

# 连续血液净化联合乌司他丁治疗脓毒症休克疗效观察

上海市杨浦区市东医院 方旭晨 叶旭辉 涂春莲 王敏鹏 白妮\*, 上海 200438

**摘要** 目的: 观察连续血液净化(CBP)联合乌司他丁治疗脓毒症休克的疗效。方法: 选择脓毒症休克患者 80 例, 按照入院顺序分为观察组与对照组, 每组 40 例, 2 组均在常规治疗基础上, 采用 CBP 治疗, 观察组加用乌司他丁, 以 2 万 IU/h 静脉滴注, 连续应用 7 d。评估治疗前和治疗 72 h 后多巴胺和去甲肾上腺素用量变化, 检测血乳酸(Lac)水平、氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、炎症反应指标  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平的变化, 采用急性生理与慢性健康状况评分(A-PACHE II)和多器官功能衰竭(MODS)评分评估疾病严重程度。结果: 治疗 72 h 后, 2 组多巴胺和去甲肾上腺素用量均明显减少, 组间比较无显著性差异( $P > 0.05$ ); 治疗 72 h 后 2 组血 Lac 水平下降,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  上升, 观察组改善效果优于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后 2 组  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平均明显下降, 观察组效果明显优于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗 72 h 后, 2 组 APACHE II 和 MODS 评分均明显降低, 观察组下降幅度大于对照组( $P < 0.05$ )。结论: CBP 联合乌司他丁治疗脓毒症休克可促进血 Lac 清除, 升高  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , 降低体内炎症反应, 改善疾病状态, 联合应用可有效缓解疾病严重程度。

**关键词** 脓毒症休克; 乌司他丁; 连续血液净化; 感染; 炎症

中图分类号 R459.5; R631. +3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20180515

**Clinical study of continuous blood purification combined with ulinastatin in the treatment of septic shock and its effect on  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 and CRP** FANG Xu-chen, YE Xu-hui, TU Chun-lian, WANG Min-peng, BAI Ni\*. East City Hospital of Shanghai Yangpu District, Shanghai 200438, China

**Abstract** Objective: To study the clinical effect of continuous blood purification (CBP) combined with ulinastatin in the treatment of septic shock. Methods: 80 patients diagnosed as sepsis shock were enrolled and divided into observation group ( $n = 40$ ) and control group ( $n = 40$ ) according to the order of admission. On the basis of conventional treatment, both groups were treated with CBP, and the observation group was also treated with ulinastatin with an intravenous infusion of 20 000 IU/h for 7 consecutive days. The amount of dopamine and norepinephrine was assessed before and 72 h after treatment. The levels of serum lactate (Lac),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 and CRP were measured. APACHE II and MODS scores were used to assess the severity of the disease. Results: The dosage of dopamine and norepinephrine decreased significantly after treatment for 72 h, and there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The level of serum Lac decreased and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  increased in the two groups after treatment for 72 h, and the effect of the observation group was better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 and CRP were significantly decreased in the two groups after treatment, and the effect of the observation group was better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After 72 h of treatment, the APACHE II and MODS scores in the two groups were significantly decreased, more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusions: CBP combined with ulinastatin treatment of septic shock can promote serum Lac clearance, increase  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , reduce the body's inflammatory response and improve disease status.

**Key words** Septic shock; Ulinastatin; Continuous blood purification; Infection; Inflammation

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 而当脓毒症的感染程度加深加重, 则有可能引起循环衰竭导致休克, 称为脓毒症休克或感染性休克<sup>[1]</sup>。脓毒性休克主要原因为患者组织灌注不足, 经充分液体复苏仍无法纠正组织的低灌注和低血压, 是脓毒症的严重阶段, 严重威胁生命。连续性血液净化技术(continuous blood purification, CBP)又名连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT), 是指所

