DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.04.015

·论著:临床医学·

早期液体复苏联合乌司他丁治疗儿童脓毒血症的疗效及作用研究

胡绘平,厉 兰

(恩施土家族苗族自治州中心医院儿一科,湖北 恩施 445000)

摘 要: 为了探究早期液体复苏联合乌司他丁治疗儿童脓毒血症的临床疗效及作用研究。本研究对60例儿童脓毒血症患者随机分为两组,分别接受乌司他丁(对照组)治疗与早期液体复苏联合乌司他丁(观察组)治疗。与对照组相比,观察组的总有效率显著增高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO2)、每小时尿量(UV)变化情况显著增加,心率(HP)、APACHEII评分、血清PCT、TNF-α和IL-6含量显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)早期液体复苏联合乌司他丁对儿童脓毒血症患者的临床体征有明显改善,且治疗效果更好。

关键词: 早期液体复苏; 乌司他丁; 疗效; 脓毒血症

中图分类号:R726 **文献标识码:**A

Effect of early fluid resuscitation combined with ulinastatin on sepsis in children

HU Huiping, LI Lan

(*Department of Pediatrics, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi* 445000, *Hubei*, *China*)

Abstract: To explore the clinical efficacy and effect of early fluid resuscitation combined with ulinastatin in the treatment of sepsis in children. In this study, 60 children with sepsis were randomly divided into two groups. They were treated with ulinastatin (control group) and early fluid resuscitation combined with ulinastatin (observation group). Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was significantly higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the changes of central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), central venous oxygen saturation (SCVO2), hourly urine volume (UV) and heart rate (HP), APACHEII score, serum PCT, TNF-a and IL-6 levels in the observation group were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Ulinastatin in the Soviet Union has significantly improved the clinical signs of children with sepsis and has a better therapeutic effect.

Key words: early fluid resuscitation; Ulinastatin; efficacy; sepsis

脓毒血症(Sepsis)是一种由感染引发的机体全身炎症反应性综合征,重症医学科中最为常见的一种的全身性化脓性感染临床病症[1-2]。主要是指创伤、休克、感染或大手术后,化脓性病菌侵入血液并大量繁殖,引发其他组织或器官的感染,产生新的病灶,严重时会导致多器官功能衰竭甚至死亡。当脓毒血症发生时,全身性的炎症反应反复刺激和促进大量炎性因子和组织因子的生成和释放,毛细血管通透性增加,加速组织及细胞的炎性损伤,向全身炎性反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合症(MODS)转化[3-4]。早期液体目标复苏(EGDT)是脓毒症临床治疗的重要步骤,可动态实时监测或瞬时监测临床患者的血流动力学参数,主要集中在液体反应性、体积氧合作用及尿量等方面的监测[6]。研究表明,乌司他丁作为一种尿胰蛋白酶抑制剂,可以有效抑制细胞内溶酶体酶释放、抑制细胞炎症因子的产生和炎症介质的释放,并清除细胞内氧自由基,在临床脓毒血症的治疗中具有一定的效果[5]。本研究通过给予儿童脓毒血症患者早期液体复苏联合乌司他丁,观察早期液体复苏联合乌司

收稿日期:2018-11-15;修回日期:2019-06-11

他丁对儿童脓毒血症患者血清PCT、TNF-α和IL-6等的变化,及患者联合治疗后的临床体征和生活质量的改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2016年1月至2017年7月本院收治的60例儿童脓毒血症患者,均经重症医学科确诊为脓毒血症并感染性休克。其中男34例,女26例;平均发病年龄(4.36±2.50)岁;按照入院顺序编号,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组30例。儿童脓毒血症患者诊断标准符合2006年中华医学会儿科学分会急救学组和中华医学会急诊学分会儿科组中儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案中脓毒症诊断标准[7]。

对照组30例,男18例,女12例;平均发病年龄(4.33±2.72)岁;APACHEⅡ评分(14.31±2.11)岁;消化系统感染8例,呼吸系统感染13例,泌尿系统感染6例,脑外系统感染2例,其他1例。观察组30例,男16例,女14例;平均发病年龄(4.45±2.48)岁;APACHEⅡ评分(14.42±2.03)岁;消化系统感染10例,呼吸系统感染11例,泌尿系统感染5例,脑外系统感染3例,其他1例。

