

山莨菪碱联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究

王 琤¹, 张君涛¹, 陈 凯²

1. 杨凌示范区医院 呼吸内科, 陕西 咸阳 712100

2. 宝鸡市中心医院 呼吸内科, 陕西 宝鸡 721008

摘要: **目的** 研究山莨菪碱联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床效果。**方法** 选取2015年1月—2016年12月杨凌示范区医院重症监护室收治的急性呼吸窘迫综合征患者206例,按照住院顺序分为对照组和治疗组,每组各103例。对照组患者静脉滴注乌司他丁注射液20万单位加到5%葡萄糖500 mL,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注盐酸消旋山莨菪碱注射液,首次静脉注射0.2 mg/kg,必要时每隔30分钟重复给药。两组均连续治疗14 d。观察两组治疗前后临床结局、一般临床指标、动脉血氧分压(pO_2)、动脉二氧化碳分压(pCO_2)、(pO_2/FiO_2)、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)的变化情况。**结果** 治疗期间,对照组和治疗组的死亡率分别为37.9%、20.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者机械通气时间、ICU住院时间均少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者呼吸频率、心率、APACHE II评分、MODS评分、 pCO_2 、WBC、CRP、PCT、IL-6显著降低, pO_2 、 pO_2/FiO_2 显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组呼吸频率、心率、APACHE II评分、MODS评分、 pCO_2 、WBC、CRP、PCT、IL-6低于对照组, pO_2 、 pO_2/FiO_2 高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 山莨菪碱联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征具有较好的临床疗效,可有效改善肺氧合功能,降低炎症因子水平,减少机械通气时间和住院时间,降低患者死亡率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸消旋山莨菪碱注射液; 乌司他丁注射液; 呼吸窘迫综合征; APACHE II评分; MODS评分

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)12-2377-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.019

Clinical study on anisodamine combined with ulinastatin in treatment of acute respiratory distress syndrome

WANG Cheng¹, ZHANG Jun-tao¹, CHEN Kai²

1. Department of Respiratory, Yangling Demonstration Zone Hospital, Xianyang 712100, China

2. Department of Respiratory, the Central Hospital of Baoji, Baoji 721008, China

Abstract: Objective To research the clinical effects of anisodamine combined with ulinastatin in treatment of acute respiratory distress syndrome. **Methods** Patients (206 cases) with acute respiratory distress syndrome in Yangling Demonstration Zone Hospital from January 2015 to December 2016 were divided into control (103 cases) and treatment (103 cases) groups according to different hospital orders. Patients in the control group were iv administered with Ulinastatin Injection, 2×10^5 U added into 5% glucose 500 mL, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Raceanisodamine Hydrochloride Injection on the basis of the control group, and first intravenous injection was 0.2mg/kg, repeated every 30 min if necessary. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical outcomes, general clinical indicators, pO_2 , pCO_2 , pO_2/FiO_2 , WBC, CRP, PCT, and IL-6 in two groups before and after treatment were observed. **Results** After treatment, the mortality rate of control and treatment group was 37.9% and 20.4%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, mechanical ventilation time and ICU hospital time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, respiratory rate, heart rate, APACHE II score, MODS score, pCO_2 , WBC, CRP, PCT, and IL-6 in two groups were significantly decreased, but pO_2 , pO_2/FiO_2 were significantly increased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, respiratory rate, heart rate, APACHE II score, MODS score, pCO_2 , WBC, CRP, PCT,

收稿日期: 2017-08-07

作者简介: 王 琤 (1976—), 主治医师, 研究方向是肺穿刺活检, 呼吸危重症的诊疗。Tel: 13772407050 E-mail: wangzhengttu@163.com

and IL-6 were lower than those in the control group, but pO_2 , pO_2/FiO_2 were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Anisodamine combined with ulinastatin has clinical curative effect in treatment of acute respiratory distress syndrome, and can effectively improve lung oxygenation function, reduce inflammation factors, shorten mechanical ventilation time and hospitalization time, and reduce patient mortality, which has a certain clinical application value.