有连续、缓慢清除水分和溶质的治疗方式的总称, 可通过清除血液中炎症介质改善脓毒性休克患者血液动力学状态<sup>[2]</sup>。乌司他丁具有改善微循环、缓解组织和器官缺血再灌注损伤、清除自由基的作用, 对脏器起到重要的保护作用<sup>[3]</sup>。本研究采用乌司他丁辅助 CBP 治疗脓毒症休克患者, 观察联合治疗的协同效应, 为脓毒症休克的治疗提供临床依据。

## 资料与方法

一般资料 选择 2015 年 6 月~2017 年 6 月上海市杨浦区市东医院重症医学科收治脓毒症休克患

\* 通信作者: 白妮, E-mail: 2074735972@qq.com

者 80 例(男 51,女 29),年龄 36~69 岁,按照入院顺序将患者分为观察组和对照组,每组 40 例,2 组在性别比、平均年龄、疾病构成、既往病史中高血压、糖尿病和慢性肾功能不全的组成,呼吸机使用率方面均无显著性差异(均  $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。患者或家属知情同意并签署同意书。

**诊断标准** 脓毒性休克是指脓毒症所致的低血压,经液体治疗后仍无法逆转,其诊断参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》<sup>[4]</sup>:①由感染引起的全身反应,具有脓毒症指征;②器官功能障碍或组织低灌注:收缩压  $< 90$  mmHg,平均动脉压  $< 70$  mmHg 或收缩压下降超过 40 mmHg;③血乳酸水平超过实验室检测正常水平上限;④给予足够液体复苏后尿量仍  $< 0.5$  mL/(kg·h)至少 2 h;⑤血肌酐  $> 176.8$   $\mu$ mol/L;胆红素  $> 34.2$   $\mu$ mol/L;血小板计数  $< 100 \times 10^9$ /L;凝血障碍[国际标准化比值(INR)  $> 1.5$ ,  $INR = (PT_{test}/PT_{normal}) \times ISI$ ,其中  $PT_{test}$  为质评血浆凝血酶原时间; $PT_{normal}$  为同一种凝血活酶所测正常人血浆凝血酶原时间; $ISI$  为国际敏感度指数,是用多份不同凝血因子水平的血浆与国际参考值(IRP)作严格的校准,通过回归分析求得回归斜率而得到的,代表凝血活酶试剂对凝血因子缺乏的敏感性]。

**纳入和排除标准** 纳入标准:①年龄 18~70 岁;②符合上述脓毒症休克诊断标准;③连续接受 CRRT 治疗 72 h 以上。排除标准:①具有恶性肿瘤和先天性免疫疾病患者;②妊娠及哺乳期患者;③严重心脏疾病或颅脑疾病引起的休克;④有重大外科手术史。

**治疗方法** 根据《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》<sup>[4]</sup> 和美国重症医学会(Society of Critical Care Medicine,SCCM)2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南<sup>[5]</sup>,2 组均给予常规治疗,进行液体复苏;抗感染治疗,穿刺、引流等控制感染源;注射多巴胺、去甲肾上腺素等血管活性物质;必要时机械通气辅助呼吸。同时 2 组均采用 CBP 治疗:确诊脓毒症休克后 2 h 内开始 CBP,颈静脉或股静脉置管,留置三腔深静脉导管建立体外循环,采用瑞典金宝(Gambro)Prismaflex 血液过滤器,滤膜

面积  $0.6$  m<sup>2</sup>。首先用含肝素生理盐水 3000 mL 预冲管路 30 min,起始用量 3 000 IU,随后 500 IU/h 静脉滴注,随凝血指标调整肝素用量,血流量 200 mL/min。观察组在此基础上静脉滴注乌司他丁(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司,5 万 IU/支)。将 50 万 IU 乌司他丁用生理盐水稀释为 1 万 IU/mL,以 2 万 IU/h 静脉泵入,连续应用 7 d。

**观察指标** 统计患者入院到开始治疗前以及治疗 72 h 后多巴胺和去甲肾上腺素用量;比较患者治疗前与治疗后 72 h 血清乳酸(Lac)水平和氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )变化;治疗前及治疗后 72 h 抽血检查,比较患者血清超敏 C 蛋白(CRP)、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达水平,其中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 采用 ELISA 法检测,试剂盒购自上海生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作;④采用急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE-II)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)评估 2 组治疗前和治疗 72h 后病情严重程度。

