

大剂量乌司他丁对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸力学和氧化应激的影响

李 静, 杨玉玲, 袁冬冬

作者单位: 450000 河南, 郑州市第七人民医院中心药房

作者简介: 李 静(1974-), 女, 大学本科, 学士学位, 主管药师, 研究方向: 药物分析及临床应用。E-mail: lijing4791@126.com

[摘要] 目的 探讨大剂量乌司他丁对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者呼吸力学和氧化应激的影响。方法 选择 2011-01~2013-08 收治的 ARDS 患者 54 例, 随机分为观察组和对照组各 27 例。对照组采用常规的治疗措施, 观察组在常规治疗基础上应用大剂量乌司他丁治疗, 比较两组患者治疗前后的呼吸力学指标和氧化应激指标的变化情况。结果 治疗后, 对照组呼气末正压(PEEPi)明显低于治疗前($P < 0.05$), 肺静态顺应性(Cs)明显高于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后吸气阻力(Ri)、PEEPi 明显低于治疗前和对照组($P < 0.05$), Cs 明显高于治疗前和对照组($P < 0.05$)。治疗后, 对照组丙二醛(MDA)明显低于治疗前($P < 0.05$), 超氧化物歧化酶(SOD)明显高于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后 MDA 明显低于治疗前和对照组($P < 0.05$), SOD、谷胱甘肽(GSH)、总氧化能力(TAO)明显高于治疗前和对照组($P < 0.05$)。结论 大剂量乌司他丁静脉滴注后能有效地改善 ARDS 患者呼吸力学和氧化应激状态, 减少肺损伤, 提高肺通气功能, 对改善 ARDS 患者预后有着积极的作用。

[关键词] 乌司他丁; 急性呼吸窘迫综合征; 呼吸力学; 氧化应激

[中图分类号] R 563.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)05-0437-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.05.15

Effect of large dose of ulinastatin on respiratory mechanics and oxidative stress in patients with acute respiratory distress syndrome LI Jing, YANG Yu-ling, YUAN Dong-dong. Center Pharmacy, Seventh People's Hospital of Zhengzhou City, Henan 450000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of large dose of ulinastatin on respiratory mechanics and oxidative stress in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** 54 patients with ARDS in our hospital from Jan. 2011 to Aug. 2013 were randomly divided into observation group and control group, with 27 cases in each group. The control group was treated with conventional therapy. The observation group was treated with large dose of ulinastatin on basis of conventional treatment, the changes of respiratory mechanics indexes and oxidative stress parameters before and after treatment between the two groups were compared. **Results** The positive end expiratory pressure(PEEP) in the control group was significantly lower than that before treatment, the static lung compliance was significantly higher than that before treatment($P < 0.05$); the inspiratory resistance and PEEP in the observation group were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), the static lung compliance was significantly higher than that before treatment($P < 0.05$). After treatment, the inspiratory resistance and PEEP in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$), the static lung compliance was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). Malondialdehyde in the control group was significantly lower than that before treatment($P < 0.05$), superoxide dismutase was significantly higher than that before treatment($P < 0.05$); malondialdehyde in the observation group was significantly lower than that before treatment($P < 0.05$), superoxide dismutase, glutathione and total oxidative capacity were significantly higher than those before treatment($P < 0.05$). After treatment, malondialdehyde in the observation group was significantly lower than that in the control group, superoxide dismutase, glutathione and total oxidative capacity were significantly higher than those in the control group(all $P < 0.05$). **Conclusion** Large dose of ulinastatin intravenous injection can effectively improve respiratory mechanics and oxidative stress of patients with ARDS, reduce lung injury, improve pulmonary ventilation func-

tion and play a positive role in improving prognosis of patients with ARDS.

[Key words] Ulinastatin; Acute respiratory distress syndrome(ARDS); Respiratory mechanics; Oxidative stress