两组研究患儿在性别、年龄、APACHEⅡ评分和感染类型等一般临床资料方面,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性,见表1。患儿家长签署了知情同意书,本研究经过伦理委员会批准

入选标准:①经临床表现和症状体征、血常规、肝肾功能电解和细菌确诊为脓毒血症的儿童患者;②排除严重心脑血管疾病,其他非细菌引起的脓毒症的儿童患者;③3个月内未服用过抗生素及免疫抑制剂的儿童患者。

1.2 方法

两组患者均予以单盲、常规抗感染、免疫调理、循环支持等监护治疗。对照组患者给予静脉滴注10 000 U/(kg·d)乌司他丁注射液治疗10天(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字H19990133)。观察组患者在此基础上,给予早期液体目标复苏(EGDT)治疗,EGDT目标标准参照2013年欧洲危重症医学学会,国际脓毒血症基金会联合美国重症监护医学学会修订的严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南及中华医学会重症医学分会制定的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》推荐的标准,6 h内达到复苏目标:(1)中心静脉压8~12 mm Hg;(2)平均动脉压>65 mm Hg;(3)尿量>0.5 mL/(kg·h);(4)ScvO2或SvO2>70%。根据EGDT方案进行液体复苏,复苏液体为晶体液(乳酸林格液和生理盐水)、6%羟乙基淀粉(200 kD/0.5),以及3 d内每天给予2个单位的冰冻血浆。晶体和胶体以2:1的比例同时注入。如ScvO2低于0.7则在调整容量(滴定式)的同时应用血管活性药,对贫血明显的患者输红细胞悬液至血细胞比容(HCT)>30%,在ScvO2≥0.7后维持该水平治疗72 h。

1.3 观察指标

(1)监测患者心率(P)、中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO2)、每小时尿量(UV)变化情况以及APACHEII评分。(2)疗效:总有效率。(3)炎症因子包括PCT、TNF-α和IL-6的变化,采集患者清晨6 mL空腹静脉血,离心2 000 rpm/min 15 min,留取患者血清。应用法国生物梅里埃公司全自动化荧光酶标系统的双抗夹心免疫荧光发光法进行检测血清PCT水平,实验严格按照试剂盒的操作与说明进行。患者血清中TNF-α和IL-6的含量采用美国R&D公司酶联免疫吸附法(Elisa法)试剂盒测定。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件对本次研究相关数据进行处理与分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验进行组间比较,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验进行组间比较。以$P<0.05$为差异,说明差异比较具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者疗效比较

与对照组相比,观察组患者的疾病总有效率为56.67%,疾病总有效率显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组患者近期疗效的比较 (例,%)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
对照组	0(0)	12(50)	8(42.3)	10(7.7)	40.0
观察组	2(6.7)	15(30.8)	11(46.2)	2(23.1)	56.7
χ^2					8.14
P					0.04

($n=30$)

2.2 两组患者临床体征监测情况

与患者治疗前相比,观察组和对照组患者治疗

后,中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO2)、每小时尿量(UV)变化情况显著增加,心率(HP)以及 APACHEII 评分显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO2)、每小时尿量(UV)变化情况显著增加,心率(HP)以及 APACHEII 评分显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

表 2 两组患者临床体征监测情况

组别	治疗前	对照组	观察组
n	60	30	30
HP	125.43±10.22	107.24±11.03[a]	94.03±10.1[ab]
CVP(cmH2O)	5.43±1.22	7.69±1.19[a]	9.46±1.30[ab]
MAP(mmHg)	60.74±5.20	67.51±5.03[a]	78.22±6.1[ab]
SCVO2(%)	64.82±4.26	77.27±4.33[a]	89.34±4.9[ab]
UV	24.55±1.69	30.41±1.56[a]	38.74±1.8[ab]
APACHEII 评分	14.31±2.11	9.66±1.32[a]	7.52±1.38[ab]

与治疗前相比,[a]$P<0.05$;与对照组相比,[b]$P<0.05$

2.3 两组 PCT、TNF-α 和 IL-6 监测情况

与患者治疗前相比,观察组和对照组患者治疗后,PCT、TNF-α 和 IL-6 显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者 PCT、TNF-α 和 IL-6 比对照组显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(见表 3)

