疗提供可更可靠有效的方案,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经该院医学伦理委员会批准,回顾性分析本院 2017 年 8 月 9 日至 2018 年 8 月 16 日收治的脓症患者临床资料,总计 152 例。其中,男 95 例,女 57 例,年龄 35~75 岁。根据各患者的用药方案不同分为对照组($n=75$)和观察组($n=77$)。两组患者在年龄、性别比、急性生理与慢性健康评分 (APACH II 评分)、原发病构成比等方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	对照组	观察组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.48 \pm 11.43	59.33 \pm 12.05	0.446	0.656
性别(男/女, n/n)	47/28	48/29	0.002	0.967
APACHEⅢ评分($\bar{x}\pm s$,分)	27.69 \pm 5.73	28.93 \pm 5.82	1.323	0.188
原发病(n)				
肺部感染	52	52	0.057	0.811
腹腔感染	9	11	0.174	0.677
泌尿系感染	12	11	0.087	0.768
菌血症	2	3	0.181	0.671

纳入标准:(1)所有患者均符合中国中西医结合学会急救医学专业委员会及中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会制定的《脓毒症的定义、诊断标准、中医症候诊断要点及说明》,体温大于 38.3℃或小于 36.0℃、心率大于 90 次/min、白细胞增多或减少;属于瘀毒内阻及毒热内盛证^[9]。(2)患者年龄大于等于 18 岁。

排除标准^[10]:(1)怀孕或哺乳期妇女;(2)年龄小

于 18 岁;(3)有器官移植史的患者;(4)恶性肿瘤、免疫性疾病或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者;(5)纳入后 24 h 内死亡的患者;(6)无任何检测记录的患者;(7)对本研究所用药物过敏者。

1.2 治疗方法

两组患者均根据《2016 国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》^[11]进行常规治疗,包括维持水电解质平衡、发热过高时进行物理降温、及时处理并发症等。进行乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20040506,2 mL:10 U)治疗方案的为对照组,每次取 10 U 溶于 500 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注,每日 3 次,连用 7 d^[12];在乌司他丁注射治疗的基础上,同时给予醒脑静注射液(太原药业股份有限公司,国药准字 Z53021639,2 mL/支)进行治疗的为观察组,20 mL 醒脑静注射液稀释于 250 mL 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,每日 2 次,连用 7 d^[13]。

1.3 观察指标

分别分析两组患者治疗前和治疗 7 d 后外周静脉血血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、CRP 水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行检测,试剂盒购于北京方程生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒,操作严格按照说明书进行。

随访至治疗开始后 28 d。这项研究的主要终点是 28 d 的全因病死率。次要终点包括新器官衰竭的发生、机械呼吸机的持续时间和住院时间。新发器官衰竭定义为随机化分组后新诊断的器官衰竭。其中肝功能衰竭定义为基线胆红素为大于或等于 200 mg/mL 时血清胆红素小于或等于 200 mg/mL;新发中枢神经系统衰竭定义为随机化之前格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分大于 10 分的患者在随机化后 GCS 评分小于或等于 10 分;心血管系统故障被定义为补充液体复苏后,收缩压小于或等于 90 mm Hg 或平均动脉压小于或等于 70 mm Hg 至少 1 h,或使用升压维持动脉压力高于这些水平或原因不明的代谢性酸中毒 ($\text{pH}\leq 7.30$) 伴有血浆乳酸超过正常值上限的 1.5 倍;肾功能衰竭定义为尿量小于 0.5 mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 持续 1 h,或血清肌酐水平超过上限 2.5 倍;呼吸衰竭,如存在其他功能障碍的器官时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 250$ 或如果只有肺则 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 200$ 。统计两组患者的机械通气时间、新发器官功能障碍例数、住院时间和 28 d 病死率,比较两组患者的预后。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以百分率形式表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血清炎症因子变化比较

治疗前,两组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平比较,

差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均较同组治疗前显著降低;且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子变化比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	治疗前	314.73 \pm 82.17	64.26 \pm 15.36	121.18 \pm 20.91
	治疗后	112.22 \pm 61.94 ^a	56.32 \pm 13.48 ^a	60.32 \pm 17.39 ^a
观察组	治疗前	316.93 \pm 86.02	65.82 \pm 15.82	123.29 \pm 22.82
	治疗后	89.22 \pm 66.73 ^{ab}	48.29 \pm 12.92 ^{ab}	30.28 \pm 8.33 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与同时期对照组比较。