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是多器官功能障碍综合征中首先出现的器官功能障碍。研究表明,ARDS的发生与患者机体炎症反应密切相关,炎症反应增加了肺泡Ⅱ型上皮细胞的损伤,使肺泡表面活性物质相对缺乏,导致肺泡塌陷、肺不张,进而降低了肺的顺应性,使病情恶化^[1]。乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑制剂,能抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、纤溶酶等多种酶的活性,具有抗氧化、清除氧自由基、抑制炎症介质释放的作用^[2]。本研究采用大剂量乌司他丁治疗ARDS,观察患者呼吸力学和氧化应激的变化,探讨乌司他丁在ARDS治疗中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2011-01~2013-08我院收治的ARDS患者54例,均符合2000年中华医学会呼吸病学会对ARDS的诊断标准^[3]。排除既往有严重呼吸系统疾病,最近3个月未使用其他化痰剂及对乌司他丁过敏的患者。根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组各27例。观察组男18例,女9例;年龄23~69(37.5±3.1)岁;体重(64.2±5.9)kg;急性生理学与慢性健康评分(APACHEⅡ)为(19.4±1.7)分;病因:肺部感染9例,误吸1例,肺挫伤1例,脓毒症10例,多发伤2例,重症胰腺炎4例。对照组男19例,女8例;年龄21~68(37.0±3.0)岁;体重(63.5±5.7)kg;APACHEⅡ评分为(19.2±1.6)分;病因:肺部感染8例,误吸2例,肺挫伤1例,脓毒症11例,多发伤2例,重症胰腺炎3例。两组患者性别、年龄、体重及APACHEⅡ评分等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗措施,包括机械通气防止肺泡塌陷,提高二氧化碳分压;加强气道湿化和气道管理,保持气道通畅;ARDS早期使用地塞米松10~20 mg,必要时给予利尿剂;伴严重感染或感染性休克者,给予抗感染治疗;当患者出现低氧血症时,及时给予强心剂和血管扩张剂;伴蛋白异常低下者,纠正低蛋白血症;确保重要脏器及组织灌注的前提下,实施限制性液体管理。观察组在此基础上,采用乌司他丁(德国柏林殷格翰大药厂生产,商品名:沐舒坦,批号:D201125385X)治疗,将200 kU乌司他丁注射液加入20 ml生理盐水中,静脉滴注,3次/d,连续治疗7 d后评价疗效。

1.3 观察指标 比较两组治疗前后的呼吸力学指标和氧化应激指标。(1)呼吸力学数据测定^[4]:所有患者进行前期处理,稳定生命体征,给予镇静药治疗使Ramsay评分至4分。内源性呼气末正压(PEEPi)测定通过控制呼吸机呼吸模式下采用呼气末屏气法获得,记录吸气阻力(Ri),取20个周期平均值。肺静态顺应性(Cs)=VT/(Pplat/PEEPtotal)(其中Pplat为平台压;PEEPtotal=PEEPi+PEEP)。(2)氧化应激指标测定^[5]:采集患者肘部静脉血3 ml,采血前给予纯氧吸入30 min。氧化应激指标包括丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、总氧化能力(TAO)。各指标测定:采用硫代巴比妥比色法测定MDA;DTNB直接显色法比色测定GSH;黄嘌呤氧化法测定SOD;化学比色法测定TAO。所有试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计学软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用重复测量数据的方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后Ri、PEEPi、Cs变化情况比较 治疗后,对照组PEEPi明显低于治疗前($P<0.05$),Cs明显高于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后Ri、PEEPi明显低于治疗前和对照组($P<0.05$),Cs明显高于治疗前和对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后Ri、PEEPi、Cs变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时点	Ri (cmH ₂ O)	PEEPi [cmH ₂ O/(L·s)]	Cs (ml/cmH ₂ O)
对照组	27	治疗前	20.7 ± 3.22	8.3 ± 2.51	21.6 ± 2.78
		治疗后	20.4 ± 2.84	6.1 ± 3.06 ^a	24.6 ± 3.64 ^a
观察组	27	治疗前	20.8 ± 2.93	8.0 ± 3.18	21.33 ± 2.36
		治疗后	16.5 ± 1.77	4.1 ± 2.44 ^{ab}	29.81 ± 4.32 ^{ab}
<i>F</i> _{组间}			10.628	7.158	10.328
<i>F</i> _{时点}			387.920	241.925	332.480
<i>F</i> _{组间×时点}			7.148	4.622	6.180
<i>P</i> _{组间}			0.006	0.020	0.013
<i>P</i> _{时点}			0.000	0.000	0.000
<i>P</i> _{组间×时点}			0.020	0.021	0.015

注:组内与与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同一时点比较,^b $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后 MDA、SOD、GSH、TAO 变化情况比较 治疗后,对照组 MDA 明显低于治疗前($P < 0.05$),SOD 明显高于治疗前($P < 0.05$);观

