

左西孟旦降低脓毒症患者血浆可溶性髓细胞表达触发受体-1水平并改善肾功能*

黎慧慧^{1*} 许书慧² 翁少英¹

¹海口市第四人民医院,海南海口 571100

²中南大学湘雅附属海口医院,海南海口 570208

摘要 目的:探讨左西孟旦对脓毒症患者血浆可溶性髓细胞表达触发受体(sTREM)-1水平的影响及肾功能的改善作用。方法:选取脓毒症患者86例,按照治疗方式分为多巴酚丁胺组42例(DO组,给予多巴酚丁胺治疗)和左西孟旦组44例(LE组,给予多巴酚丁胺+左西孟旦治疗),比较2组患者临床表现、心功能、血浆sTREM-1水平、血流动力学及肾功能指标。结果:治疗后,2组临床表现均改善,且LE组优于DO组(95.45% vs 78.58%, $P < 0.05$);2组心功能均改善,DO组左室收缩期末容积指数(LVESI)高于LE组,左室射血分数(LVEF)低于LE组(P 均 < 0.05);2组肾功能均改善,LE组患者尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)低于DO组,肾小球滤过率(ScreGFR)高于DO组(P 均 < 0.05);2组血流动力学水平均改善,且LE组心率(HR)低于DO组,平均动脉压(MAP)高于DO组(P 均 < 0.05);2组sTREM-1均降低,LE组低于DO组($P < 0.05$)。LE组不良反应发生率低于DO组($P < 0.05$)。结论:左西孟旦联合多巴酚丁胺治疗脓毒症患者的疗效好,能够显著改善患者心、肾功能及血流动力学等多项指标,显著降低血浆sTREM-1表达水平。

关键词 左西孟旦; 脓毒症; sTREM-1; 肾功能指标

中图分类号 R515.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230414

脓毒症(sepsis)是由感染所引起的全身性疾病,可导致心肌抑制,称之为脓毒性心肌病或脓毒性心肌损伤^[1,2]。左西孟旦(Levosimendan)是一种新型正性肌力药物,能改善失代偿心力衰竭及心脏围术期患者心功能^[3]。本文观察左西孟旦联合多巴酚丁胺对脓毒症患者血浆可溶性髓细胞表达触发受体(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells, sTREM)-1水平的影响及对肾功能的改善作用。

资料与方法

一般资料 选取海口市第四人民医院2018年1月-2019年12月收治的脓毒症患者86例,按照治疗方式分为多巴酚丁胺组42例(DO组)和左西孟旦组44例(LE组)。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

表1 一般资料比较[例(%)/($\bar{x} \pm s$)]

因素	DO组($n=42$)	LE组($n=44$)	χ^2/t 值	P 值
男性	23(54.76)	24(54.55)	0.001	0.991
年龄(岁)	56.51 \pm 5.26	55.34 \pm 6.21	0.660	0.510
SOFA评(分)	15.24 \pm 1.72	14.76 \pm 1.45	1.415	0.160
原发感染部位			0.013	0.907
肺部	9(21.42)	10(22.72)		
皮肤软组织	7(16.67)	6(13.64)		
腹腔	8(19.05)	9(20.45)		
导管	6(14.29)	7(15.91)		
其他	12(28.57)	12(27.27)		
APACHE II评分(分)	21.45 \pm 3.54	21.42 \pm 3.06	0.042	0.966
BMI(kg/m ²)	23.15 \pm 3.24	23.75 \pm 3.94	0.780	0.437

注:APACHE II评分为急性生理与慢性健康状况评估评分

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81806347)

*通信作者:黎慧慧,E-mail:xjanq4@163.com,海南省海口市府城街道

纳入与排除标准 纳入标准:①确诊脓毒症^[4];②经积极液体复苏及血管活性药物治疗无效。排除标准:①不能明确表述自己状态或中途退出此次实验的患者;②合并恶性肿瘤;③对本研究药物过敏。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者均知情并签署同意书。