Key words: Raceanisodamine Hydrochloride Injection; Ulinastatin Injection; acute respiratory distress syndrome; APACHE II score; MODS score

急性呼吸窘迫综合征是一种临床表现为起病急迫、进行性呼吸困难、低氧血症的急性危重症,在重症监护室十分常见^[1]。其具体发病原因和机制十分复杂,临床治疗过程中,急性呼吸窘迫综合征患者死亡率较高,可达 50%~70%,合并感染患者死亡率可达 90%^[2]。目前国内外研究认为,机体内的氧化性肺损伤和炎症反应的协同作用可加重肺组织细胞损害,是导致急性呼吸窘迫综合征发生发展的重要因素^[3]。乌司他丁是临床常用的肺组织损伤保护剂,已广泛应用于急性呼吸窘迫综合征的治疗^[4]。山莨菪碱属于 M 胆碱受体阻滞剂,能够有效改善肺组织血液循环,减轻肺水肿,具有保护细胞和抑制溶酶体释放的作用^[5]。本研究采用盐酸消旋山莨菪碱注射液联合乌司他丁注射液治疗急性呼吸窘迫综合征,观察其临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月杨凌示范区医院重症监护室收治的急性呼吸窘迫综合征患者 206 例作为研究对象,其中男性 118 例,女性 88 例;年龄 34~78 岁,平均年龄 (51.8±9.4) 岁;APACHE II 评分 (27.3±4.1) 分;导致急性呼吸窘迫综合征疾病病因:全身感染 29 例,肺部感染 61 例,外伤 54 例,急性重症胰腺炎 34 例,食物或药物中毒 18 例,其他 10 例。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:所有患者均符合急性呼吸窘迫综合征的诊断标准^[6]:患者起病急骤,有急性呼吸窘迫综合征诱发因素;临床可见难以纠正的顽固性低氧血症,氧合指数 ≤ 200 mmHg (1 mmHg=133 Pa);胸片或 CT 显示肺部致密影;肺动脉楔压 ≤ 18 mmHg,未合并心源性肺水肿。

排除标准:对本研究使用的山莨菪碱或乌司他丁过敏者;合并严重心、肺、肾等脏器功能不全者;妊娠或者哺乳期妇女;合并恶性肿瘤者或其他恶病质者。

1.2 药物

盐酸消旋山莨菪碱注射液由遂成药业股份有限公司生产,规格 1 mL:10 mg,产品批号 20150131;乌司他丁注射液由广东天普生化医药股份有限公司生产,规格 2 mL:10 万单位,产品批号 20141005。

1.3 分组和治疗方法

按照患者入院顺序分为对照组 (103 例) 和治疗组 (103 例)。对照组男性 57 例,女性 46 例;年龄 34~78 岁,平均年龄 (50.78±8.7) 岁;APACHE II 评分 (26.7±4.8) 分;导致急性呼吸窘迫综合征疾病病因:全身感染 13 例,肺部感染 32 例,外伤 29 例,急性重症胰腺炎 16 例,食物或药物中毒 9 例,其他 4 例。治疗组男性 61 例,女性 42 例;年龄 35~78 岁,平均年龄 (52.4±9.6) 岁;APACHE II 评分 (27.5±4.0) 分;导致急性呼吸窘迫综合征疾病病因:全身感染 16 例,肺部感染 29 例,外伤 25 例,急性重症胰腺炎 18 例,食物或药物中毒 9 例,其他 6 例。两组患者在性别组成、年龄、APACHE II 评分、疾病原因等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者收入重症监护室后均给予经面罩或导管持续吸氧、抗感染、激素、维持电解质平衡、补液、呼气末正压通气等积极对症支持治疗,合并原发病患者积极治疗原发病。对照组患者静脉滴注乌司他丁注射液 20 万单位加到 5% 葡萄糖 500 mL,2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注盐酸消旋山莨菪碱注射液,首次静脉注射 0.2 mg/kg,必要时每隔 30 分钟重复给药,当出现“莨菪化”或症状、体征显著改善时可逐渐减量停药。两组均连续治疗 14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床结局:统计治疗期间死亡率、住院期间机械通气时间、重症监护室住院时间。

1.4.2 一般临床指标:呼吸频率、心率、APACHE II 评分^[7]、MODS 评分^[8]。APACHE II 评分包括 3 部分,即急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分。

急性生理评分包括12项生理指标,选取入住重症监护室24h内最差值,总分值0~60分;年龄分值0~6分;慢性健康评分2~5分,3个部分评分之和为APACHE II评分,理论最高值为71分,分值越高,表明患者机体状态越差。MODS评分由心血管、肺、脑、凝血、肝脏、肾脏、胃肠7个器官和系统组成,分别通过收缩压、氧和指数、意识状态、外周血小板计数、血总胆红素浓度、血肌酐及肠鸣音、消化道出血情况进行评定,各指标被制定为4分等级分值,0分代表器官功能正常,1~4分代表器官功能障碍且逐渐加重。各脏器指标分值之和为MODS得分,最高分值24分。

