

甲泼尼龙联合乌司他丁在 PCNL 并发脓毒血症中的应用

周志刚¹, 胡啸玲¹, 李丽丁², 陈雪艳², 严欣², 刘伶², 涂剑^{2*}

(1. 南华大学附属第一医院麻醉科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学药物药理研究所)

摘要: **目的** 探讨甲泼尼龙联合乌司他丁在经皮肾镜碎石术(PCNL)并发脓毒血症的临床应用效果。

方法 选取 39 例 PCNL 并发脓毒血症患者作为研究对象, 随机分为 19 例对照组和 20 例实验组, 其中对照组采用常规治疗, 实验组在常规治疗的基础上加上甲泼尼龙联合乌司他丁治疗。观察两组治疗好转率、急性生理和慢性健康状况评估(APACHE II)测定情况及治疗前后血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)水平。 **结果** 实验组治疗效果与 APACHE II 评分明显优于对照组, TNF- α 、CRP 恢复更快, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论 甲泼尼龙联合乌司他丁治疗 PCNL 并发脓毒血症, 可显著提高治疗效果。

关键词: 甲泼尼龙; 乌司他丁; 脓毒血症; 经皮肾镜碎石术

中图分类号: R614 文献标识码: A

Application of Methylprednisolone Combined with Ulinastatin in Patients with Sepsis During PCNL

ZHOU Zhigang, HU Xiaolin, LI Liding, et al

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Methylprednisolone combined with Ulinastatin in PCNL complicated with sepsis. **Methods** 39 cases of patients in PCNL complicated with sepsis were randomly divided into two groups, the experimental group (20 cases) and the control group (19 cases). The patients from the control group were given the conventional treatment, including anti-infective, nutritional support and symptomatic treatment while the patients from the experimental group were given the conventional treatment plus Methylprednisolone combined with Ulinastatin. Then, the effect of treatment, score of acute physiology and chronic health evaluation (APACHEII) and level of TNF- α and CRP were observed. **Results** The patients from the experimental group were improved notably compared with the control group in all the sides including the effect of treatment, score of APACHEII and level of TNF- α and CRP ($P < 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with Ulinastatin could be better in the treatment of sepsis complicated by PCNL.

Key words: Methylprednisolone; Ulinastatin; sepsis; percutaneous nephrolithotomy (PCNL)

经皮肾镜碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)是目前治疗上尿路结石的一种腔内分泌外科手术,尿源性脓毒血症是继发于 PCNL 后一种严重的并发症^[1],其临床表现包括高热、血白细胞计数显著增加,甚至可引起多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS),死亡率高

达 20% ~ 40%^[2]。脓毒血症目前发病机制尚未明了,有研究报道,结石中含有大量凋亡细菌^[3], PCNL 术的小通道操作及加压冲水都为内毒素大量入血提供了条件^[4]。大量内毒素入血会造成全身多器官功能衰竭,导致死亡。内毒素致病没有针对性药物,近年国内研究报道,乌司他丁用于治疗脓毒血症取得较好的效果^[5-7],但超推荐剂量尤其高剂量效果显著^[8]。另有研究报道,低剂量甲泼尼龙治疗脓毒血症可改善患者预后^[9]。同为抗炎药物的乌司他丁和甲泼尼龙可否联合应用,缓解脓毒血症? 以此

收稿日期: 2015-08-10; 修回日期: 2015-10-20

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2015JJ3101); 湖南省卫生厅科研基金资助项目(B2007101, B2007109)。

* 通讯作者, E-mail: tujian0734@aliyun.com.

为基础,本文采用甲强龙联合乌司他丁治疗 PCNL 并发脓毒血症的病例,就临床疗效进行了观察分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 39 例 PCNL 择期手术并发脓毒血症患者,男 18 例,女 21 例。年龄 18 ~ 65 岁,体重 45 ~ 72 kg,ASA 评估 I 或 II 级,手术时间 1 ~ 3 h。随机分为实验组和对照组,组间一般资料无统计学意义。术前检查无其它系统性疾病,心肺功能良好。患者在手术过程中或术后 2 h 内突然出现 BP 下降,HR 增快,体温快速上升,血白细胞增加等系列症状,符合脓毒血症的诊断标准。本研究经本院伦理委员会批准,并经患者及家属知情同意。

1.2 治疗方案 对照组根据患者细菌培养及药敏实验结果给予抗生素抗感染治疗,并予肠内 + 肠外营养支持,维持患者机体水电及酸碱平衡,及时纠正内环境紊乱。实验组在对照组治疗的基础上加用甲泼尼龙 1 mg/kg 与乌司他丁 5000 U/kg,每天两次。

1.3 观察指标 两组治疗好转率,24 h、48 h、96 h 后 APACHE II 评分测定情况及治疗前后血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)水平。