治疗方法 2组患者均予以液体复苏,予以广谱抗生素治疗、通气、维持血压,予以镇痛镇静和免疫调理治疗,均采用高通量透析治疗,使用德国费森尤斯4008S型透析机,以标准碳酸氢盐透析,流速200~250 mL/min,流量500 mL/min。DO组患者给予多巴酚丁胺注射液(成都力思特制药,国药准字H32020858),5 μg/(min·kg)静脉滴注,每天输注8 h。LE组患者在DO组基础上加用左西孟旦(钟祥市耀威生物科技有限公司,国药准字H20100042)静脉滴注,根据血压给予6~12 μg, > 10 min输注完,之后予以0.1 μg/(min·kg)维持。2组均连续治疗7 d。

观察指标

临床疗效 显效:临床症状明显好转或者消失,生命体征均正常;有效:临床症状好转,生命体征改善;无效:临床症状未见好转,甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

心、肾功能与血流动力学 治疗前后,采用超声心动图仪检测患者左室收缩期末容积指数(left ventricular end-systolic volume Index, LVESI)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。采用BS-600全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)分别测定患者血尿素氮

(BUN)、血肌酐(SCr)及肾小球滤过率(eGFR)。

采取血流动力学监测仪测定患者治疗前后心率(HR)、平均动脉压(MAP)变化情况。

常规采集患者静脉血放入抗凝管中抗凝,采用酶联免疫吸附法检测sTREM-1表达水平,sTREM-1试剂盒购自上海邦景实业有限公司。

不良反应 记录2组患者治疗过程中不良反应,包含心室颤动、低血钾、恶心呕吐及心动过速等。

统计学分析 使用SPSS 23.00统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

结果

临床疗效 治疗后LE组临床表现改善总有效率高于DO组($P < 0.05$),见表2。

心功能 治疗后,2组患者LVESI明显下降,DO组高于LE组;LVEF明显上升,DO组低于LE组(P 均 < 0.05),见表3。

肾功能 治疗后,2组SCr、BUN均降低,且LE组低于DO组;2组eGFR均升高,且LE组高于DO组(P 均 < 0.05),见表4。

血流动力学 治疗后,2组HR均降低,且LE组低于DO组;2组MAP均升高,且LE组高于DO组(P 均 < 0.05),见表5。

sTREM-1表达水平 治疗后,2组sTREM-1均降低,且LE组低于DO组($P < 0.05$),见表6,图1。

不良反应 LE组不良反应发生率低于DO组($P = 0.006$),见表7。

表2 2组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效
DO组	42	23(54.76)	10(23.81)	9(21.43)	33(78.58)
LE组	44	29(65.91)	13(29.54)	2(4.55)	42(95.45)
χ^2 值					2.076
P 值					0.039

表3 2组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LVESI(mL/m ²)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DO组	42	51.26 ± 6.49	45.16 ± 5.17*	32.54 ± 2.75	40.37 ± 3.95*
LE组	44	52.07 ± 6.59	36.19 ± 4.26*	32.42 ± 2.16	49.24 ± 4.74*
t 值		0.574	8.798	0.225	9.404
P 值		0.567	<0.001	0.822	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表4 2组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		eGFR(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DO组	42	274.26 \pm 42.36	150.36 \pm 23.18*	27.34 \pm 4.18	17.14 \pm 3.35*	31.62 \pm 5.14	40.58 \pm 6.06*
LE组	44	268.74 \pm 48.41	138.47 \pm 21.06*	27.61 \pm 4.04	13.32 \pm 2.98*	32.06 \pm 4.89	48.55 \pm 6.17*
<i>t</i> 值		0.561	2.492	0.304	5.593	0.407	6.040
<i>P</i> 值		0.575	0.014	0.761	<0.001	0.685	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

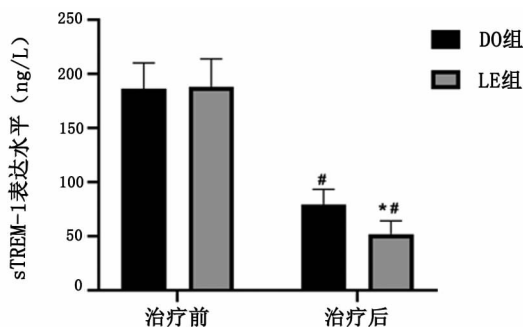
表5 2组患者血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	HR(次/min)		MAP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DO组	42	126.32 \pm 20.35	116.47 \pm 18.24*	61.27 \pm 15.27	75.04 \pm 16.56*
LE组	44	125.43 \pm 19.64	108.34 \pm 12.64*	60.38 \pm 14.46	84.13 \pm 19.47*
<i>t</i> 值		0.206	2.412	0.277	2.327
<i>P</i> 值		0.836	0.018	0.781	0.022

