

谷氨酰胺联合乌司他丁治疗 ICU 脓毒症患者的临床疗效及机制分析

罗正超¹, 谭家余¹, 吴志雄¹, 林仰东¹, 肖东娜²

1. 广东省中山市博爱医院 ICU, 广东 中山 528400

2. 广东省中山市博爱医院美容科, 广东 中山 528400

摘要: **目的** 观察谷氨酰胺联合乌司他丁治疗脓毒症患者的临床疗效及机制。**方法** 选取 2014 年 3 月—2017 年 6 月中山市博爱医院重症监护室收治的脓毒症患者 78 例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 39 例。对照组给予乌司他丁 40 万 U/次, 3 次/d; 观察组在对照组的基础上给予谷氨酰胺 0.4 g/(kg·d), 均治疗 1 周。比较两组治疗前后 APACHE II 评分、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL)-6、IL-1 β 及免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM) 浓度的变化, 比较两组不良反应的发生情况。**结果** 治疗前, 两组患者 APACHE II 评分、血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IgG、IgA、IgM 浓度间无显著性差异。治疗后, 观察组 APACHE II 评分为 (14.2 $\pm$ 3.7) 分, 显著低于对照组的 (16.3 $\pm$ 4.4) 分, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 浓度均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且观察组以上指标明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者血清 IgG、IgA、IgM 浓度均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且观察组以上指标显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗期间, 观察组不良反应发生率 (2.56%) 与对照组 (5.13%) 无差异。**结论** 谷氨酰胺联合乌司他丁治疗脓毒症疗效好, 能抑制炎症反应并促进患者免疫功能的恢复, 值得临床应用于推广。

关键词: 谷氨酰胺; 乌司他丁; 脓毒症; 炎症反应; 免疫功能

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)05-0856-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.025

Clinical Efficacy and Mechanism of Glutamine Combined with Ulinastatin in the Treatment of ICU Sepsis

LUO Zhengchao¹, TAN Jiayu¹, WU Zhixiong¹, LIN Yangdong¹, XIAO Dongna²

1. Center of ICU of Boai Hospital of Zhongshan in Guangdong Province, Zhongshan 528400, China

2. Hairdressing Department of Boai Hospital of Zhongshan in Guangdong Province, Zhongshan 528400, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and mechanism of glutamine combined with ulinastatin in the treatment of ICU sepsis. **Methods** Selected 78 patients who with sepsis in our hospital intensive care unit from March 2014 to June 2017. All patients were divided into control group and observation group by random number table method, each group of 39 cases. The control group was treated with ulinastatin, the observation group was treated with glutamine based on the control group. APACHE II scores, serum TNF- α , IL-6, IL-1 β and IgG, IgA and IgM levels were compared between the two groups before and after treatment. The incidence of adverse reactions was compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in APACHE II score, serum TNF- α , IL-6, IL-1 β and IgG, IgA and IgM levels between the two groups before treatment. The APACHE II score (14.2 $\pm$ 3.7) in the observation group was significantly lower than that in the control group (16.3 $\pm$ 4.4) ($P<0.05$) after treatment. The levels of serum TNF- α , IL-6 and IL-1 β were significantly decreased in both groups after treatment, and observation groups was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum IgG, IgA and IgM were significantly increased in both groups after treatment, and observation groups was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (2.56%) was significantly lower than that in the control group (5.13%) ($P<0.05$). **Conclusions** Glutamine combined with ulinastatin in the treatment of sepsis is effective, can inhibit the inflammatory response and promote the recovery of immune function in patients, worthy of clinical application in the promotion.

Key words: glutamine; ulinastatin; sepsis; inflammatory response; immune function

收稿日期: 2017-11-15

第一作者: 罗正超 (1981—), 男, 广东高州人, 硕士, 主治医师, 研究方向为重症医学。E-mail: luozhengchao_1981@papmedline.top

脓毒症由感染引起,临床上证实有高度可疑感染灶或有细菌存在,是一种全身性的炎症反应综合征^[1]。由于脓毒症的发生和发展遵循自身的病理规律,故实质上其病理过程是机体对感染的一系列反应^[2]。临床上对脓毒症的治疗以控制炎症反应、减轻脏器受损程度为主,乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,对丝氨酸蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶等有抑制作用,清除氧自由基、抑制炎症介质的释放,具有改善免疫功能、蛋白代谢等功能^[3]。谷氨酰胺与肠道免疫密切相关,在疾病等应激状态下,机体自身合成不能满足对谷氨酰胺的需求,有研究发现合理使用谷氨酰胺对机体免疫功能和炎症反应有较好的调节作用^[4]。本研究使用谷氨酰胺联合乌司他丁治疗脓毒症取得良好效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2014年3月—2017年6月中山市博爱医院重症监护室收治的脓毒症患者78例,根据住院顺序进行编号,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组39例。两组一般资料比较无显著差异,见表1。本研究已通过我院伦理委员会审核和批准。