2.2 两组患者预后比较

观察组的 28 d 病死率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组新发器官功能障碍的患者例数、机械呼吸机的持续时间和住院时间均显著低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者预后比较				
指标	对照组	观察组	t/χ^2	P
28 d 病死率[n (%)]	41.33(31/75)	25.97(20/77)	4.020	0.045
新发器官功能障碍(n)				
心血管系统	22	12	4.136	0.042
呼吸系统	13	5	4.276	0.039
血液系统	16	7	4.434	0.035
肝脏	5	3	0.585	0.444
肾脏	7	5	0.421	0.516
中枢神经系统	12	4	4.710	0.030
新发器官功能障碍患者总例数(n)	27	15	5.185	0.023
机械呼吸机的持续时间($\bar{x}\pm s$,d)	14.7 \pm 5.3	12.5 \pm 4.1	2.867	0.004
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	23.6 \pm 7.2	19.4 \pm 6.9	3.672	0.000

2.3 不良反应情况 两组患者均无严重的恶心、呕吐等不良反应。

3 讨 论

脓毒症是重症患者发病率和病死率的常见原因,其发病率每年都在增加^[14]。其发病机制复杂,广泛认为是由病原体相关分子与宿主免疫细胞上的模式识别受体之间的相互作用引发的^[15],引起一系列促炎机制,包括细胞因子的合成和释放、中性粒细胞的趋化和活化以及凝血过程的启动。同时,该过程对免疫反应、内分泌、自主神经系统及血管内皮也有广泛作用,主要是为了限制传播或消除感染病原体^[16]。脓毒症时出现的全身炎症反应综合征(SIRS),是由于促炎介质(TNF- α 、IL-6 等)的过度激活,导致机体促炎过程和抗炎过程的平衡失调,从而引起广泛的血管、内皮和器官功能障碍,是导致患者死亡的主要原因^[15,17]。因此在脓毒症的治疗过程中,除进行常规补液、控制感染、机械通气等对症治疗外,抗炎治疗同样显得尤为重要。因此在治疗时,尤其应该重视对血清炎症指标的

表达监测,同时该监测结果也是评估患者炎症状态控制效果的重要依据。

在本研究中,观察组相较于对照组显著降低了患者的血清炎症因子水平,表明乌司他丁联合醒脑静治疗对于脓症患者血清炎症因子的表达有更好地抑制作用。分析原因可能与乌司他丁和醒脑静均有抑制炎症的作用有关,二者联用导致抗炎作用增强。乌司他丁具有抑制炎症因子释放、降低炎性反应的作用,可用于脓毒症的治疗^[4];醒脑静注射液具有较好抗内毒素和抗炎作用^[6];联合使用乌司他丁与醒脑静可提高抗炎效果。乌司他丁是从健康人尿液中提取的一种蛋白酶抑制剂,可形成多个不同位点与多种蛋白酶结合,抑制多种促炎丝氨酸蛋白酶,包括胰蛋白酶,凝血酶,激肽释放酶,纤溶酶,组织蛋白酶,中性粒细胞弹性蛋白酶,中性粒细胞蛋白酶 3 和凝血因子 IX a、X a、XI a、XII a 等^[18-19]。尽管乌司他丁在脓毒症中的确切作用机制尚不清楚,但目前已经对其药理作用及效果进行了广泛的研究。在动物模型中,外源性给予乌司他丁可降低 TNF- α 、IL-1、IL-6、细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子-1(CINC-1)、髓过氧化物酶、游离氧自由基的水平^[20];用乌司他丁治疗的动物脓毒症引起的全身炎症反应和器官功能障碍减少^[21]。临床研究表明,脓症患者血清乌司他丁水平降低,且严重脓毒症和感染性休克患者的血清水平最低^[22];在严重脓毒症中使用乌司他丁可显著改善患者的临床症状^[23]。乌司他丁抑制炎症反应的可能机制为抑制炎症因子的表达和释放,稳定溶酶体膜,减少蛋白分解,同时抑制氧自由基产生,改善微循环,提高细胞对缺氧的耐受能力,从而减轻组织和脏器损伤^[7]。在现代医学中认为醒脑静对全身炎症反应的抑制作用,中国传统医学也认为醒脑静对脓毒症具有调理作用^[6]。醒脑静注射液的处方来源于安宫牛黄丸,是一种改良配方,主要成分包括化合物冰片、栀子苷、麝香酮和郁金。麝香酮主要作用为活血化瘀、解热解毒;冰片可清热解毒、开窍醒神;栀子苷可清泻解热,加强麝香酮、冰片的药效;郁金主要作用为疏肝、行气、活血的作用,该 4 种成分合用,共同发挥开窍醒神、清热凉血解毒的作用^[6]。近年来发现醒脑静亦有抗感染、抗炎的作用,逐步用于了脓毒症的治疗中^[24]。