察组治疗后 MDA 明显低于治疗前和对照组($P < 0.05$),SOD、GSH、TAO 明显高于治疗前和对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MDA、SOD、GSH、TAO 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时点	MDA	SOD	GSH	TAO
对照组	27	治疗前	9.2 ± 0.2	52.6 ± 11.5	82.7 ± 16.5	252.1 ± 30.2
		治疗后	7.4 ± 0.1 ^a	61.2 ± 10.3 ^a	83.4 ± 12.7	262.6 ± 37.2
观察组	27	治疗前	8.8 ± 0.4	55.9 ± 10.4	83.0 ± 17.8	240.5 ± 27.6
		治疗后	6.4 ± 0.2 ^{ab}	96.5 ± 14.7 ^{ab}	95.2 ± 12.4 ^{ab}	328.6 ± 49.4 ^{ab}
	<i>F</i> _{组间}		8.481	13.078	15.630	50.648
	<i>F</i> _{时点}		164.315	629.058	761.049	1294.192
	<i>F</i> _{组间 × 时点}		5.281	7.525	8.918	23.617
	<i>P</i> _{组间}		0.017	0.021	0.029	0.002
	<i>P</i> _{时点}		0.004	0.000	0.008	0.000
	<i>P</i> _{组间 × 时点}		0.016	0.020	0.029	0.000

注:组内与与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同一时点比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

3.1 ARDS 与炎症反应有关,炎症反应可致肺泡表面活性物质减少,引发肺泡塌陷,降低肺顺应性,使肺通气功能紊乱而引起严重的低氧血症^[6]。因此,减少炎症反应,增加肺泡表面活性物质,对提高 ARDS 的疗效有着重要意义。鉴于外源性肺泡表面活性物质制备困难、费用高、疗效不确切等,使得临床应用受到限制,因此,通过减少机体炎症反应可能是 ARDS 治疗中的有效方法之一。本研究结果显示,对照组治疗后仅有 PEEPi、Cs 有所改善,Ri 无明显变化,而观察组 PEEPi、Ri、Cs 均明显改善,且改善程度明显优于对照组,说明大剂量乌司他丁能有效降低 PEEPi 和 Ri,提高 Cs,进而改善肺通气功能,纠正低氧血症。乌司他丁的可能作用机制:由于其是一种蛋白水解酶抑制剂,除了能抑制多种蛋白酶、糖和脂水解酶外,还能抑制炎症介质的过度释放,减少对肺泡表面活性物质的合成,纠正微循环灌注,对 ARDS 患者的肺功能有保护作用;可抑制中性粒细胞弹力蛋白酶活性和抗氧化作用,减轻白细胞对肺的损伤,减轻肺功能损害;可阻止炎性细胞因子与白细胞间的相互作用,防止白细胞大量释放^[7]。向镜芬等^[8]研究表明,乌司他丁具有抗休克、改善循环和氧合、降低病死率的作用,同时还具有防止应激性溃疡,降低糖皮质激素引起的高血糖等作用。

3.2 ARDS 治疗常需高压、高浓度氧以维持氧饱

和度^[9]。但机械通气在高压、高浓度给氧时易产生高活性氧,引起氧化应激,加重肺损伤。MDA 是脂类过氧化产物,其产生与机体氧化应激程度有关,因此其浓度检测可反映患者机体氧化应激程度。GSH 是体内非酶类还原物质,与机体内非酶类还原物质水平有关。SOD 是一种抗氧化酶,能清除机体内超氧阴离子,其水平反映了体内酶类总抗氧化能力。而机体内总抗氧化能力主要由酶类和非酶类还原物质构成,因此观察 MDA、GSH、SOD、TAO 变化可了解患者机体的氧化应激程度。本研究结果显示,两组患者治疗前 MDA 均较高,SOD、GSH、TAO 较低,治疗后,对照组仅有 MDA、SOD 获得改善,而观察组则 MDA、GSH、SOD、TAO 均获得改善,提示乌司他丁能更有效地纠正 ARDS 患者的氧化应激状态,减少患者的肺损伤。罗良贤等^[10]采用乌司他丁联合血必净治疗 ARDS 后,患者血清 SOD 和 GSH 的含量明显升高,而 MDA 明显降低,说明两者联合使用能有效地减轻患者机体的氧化应激,但该研究未对单纯的乌司他丁的作用进行研究。