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表6 2组患者血sTREM-1表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
DO组	42	186.35 \pm 24.03	79.34 \pm 14.06	24.910	<0.001
LE组	44	188.334 \pm 25.71	51.94 \pm 12.38	31.710	<0.001
<i>t</i> 值		0.369	9.603		
<i>P</i> 值		0.712	<0.001		



注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与DO组治疗后比较,# $P < 0.05$

图1 血sTREM-1表达水平比较

表7 2组患者不良反应比较[例(%)]

组别	例	心室颤动	低血钾	恶心呕吐	心动过速	总合
DO组	42	0(0.00)	3(7.14)	4(9.52)	3(7.14)	10(26.19)
LE组	44	2(4.55)	2(4.55)	1(2.27)	0(0.00)	5(11.36)
χ^2 值						7.461
<i>P</i> 值						0.006

讨论

多巴酚丁胺具有明显正性肌力的作用,但能够导致钙离子的持续内流,使反应性降低,诱发快速性心律失常,故临床上需寻找更为安全有效的药物。兰蕴平等^[5]发现,左西孟旦较多巴酚丁胺更能够改

善左心室每搏输出量和心排血指数,其正性肌力作用更为明显,且能够明显改善肺水肿和外周血管阻力,稳定生命体征,改善组织的有氧代谢,减轻机体的乳酸蓄积,改善氧合指数。左西孟旦为钙增敏剂,具有明显强心和扩血管作用,由于其不会产生持续的钙内流效应,已经普遍运用于心力衰竭的治疗。姜亦瑶等^[6]报道,左西孟旦对重症监护室脓毒症休克患者疗效显著,能够明显改善患者心肌抑制状态,显著降低脑钠肽和肌钙蛋白水平,改善患者病情。

TREM-1是一种新型炎症激发受体,对炎症具有明显的放大和激发作用,有研究发现抑制TREM-1表达能够明显抑制休克的发生^[7]。本研究中治疗后LE组患者sTREM-1表达水平低于DO组,左西孟旦治疗脓毒症合并休克后,与多巴酚丁胺比较明显抑制sTREM-1表达,说明左西孟旦较多巴酚丁胺对机体的炎症控制更加明显。孟繁魁等^[8]发现,左西孟旦能够明显降低脓毒症合并休克患者的sCD163水平,说明左西孟旦降低机体炎症水平较多巴酚丁胺更加明显。李晶等^[9]发现左西孟旦较多巴酚丁胺更能够降低脓毒症合并休克患者血清sCD14水平,说明左西孟旦能够通过正性肌力作用,增加机体血供,降低机体炎症水平。本研究中LE组患者不良反应发生率低于DO组,说明脓毒症患者采用左西孟旦不会增加患者毒副作用,可能因为左西孟旦可改善患者全身组织氧代谢及线粒体钙超载,调节线粒体能量,发挥心肌保护作用,改善心功能。左西孟旦激活血管平滑肌上的钾离子通道,促进血管扩张,改善血流动力学指标;且在应用过程中不会增加钙超载及心肌耗氧,亦不会引起细胞损伤及心律失常,安全性较高。