纳入标准:①符合脓毒症的诊断标准^[5];②急性生理和慢性健康状况评分II(APACHE II)≥12分;③Marshall器官功能障碍评分≥6分;④对治疗药物、费用、流程知情;⑤对本研究知情且已签署知情同意书。排除标准:①近期使用过激素、免疫抑制剂者;②有乌司他丁、谷氨酰胺禁忌证者;③合并严重的重要器官障碍者;④人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、风湿免疫疾病及恶性肿瘤患者。⑤中途因死亡等退出研究者。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	男/女	年龄/岁	APACHE II 评分
对照	39	21/18	54.5±5.6	19.2±3.2
观察	39	23/16	55.7±5.3	19.4±2.9

1.2 方法

所有患者均给予液体复苏、抗感染、维持内环境稳定、机械通气、营养支持等常规治疗,其中营养支持:能量总供给是25~30 kcal/(kg·d),氨基酸供给为1~1.5 g/(kg·d)。

对照组在常规治疗的基础上给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,规格为10万U)40万U加入50 mL生理盐水中通过静脉滴注进行辅助治疗,3次/d,持续1周。观察组在对照组的基础上给予谷氨酰胺(华瑞制药有限公司,规格100 mL:20 g)0.4 g/(kg·d)(最大剂量20 g)加入250 mL生理盐水静脉滴注,持续1周。

1.3 观察指标

(1) APACHE II 评分:记录两组患者治疗前后 APACHE II 评分。(2) 炎症因子:所有患者于治疗前后清晨空腹采集静脉血5 mL,将血液标本置于肝素抗凝管中,以3 000 r/min 速度离心10 min,避免溶血,取血清置于EP管后保存于-80℃冰箱。待标本集齐后,使用试剂盒(Genzyme,美国)通过酶联反应吸附测定法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素(IL)-6、IL-1β水平,测定步骤严格按照仪器及试剂盒使用说明书的操作规程进行并由本院检验科同一组工作人员执行,试剂盒放入-20℃冰箱保存。(3) 免疫功能:所有患者于治疗前后清晨抽取空腹外周血5 mL,置干燥管静置20 min,3 500 r/min 离心10 min,使用贝克曼库尔特IMMAGE 800型全自动特种蛋白分析仪,采用免疫速率散射比浊法检测血清IgG、IgA、IgM水平的变化。(4) 不良反应:观察并记录两组患者在治疗期间不良反应的发生情况,计算不良反应发生率。

1.4 统计学分析

用SPSS 20.0软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料以百分率表示,进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 APACHE II 评分的比较

观察组 APACHE II 评分为(14.2±3.7)分,显著低于对照组的(16.3±4.4)分,差异无统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者 APACHE II 评分的比较

Table 2 Comparison on APACHE II scores between two groups

组别	n/例	APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后
对照	39	19.2±3.2	16.3±4.4*
观察	39	19.4±2.9	14.2±3.7*#

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

2.2 两组炎症因子相关指标的比较

治疗前两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平间无显著性差异。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 浓度均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组以上指标显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组免疫功能相关指标比较

治疗前两组患者血清 IgG、IgA、IgM 水平间无显著性差异。治疗后, 两组患者血清 IgG、IgA、IgM 浓度均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组以上指标明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后各炎症因子指标的比较

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)
对照	39	治疗前	225.57 $\pm$ 35.42	189.57 $\pm$ 32.95	48.47 $\pm$ 13.83
		治疗后	164.73 $\pm$ 27.89*	105.56 $\pm$ 26.74*	27.94 $\pm$ 7.95*
观察	39	治疗前	214.74 $\pm$ 36.77	177.47 $\pm$ 35.32	49.35 $\pm$ 12.59
		治疗后	125.26 $\pm$ 38.73**	85.94 $\pm$ 21.34**	18.24 $\pm$ 7.68**

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 4 两组患者治疗前后免疫指标变化比较

Table 4 Comparison on changes of immune indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	8.53 $\pm$ 2.51	1.53 $\pm$ 0.23	1.57 $\pm$ 0.27
		治疗后	10.74 $\pm$ 3.23*	2.15 $\pm$ 0.36*	1.89 $\pm$ 0.24*
观察	39	治疗前	8.72 $\pm$ 2.46	1.56 $\pm$ 0.31	1.61 $\pm$ 0.23
		治疗后	14.35 $\pm$ 3.62**	2.47 $\pm$ 0.38**	2.31 $\pm$ 0.36**

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 两组不良反应发生情况的比较

所有患者在治疗期间均未发生严重的不良反应。对照组出现恶心 1 例, 腹泻 1 例, 观察组出现腹泻 1 例, 观察组不良反应发生率 (2.56%) 与对照组 (5.13%) 无差异 ($\chi^2=0.347$, $P=0.556$)。