1.4.3 血气指标 经桡动脉抽取动脉血,采用MI50BG10全自动血气分析仪进行测定血气指标,包括动脉血氧分压(pO_2)、动脉二氧化碳分压(pCO_2);并计算氧合指数(pO_2/FiO_2)。

1.4.4 炎症因子 采用全自动生化分析仪检测白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP);采用干式免疫荧光定量法测定降钙素原(PCT);采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(IL-6)。

1.5 不良反应

观察两组在治疗过程中发生的与药物相关的不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对研究数据进行统计分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t

检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床结局比较

治疗期间,对照组患者死亡人数39例,死亡率37.9%;治疗组患者死亡人数21例,死亡率20.4%,两组死亡率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组机械通气时间、ICU住院时间均少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组一般临床指标比较

治疗后,两组呼吸频率、心率、APACHE II评分、MODS评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组呼吸频率、心率、APACHE II评分、MODS评分均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血气指标比较

治疗后,两组患者 pO_2 、 pO_2/FiO_2 显著升高, pCO_2 显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组 pO_2 、 pO_2/FiO_2 均高于对照组, pCO_2 低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组患者WBC、CRP、PCT、IL-6较治疗前均下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组WBC、CRP、PCT、IL-6均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床结局比较

Table 1 Comparison on clinical outcome between two groups

组别	n/例	死亡情况		机械通气时间/d	ICU住院时间/d
		死亡例数	死亡率/%		
对照	103	39	37.9	8.8±2.9	13.4±3.8
治疗	103	21*	20.4*	7.5±2.5*	10.2±2.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组一般临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on general clinical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	呼吸频率/(次·min ⁻¹)	心率/(次·min ⁻¹)	APACHE II评分	MODS评分
对照	64	治疗前	32.3±3.1	116.1±17.2	26.7±4.6	12.8±2.2
		治疗后	24.3±2.6*	88.3±8.9*	15.4±3.7*	8.5±1.4*
治疗	82	治疗前	31.8±3.7	114.9±16.5	27.5±4.0	13.9±3.0
		治疗后	19.1±2.1*▲	74.6±7.4*▲	11.7±3.4*▲	6.3±0.9*▲

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 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	pO_2 /mmHg		pCO_2 /mmHg		pO_2/FiO_2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	65.3±8.5	71.2±7.4*	37.3±5.8	34.3±4.7*	197.3±14.6	285.5±15.6*
治疗	82	63.4±7.1	80.8±9.1* [▲]	36.5±4.6	30.1±4.8* [▲]	186.5±15.0	364.3±19.2* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WBC/ $\times 10^9$	CRP/(mg·mL ⁻¹)	PCT/(μ g·mL ⁻¹)	IL-6/(μ g·mL ⁻¹)
对照	64	治疗前	15.6±2.6	22.4±4.3	15.8±5.1	37.5±8.4
		治疗后	9.1±2.1*	15.1±3.8*	9.3±3.8*	18.4±6.6*
治疗	82	治疗前	16.3±3.1	24.1±4.5	16.3±4.7	36.8±9.2
		治疗后	7.3±1.8* [▲]	11.5±3.4* [▲]	6.8±3.3* [▲]	15.3±4.8* [▲]

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

2.5 不良反应

两组在治疗过程中均未发生严重不良反应。

3 讨论

急性呼吸窘迫综合征的发病机制目前认为包括炎症感染、外伤等多种因素刺激体内各种炎症介质或细胞因子的合成与释放,进而导致肺泡透明膜损伤,通透性显著增加,微血管病变,微血栓形成等病理改变;此外,还能导致肺泡上皮细胞损害,肺泡表面活性物质分泌减少,出现肺水肿、肺泡萎缩等,最终导致肺组织氧合功能障碍,出现顽固性低氧血症^[9-10]。WBC、CRP、PCT水平与机体内环境炎症情况密切相关。IL-6在炎症细胞的增殖、活化等过程中发挥重要作用。因此,急性呼吸窘迫综合征患者在积极抗炎、减少体内炎症介质和细胞因子合成和释放的同时改善通气功能、换气功能障碍,对于有效防治急性呼吸窘迫综合征具有重要意义。