**统计学处理** 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用百分数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**多巴胺及去甲肾上腺素用量** 治疗前 2 组多巴胺和去甲肾上腺素用量无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗后 2 组用量都显著降低(均  $P < 0.05$ ),2 组无显著性差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

**血 Lac 水平和  $PaO_2/FiO_2$  变化** 治疗前 2 组血 Lac 水平和氧合指数无显著性差异(均  $P > 0.05$ ),治疗后 2 组血 Lac 水平下降,氧合指数上升(均  $P < 0.05$ ),且观察组 Lac 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),而观察组  $PaO_2/FiO_2$  显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

**TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平** 治疗前 2 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平差异无统计学差异(均  $P > 0.05$ ),治疗后 2 组上述指标均明显下降(均  $P < 0.05$ ),且观察组优于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 4。

**APACHE II 和 MODS 评分** 治疗前 2 组 APACHE II

表 1 2 组一般情况

| 组别  | 例  | 性别(例) |    | 平均年龄<br>(岁)     | 疾病构成(例) |      |       | 既往病史[例(%)] |       |         |          |
|-----|----|-------|----|-----------------|---------|------|-------|------------|-------|---------|----------|
|     |    | 男     | 女  |                 | 腹腔手术后   | 重症肺炎 | 急性胰腺炎 | 高血压        | 糖尿病   | 肾功能不全   | 使用呼吸机    |
| 观察组 | 40 | 23    | 17 | 53.4 $\pm$ 13.4 | 12      | 18   | 10    | 8(20)      | 4(10) | 6(15.0) | 24(60)   |
| 对照组 | 40 | 28    | 12 | 57.5 $\pm$ 12.3 | 11      | 16   | 13    | 12(30)     | 6(15) | 9(22.5) | 29(72.5) |

表 2 2 组多巴胺和去甲肾上腺素用量比较

| 组别  | 例  | 多巴胺       |             | 去甲肾上腺素    |             |
|-----|----|-----------|-------------|-----------|-------------|
|     |    | 治疗前       | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         |
| 观察组 | 40 | 5.3 ± 2.2 | 1.5 ± 1.3 * | 0.5 ± 0.2 | 0.2 ± 0.2 * |
| 对照组 | 40 | 5.6 ± 2.4 | 1.6 ± 0.4 * | 0.5 ± 0.3 | 0.1 ± 0.1 * |

注:与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 表 3 2 组血 Lac 和  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | Lac ( $\mu\text{g/L}$ )  | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ |
|-----|----|--------------------------|-----------------------------|
| 观察组 | 40 |                          |                             |
| 治疗前 |    | 4.3 ± 2.0                | 159.9 ± 14.1                |
| 治疗后 |    | 1.1 ± 0.3 * <sup>#</sup> | 245.8 ± 25.5 * <sup>#</sup> |
| 对照组 | 40 |                          |                             |
| 治疗前 |    | 4.5 ± 2.2                | 156.0 ± 12.5                |
| 治疗后 |    | 1.9 ± 0.8 *              | 190.1 ± 18.8 *              |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$  和 MODS 评分无显著差异 (均  $P > 0.05$ ), 治疗 3 d 后 2 组 APACHE II 和 MODS 评分明显下降 (均  $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 (均  $P < 0.05$ ), 见表 5。

## 讨 论

脓毒症的实质是感染诱发的 SIRS, 表现为炎症介质级联“瀑布样”释放, 发生过程中交织着促炎因子和抗炎因子的过度释放, 因此治疗早期对炎症状

态进行控制是治疗的关键<sup>[6]</sup>。CBP 主要通过弥散、对流和吸附 3 种方式, 对患者血液动力影响小, 能够连续、缓慢的清除水分和溶质, 并通过血液和半透膜吸附清除血浆中炎症介质, 对维持促炎和抗炎因子平衡具有重要作用; CBP 另一作用是管理患者体内容量水平, 维持内环境稳定, 可保证患者正常的新陈代谢<sup>[7,8]</sup>。

