

乌司他丁联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效

中国人民解放军陆军第七十三集团军医院 高威*, 厦门 361001

摘要 目的:探讨乌司他丁联合连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者时其血清诱骗受体 3(DcR3)及钙结合蛋白(S100A12)水平的变化。方法:选取接受治疗的 ARDS 患者 120 例,回顾治疗方法以及患者所接受的检查将其分为观察组和对照组,每组 60 例。对照组仅予 CVVH 治疗,观察组在对照组的基础上联合乌司他丁治疗。记录 2 组患者治疗前、后血清 DcR3 及 S100A12 水平,血清及呼出气体冷凝液中内皮功能指标,炎症因子水平以及动脉血气指标等的变化;比较 2 组患者存活率。结果:治疗后,观察组患者血清及呼出气冷凝液中的一氧化氮(NO)水平、血气水平、存活率较对照组显著上升,内皮素-1(ET-1)及体内炎症因子水平显著下降(均 $P < 0.05$)。治疗后 2 组患者血清 DcR3 及 S100A12 水平明显下降,且观察组较对照组更低(均 $P < 0.05$)。结论:乌司他丁联合 CVVH 治疗可以有效提高患者内皮功能,降低炎症损伤,改善患者血气水平,降低血清 DcR3 及 S100A12 水平,从而提高患者存活率。

关键词 急性呼吸窘迫综合征; 乌司他丁; 连续性静脉-静脉血液滤过; 血清诱骗受体 3; 血清钙结合蛋白; 血气分析

中图分类号 R563.8

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200515

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)目前临床主要采用连续性静脉-静脉血液滤过(continuous vein to vein hemofiltration, CVVH)治疗^[1], CVVH 可有效缓解肺间质水肿,改善肺通气功能,提高氧气摄取和利用率^[2]。乌司他丁可有效抑制炎症介质因子的释放,并且对抗患者机体内的内毒素^[3]。本文探讨乌司他丁联合 CVVH 治疗 ARDS 患者的疗效。

资料和方法

一般资料 选取 2017 年 12 月~2019 年 1 月在中国人民解放军陆军第七十三集团军医院接受治疗的 ARDS 患者 120 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组。对照组 60 例(男 29,女 31),平均年龄(50.0 ± 4.7)岁,平均体重(65.0 ± 7.5)kg; 观察组 60 例(男 33,女 27),平均年龄(51.0 ± 5.1)岁,平均体重(67.0 ± 8.01)kg。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究已通过医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情并签署知情同意书。

纳入与排除标准 纳入标准:入院前无肺炎史,患者氧合指数 < 300 mmHg;符合急性呼吸窘迫综合征诊断标准^[4]。排除严重肝肾功能损伤、冠心病、中重度高血压等内皮损伤性疾病、哮喘或其他严重

的呼吸系统疾病的患者。

方法 2 组患者均接受常规治疗,如控制患者的饮食及原发性疾病、利尿、给予抗生素及纠正电解质紊乱等。对照组在常规治疗的基础上加用 CVVH 治疗:于右侧的股静脉处置管,采用血滤机(德国进口贝朗 Dialog)以及血液滤过器(Dialog)进行透析,置换液采用 Port 配方。连续治疗 7 d,每次治疗时间 20~24 h,血流量控制约 180~200 mL/min。并且同时采用低分子肝素进行抗凝。观察组在对照组的基础上加用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H19990134)治疗,60 万 U/次,静脉滴注,1 次/d,连续使用 7 d。

观察指标

1. 内皮功能指标及炎性反应。检测患者治疗前以及接受治疗 7 d 后内皮功能指标,抽取患者空腹肘静脉血 5 mL,在室温下低速离心 10 min,取上清液,置于 -80°C 的冷冻环境中;给 2 组患者佩戴鼻夹,让其进行单向活瓣平静呼吸,并且收集 3 mL 呼出气冷凝液,同样置于 -80°C 的冷冻环境中。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清及呼出气冷凝液中的一氧化氮(NO)及内皮素(ET-1)的含量,ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;同样采用 ELISA 法检测患者血清以及呼出气冷凝液中的炎症因子降钙素原(PCT)及白介素 1(IL-1)水平,ELISA 试剂盒购自上海茁彩生物技术有限公司。

