

# 乌司他丁联合连续性血液滤过治疗 多器官功能障碍综合征 53 例临床观察

杨洪光, 李 峰, 游淑红, 徐芳林, 邹 颖, 罗 云

(九江市第一人民医院 ICU, 江西九江 332000)

**[摘 要]** **目的** 观察乌司他丁(UT)和连续性血液滤过(CVVH)治疗多器官功能障碍综合征(MODS)临床疗效。**方法** 103 例 MODS 患者随机分为两组: 对照组 50 例采用常规及 CVVH 治疗; 治疗组 53 例在对照组的基础上加用乌司他丁。观察两组患者治疗前后 APACHE II 评分, 观察肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血栓素 B2(TXB2)、6-酮-前列腺素 F1A(6-keto-PGF1a)、肾功能的变化以及 ICU 住院天数、CVVH 应用时间和患者死亡风险率。**结果** 两组患者治疗后 APACHE II 评分均明显下降; 血清 TNF- $\alpha$ 、TXB2 均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ), 血清 6-keto-PGF1a 均显著上升( $P < 0.05$ ), 但治疗组上述指标均优于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者死亡率无显著差异, 但治疗组患者 ICU 住院天数及 CVVH 应用时间均优于对照组( $P < 0.01$ )。**结论** UT 联合 CVVH 治疗 MODS 可取得更好疗效。

**[关键词]** 乌司他丁; 连续性血液滤过; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 血栓素 B2; 6-酮-前列腺素 F1A; 多器官功能障碍综合征

**中图分类号:** R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-271X(2008)03-0189-03

## Clinical observation of 53 cases with multiple organ dysfunction syndrome treated with ulinastatin combines with continuous veno-venous hemofiltration

YANG Hong-guang, LI Feng, YOU Shu-hong, XU Fang-lin, ZOU Ting, LUO Yun (Department of ICU, the First People Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, Jiangxi, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical curative effect of treatment for multiple organ dysfunction syndrome with ulinastatin combines with continuous veno-venous hemofiltration. **Methods**

103 cases of patients with multiple organ dysfunction syndrome were divided into two groups at random: 50 cases were control group treated with routine treatment and CVVH and 53 cases treated with intravenous injection of ulinastatin in addition to the same treatment as control group. The clinical situation of patients before and after treatment, hospital days in ICU, time for treatment with CVVH, dead risk for group, score of APACHE II, serum concentration of TNF- $\alpha$ , TXB2 and F1A (6-keto-PGF1a), and change of renal function were observed. **Results** Score of APACHE II, serum concentration of TNF- $\alpha$  and TXB2 were significantly decreased ( $P < 0.01$ ) and F1A (6-keto-PGF1a) significantly increased ( $P < 0.01$ ) after treatment for both groups, however, these parameters in treatment group were more significant than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significance for clinical situation and mortality rate between two groups. The clinical curative effect of hospital days in ICU, time for treatment with CVVH, and dead risk for group is better in treatment group than in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical curative effect of treatment for MODS with UT combines with CVVH is satisfied.

**[Key words]** Ulinastatin; Continuous veno-venous hemofiltration; TNF- $\alpha$ ; TXB2; 6-keto-PGF1a; Multiple organ dysfunction syndrome

