

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.013

乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤临床研究*

张萍, 刘月明

(成都医学院第一附属医院烧伤整形科, 四川 成都 610500)

摘要:目的 探讨乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤的临床疗效。方法 选取医院2015年6月至2018年1月收治的重度烧伤患者93例,按随机数字表法分为对照组(47例)和研究组(46例)。对照组患者予乌司他丁联合30 mg/kg氨溴索治疗,研究组患者予乌司他丁联合300 mg/kg氨溴索治疗,两组均治疗10 d。结果 治疗后,两组患者氧化应激指标[丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)、髓过氧化物酶(MPO)、总抗氧化能力(T-AOC)]水平均下降,且研究组低于对照组($P < 0.05$);两组患者肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、最高呼气流速(PEF)]均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);两组患者动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度百分比(FiO₂)和PaO₂均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);二氧化碳分压(PaCO₂)较治疗前降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$);研究组并发症发生率为13.04%,显著低于对照组的51.06%($P < 0.05$)。结论 乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤,可明显改善肺功能及血气指标,抑制氧化应激反应,减少并发症发生,具有临床应用价值。

关键词: 乌司他丁; 大剂量; 氨溴索; 重度烧伤; 疗效

中图分类号: R969.4; R974

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)07-0041-03

Clinical Study on Ulinastatin Combined with High-Dose Ambroxol in the Treatment of Severe Burn

ZHANG Ping, LIU Yueming

(Department of Burn and Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China 610500)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of ulinastatin combined with high-dose ambroxol in the treatment of severe burn. **Methods** Totally 93 patients with severe burn admitted to our hospital from June 2015 to January 2018 were selected and divided into the control group (47 cases) and the study group (46 cases) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with ulinastatin combined with 30 mg/kg ambroxol, while the patients in the study group were treated with ulinastatin combined with 300 mg/kg ambroxol. The two groups were treated for 10 days. **Results** After treatment, the levels of oxidative stress indicators [malonaldehyde (MDA), lipid peroxide (LPO), myeloperoxidase (MPO) and total antioxidant capacity (T-AOC)] in the two groups were decreased, and those in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The lung function indexes [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and peak expiratory flow (PEF)] in the two groups were higher than those before treatment, and those of the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The partial pressure of oxygen (PaO₂)/fraction of inspired oxygen (FiO₂) and PaO₂ in the two groups were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) in the two groups was lower than that before treatment, and that in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of complications in the study group was 13.04%, which was significantly lower than 51.06% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with high-dose ambroxol in the treatment of severe burn can significantly improve lung function and blood gas indexes, inhibit oxidative stress response and reduce complications, which has clinical application value.

Key words: ulinastatin; high-dose; ambroxol; severe burn; curative effect

重度烧伤是指威胁生命的严重烧伤、组织炭化,当患者体内大量炎性介质生成、释放,引发全身炎症反应(SIRS),若病情持续发展,可发展为多脏器功能障碍综合征(MODS),最终导致死亡^[1]。重度烧伤后易引发患者呼吸功能异常,是导致死亡的主要原因之一。因此,烧伤早期的主要治疗目标为抑制氧化应激、保护肺功能。乌司他丁为广谱酶抑制剂,具有抑制多种蛋白酶的活性、清除氧自由基、调控炎性介质释放等功能^[2]。氨溴索具

有溶解黏痰、促进肺表面物质合成与释放、抗炎、抗氧化等作用^[3],足量氨溴索的抗氧化、抗炎及活性合成物质等作用更明显^[4]。本研究中探讨了乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合重度烧伤诊断标准^[5];烧伤总面积超过总体体表面积31%或Ⅲ度烧伤面积超过总体表面

*基金项目:四川省卫生厅2014年科研课题[140390]。

第一作者:张萍,女,大学本科,主治医师,研究方向为烧伤整形,(电子信箱)zjhz4568@126.com。

积的10%;烧伤后2h内就诊;无禁忌证;本研究经医院医学伦理委员会批准同意,患者及其家属均知情本研究并签署同意书。

排除标准:恶性肿瘤;合并心、肝、肾、肺、自身免疫系统及血液系统疾病;妊娠期及哺乳期;已发生重度吸入性肺损伤、脓毒血症及急性呼吸窘迫综合征;认知障碍、精神障碍。

病例选择与分组:选取我院2015年6月至2018年1月收治的重度烧伤患者93例,按随机数字表法分为对照组(47例)和研究组(46例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	烧伤面积/ 总体表面积	烧伤类型(例)		
			($\bar{X} \pm s$,%)	化学 烧伤	火焰 烧伤	热液 烧伤
对照组($n=47$)	26/21	40.15 $\pm$ 3.78	52.49 $\pm$ 4.17	10	21	16
研究组($n=46$)	24/22	39.46 $\pm$ 4.20	53.42 $\pm$ 4.57	11	22	13
χ^2/t 值	0.093	0.833	1.026	0.362		
P 值	0.761	0.407	0.308	0.547		

