

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.024

乌司他丁佐治重症肺炎临床评价*

黄 铮¹, 魏 理^{2△}, 陈文戈³, 蒙 晓²

(1. 广州医科大学药学院药理学系, 广东 广州 511436; 2. 广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510230;
3. 广东工业大学, 广东 广州 510080)

摘要:目的 探讨乌司他丁佐治重症肺炎的临床疗效。方法 选取医院2014年5月至2019年6月收治的重症肺炎患者3 074例,按治疗方法的不同分为对照组(2 727例)和研究组(347例)。两组患者均予营养支持、抗感染、呼吸支持、维持水电解质平衡等常规治疗,研究组患者加用乌司他丁注射液。结果 研究组患者的血液pH、动脉血氧分压和氧合指数达标率均显著高于对照组($P < 0.05$),研究组患者重症监护室(ICU)入住率显著高于对照组(34.58%比9.90%, $P < 0.05$),ICU住院天数明显短于对照组($P < 0.05$);研究组并发症发生率为6.63%,显著低于对照组的9.94% ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 乌司他丁佐治重症肺炎,可改善患者的血气指标,缩短ICU住院时间,减少并发症。

关键词:乌司他丁;重症肺炎;临床疗效;辅助治疗

中图分类号:R969.4;R974

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0079-03

Clinical Efficacy of Ulinastatin in the Adjuvant Treatment of Patients with Severe Pneumonia

HUANG Zheng¹, WEI Li², CHEN Wenge³, MENG Xiao²

(1. Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 511436; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510230; 3. Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China 510080)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ulinastatin in the adjuvant treatment of patients with severe pneumonia.

Methods A total of 3 074 patients with severe pneumonia admitted to our hospital from May 2014 to June 2019 were selected and divided into the control group(2 727 cases) and the study group(347 cases) according to the different treatment methods. The patients in the two groups were given routine treatment such as nutritional support, anti-infection, respiratory support, maintaining water and electrolyte balance, and the patients in the study group were additionally given Ulinastatin Injection. **Results** The blood pH value, arterial oxygen partial pressure and oxygenation indexes in the study group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). The intensive care unit(ICU) hospitalization rate in the study group was significantly higher than that in the control group(34.58% vs. 9.90%, $P < 0.05$), and the ICU length of stay in the study group was significantly shorter than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of complications in the study group was 6.63%, which was significantly lower than 9.94% in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin in the adjuvant treatment of severe pneumonia can improve the blood gas indexes, shorten the ICU length of stay and reduce complications.

Key words: ulinastatin; severe pneumonia; clinical efficacy; adjuvant treatment

重症肺炎(SP)通常由普通肺部组织(肺泡、肺间质、细支气管)炎症恶化加重引起^[1]。除肺炎常见呼吸系统症状外,还包括严重低氧血症、急性呼吸衰竭(需通气支持)、低血压、休克等循环衰竭表现,且其他器官及系统功能明显受累、障碍,表现为肝、肾功能不全等,死亡率极高^[2]。SP在全球的病死率为30%~50%,能导致多种严重并发症,如多器官功能障碍综合征(MODS)、全身炎症反应综合征(SIRS)、感染性休克/脓毒症等,严重的并发症可危及生命^[1]。美国指南推荐SP患者收入重症监护室(ICU)治疗^[3]。同时,临床用药中需多关注SP的辅助抗炎治疗。乌司他丁为广谱酶抑制剂,可有效

抑制多种蛋白酶活性、调节炎性介质、清除氧自由基,从而起到保护肺及机体内其他重要器官功能的作用^[4],还可改善机体供氧平衡,增强肺功能,减轻炎症反应和应激反应,提高机体抗氧化能力^[5]。本研究中探讨了乌司他丁佐治SP的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[2]:1)主要标准。需气管插管行机械通气治疗;脓毒症休克经积极液体复苏后仍需血管活性药物治疗。2)次要标准。呼吸频率 ≥ 30 次/分;氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);多肺

*基金项目:广东省省级科技计划项目[2016A040403078];广东省广州市科技计划项目[201803010063]。

第一作者:黄铮,女,硕士研究生,研究方向为临床药理学,(电子信箱)824601903@qq.com。

△通信作者:魏理,女,主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)13826026839@126.com。

叶浸润;低体温($<36^{\circ}\text{C}$);白细胞减少($\text{WBC} < 4.0 \times 10^9/\text{L}$);血小板减少($< 10.0 \times 10^9/\text{L}$);意识障碍(或)定向障碍;氮质血症(血尿素氮 $\geq 7.14 \text{ mmol/L}$);低血压(收缩压低于 90 mmHg)需强力的液体复苏。主要标准符合 1 项,或次要标准至少符合 3 项即可确诊。