表 3 两组 PCT、TNF-α 和 IL-6 监测情况

组别	治疗前	对照组	观察组
n	60	30	30
PCT(pg/mL)	24.12±3.32	16.44±2.31[a]	94.03±10.1[ab]
TNF-α(pg/mL)	365.72±32.22	267.19±31.18[a]	222.55±31.52[ab]
IL-6(pg/mL)	206.51±25.85	167.88±24.13[a]	118.29±26.04[ab]

与治疗前相比,[a]$P<0.05$;与对照组相比,[b]$P<0.05$

3 讨 论

乌司他丁作为一种尿胰蛋白酶抑制剂,可以明显抑制胰蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、纤溶酶和透明质酸酶等多种酶、抑制细胞炎症因子的产生和炎症介质的释放进行有效抑制,并清除细胞内氧自由基[5]。乌司他丁可以有效改善机体免疫功能下降、器官与细胞的损伤和功能降低和蛋白代谢异常等,在临床脓毒血症的治疗中具有一定的效果[8-9]。在脓毒症的治疗中,早期针对性目标液体复苏(EGDT)主要通过液体复苏治疗保持患者血管内液体容积循环正常,增加心脏的前负荷和心排血量,从而增加和恢复各组织器官的血液灌注,改善机体缺氧乏氧状态。在液体复苏治疗过程中,可动态实时监测或瞬时监测临床患者的血流动力学参数,如 CVP、MAP、尿量、SCVO2,以评估患者的血容量情况及身体机能[6,10]。EGDT 液体复苏方案参考脓毒症救治指南[7]。研究证明,24 h 内积极液体复苏是影响细胞坏死、恶化的重要因素。体液正平衡是导致患者病死的最重要的预后因素[11-12]。在感染性休克中,早期复苏和 4 天内的累积体液正平衡和患者病死风险相关。早期液体复苏策略能影响细胞代谢和导致细胞改变并影响 SAP 的临床转归,因此早期液体复苏对于 SAP 治疗有着重要意义[13-14]。本研究显示,观察组患者给予乌司他丁联合早期液体复苏治疗后,患者中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO2)、每小时尿量(UV)变化情况显著增加,心率(HP)以及 APACHEII 评分显著降低;观察组患者的疾病总有效率为 56.67%,疾病总有效率显著升高,说明乌司他丁联合早期液体复苏相比乌司他丁单独治疗疗效更加显著,可以有效缓解患者的临床症状。

降钙素原(PCT)是临床常用的炎性反应指标,在健康人血清 PCT 含量十分低微;当机体受到局部或大面积感染并发炎症反应时,敏感性高、特异性高的降钙素原被大量迅速释放入血,6 ~ 12 h 即可检出血清 PCT,在诊断和鉴别细菌性感染性疾病具有较好的作用[15-16]。机体在普通感染的情况下,血清 IL-6 水平改变很小,当重症感染发生时,血清 IL-6 含量明显升高。研究表明,IL-6 可作为诊断细菌感染、脓毒血症或败血症的早期灵敏性炎症指标,IL-6 的升高程度和感染性疾病的严重程度呈明显正相关[17-18]。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)参与了机体的免疫系统的调节,在介导机体感染、创伤和炎症反应过程中起到重要的作用,TNF-α 可以作为是内源性致热原从而直接引起机体发热和细胞死亡[19-20]。本研究结果显示,观察组患者治疗后体内 PCT、TNF-α 和 IL-6 显著降低,说明乌司他丁联合早期液体复苏可以更加直接的缓解患者体内的脓毒症情况,有效缓解患者体内的炎症反应和炎性因子的释放。综上所述,应用乌司他丁联合早期液体复苏治疗儿童脓毒血症具有显著的疗效,可以为临床治疗儿童脓毒血症提供有效的临床参考依据。

致谢:感谢湖北省恩施州中心医院儿一科全体同仁对该研究的帮助与支持。

参考文献:

[1] 张跃军,蒋最明,顾敏,等. PCT、LPS和IL-6在脓毒血症中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2016,13(14):1998-9.

[2] 彭正良,卿国忠,尹剑,等. 可溶性晚期糖基化终末产物受体在脓毒症早期诊断中的价值[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(4):414-6.

[3] 梁道业,谢娟娟,林正佳,等. 醒脑静联合连续肾脏替代治疗脓毒症脑病的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(2):214-5.