乌司他丁属于蛋白酶抑制剂,能够有效抑制纤溶酶、粒细胞弹性蛋白酶等,清除自由基,抑制白细胞过度激活,稳定溶酶体膜,减少肺损伤后IL-6等炎症因子的释放,缓解炎症反应程度,有效保护肺组织^[11-12]。山莨菪碱是抗胆碱药,药理作用与阿托品相似,能抑制血小板、粒细胞聚集,扩张患者肺组织毛细血管,解除血管痉挛,改善微循环,增加肺组织有效灌注量,同时减轻肺水肿,降低肺组织损伤^[13]。此外,山莨菪碱对中枢呼吸系统、循环系统具有兴奋作用,不仅可刺激患者呼吸中枢,同

时对中枢神经系统有效镇静,减少耗氧量。有研究表明,山莨菪碱对植物神经也有调节作用,可解除支气管与细支气管平滑肌痉挛,改善通气功能,加速换气^[14]。山莨菪碱可减少呼吸道黏膜腺体的分泌功能,改善肺泡弥散功能,有利于缺氧的纠正,改善呼吸系功能^[15]。

本研究结果表明,治疗后,两组患者呼吸频率、心率、APACHE II评分、MODS评分较治疗前均下降,且治疗组患者下降程度优于对照组;治疗后,两组患者 pO_2 、 pO_2/FiO_2 显著升高, pCO_2 显著降低,且治疗组患者改善程度优于对照组。表明血气功能明显改善。治疗前,两组患者WBC、CRP、PCT、IL-6比较无统计学差异;治疗后,两组患者WBC、CRP、PCT、IL-6较治疗前均下降,且治疗组患者下降程度优于对照组。研究表明,山莨菪碱能减少炎症因子产生,在一定程度上防止急性呼吸窘迫综合征的发展。治疗组患者机械通气时间及ICU住院时间均少于对照组;治疗组患者死亡率为20.4%,显著低于对照组患者死亡率37.9%,提示山莨菪碱能减少急性呼吸窘迫综合征患者机械通气时间和住院时间,降低死亡率^[16]。

综上所述,山莨菪碱联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征具有较好的临床疗效,可有效改善肺氧合功能,纠正低氧血症,降低炎症因子水平,减少机械通气时间,缩短住院时间,降低患者死亡率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘志, 马涛. 急性肾损伤所致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(3): 233-236.
- [2] 朱邦晖, 伍国胜, 孙瑜, 等. 急性呼吸窘迫综合征中肺水肿液产生机制的基础研究进展 [J]. 中国急救医学, 2017, 37(2): 181-184.
- [3] 陈驹, 彭礼飞. 组织蛋白酶 G 在炎症性疾病发生发展中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(21): 98-101.
- [4] 黄增相, 陶骅, 徐雯, 等. 乌司他丁对严重脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者血浆 C 反应蛋白、降钙素原及乳酸水平的影响 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1692-1694.
- [5] 王少丹, 唐平, 梁彦涛, 等. 山莨菪碱治疗体外循环心脏术后急性呼吸窘迫综合征 [J]. 临床医学, 2013, 33(11): 80-81.
- [6] 刘军, 邹桂娟, 李维勤, 等. 急性呼吸窘迫综合征的诊断新进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2): 70-73.
- [7] 黄斌, 王导新, 程远, 等. APACHE II 评分系统在 SICU 中 MODS 患者病情评估的应用 [J]. 重庆医学, 2010, 39(10): 1193-1195.
- [8] Marshall J C, Cook D J, Christstou N V, *et al.* Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(10): 1638-1652.
- [9] 喻文亮. 急性呼吸窘迫综合征的肺保护性通气治疗现状和再认识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(18): 1381-1383.
- [10] Leng Y X, Yang S G, Song Y H, *et al.* Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis I [J]. *World J Crit Care Med*, 2014, 3(1): 34-41.
- [11] 李秀元, 张艳丽, 李强, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清中白细胞介素的表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2978-2979.
- [12] 叶永顺, 刘华. 乌司他丁预防急性呼吸窘迫综合征发生的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2728-2730.
- [13] 向小卫, 汤彦. 大黄联合山莨菪碱治疗创伤后急性肺损伤的疗效 [J]. 广东医学, 2013, 34(1): 136-137.
- [14] 赵介. 乌司他丁联合山莨菪碱对多发伤致急性肺损伤的临床效果 [J]. 世界临床医学, 2016, 10(14): 99-100.
- [15] 王桂英, 张昕, 张蕴萍, 等. 盐酸消旋山莨菪碱治疗儿童支气管肺炎临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015(10): 99-100.
- [16] A Saito. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166(166):100-111.