纳入标准:符合前述诊断标准,出院诊断为 SP,住院时间不短于 2 d;病历记录完整,实验室检查结果和临床治疗资料完整度大于 60%。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:感染人类免疫缺陷病毒(HIV);妊娠期;有严重心、肝、肺、肾和血液系统器质性疾病史;病历主要评价指标缺失;不配合医师进行积极治疗或因其他原因出院。

病例选择与分组:选取医院 2014 年 5 月至 2019 年 6 月收治的患者 3 074 例,按治疗方法的不同分为对照组(2 727 例)和研究组(347 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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	合并症(例)			
			慢阻肺	支气管炎	冠心病	高血压
对照组	1 926/801	46.54 $\pm$ 7.5	197	320	190	218
研究组	230/117	47.90 $\pm$ 7.8	28	38	20	25
χ^2 值	0.32	0.87	0.56	0.17	0.74	0.13
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

回顾性分析患者的病理资料、治疗情况、实验室检查结果、ICU 住院时间、并发症、药品不良反应等临床资料。两组患者均予营养支持、抗感染、呼吸支持、维持水电解质平衡等常规治疗,研究组患者均加用乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20040506,规格为每支 2 mL:10 万 U)治疗。

1.3 观察指标

动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、血液 pH 等血气指标达标^[2]例数及占比;ICU 住院天数;呼吸衰竭、脓毒血症、MODS、肾功能衰竭、感染性休克等并发症发生情况;胃肠道反应、头痛、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。研究组患者 ICU 住院率(34.58%,120/347)明显高于对照组(9.90%,270/2 727),但 ICU 住院时间[(4.87 $\pm$ 3.42)d]明显短于对照组[(7.24 $\pm$ 5.06)d],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者 ICU 住院时间分布比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of ICU length of stay between the two groups[case(%)]

组别	$<3 \text{ d}$	3~7 d	7~14 d	$>14 \text{ d}$
对照组($n=270$)	78(28.89)	43(15.93)	73(27.04)	76(28.15)
研究组($n=120$)	67(55.83)	12(10.00)	17(14.17)	24(20.00)
χ^2 值	25.823	2.408	7.752	2.893
P 值	0.000	0.121	0.005	0.089

表 3 两组患者并发症发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of complications between the two groups[case(%)]

组别	呼吸衰竭	脓毒血症	MODS	肾衰竭	感染性休克	合计
对照组($n=2 727$)	198(7.26)	22(0.81)	1(0.04)	38(1.39)	12(0.44)	271(9.94)
研究组($n=347$)	15(4.32)	1(0.29)	0(0)	3(0.86)	4(1.15)	23(6.63)
χ^2 值						3.898
P 值						0.048

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	胃肠道反应	头痛	皮疹
对照组($n=2 727$)	32(1.17)	16(0.59)	3(0.11)
研究组($n=347$)	8(2.31)	5(1.44)	1(0.29)
χ^2 值	3.072	3.31	0.752
P 值	0.080	0.069	0.386

表 5 两组患者血气指标达标情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of blood gas indexes between the two groups[case(%)]

组别	pH		PaO_2		PaCO_2		$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	
	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($n=2 727$)	2 150(78.84)	2 245(82.32)*	1 299(47.63)	1 450(53.17)*	531(19.47)	698(25.60)*	954(34.98)	1 009(37.00)*
研究组($n=347$)	258(74.35)	313(90.20)*	182(52.45)	213(61.38)*	68(19.60)	93(26.80)*	114(32.85)	154(44.38)*
χ^2 值	3.656	13.673	2.858	8.358	0.003	0.234	0.233	7.128
P 值	0.056	0.00	0.091	0.004	0.956	0.629	1.114	0.008

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

SP可由多种不同的病原感染及外部伤害所致,其发病机制目前尚未完全明确。多项研究表明,其机体内所发生的免疫应答和炎症反应过程基本一致^[6]。且SP符合SIRS的特点,一个主要特征表现为肺部炎症反应的加重及恶化。一般认为,该炎症反应很大程度上是由于机体在微生物致病菌等感染源的刺激下炎症因子过度表达,使体内抑炎因子和促炎因子失去平衡而导致^[7]。若以抗炎介质占主导地位,将导致机体免疫功能的过度抑制,从而减弱机体对体内病原体的清除作用。若以促炎介质为主导,将过度激活肺部炎症反应,可引发急性呼吸窘迫综合征甚至多器官功能损害。炎症介质的过度释放引起的免疫失衡是SP的一个主要发病机制,且多项研究显示SP患者抗炎因子和促炎因子水平均超出正常值范围^[8-10]。

