

米力农联合低分子肝素治疗小儿脓毒血症的临床研究

张 宁, 王 涛, 谢珊珊

成都市妇女儿童中心医院 儿童重症医学科, 四川 成都 610000

摘 要: **目的** 探讨米力农联合低分子肝素治疗小儿脓毒血症的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2017 年 2 月在成都市妇女儿童中心医院进行治疗的脓毒血症患儿 210 例, 随机分为对照组 (105 例) 和治疗组 (105 例)。对照组皮下注射低分子量肝素钠注射液, 5~10 U/次, 1 次/8~12 h。治疗组在对照组的基础上静脉注射米力农注射液, 25~75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加入 20 mL 5% 葡萄糖溶液, 5~10 min 缓慢注射, 维持 0.5~0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。两组均进行 1 周的治疗。评价治疗后两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组 APACHE II 评分和血清学指标变化。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为 57.14%, 显著低于治疗组的 77.14%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿 APACHE II 评分均显著降低 ($P<0.05$); 且治疗组 APACHE II 评分明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿降钙素 (PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和内皮素-1 (ET-1) 水平均显著降低, 一氧化氮 (NO) 水平则明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患儿的血清学指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 米力农注射液联合低分子肝素钠治疗小儿脓毒血症可有效改善机体炎症反应、血管内皮功能和凝血功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 米力农注射液; 低分子量肝素钠注射液; 脓毒血症; 降钙素; 白细胞介素-1 β ; 内皮素-1

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1297-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.031

Clinical study on milrinone combined with low molecular heparin in treatment of pediatric sepsis

ZAHNG Ning, WANG Tao, XIE Shan-shan

Department of Pediatric Critical Care Medicine, Chengdu Women & Children's Center Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of milrinone combined with low molecular heparin in treatment of pediatric sepsis. **Methods** Children (210 cases) with sepsis in Chengdu Women & Children's Center Hospital from February 2015 to February 2017 were randomly divided into control (105 cases) and treatment (105 cases) groups. Children in the control group were subcutaneous injection administered with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection, 5 — 10 U/time, once every 8 — 12 h. Children in the treatment group were iv administered with Milrinone Injection on the basis of the control group, 25—75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ added into 5% glucose solution 20 mL, and injected with a slow speed for 5 — 10 min, then maintained the speed at 0.5 — 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Children in two groups were treated for 1 week. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and APACHE II score and serum indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 57.14%, which was significantly lower than 77.14% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, APACHE II scores in two groups were significantly decreased ($P<0.05$). And the APACHE II score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the PCT, IL-1 β , TNF- α , and ET-1 levels in two groups were significantly decreased, but NO level were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Milrinone combined with low molecular heparin in treatment of pediatric sepsis can effectively improve inflammation reaction, vascular endothelial and coagulation function, which has a certain clinical application value.

Key words: Milrinone Injection; Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection; sepsis; PCT; IL-1 β ; ET-1

收稿日期: 2017-03-25

作者简介: 张 宁 (1979—), 本科, 主治医师, 研究方向为儿童重症医学科。Tel: 13881803941 E-mail: 14842237@qq.com

脓毒血症是由感染所致的一种全身炎症反应综合征(SIRS),多好发生于术后及烧伤等严重疾病者,严重时可导致弥漫性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)等,病情十分凶险^[1]。有关研究显示,脓毒血症有着高达30%~70%的死亡率,是ICU患者死亡的主要原因,对患者的生命健康具有严重威胁^[2]。所以,如何提高脓毒血症患者生存率仍是医学界的重大挑战。低分子肝素钠具有抑制血栓形成、抗凝血酶、防止血小板聚集和降低血液黏度等作用,且对凝血和纤溶系统影响小^[3]。米力农注射液可通过抑制磷酸二酯酶III(PDE-III)活性,进而减少环磷酸腺苷(cAMP)在心肌细胞内降解,增加cAMP浓度,并促进Ca²⁺内流,而发挥正性肌力作用^[4]。基于上述药物作用,本研究对脓毒血症患儿采用米力农注射液联合低分子肝素钠进行治疗,获得了较满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年2月—2017年2月在成都市妇女儿童中心医院进行治疗的210例脓毒血症患儿为研究对象,所有患者均符合脓毒血症诊断标准^[5]。其中男112例,女98例;年龄3个月~1岁,平均年龄为(6.73±2.25)个月;病程1~7 d,平均病程为(2.38±0.42) d。排除标准:(1)对本次治疗药物过敏者;(2)伴有严重肝、肾功能不全者;(3)伴有凝血功能障碍者;(4)未签署知情同意书者。