参考文献

- Mao Q, Jay M, Hoffman JL, et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU [J]. *Bmj Open*, 2018, 8(1): e017833.
- Kazuma, Yamakawa, Shuhei, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-Induced coagulopathy: an updated systematic review and meta-analysis. [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(1): 56-65.
- 张红华, 张国秀, 李洁, 等. 左西孟旦对脓毒症患者预后及循环功能影响的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25(2): 120-126.
- Wei S, Gonzalez Rodriguez E, Chang R, et al. Elevated syndecan-1 after trauma and risk of sepsis: a secondary analysis of patients from the pragmatic, randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR) trial. [J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 227(6): 587-595.
- 兰蕴平, 于佳, 刘蓉安, 等. 左西孟旦在脓毒症诱导急性心力衰竭患者中的应用研究 [J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(12): 1369-1372.
- 姜亦瑶, 李新亚, 陈洪磊, 等. 左西孟旦治疗脓毒症休克合并心力衰竭患者的疗效分析 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2018, 52(03): 73-75.
- 陆莹莹, 朱丹丹, 徐爽, 等. 血浆 sTREM-1 预测脓毒症 28 天死亡率价值的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 32(9): 1044-1050.
- 孟繁魁, 岑英文, 郭应军, 等. 静脉注射左西孟旦对脓毒症休克患者心肌抑制影响的临床疗效 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(26): 3164-3166.
- 李晶, 杨杰, 王晓英, 等. 小剂量左西孟旦对老年脓毒症患者死亡率和器官功能的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(12): 1373-1376.

(2021-01-13 收稿 2023-06-27 修回)

(上接第 303 页)

越严重, 机体各组织、器官存在缺氧情况; 而当人体乳酸清除功能得到改善机体供氧得到恢复, ScvO₂、IVC-rvi 水平则得到改善。本文属于回顾性分析, 样本量相对较少, 且未排除其他可能影响结果的因素。因此, 后续还要进一步分析研究。

参考文献

- Hirose T, Katayama Y, Ogura H, et al. Relationship between the pre-hospital quick sequential organ failure assessment and prognosis in patients with sepsis or suspected sepsis: a population-based ORION registry [J]. *Acute med surg*, 2021, 19(3): 446-451.
- 张志彪, 严丽. PCT, LAC/ScvO₂ 比值对脓症患者病情危重程度与预后的评估价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(2): 119-123.
- 谢宇, 陈文台, 林捷. 脉搏指示连续心排量监测指导容量治疗在脓毒症并急性肾损伤患者液体复苏中的应用效果 [J]. *临床合理用药*, 2023, 16(03): 162-165. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2023. 03. 048.
- 中国重症超声研究组, 尹万红, 王小亭, 等. 重症血流动力学治疗协作组. 重症超声临床应用技术规范 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(6): 397-417.
- Azkarate I, M Díez, Ganzarain M, et al. El tratamiento prehospitalario con estatinas no mejora el pronóstico de la sepsis: estudio observacional prospectivo [J]. *Med clinbarcelona*, 2021, 156(1): 13-16.
- Ramakrishnan KM, Jayaraman V, Mathivanan T, et al. Profile of burn sepsis challenges and outcome in an exclusive children's hospital in Chennai, India [J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2020, 25(1): 13-16.
- 陈栩栩, 陈君, 刘芙蓉. SevO₂ 和 Pcv-aCO₂ 与脓毒症休克患者 IVCrvi 关系及对容量反应性的预测效能 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(4): 558-562.
- 杨春, 余丹凤, 常春阳, 等. 长期口服 β 受体阻滞剂对脓症患者心肌损伤及预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1221-1225.
- 刘少中. 联合每搏输出量变异度与呼吸变异指数对重症脓症患者容量反应性的评估价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 56-58.
- 姚喜庆, 李吉光, 任盼盼, 等. 床旁超声测量下肢静脉呼吸变异指数对脓毒症休克机械通气患者容量反应性的评估 [J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(5): 811-814.
- 杨其霖, 梁文迪, 谢富华, 等. 联合超早期生命体征和血乳酸水平构建脓症患者预后模型的验证评价 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2020, 8(3): 145-149.
- 王珍, 李国民, 管双仙, 等. 降钙素原, N 前端脑钠肽, 乳酸对评估 ICU 脓症患者预后价值的研究 [J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2020, 6(5): 284-287.
- 郑倩倩. SAA、LAC、PCT 对脓毒症休克患者短期预后的预测价值分析 [J]. *中国医学工程*, 2022, 30(7): 107-109.
- 梅婉雯, 姚峰, 浦秦华, 等. 炎症因子和 Lac 在脓毒症病情及预后中的评估价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(20): 3051-3055.

(2021-08-30 收稿 2023-08-13 修回)