3 讨论

脓毒症可造成全身性炎症反应, 严重时可引起休克、多器官功能障碍等^[6], 常发生在有严重疾病的患者中, 如严重烧伤、多发伤、外科手术后等, 也常见于有慢性疾病的患者如糖尿病、慢性阻塞性支气管、白血病、再生障碍性贫血和尿路结石等^[7]。治疗脓毒症主要以抑制过度的炎症反应, 减少组织细胞的损害, 改善循环和组织灌注为原则^[8]。

乌司他丁是从健康人群新鲜尿液中提取的一种糖蛋白, 具有广谱蛋白酶抑制的作用^[9], 能够调节炎症细胞因子的释放, 降低血液黏滞度, 改善血液循环状态, 保护肝脏、肾脏等重要器官功能, 适用于脓毒症的治疗^[10]。本研究结果显示, 在常规治疗的基础上使用乌司他丁后, 患者 APACHE II 评分、

炎症反应相关指标显著降低, 免疫功能相关指标显著升高, 说明乌司他丁治疗脓毒症的疗效明显, 能够抑制患者炎症反应, 促进患者免疫功能的恢复。谷氨酰胺是肠道黏膜细胞、免疫细胞代谢的重要能源物质, 能促进肠黏膜的修复, 促使淋巴细胞、巨噬细胞分裂和分化增殖, 在应激状态下还具有改善营养不良、抑制炎症因子释放及增强免疫的功能, 对于危重病患应当给予外源性补充^[11]。APACHE II 评分可以反映患者疾病的严重程度^[12], 从本研究结果可以看出, 治疗后两组患者 APACHE II 评分较治疗前均显著降低且观察组患者病情改善情况更明显, 说明乌司他丁联合谷氨酰胺对于治疗脓毒症的疗效显著。细胞因子在脓症患者炎症反应发生发展中具有重要作用, TNF- α 具有多种生物学效应, 可以激活人体的炎症细胞^[13], IL-6 可作用于多种靶细胞, 参与炎症等多种病理生理过程^[14], IL-1 β 的主要功能是协同 TNF- α 、IL-6 等因子促进炎症的发展^[15]。本研究结果显示, 治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 浓度均显著降低, 且观察组的

下降程度比对照组显著。从治疗前后免疫功能相关指标的变化来看,治疗后两组患者血清 IgG、IgA、IgM 浓度均显著升高,且观察组以上指标的升高程度比对照组显著。以上研究结果说明乌司他丁联合谷氨酰胺治疗脓毒症患者,能显著降低患者炎症反应,提高免疫功能,效果比单用乌司他丁治疗明显。

综上所述,谷氨酰胺联合乌司他丁治疗脓毒症疗效好,能抑制炎症反应并促进患者免疫功能的恢复,值得临床应用于推广。

参考文献

- [1] Cohen J, Vincent J L, Adhikari N K, et al. Sepsis: a roadmap for future research [J]. Lancet Inf Dis, 2015, 15(5): 581-614.
- [2] Green J M. Essentials of sepsis management [J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(2): 355-365.
- [3] Liu D, Yu Z, Yin J, et al. Effect of ulinastatin combined with thymosin alpha1 on sepsis: A systematic review and meta-analysis of Chinese and Indian patients [J]. J Crit Care, 2017, 25(39): 285-287.
- [4] 钟晓春, 许望琼, 段红艳. 谷氨酰胺双肽强化的早期肠内营养支持对脓毒症患者肠道免疫功能的影响分析 [J]. 山西医药杂志, 2015, 59(14): 1669-1671.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [M]. 中华内科杂志, 2015, 54(06): 557-581.
- [6] Marik P E. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2015, 59(5): 561-567.
- [7] 董丽华, 吕 娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(2): 184-187.
- [8] 姚咏明, 张 卉, 李春盛. 脓毒症治疗新策略: 免疫调节研究新认识 [J]. 医学与哲学, 2017, 38(4): 28-31.
- [9] Fang Q, Zhao X. Clinical effect of combined ulinastatin and continuous renal replacement therapy on management of severe sepsis with acute kidney injury [J]. Trop J Pharm Res, 2017, 16(4): 925.
- [10] Bao P, Zhao W, Li Y, et al. Protective effect of ulinastatin in patients with non-small cell lung cancer after radiation therapy: a randomized, placebo-controlled study [J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 1-8.
- [11] 黄 丹, 王学东, 段钰萍, 等. 谷氨酰胺对脓毒症患者肠粘膜屏障功能和免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(14): 2733-2735.
- [12] 齐安龙, 柴艳芬, 姚咏明. 乌司他丁在脓毒症中的细胞保护作用及其机制 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(39): 3235-3237.
- [13] 王 玲. 乌司他丁联合血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效及对炎性因子的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(A02): 109-112.
- [14] 唐 虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(12): 1132-1136.
- [15] 田勇刚, 乔鲁军, 牟 林, 等. 乌司他丁对重症脓毒症细胞因子表达水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5287-5289.