1.2 方法

两组患者入院后均进行补液、抗感染、抗休克及营养支持等基础治疗,及时清理创面。在此基础上,对照组患者给予乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040506,规格为每支2mL:10万U)10万U静脉滴注1h,同时给予盐酸氨溴索注射液(沈阳新马药业有限公司,国药准字H20153102,规格为每支2mL:15mg)30mg/kg静脉滴注1h,均每8h1次。研究组患者给予乌司他丁(剂量同对照组)和大剂量盐酸氨溴索注射液(300mg/kg),均溶于100mL0.9%氯化钠注射液。两组均治疗10d。

1.3 观察指标

氧化应激指标:丙二醛(MDA)、脂质过氧化物(LPO)、髓过氧化物酶(MPO)、总抗氧化能力(T-AOC),于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血4mL,3000r/min离心10min,取上清液待测,采用硫代巴比妥酸法检测MDA水平,采用荧光分光比色法检测LPO水平,采用酶联免疫吸附法检测MPO水平,采用化学比色法检测T-AOC水平,所用试剂盒均来源于深圳晶美生物科技有限公司,严格按试剂盒说明操作。

肺功能指标:用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、最高呼气峰流速(PEF),均采用6200型肺功能仪(美国SensorMedics公司)检测。

血气指标:动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、吸入氧浓度百分比(FiO₂),并计算PaO₂/FiO₂值,均采用pH Ox Plus L型血气分析仪(美国Nova Biomedical公司)检测。

并发症发生情况:肾功能不全、肺部感染、脓毒血症、多器官功能障碍综合征(MODS)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。检验标准设置为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

内脏并发症是重度烧伤患者死亡的主要原因,而肺脏并发症在所有脏器中发生率最高且发生早^[6]。一方面是由于患者在烧伤过程中极易吸入热量较高的有毒气体,另一方面当患者受到严重烧伤后,机体产生大量氧自由基,产生剧烈的氧化应激,机体免疫功能受到抑制,

表2 两组患者氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	MDA(nmol/L)		LPO(mg/L)		MPO(mg/L)		T-AOC(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=47$)	10.91 $\pm$ 1.43	9.85 $\pm$ 0.89*	8.50 $\pm$ 1.57	7.10 $\pm$ 0.83*	5.29 $\pm$ 0.81	4.67 $\pm$ 0.66*	247.85 $\pm$ 31.60	235.07 $\pm$ 29.82*
研究组($n=46$)	10.79 $\pm$ 1.51	8.68 $\pm$ 0.94*	8.42 $\pm$ 1.44	4.09 $\pm$ 0.39*	5.35 $\pm$ 0.76	4.05 $\pm$ 0.53*	244.76 $\pm$ 30.37	220.91 $\pm$ 26.98*
t 值	0.393	6.161	0.255	22.261	0.368	5.000	0.481	2.402
P 值	0.695	0.000	0.800	0.000	0.713	0.000	0.632	0.018

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3和表4同。

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FVC(L)		FEV ₁ (L)		PEF(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=47$)	2.41 $\pm$ 0.48	2.74 $\pm$ 0.39*	1.79 $\pm$ 0.27	2.20 $\pm$ 0.23*	1.79 $\pm$ 0.31	2.35 $\pm$ 0.26*
研究组($n=46$)	2.45 $\pm$ 0.38	2.98 $\pm$ 0.40*	1.82 $\pm$ 0.24	2.49 $\pm$ 0.29*	1.82 $\pm$ 0.26	2.73 $\pm$ 0.33*
t 值	0.445	2.930	0.566	5.349	0.505	6.175
P 值	0.657	0.004	0.573	0.000	0.615	0.000

表4 两组患者血气指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ /FiO ₂	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=47$)	74.25 ± 5.38	88.64 ± 5.47*	54.29 ± 4.28	40.20 ± 4.79*	283.69 ± 21.49	326.36 ± 22.46*
研究组($n=46$)	75.31 ± 5.19	94.82 ± 6.05*	53.88 ± 4.37	36.48 ± 5.07*	281.52 ± 20.43	355.73 ± 23.28*
t 值	0.967	5.169	0.457	3.638	0.499	6.192
P 值	0.336	0.000	0.649	0.000	0.619	0.000

表5 两组患者并发症发生情况比较[例(%)]

组别	肾功能不全	肺部感染	脓毒血症	MODS	合计
对照组($n=47$)	6(12.77)	7(14.89)	6(12.77)	5(10.64)	24(51.06)
研究组($n=46$)	1(2.17)	3(6.52)	2(4.35)	0(0)	6(13.04)*

注:与对照组比较, $\chi^2=15.378$, $*P=0.000<0.05$ 。

极易引发细菌感染,呼吸道感染首当其冲,随后可能诱发全身性感染甚至死亡。氧化应激产生的大量氧自由基可引起细胞膜及细胞器膜的脂质过氧化反应,诱发细胞膜损伤、细胞凋亡,继而引发脏器受损。可见,减轻氧化应激、保护肺功能对于重度烧伤患者的治疗至关重要^[7]。