综上所述,大剂量乌司他丁静脉滴注能有效地改善患者呼吸力学和氧化应激状态,减少肺损伤,提高肺通气功能,对改善 ARDS 患者预后有着积极的作用。

参考文献

1 罗亦良,何武剑,刘永利,等.保护性肺通气治疗重症胸部创伤并

- 急性呼吸窘迫综合征 52 例分析[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(9): 883-886.
- 2 师占红, 吴红军. 保护性通气联合乌司他丁治疗呼吸窘迫综合征临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(18): 104-106.
- 3 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(4): 203.
- 4 傅祖红, 胡振红, 毛梅, 等. 氨溴索对机械通气患者呼吸力学及氧化应激的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 25(1): 34-35.
- 5 傅伟才, 姜燕, 柳林. 白内障房水及血清中氧化应激指标及血管内皮生长因子变化研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(5): 554-556.
- 6 Kolosova IA, Mirzapioazova T, Moreno-Vinasco L, et al. Protective effect of purinergic agonist ATP gammaS against acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2): L319-L324.
- 7 邹宪宝, 李新宇, 王晓燕, 等. 乌司他丁对严重脓毒症血清损伤人肺血管内皮细胞保护作用的实验研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(6): 547-550.
- 8 向镜芬, 杨祥, 龚剑锋. 乌司他丁对 ARDS/ALI 患者呼吸力学和氧化应激的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(5): 79-80.
- 9 Blanch L, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J. Pressure-volume curves and ventilator tuning in acute respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10(4): 532-533.
- 10 罗良贤, 蔡业平, 单斌. 乌司他丁联合血必净对急性呼吸窘迫综合征患者炎症反应及氧化应激状态的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(18): 93-95.
- [收稿日期 2014-09-18][本文编辑 韦颖]

学术交流

新生儿血培养病原菌分布及耐药分析

黄超群, 陈翔, 李文君, 黄海雄

作者单位: 516001 广东, 惠州市第二妇幼保健院检验科(黄超群, 陈翔); 516001 广东, 惠州市惠阳区妇幼保健院检验科(李文君); 516001 广东, 惠州市中医医院检验科(黄海雄)

作者简介: 黄超群(1970-), 男, 大学本科, 副主任技师, 研究方向: 临床检验技术。E-mail: linding_zhong@126.com

[摘要] 目的 分析新生儿血培养病原菌分布及耐药特征, 为治疗新生儿败血症、合理使用抗菌药物提供科学依据。方法 回顾性统计分析 2014-01~2014-12 新生儿血培养的临床资料。结果 新生儿血培养阳性率为 6.2% (280/4512)。280 份标本共检出 295 株病原菌, 其中以革兰阳性球菌为主, 共 212 株, 占 71.9% (212/295), 其中凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)占 59.0% (174/295); 革兰阴性杆菌 69 株, 占 23.4% (69/295); 其他病原菌 14 株, 占 4.7% (14/295)。CNS 对青霉素、四环素、庆大霉素、苯唑西林耐药率为 60.0%~100.0%, 对万古霉素、替考拉宁、呋西地酸、呋喃妥因、米诺环素耐药率低, 为 0.0%~15.8%。肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌对阿莫西林、头孢噻吩、头孢呋辛耐药率高, 为 79.5%~97.4%。结论 新生儿血培养病原菌以 CNS 为主, CNS 及革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药率高, 应加强耐药监测, 合理使用抗菌药物。

[关键词] 新生儿; 血培养; 败血症; 耐药性

[中图分类号] R 466.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2015)05-0440-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.05.16

Analysis of pathogen distributions and antibiotic resistances in neonatal blood cultures HUANG Chao-qun, CHEN Xiang, LI Wen-jun, et al. Department of Clinical Laboratory, the Second Maternal Child Health Hospital of Huizhou, Guangdong 516001, China

[Abstract] **Objective** To investigate pathogen distribution and antibiotic resistance characteristics in neonatal blood cultures and provide a scientific basis for the treatment of neonatal septicemia and the rational use of antibiotics. **Methods** The clinical data of neonatal blood cultures were statistically analyzed retrospectively from January 2014 to December 2014. **Results** The positive rate of blood cultures was 6.2% (280/4512). Gram-positive coccus were the predominant, accounting for 71.9% (212/295), among which coagulase negative staphylococcus (CNS) were 59.0% (174/295); Gram-negative bacteria, accounted for 23.4% (69/295), other pathogens 14 strains, accounted for 4.7% (14/295). The resistant rates of CNS to penicillin, tetracycline, gentamicin and oxacillin were be-