* 通信作者:高威, E-mail: qsming110511@163.com

2. 血气指标。2 组患者接受治疗前以及接受治疗 7 d 后取其动脉血液进行气血分析,同时检测患者体内 PaO_2 及 SaO_2 的含量。

3. 生存率。治疗后 3 个月内跟踪记录 2 组患者的生存率。

4. 血清诱骗受体 3 (DcR3) 及钙结合蛋白 (S100A12) 水平。采集 2 组患者治疗前及治疗 7 d 后空腹肘静脉血 5 mL,肝素抗凝,以 3 000 r/min 速度,离心 10 min,取上清液置于 -20°C 的环境中冷藏备用,采用酶联免疫吸附法检测患者体内血清 DcR3 及 S100A12 水平,试剂盒购自艾博抗上海贸易有限公司,本次实验严格按照试剂盒使用说明书进行。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比 (%) 表示,行 χ^2 检验以及秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

内皮功能指标 治疗后 2 组患者体内 NO 水平显著上升,且观察组高于对照组;ET-1 水平显著下降,且观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$),见表 1。

炎症因子水平 治疗后 2 组患者体内炎症因子水平低于治疗前,且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$),见表 2。

血气指标 治疗后 2 组患者的血气水平明显升

高,且观察组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者血气指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例	PaO_2 (mmHg)	SaO_2 (%)
观察组	60		
治疗前		41.7 ± 5.2	72.5 ± 7.3
治疗后		$80.7 \pm 8.4^{* \#}$	$90.2 \pm 7.4^{* \#}$
对照组	60		
治疗前		40.4 ± 8.5	73.8 ± 8.7
治疗后		$71.4 \pm 8.7^*$	$82.5 \pm 9.7^*$

注:与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\#} P < 0.05$

存活率 对照组 3 个月存活 32 例,观察组存活 52 例,观察组 3 个月存活率显著高于对照组 ($86.67\% \text{ vs } 53.33\%$, $P < 0.05$)。

血清 DcR3 及 S100A12 水平 治疗后 2 组患者血清 DcR3 及 S100A12 水平明显下降 ($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

讨 论

在 ARDS 患者发病的过程中,由于机体内发生大量的炎症反应,可导致机体严重的肺部损伤^[5],而这些炎症多是由肺泡巨噬细胞,多型核白细胞以及肺间质巨噬细胞等介导发生,其间产生的炎症介质如 IL-6, IL-8 以及 TNF- α 等,不仅严重损伤肺泡-毛细血管,并可激活凝血、补体以及纤溶系统进一步

表 1 2 组患者内皮功能指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例	血清		呼气冷凝液	
		NO (mol/L)	ET-1 (ng/L)	NO (mol/L)	ET-1 (ng/L)
观察组	60				
治疗前		21.92 ± 2.78	58.26 ± 7.82	18.56 ± 2.86	0.91 ± 0.02
治疗后		$39.34 \pm 4.78^{* \#}$	$42.56 \pm 4.15^{* \#}$	$28.91 \pm 3.67^{* \#}$	$0.35 \pm 0.04^{* \#}$
对照组	60				
治疗前		21.67 ± 2.18	58.67 ± 6.29	18.93 ± 2.73	0.96 ± 0.09
治疗后		$30.67 \pm 3.76^*$	$50.18 \pm 5.37^*$	$23.62 \pm 2.99^*$	$0.52 \pm 0.04^*$

注:与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\#} P < 0.05$

表 2 2 组患者炎症因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例	血清		呼气冷凝液	
		PCT (Ug/L)	IL-1 (ng/mL)	PCT (Ug/L)	IL-1 (ng/mL)
观察组	60				
治疗前		28.82 ± 3.04	13.82 ± 1.73	14.72 ± 1.39	8.27 ± 0.93
治疗后		$13.84 \pm 2.39^{* \#}$	$6.82 \pm 0.24^{* \#}$	$6.99 \pm 0.38^{* \#}$	$3.49 \pm 0.42^{* \#}$
对照组	60				
治疗前		28.75 ± 3.48	13.09 ± 1.68	14.38 ± 1.72	8.04 ± 0.83
治疗后		$20.53 \pm 2.65^*$	$10.58 \pm 1.73^*$	$9.85 \pm 0.98^*$	$5.82 \pm 0.63^*$

注:与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\#} P < 0.05$

表 4 2 组患者血清 DcR3 及 S100A12 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DcR3 (ng/mL)		S100A12 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	3.59 ± 8.99	1.18 ± 3.25 ^{*#}	156 ± 15.31	89.05 ± 9.76 ^{*#}
对照组	60	3.60 ± 9.76	2.95 ± 3.32 [*]	150 ± 12.45	103.65 ± 10.64 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

的释放其他炎症介质,造成瀑布联级反应,使集体损伤进一步加重^[6,7],ARDS 患者炎症反应失控,造成机体自生破坏性反应。因此,治疗的关键在于如何有效清除患者体内的炎症反应。