1.2 药物

低分子量肝素钠注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格1 mL:2 500 U,产品批号4030032EM;米力农注射液由鲁南贝特制药有限公司生产,规格5 mL:5 mg,产品批号17140302。

1.3 分组及治疗方法

将入选患儿随机分为对照组(105例)和治疗组(105例),其中对照组男58例,女47例;年龄3个月~1岁,平均年龄(6.68±2.21)个月;病程1~6 d,平均病程(2.32±0.37) d。治疗组男54例,女51例;年龄4个月~1岁,平均年龄(6.79±2.31)个月;病程1~7 d,平均病程(2.42±0.48) d。两组一般资料比较差异没有统计学意义,存在可比性。

所有患儿均给予抗感染,维持水、电解质、酸碱平衡,扩容及营养支持等基础治疗。对照组皮下注射低分子量肝素钠注射液,5~10 U/次,1次/8~12 h。治疗组在对照组的基础上静脉注射米力农注

射液,25~75 μg/kg加入20 mL 5%葡萄糖溶液,5~10 min缓慢注射,维持0.5~0.75 μg/(kg·h)。两组均治疗1周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:经过治疗后,患儿的症状、体征基本消失;有效:经过治疗后,患儿的症状、体征较前有所好转;无效:经过治疗后,患者临床症状及体征没有改善或加重;死亡:治疗过程中患儿死亡。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用ELISA法检测两组治疗前后血清白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;双抗体免疫夹心法检测降钙素(PCT);采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1);采用硝酸酶还原法测定一氧化氮(NO)。比较两组治疗前后APACHE II评分^[7],共13项,包括生理、年龄和慢性病评分,共71分,分数越高病情越重。

1.6 不良反应

对两组在治疗期间可能出现的心率失常、皮疹、头痛、出血等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

应用统计学软件SPSS 19.0进行数据分析。两组患者治疗前后血清炎症因子,APACHE II评分的比较选用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,临床效果率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效33例,有效27例,无效12例,死亡33例,总有效率为57.14%;治疗组显效67例,有效14例,无效8例,死亡16例,总有效率为77.14%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后,两组患儿PCT、IL-1β、TNF-α和ET-1水平均显著降低,NO水平则明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患儿的血清学指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组APACHE II评分比较

治疗后,两组患儿APACHE II评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组APACHE II评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	死亡/例	总有效率/%
对照	105	33	27	12	33	57.14
治疗	105	67	14	8	16	77.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on serum indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PCT/(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	NO/(μ g·L ⁻¹)	ET-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	72	治疗前	3.59 $\pm$ 1.27	27.38 $\pm$ 4.31	255.53 $\pm$ 76.47	76.46 $\pm$ 9.82	136.51 $\pm$ 15.76
		治疗后	1.58 $\pm$ 0.16*	13.53 $\pm$ 1.47*	108.65 $\pm$ 16.74*	98.58 $\pm$ 12.96*	82.53 $\pm$ 11.34*
治疗	89	治疗前	3.56 $\pm$ 1.25	27.43 $\pm$ 4.26	255.64 $\pm$ 76.75	76.58 $\pm$ 9.96	136.42 $\pm$ 15.73
		治疗后	0.27 $\pm$ 0.09* [▲]	9.6 $\pm$ 1.43* [▲]	48.72 $\pm$ 11.64* [▲]	127.48 $\pm$ 13.83* [▲]	53.47 $\pm$ 11.28* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组患儿 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on APACHE II score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APACHE II /分	
		治疗前	治疗后
对照	72	15.47 $\pm$ 3.66	9.87 $\pm$ 1.48*
治疗	89	15.43 $\pm$ 3.62	7.75 $\pm$ 1.43* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应比较