另外,观察组的 28 d 病死率、住院时间、呼吸机使用情况等均显著低于对照组。提示,乌司他丁联合醒脑静对脓毒症具有更好的临床疗效,可改善患者预后。尤其是在观察组中,新发器官功能障碍(包括心血管系统、呼吸系统、血液系统和中枢神经系统)数明显低于对照组,分析原因可能是,醒脑静在发挥抗炎抗内毒素作用的同时,还可有效抑制脑神经细胞凋亡、减轻脑水肿,改善血脑屏障,从而降低疾病对中枢神经系统的不良影响,使中枢神经系统对心血管系统及肺等的调节作用正常进行^[2]。据研究报道,醒脑静已在临床多用于脑外伤、脑出血伴发热的治疗^[9],尤

其在脓毒症相关脑病中,具有调节中枢神经系统、脑保护、减轻脑水肿、改善脑微循环等作用,改善脓毒症患者的预后^[23]。

综上所述,乌司他丁与醒脑静联用具有更好的抗炎作用,可显著减少 28 d 病死率、患者新发器官功能障碍及住院时间,更好地改善患者的预后。治疗过程中均未出现严重的不良反应。但由于本研究样本量较少,须通过增加样本量及延长观察时间,进一步了解乌司他丁联合醒脑静注射液在脓毒症患者中的抗炎和预后效果,以及安全性。

参考文献

- [1] JAIN S. Sepsis: an update on current practices in diagnosis and management[J]. Am J Med Sci, 2018, 356(3): 277-286.
- [2] 王白永, 林乐清, 唐文学, 等. 醒脑静注射液联合治疗对脓毒症相关性脑病患者的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1795-1797.
- [3] 温前宽, 李彦, 杨建萍, 等. 严重脓毒症患者炎症因子的动态变化及预后意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(7): 779-783.
- [4] 田勇刚, 乔鲁军, 牟林, 等. 乌司他丁对重症脓毒症细胞因子表达水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5287-5289.
- [5] 肖敏, 刘冰琪, 万勇. 国内乌司他丁治疗脓毒症的疗效的系统评价[J]. 中国药房, 2013, 24(36): 3401-3405.
- [6] 杨国军, 曹敏, 邵绍鲲, 等. 醒脑静对严重脓毒症疗效的观察[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8): 88-91.
- [7] 韩世伟, 赵义, 任吉祥. 乌司他丁联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(1): 19-22.
- [8] 卢忠胜, 张利超, 杨鹏, 等. 乌司他丁联合醒脑静治疗急性脑出血的疗效及对患者血清 hs-CRP, D-D, NSE 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4719-4722.
- [9] 中华医学会急诊医学分会危重病专业委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797-798.
- [10] 宋玮, 杨万杰, 徐萍. 莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦治疗严重脓毒症或脓毒性休克的临床观察[J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4540-4542.
- [11] 张铁凝, 刘春峰. 2016 国际脓毒症和脓毒性休克管理指南解读[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(3): 186-194.
- [12] 王淑颖, 应春晓, 何许伟, 等. 乌司他丁对 ICU 脓毒症患者凝血功能障碍的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(29): 4094-4096.
- [13] 赵敏. 醒脑静注射液治疗脓毒症脑病的临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(8): 1007-1008.
- [14] KARNAD D R, BHADADE R, VERMA P K, 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.
- [15] CONWAY-MORRIS A, WILSON J, SHANKAR-HARI M. Immune activation in sepsis[J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1): 29.
- [16] CRAWFORD K, DEWITT A, BRIERRE S, et al. Rapid biophysical analysis of host immune cell variations associated with sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(2): 280-282.
- [17] ANGUS D C, VAN DER POLL T. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, 369(9): 840-851.
- [18] ATAL S S, ATAL S. Ulinastatin-a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016, 27(2): 91-99.
- [19] 孙宝山, 曲颖. 乌司他丁联合参附注射液治疗脓毒症疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 66-68.
- [20] 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.
- [21] CAO Y Z, TU Y Y, CHEN X, et al. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13[J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(6): 543-547.
- [22] LIM Y P, BENDELJA K, OPAL S M, et al. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis[J]. J Infect Dis, 2003, 188(6): 919-926.
- [23] 陈涛, 张霞辉, 蔡龙, 等. 乌司他丁对 ICU 脓毒症患者的影响[J]. 当代医学, 2018, 24(20): 88-90.
- [24] 吕苏, 李佳, 曹宝平, 等. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 792-795.