1.4 统计学处理 计数资料以实际发生例数及百分比(%)表示,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,SPSS12.0 统计软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

表 3 2 组患者 TNF- α 、CRP 的比较

监测指标	组别(n)	治疗前	治疗后		
			24 h	48 h	96 h
TNF- α (ng/L)	对照组(19)	295 \pm 103	291 \pm 116	203 \pm 136 ^a	198 \pm 151 ^a
	实验组(20)	291 \pm 134	189 \pm 102 ^{ab}	126 \pm 134 ^{ab}	86 \pm 63 ^{ab}
CRP(g/L)	对照组(19)	281 \pm 143	193 \pm 114	135 \pm 105 ^a	91 \pm 55 ^a
	实验组(20)	279 \pm 126	158 \pm 125 ^{ab}	89 \pm 64 ^{ab}	65 \pm 36 ^{ab}

与治疗前比较,a: $P < 0.05$;与对照组比较,b: $P < 0.05$

3 讨论

尿源性脓毒血症是继发 PCNL 一种严重的并发症,具体表现包括寒战、高热、血白细胞数目增加、食欲减退及神志不清等。该病常造成代谢功能失调、肝肾功能损害,病情凶险。患者如未得到及时、有效

2 结果

2.1 治疗效果 与对照组比较,实验组好转率显著提高,差异具有显著性($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗好转率的比较

组别	n	好转(n)	恶化(n)	好转率(%)
对照组	19	14	5	73.7%
实验组	20	18	2	90.0% [#]

与对照组比较,#: $P < 0.05$

2.2 APACHE II 评分测定情况 与治疗前比较,两组在治疗后 APACHE II 评分都降低,差异具有显著性($P < 0.05$)。与对照组比较,实验组在治疗后 APACHE II 评分降低更明显,差异具有显著性($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者 APACHE II 测定情况的比较

组别	n	治疗前	治疗后		
			24 h	48 h	96 h
对照组	19	19.91 \pm 0.36	19.04 \pm 0.42	15.63 \pm 0.24 ^a	10.61 \pm 0.52 ^a
实验组	20	20.03 \pm 0.48	16.82 \pm 0.33 ^{ab}	11.78 \pm 0.46 ^{ab}	6.89 \pm 0.77 ^{ab}

与治疗前比较,a: $P < 0.05$;与对照组比较,b: $P < 0.05$

2.3 TNF- α 与 CRP 水平的比较 与治疗前比较,两组在治疗后 TNF- α 与 CRP 水平都降低,差异具有显著性($P < 0.05$)。与对照组比较,实验组在治疗后 TNF- α 与 CRP 水平降低更明显,差异具有显著性($P < 0.05$),见表 3。

的治疗,死亡率高达 20% ~ 40%^[2]。所以,在 PCNL 并发的脓毒血症的过程中,作为麻醉医师,需要及时发现问题,采取有效、合理的治疗措施,从而降低 PCNL 手术过程中并发脓毒血症的死亡率。

乌司他丁属于从成年健康男性新鲜尿液中分离、纯化出的一种糖蛋白^[10],由 143 个氨基酸组成,

相对分子质量约 67 000 kDa。其主要作用机理有：(1) 抑制多种蛋白、糖、脂类水解酶。(2) 稳定多种膜结构,抑制炎症介质(TNF- α 、IL-6、IL-8)的过度释放。(3) 改善微循环,改善组织灌注。通过有效地调控患者血浆中 TNF- α 、CRP 等因子水平来阻断病变的扩散。同时乌司他丁还具有改善微循环和肺功能、保护肾脏、胃肠道黏膜以及细胞的功能^[11]。因为乌司他丁对多种酶都具有较强的抑制作用,还能抑制心肌抑制因子的产生和炎症介质的释放。所以,将它用于脓毒血症的治疗,可在增强免疫功能、延缓肾功能下降的同时,还能防止一些内毒素对脏器、细胞的不利影响^[8],从而起到很好的抗休克作用。故用于治疗脓毒血症取得较好的效果^[5-7],但超推荐剂量尤其高剂量效果显著^[8]。

甲泼尼龙属于肾上腺皮质激素类药物,治疗脓毒血症,可提高患者存活率,逆转休克^[12-13]。其临床效果表现为平均动脉压、血管阻力增加,血管活性药使用时间缩短,且很少引起免疫抑制。作用机制主要表现在抗炎和稳定血流动力学方面,可能通过以下环节发挥作用:(1) 抑制内皮细胞活化,减轻内皮细胞损伤;(2) 减轻毛细血管渗出;(3) 阻止补体活化;(4) 抑制诱导型 NO 合酶的活性;(5) 抑制中性粒细胞聚集、黏附;(6) 抑制生物膜上花生四烯酸形成;(7) 抑制血小板的活化;(8) 抑制肿瘤坏死因子和其他炎症因子活化,增强抗炎因子转换;(9) 抑制黏附因子;(10) 增强肾上腺受体数量和敏感性;(11) 稳定溶酶体膜;(12) 减少蛋白酶的释放。常用方法:每天甲泼尼龙 2 ~ 3 mg/kg,分 2 ~ 3 次给予。