乌司他丁是从男性尿液中分化而得尿胰蛋白酶抑制剂,广泛应用于中毒、呼吸及心脑血管疾病,效果明显,具有抗炎、保护脏器功能,调节机体免疫力,保护肺功能,抗氧化应激等作用^[8-9]。肖颖琨等^[10]的研究表明,乌司他丁用于体外循环术后发生炎症反应的患者,可抑制炎症因子,减轻肺功能损伤,改善肺功能,且存在量-效关系。氨溴索常用于治疗各种原因导致的肺部疾病,大剂量氨溴索治疗老年重症肺炎,可发挥化痰排痰、抗炎、与抗生素协同作用、抗氧化与清除氧自由基、提高机体免疫代谢水平等作用^[11]。大剂量氨溴索治疗创伤性肺损伤效果满意,可明显减轻肺损伤,促进肺功能恢复^[12]。

本研究结果表明,两组患者治疗后氧化应激指标、肺功能指标、血气分析指标均得到明显改善,且研究组改善程度优于对照组,大剂量氨溴索可获得更好的治疗效果。其原因主要有:氨溴索可调节气道分泌细胞,浆液性、黏液性液体均得到有效调节,同时促进纤毛运行功能,尽快排出液体;氨溴索对烧伤患者呼吸功能起到了较好的保护作用,肺损伤后释放出大量的炎性递质,毛细血管损伤加重,肺间质产生明显的肺水肿,而氨溴索可较好地抑制炎性递质的释放,且剂量依赖关系较明显,可达到高效的肺保护作用;氨溴索可提高抗生素在支气管分泌物及肺组织中的浓度,发挥较强的药效协同作用,抗炎、抗氧化应激作用更明显^[13]。本研究中,研究组并发症总发生率显著低于对照组,提示乌司他丁联合大剂量氨溴索可降低并发症发生率,可能与乌司他丁联合大剂量氨溴索改善肺功能、血气指标、减轻氧化应激反应,进而形成连锁反应,降低并发症的发生^[14]。

综上所述,乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧

伤,可有效改善肺功能、血气分析,减轻氧化应激反应,降低并发症发生率,值得临床推广。

参考文献:

- [1] GARSIDE TL, LEE RP, DELANEY A, et al. Clinical practice variation in acute severe burn injury[J]. Anaesth Intensive Care, 2018,46(3): 321-325.
- [2] FANG Y, XU P, GU C, et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response[J]. J Trauma, 2011,71(5): 1297-1304.
- [3] 任春利,阮军,缪李丽,等. 大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效与安全性的Meta分析[J]. 实用医学杂志,2014,30(18): 2986-2990.
- [4] 袁丰. 大剂量氨溴索静脉注射在微创肺癌根治术中的应用价值[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(5): 95-97.
- [5] 杨帆,姚忠军,周伟,等. 重度烧伤患者休克期感染防治的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(2): 390-392.
- [6] LUO J, ZHAN J, YOU H, et al. MicroRNA146a/Toll-like receptor 4 signaling protects against severe burn-induced remote acute lung injury in rats via antiinflammation[J]. Mol Med Rep, 2018,17(6): 8377-8384.
- [7] 童海东,戴如冰,陈骅,等. 葛根素对重度烧伤大鼠心肌细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 医学研究杂志,2016,45(8): 145-149.
- [8] 叶胜捷,陈如俊,庞淑光,等. 早期大剂量乌司他丁联合沐舒坦治疗特重度烧伤对患者呼吸功能及炎性因子的影响[J]. 中华全科医学,2016,14(1): 26-28.
- [9] 王旭文,齐杰,生孟军,等. 四君子汤联合乌司他丁治疗重度烧伤临床研究[J]. 中医学报,2017,32(1): 135-138.
- [10] 肖颖琨,李天远,曾庆诗,等. 乌司他丁对单肺通气和体外循环下行胸腔镜心脏手术患者肺功能的影响[J]. 广东医学,2015,36(6): 949-952.
- [11] 王晓宏,谷平,唐军,等. 大剂量氨溴索治疗老年重症肺炎的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2015,20(10): 1860-1863.
- [12] 王晓峰,李宏伟,郝智泉,等. 高剂量盐酸氨溴索在创伤性湿肺治疗中的应用[J]. 海南医学,2015,26(4): 507-510.
- [13] MAGALHAES J, GEGG ME, MIGDALSKA-RICHARDS A, et al. Effects of ambroxol on the autophagy-lysosome pathway and mitochondria in primary cortical neurons[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1385.
- [14] 纪勇,朱幸斌,郑明峰,等. 围手术期应用大剂量氨溴索降低开胸术后肺部并发症的临床研究[J]. 中华胸心血管外科杂志,2013,29(1): 61-62.

(收稿日期:2018-07-13)