乌司他丁由人肝脏合成,为存在于血液及尿液中的丝氨酸蛋白酶抑制剂,能抑制纤溶酶、胰蛋白酶等多种酶的活性^[11-12];抑制炎症介质的产生与释放,维护血管内皮细胞功能,减少内毒素吸收,改善微循环;并具有抗炎、调节机体免疫力、抗氧化应激等作用^[13],从而减轻组织损伤,保护心、肺、肾等重要器官功能。其广泛应用于中毒、呼吸系统疾病及心脑血管疾病的治疗^[14]。乌司他丁可抑制SP患者体内糖和脂类水解酶的活性,并可调节其体内炎症介质的过度释放,阻止炎症介质、细胞因子与白细胞间的相互作用,继而减少炎症细胞因子对SP患者机体的损害^[15]。

本研究结果显示,研究组ICU住院患者明显多于对照组,但ICU住院时间明显短于对照组($P < 0.05$),研究组患者治疗后的血液pH, PaO₂, PaO₂/FiO₂达标率均明显高于对照组($P < 0.05$)。乌司他丁通过抑制SP患者体内蛋白酶活性及炎症介质的释放,减轻炎症反应和应激反应,进而改善机体供氧-消耗平衡,增强肺通气功能,升高SP及肺损伤患者的氧合指数,还可有效阻止体内白细胞与细胞炎症因子间的相互作用,避免病情的进一步发展^[16]。研究组并发症发生率显著低于对照组,可能与乌司他丁能改善血气指标、减轻氧化反应有关^[17]。乌司他丁能有效保护机体各个脏器,降低新发器官功能障碍的发生率,最终减少并发症的发生。研究组与对照组不良反应发生率相当,提示加用乌

司他丁不会明显增加不良反应。

综上所述,乌司他丁佐治SP,能进一步改善临床疗效,改善血气指标,

缩短ICU住院时间,减少并发症。

参考文献

- [1] 刘晓,王彤,蒋怡芳,等.重症社区与医院获得性肺炎临床特征与预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(2):163-170.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):321-325.
- [3] 王雷,王晓梅.肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10在重症肺炎中的变化和意义[J].中国老年学杂志,2018,38(17):4174-4176.
- [4] JI MX, CHEN TJ, WANG BM, et al. Effects of ulinastatin combined with mechanical ventilation on oxygen metabolism, inflammation and stress response and antioxidant capacity of ARDS[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):4665-4670.
- [5] 刘厚鹏.血必净联合乌司他丁治疗重症肺炎临床疗效[J].吉林医学,2014,35(6):1180.
- [6] 胡利福.不同剂量乌司他丁联合抗感染和机械通气治疗重症肺炎患者的疗效比较[J].临床合理用药杂志,2019,12(5):54-55.
- [7] 彭慧,赵文静.大剂量乌司他丁联合肺泡灌洗对重症肺炎患者疗效及血清炎症因子水平的影响[J].广西医学,2017,39(12):1858-1861.
- [8] 闫登峰,朱春雨.不同剂量乌司他丁治疗重症肺炎的效果观察[J].社区医学杂志,2016,14(12):48-50.
- [9] FISHER CJ, DHAINAUT JFA, OPAL SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. JAMA, 1994, 271(23):1836-1843.
- [10] 陈明法.大剂量乌司他丁在重症肺炎机械通气治疗中的疗效分析[J].浙江创伤外科,2009,14(5):525-526.
- [11] 苏宇飞,王列,文俊.糖皮质激素配伍乌司他丁辅助治疗儿童重症肺炎50例[J].陕西医学杂志,2016,45(9):1248-1249.
- [12] 景炳文.乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J].中国危重病急救医学,2006,18(2):117-120.
- [13] 巴娜,华国栋,顾媛媛,等.乌司他丁辅助治疗急性重症胰腺炎60例临床观察[J].中国药业,2018,27(10):54-56.
- [14] 张萍,刘月明.乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤临床研究[J].中国药业,2019,28(7):41-43.
- [15] 毛旭峰,刘梦薇,王辉,等.全国区域34654例急性胰腺炎发病特征及胰酶抑制剂的使用情况[J].药学服务与研究,2019,19(5):349-350.
- [16] CAZZOLETTI L, MARCON A, JANSON C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007, 120(6):1360-1367.
- [17] ROSENBAUM PR. Heterogeneity and Causality: Unit Heterogeneity and Design Sensitivity in Observational Studies[J]. American Statistician, 2005, 59(2):147-152.

(收稿日期:2020-07-08;修回日期:2020-09-15)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办