**作者简介:** 杨洪光(1963-), 男, 江西临川人, 本科, 主任医师, 从事 ICU 临床工作。

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是在严重创伤、大手术、休克、感染等过程中同时或相继出现 2 个以上器官损害以致衰竭的综合征或出现与原发病无直接的序贯或同时发现的多器官功能障碍<sup>[1]</sup>,其主要原因是全身炎症反应过度所造成的组织器官损伤,致炎症因子的显著增多。近几年我科在 MODS 抢救治疗中采取综合治疗的基础上,采用乌司他丁联合连续性血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)治疗 MODS 患者,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2003 年 6 月~2007 年 12 月入住我院 ICU 的 103 例 MODS 患者,均符合 1995 年全国庐山会议 MODS 诊断分级标准<sup>[2]</sup>,所有患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 53 例,其中男 30 例,女 23 例,年龄 20.0~71.0(45.0±16)岁。2 个脏器功能衰竭者 30 例,3 个脏器功能衰竭者 15 例,4 个脏器衰竭的 8 例。对照组 50 例,其中男 29 例,女 21 例,年龄 23.0~69.0(46.0±18)岁。2 个脏器衰竭 30 例,3 个脏器衰竭的 13 例,4 个脏器衰竭的 7 例。两组在性别、年龄、体质、疾病构成方面有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组患者均在综合 ICU 内监测治疗。对照组采用综合治疗方法,包括:对症支持、抗感染及针对原发病的常规治疗,以及 CVVH 治疗, CVVH(Diapact CRRT 型,德国贝朗公司产品)采用

常规中心静脉置管连续血液滤过,10~12 h/d,连续 4 天。治疗组在上述治疗基础上加用乌司他丁粉剂(广东天普制药有限公司生产)1×10<sup>6</sup> U 溶于生理盐水 20 ml,缓慢静脉推注,1 次/6h,疗程 7~10 天。

**1.3 观察方法** 两组患者治疗前后行 APACHE II 评分,常规检测血常规、电解质、血气分析、肝功能、肾功能等;并在治疗前 1 天、治疗后第 4 天分别采取静脉血以检测血 TNF-α、TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1α</sub>。TNF-α 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒由北京晶美生物工程有限公司提供;TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1α</sub> 采用放射免疫分析法测定,试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供。严格按试剂盒说明书进行操作。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件,检测数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,同组内治疗前后指标比较及两组治疗后指标比较采用 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以 *P* < 0.05 差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 APACHE II 评分及主要生化指标的比较** 治疗组患者 APACHE II 较对照组显著下降(*P* < 0.05);两组患者治疗前后血清 TNF-α、TXB<sub>2</sub> 及 BUN、Cr 较治疗后均明显下降(*P* < 0.05),而血清 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 均明显上升(*P* < 0.05),但治疗组患者变化幅度更大(*P* < 0.05),均有显著性差异,见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 APACHE II 评分及主要生化指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	治 疗 组( <i>n</i> = 53)		对 照 组( <i>n</i> = 50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
APACHE II	23.6 ± 7.8	7.1 ± 1.6*▲	21.3 ± 9.7	10.3 ± 2.3*
TNF-α(μg/L)	93.21 ± 13.56	21.37 ± 7.78*	91.32 ± 12.93	23.46 ± 7.61*
TXB <sub>2</sub> (ng/L)	241.60 ± 47.28	85.36 ± 34.79*▲	254.91 ± 37.17	120 ± 29.31*
6-keto-PGF <sub>1α</sub> (ng/L)	66.41 ± 12.35	125.78 ± 15.34*▲	63.57 ± 11.92	99.13 ± 13.38*
BUN(mmol/L)	26.3 ± 7.5	8.1 ± 2.3*▲	24.9 ± 6.6	10.7 ± 3.2*
Cr(μmol/L)	624.8 ± 112.9	157 ± 64.2*▲	597.0 ± 124.6	250.5 ± 88.4*

注:与治疗前比较,\**P* < 0.05;与对照组比较,▲*P* < 0.05

**2.2 两组患者 ICU、CVVH 时间及死亡率比较** 治疗组的 ICU 住院天数及 CVVH 使用时间较对照组低(*P* < 0.01),见表 2;治疗组死亡率 26.4%(14/53),略低于对照组 36.0%(18/50),差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

## 3 讨 论

MODS 是多种疾病的严重并发症,其发病机制

表 2 两组治疗后 ICU 住院天数、CVVH 使用时间比较( $\bar{x} \pm s, d$ )

级别	例数	ICU 住院	CVVH 使用时间
治疗组	53	14.3 ± 8.6▲	5.7 ± 3.2▲
对照组	50	23.7 ± 10.5	10.8 ± 5.9