近几年不断有学者推崇使用 CVVH 治疗 ARDS,研究表明 CVVH 可以缓慢等渗的将患者体内血管外体液清除,使患者恢复正常的生理状态,保持患者机体内的酸碱及电解质平衡,保证机体内环境的稳态,同时 CVVH 还可清除患者体内炎症因子,改变由炎症导致的白细胞失活以及免疫麻痹,从而减轻对机体的损伤,改善患者的临床症状^[8]。乌司他丁是一种特异性抑制中性粒细胞弹性蛋白的药物,其机制是可以阻碍其诱导的炎症介质,从而减少介质释放时对机体产生的浸润破坏。因此乌司他丁在控制 ARDS 病情中起到重要作用^[9]。

本文结果表明:乌司他丁联合 CVVH 治疗效果更佳,预后更好。CVVH 通过较强对流功能,清除大分子物质,从而清除 ARDS 患者体内的炎症物质,使机体的损伤减轻。乌司他丁是一种常见的蛋白酶抑制剂,可以特异性的抑制中性粒细胞弹性蛋白酶,有效的缓解其所诱导释放的炎症介质对患者肺部组织细胞浸润损害。这与辛绍斌等^[10]研究结果相符。目前乌司他丁已被广泛用于临床治疗急性胰腺炎、ARDS 等疾病。CVVH 与乌司他丁作用机制不同,能够发挥协同作用,减轻患者体内炎症反应。

血清 DcR3 是一种常见的多向免疫调节因子,与炎症反应的发展有密切的关联^[11]。谢姿等^[12]研究表明:DcR3 可与机体内 FasL 竞争性,特异性的结合,若两者平衡失调可导致肺炎球菌清除功能下降,致病情迅速进展。血清 S100A12 是 S100 家族中重要的一员,主要由参与炎症反应的中性粒细胞产生,与血管内皮粘附因子的表达相关联^[13,14],当机体发生急性肺部损伤时,血清 S100A12 水平持续性高表达,同时与晚期糖基化终末产物受体特异性结合,进而激活 NF- κ B 使其产生大量细胞因子,造成肺部组织病理性损伤^[15]。作为广谱蛋白酶抑制剂的乌司他丁可有效抑制蛋白酶活性,同时清除氧自由基,抑制

炎症细胞的趋化作用,从而使血清 DcR3 及 S100A12 水平下降,有效缓解患者临床症状。

参考文献

- 赵劲懂,葛许华,徐鹏宏,等.连续性血液净化在儿科 ICU 患者中的应用价值:附 203 例病例分析[J].中华危重病急救医学,2018,30(12):1150-1153.
- 张露,王伟.早期 CVVH 对重症胰腺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,(6):598-600,603.
- 杜全胜,殷钢,何聪,等.不同剂量乌司他丁对轻中度急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J].临床误诊误治,2017,30(3):88-91.
- 唐朝霞,管向东.急性呼吸窘迫综合征诊断标准[J].中国实用内科杂志,2013,33(11):838-839.
- 安辉,程连房,李兴华,等.俯卧位通气对重度急性呼吸窘迫综合征患者血液动力学的影响[J].内科急危重症杂志,2019,25(1):66-68.
- 何流漾,郑建洲,夏蕾,等.炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2017,29(7):651-655.
- 公维梅.急性呼吸窘迫综合征患者血清 Cc16 蛋白和 miRNA-122 表达及其临床意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):34-37.
- 侯昌权,陈文凯.连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及动脉血气的影响[J].内科急危重症杂志,2017,23(1):37-39.
- 丁荣,李建强.乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J].中国药物与临床,2018,18(7):91-93.
- 辛绍斌.连续性血液净化联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效研究[J].中国全科医学,2017,20(S3):198-200.
- Im J, Kim K, Hergert P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts become resistant to fas ligand-dependent apoptosis via the alteration of decoy receptor 3[J]. J Pathol, 2016, 240(1):25-37.
- 谢姿,胡明冬,王长征,等.血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值[J].重庆医科大学学报,2017,42(12):1644-1648.
- Ma Dx, Li X, Zhang L, et al. S100A12 expression in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Immunol Invest, 2015, 44(1):13-22.
- Hou F, Wang LK, Wang H, et al. Elevated gene expression of S100A12 is correlated with the predominant clinical inflammatory factors in patients with bacterial pneumonia[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6):4345-4352.
- 陈旋,熊旭东. RAGE 及其配体钙粒蛋白 S100A12 在急性肺损伤中研究进展[J].临床急诊杂志,2017,18(11):867-869.

(2019-07-16 收稿 2019-10-28 修回)