APACHE II,全称为急性生理学及慢性健康状况评分系统(acute physiology and chronic health evaluation scoring system),是目前临床上重症监护病房应用最广泛、最具权威的危重病病情评价系统,由急性生理学评分(APS)、年龄评分和慢性健康状况评分(CPS)三部分组成。它对重症患者的病情评定和病死率的预测可以客观地制订和修正医疗护理计划,为提高医疗质量、合理利用医疗资源以及确定最佳出院时机或选择治疗的时间,提供了客观、科学的依据。评分优点在于能以量化形式反映患者当前的疾病状态,与疾病的严重程度呈正相关,可用于判定患者病情变化情况及预后预测。

如何充分发挥两种药物的抗炎效果,并有效减少剂量应用?实验组用甲泼尼龙 1 mg/kg 与乌司他丁 5 000 U/kg,每天两次。与对照组比较,实验组好

转率明显升高,APACHE II 评分随着时间推移逐渐下降的幅度更明显,相关临床指标改善显著,TNF- α 、CRP 等相关指标下降明显,与文献报道的单用高剂量乌司他丁或甲泼尼龙的效果接近^[8-9],提示与甲泼尼龙联合乌司他丁治疗涉及的抗炎、抗休克机制密切相关。乌司他丁通过抑制炎症介质过度释放及改善微循环,改善组织灌注,从而有效地调控患者血浆中 TNF- α 、CRP 等因子水平来阻断病变的扩散;而甲泼尼龙的使用可提高脓毒性休克患者存活率,逆转休克;临床表现为血压升高、血管阻力增加、心率减慢,去甲肾上腺素等血管活性药使用时间缩短,很少引起免疫抑制。甲泼尼龙与乌司他丁联合使用,优化了在脓毒血症中抗炎抗休克机制,阻断了炎症介质的过度释放,改善了机体的内环境,加强了机体的自身保护。因此,对于 PCNL 并发脓毒血症的患者联合使用甲泼尼龙与乌司他丁,显著提升了好转率,促进了患者的康复进程,达到了比较满意的治疗效果。

综上所述,在 PCNL 并发脓毒血症的临床治疗过程中,除给予常规的抗生素治疗及对症治疗外,加用甲泼尼龙与乌司他丁的联合治疗,可以显著提高治疗效果。

参考文献:

- [1] Iqbal NJ,Shohab D,Hussain I, et al. Paediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL) [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2015, 25(8): 610-612.
- [2] Skolarikos A, de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy [J]. Curr Opin Urol, 2008, 18(2): 229-234.
- [3] 梁泉,张海滨,邓翠芬,等.经皮肾穿刺肾镜碎石取石术后尿源性脓毒血症的病原及发病机理研究[J].中外医学研究, 2012, 10(25): 145-146.
- [4] 吴荣佩,李晓飞,郭颖,等.肾盂内高压灌注对肾单位结构影响的实验研究[J].中华泌尿外科杂志, 2006, 27(3): 162-165.
- [5] 覃东胜.乌司他丁治疗脓毒血症临床疗效观察[J].现代医药卫生, 2013, 29(7): 1065-1066.
- [6] 王丹.乌司他丁治疗 34 例脓毒性休克患者的疗效及其对 PCT 的影响研究[J].中外医疗, 2014, 34: 145-146.
- [7] 陈文标,彭思革,陈玉兰,等.乌司他丁和常规方法治疗重症脓毒血症疗效对比观察[J].中国现代药物应用, 2015, 9(7): 1-3.

(上接第 626 页)

- [8] 梁瑜. 不同剂量乌司他丁治疗严重脓毒血症患者疗效评价[J]. 河北医药, 2013, 35(4): 2116-2117.
- [9] 伍方红, 韦继政, 许得泽. 低剂量甲泼尼龙治疗脓毒血症对 T 淋巴细胞亚群凋亡的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(10): 1485-1487.
- [10] 张小红. 乌司他丁治疗脓毒症临床疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(32): 61-62.
- [11] 叶初阳, 刘延媛, 杨日焰, 等. 乌司他丁对多脏器功能

障碍综合征的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(24): 23-25.

- [12] 孙来芳, 曾澍贤, 徐俊南, 等. 乌司他丁联合抗菌药物对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织的保护作用[J]. 浙江医学, 2010, 32(12): 1800-1803.
- [13] 张琪. 肾上腺糖皮质激素治疗在脓毒症的应用[J]. 中国医刊, 2008, 43(11): 19-20.

(此文编辑: 朱雯霞)