注:与对照组比较,▲*P* < 0.05

主要是由于促炎介质和抗炎介质的作用失衡所

致<sup>[3]</sup>。炎症的本质是机体免疫系统对外来刺激反应的过程。血管内皮细胞、嗜中性粒细胞正是被血液中高浓度的炎症介质所活化,导致嗜中性粒细胞向全身远距离其他的重要脏器集结,通过嗜中性粒细胞产生氧自由基炎症介质等引发器官损伤,其中单核巨噬细胞系统的活化发挥着至关重要的作用。其活化释放的 TNF- $\alpha$  是导致 MODS 的关键启动因子<sup>[4-5]</sup>,并触发促炎细胞因子的瀑布样反应。即使原发因素消除或减弱,反应仍可继续,因此消除中大分子炎症介质是早期治疗 MODS 的关键所在。

连续性血液滤过(CVVH)具有良好的血流动力学稳定性,持续有效地消除血液中的炎症因子<sup>[6]</sup>,能快速改善 MODS 的临床症状,有利于 MODS 抢救治疗。本文观察显示治疗后血清炎症因子明显下降,APAC II 显著下降。但鉴于医疗技术设备和 CVVH 价格昂贵,我们多采用日间 CVVH 治疗,停止使用 CVVH 后,临床症状出现反复,血中炎症因子又迅速升高,由于血液滤过是通过吸附和滤过来清除炎症因子的,它并不能抑制炎症因子的产生。

UT 是从成人尿中分离纯化的一种分子量 6 700 Da 糖蛋白,为一种广谱的蛋白酶抑制剂,大量药理、药效学研究和临床研究表明<sup>[7-9]</sup>,UT 能抑制多种炎症因子的释放,抑制氧自由基,保持内源性血管活性物质的动态平衡,预防微血管收缩及血小板聚集形成微血栓,调节机体免疫功能等。从而减少组织、细胞的损伤,改善组织灌注、抗炎、抑制过度炎症反应,对重要的脏器具有保护作用。本研究显示治疗组患者 BUN、Cr 及血清多项炎症因子较对照组显著下降,滞留 ICU 时间和 CVVH 使用时间均较对照组明显缩短,治疗组患者 APACHE II 分值上升以及死亡率亦低于对照组,表明 UT 能够维护 TXB2/6-

keto-PGF1 $\alpha$  平衡,有效地抑制炎症介质的生成和释放,减轻炎症反应对机体的损伤,符合 MODS 的主要治疗原则。

本组资料提示乌司他丁联合 CVVH 抢救 MODS 能改善患者临床症状,促进肾功能恢复,缩短 ICU 住院天数和 CVVH 使用时间,节省医疗费用,对提高抢救成功率可取得更好效果。

## 参考文献

- [1] Bonerc, Balk RA, Cena FB, et al. Definitons for sepsis and organ failure and guide lines for the use of inhovative the rapies in sepsis[J]. Chest, 1992,101:1644-1655.
- [2] 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J].中国危重病急救医学,1995,(6):346-347.
- [3] 邵明义,张良清,邓烈华,等.乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J].中国危重病急救医学,2005,17(4):228-230.
- [4] Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury[J]. Crit Care Med,1993,21(2 supply):s19-s24.
- [5] 盛志勇,胡 森.多器官功能障碍综合征[M].北京:科学出版社,2000:16-17.
- [6] 余 晨,刘志红,陈朝红,等.连续性血液净化对血清细胞因子水平的影响及其消除机制[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2004,13(5):401-407.
- [7] Matsumi M, Mizobuchis, Kaku R, et al. Changes of urinarg tripsin inhibitor in blood and urine as well as serum cytokines in liring relatecl liver transplantation[J]. Masui,2003,52(3):251-256.
- [8] 大西治夫,小原浩司,延原达弘,等.蛋白分解酵素阻害 Urinastin (Miraclid)的药理作用[J].应用药理,1986,31(3):663-675.
- [9] 梁小仲,姚华国,张瑗莉.乌司他丁在脓毒症时脏器保护作用的研究进展[J].医学综述,2006,12(16):1008-1010.

(收稿日期:2008-03-14)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)