两组治疗过程中均无头痛、心率失常、出血、过敏等药物不良反应发生。

3 讨论

脓毒血症是由感染所引起的一种 SIRS, 原因在于细菌、毒素所触发机体炎症瀑布效应所引起发病。其发病机制尚未完全阐明, 多以全身炎症网络效应、免疫功能障碍、组织损伤、基因多态性、凝血功能异常以及机体对不同感染病原微生物及其毒素的异常反应等多个方面有关^[8]。其发生率及死亡率均很高, 并呈现逐年增加的趋势, 因此, 寻找积极有效的治疗方案对提高患者生命质量是极为重要的。

低分子肝素具有较高的生物利用度, 且副作用较小, 具有抗 Xa 因子活性, 具有抑制血栓形成、抗凝血酶、防止血小板聚集和降低血液黏度等作用, 而对凝血和纤溶系统影响小^[3]。米力农注射液是

PDEs 类正性肌力药物, 可通过抑制 PDE-III 活性, 减少 cAMP 在心肌细胞内降解, 增加 cAMP 浓度, 并促进 Ca²⁺ 内流, 而发挥正性肌力作用^[4]。有关研究显示, 米力农还可减少脓毒症炎症因子表达作用, 具有抑制炎症介质及细胞因子的释放, 抑制白细胞的激活、游走及抑制白细胞 CAM 表达等作用^[9]。基于上述药物作用, 本研究对脓毒血症患儿采用米力农注射液联合低分子肝素治疗, 获得了较满意的效果。

PCT 是诊断感染性疾病的一个重要指标^[10]。TNF- α 为促炎因子, 具有加重炎症反应作用^[11]。IL-1 β 也为致炎因子, 在机体组织损伤及水肿形成中有着重要作用^[11]。NO 为血管扩张剂, 具有抗炎、可抑制血管内平滑肌细胞迁移和增殖作用^[12]。ET-1 为缩血管物质, 广泛存在于机体组织中, 为调节心血管功能的重要物质^[12]。本研究中, 治疗后两组 PCT、IL-1 β 、TNF- α 、NO、ET-1 水平均显著改善, 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。说明米力农注射液联合低分子肝素钠可有效改善机体炎症反应和血管内皮功能。此外, 治疗后, 治疗组的总有效率为 77.14%, 明显高于对照组的 57.14%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 APACHE II 评分均降低, 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。说明米力农注射液联合低分子肝素钠治疗小儿脓毒血症效果确切。

综上所述, 米力农注射液联合低分子肝素治疗

小儿脓毒血症可有效改善机体炎症反应、血管内皮功能及凝血功能, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 周荣斌, 周高速, 郭 凯. 2008 年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南简读 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(3): 226-229.
- [2] 王正国. 脓毒症研究概况 [J]. 中华创伤杂志, 2003, 19(1): 5-8.
- [3] 刘 章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 573-578.
- [4] 顾莹莹. 米力农的临床应用 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(31): 169-170.
- [5] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 245-248.
- [6] 孙 明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M].

北京: 科学技术文献出版社, 2010: 102-103.

- [7] 周利平, 邓跃林, 唐朝喜. APACHEII 评分引入 MODS 评分系统对急诊内科危重患者预后的预测价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(9): 116-118.
- [8] 王月华, 李 妍. 脓毒血症发病机制研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(4): 299-300, 303.
- [9] 刘志君, 孟庆祝, 张培芬. 米力农在儿科疾病中的应用进展 [J]. 临床误诊误治, 2014, 27(12): 99-101.
- [10] 伍方红, 许得泽, 韦继政, 等. 降钙素原、C 反应蛋白在脓毒血症中诊断及预后相关性的研究 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(23): 4442-4444.
- [11] 苏明华, 冯璇璘, 邓 磊, 等. 脓毒血症患者抗炎和促炎指标动态变化在临床病情评估中的意义 [J]. 重庆医学, 2015, 44(4): 467-469.
- [12] 胡才宝, 许雅萍, 严 静, 等. 不同中医证型脓毒症 NO (一氧化氮) /ET-1 (皮素-1) 的变化 [J]. 江西中医药, 2010, 41(333): 41-42.