脓毒症休克除产生大量炎症介质, 机体还会因缺氧产生大量自由基, 加上微循环障碍和恢复灌注时器官再灌注损伤, 均给生命健康造成威胁。乌司他丁属于人体内源性抑炎物质, 具有改善微循环和机体缺血缺氧, 清除自由基的作用, 多项动物实验和临床实验也已证明乌司他丁可减少脓毒性休克病死率<sup>[9,10]</sup>。

血 Lac 水平是反映脓毒症严重程度及机体代谢程度的指标, 氧合指数可反映组织灌注情况, 本研究结果显示 CBP 联合乌司他丁改善效果比单用 CBP 更为明显。此外, 脓毒症体内炎症会造成肺损伤, 乌司他丁可改善器官缺血再灌注损伤, 使肺充血、水肿和渗出程度减轻, 显著改善肺的氧合指数及肺顺应性, 本研究中观察组疾病缓解程度优于对照组。

综上所述, CBP 联合乌司他丁治疗脓毒症休克可促进血 Lac 清除, 升高  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , 降低体内炎症反应, 改善疾病状态, 联合应用可有效缓解疾病严重程度。

表 4 2 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ ) |                           | IL-6 ( $\mu\text{g/L}$ ) |                           | CRP (mg/L)   |                            |
|-----|----|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|
|     |    | 治疗前                               | 治疗后                       | 治疗前                      | 治疗后                       | 治疗前          | 治疗后                        |
| 观察组 | 40 | 59.0 ± 5.2                        | 32.6 ± 5.0 *              | 88.3 ± 4.8               | 40.3 ± 6.1 *              | 122.4 ± 13.6 | 42.3 ± 6.9 *               |
| 对照组 | 40 | 58.8 ± 6.3                        | 43.1 ± 4.3 * <sup>#</sup> | 87.8 ± 6.5               | 58.9 ± 5.6 * <sup>#</sup> | 118.9 ± 11.1 | 65.8 ± 10.0 * <sup>#</sup> |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ 

表 5 2 组 APACHE II 和 MODS 评分比较

(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例  | APACHE II    |                             | MODS         |                            |
|-----|----|--------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|
|     |    | 治疗前          | 治疗第 3 天                     | 治疗前          | 治疗第 3 天                    |
| 观察组 | 40 | 22.03 ± 6.53 | 11.16 ± 3.58 * <sup>#</sup> | 9.53 ± 3.32  | 4.82 ± 2.14 * <sup>#</sup> |
| 对照组 | 40 | 21.56 ± 7.62 | 14.69 ± 4.71 *              | 10.46 ± 3.77 | 5.91 ± 2.53 *              |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ;与对照组治疗第 3 天比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ 

## 参 考 文 献

- Cao C, Ma T, Chai YF, et al. The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis[J]. World J Emerg Med, 2015, 6(1): 5-9.
- 罗醒政, 王涛, 郭敏, 等. 连续性血液净化对高钙素原水平脓毒症患者的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(2): 113-115.
- 孙小聪, 邵义明, 黄河, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤肾功能的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 910-912.
- 蔡国龙, 严静, 邱海波. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014): 规范与实践[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 484-485.
- 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- Opal S M, Van D P T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock

[J]. J Intern Med, 2015, 277(3): 277.

- 郑伟, 陆雯. 床旁高流量持续血液净化联合血必净注射液治疗重症脓毒症患者的临床观察[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(4): 336-338.
- 邓林. 连续心排量容量监测调整连续性肾脏替代治疗脓毒症并急性呼吸窘迫综合征患者超滤率的作用观察[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(5): 344-347.
- 庞静, 韩林, 黄敏燕, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 133-135.
- 陈瑞娟, 关小容. 乌司他丁辅助治疗重症脓毒症血症的疗效及对细胞因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(11): 130-132.

(2017-09-11 收稿 2018-03-14 修回)