[4] 王长亮,王春丹,苏伟. 早期目标导向液体复苏对重症急性胰腺炎疗效分析[J]. 中国现代医生,2018,56(32):88-91.

[5] 张珂,冯慧,周凤芹. 早期目标指导的液体复苏提高有机磷农药中毒性休克救治率的临床研究[J]. 当代医学,2017,23(24):57-60.

[6] 张杨,蔡逊,叶家欣. 新鲜冰冻血浆强化早期目标导向液体复苏对重症急性胰腺炎疗效分析[J]. 临床外科杂志,2015,23(01):30-2.

[7] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊学分会儿科组 ,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案[J]. 中华儿科杂志 , 2006 , 44(8) : 596-8.

[8] 宋军俊. 乌司他丁联合血液透析治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2016,31(12):1950-4.

[9] 黎发家. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 实用药物与临床,2013,16(6) : 540-1.

[10] 黄怡玲,郑可鲁. 应激性高血糖对脓毒血症儿童免疫功能和预后的影响[J]. 现代医学,2016,44(3):288-91.

[11] 王兆,杨蕾,温建立,等. Cv-aCO_2/Ca-vO_2、LCR、IVCrvi目标导向脓毒性休克早期液体复苏的效果评价及预后影响[J]. 现代医药卫生,2019,35(5):650-3.

[12] 陈维,余加林. 新生儿感染性休克的早期液体复苏与治疗[J]. 儿科药学杂志,2016,22(8):62-5.

[13] 喻文,罗红敏. 正五聚蛋白3对接受早期目标导向治疗液体复苏成功的严重脓毒症患者死亡的预测价值[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(4):346.

[14] 秦亚飞. 重症急性胰腺炎早期液体复苏对氧合指数及预后的影响[J]. 中国实用医药,2016,11(15):77-8.

[15] 吴钦良,嵇金陵,张小云. 血清降钙素原动态检测对脓毒血症诊断和预后的应用价值分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2018,31(6):901-3.

[16] 余艳丽,汪建军,王军阳. 联合检测PCT、FDP、CRP在儿童脓毒血症中的临床价值[J]. 临床输血与检验,2018,20(5):521-524.

[17] 杨丽丽,马增香,李川,等. 降钙素原联合血小板检测对脓毒症诊断及判断预后的临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(19):2752-4.

[18] 裴华,胡浩荣,谭华侨,等. PCT、LAC/ScvO_2对脓毒血症患者病情与预后的评估价值[J]. 现代医学,2016,44(10):1419-22.

[19] 刘峰,曾庆,郭智勇,等. 血液滤过对严重脓毒血症炎症因子与血流动力学影响[J]. 临床军医杂志,2017,45(10):1058-60.

[20] 任麦青. TNF-α和IL-Iβ在细菌性脑膜炎患儿血清中的表达及其临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015,18(14) : 65-6.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第388页)

[6] 罗东, 刘国栋, 唐能,等. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹的临床分析:附39例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2):157-65.

[7] 樊银杰, 王巍, 过灵香,等. 腹腔镜治疗Mirizzi综合征的系统评价[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(1):50-5.

[8] 朱建平, 牟东成, 薛晨辉,等. 急性胆囊炎胆囊颈管结石嵌顿的腹腔镜胆囊切除术[J]. 中国现代手术学杂志, 2018,5(1):12-4.

[9] 王璋,吴泉峰. 腹腔镜与开放式修补术治疗老年胃溃疡穿孔的临床疗效的比较[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(1):93-5.

[10] 吴品飞, 刘杰凡, 顾勇劲,等. 腹腔镜胆囊切除术中转开腹200例危险因素分析[J]. 肝胆胰外科杂志, 2016, 28(4):329-31.

[11] 高玉明. 腹腔镜治疗急性化脓性胆囊炎合并胆囊颈结石嵌顿体会[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(3):266-8.

[12] 陈晟. 实施腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎患者手术时机选择和临床效果分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):303-4.

[13] 唐梅,邓天芝,陈忠礼,等. 影响急性结石性胆囊炎患者腹腔镜手术中转开腹的因素分析[J]. 西部医学, 2018,11(1):98-102.

[14] 冯一浮, 莫经刚, 陈建辉. 急性胆囊炎腹腔镜胆囊切除术中转开腹相关风险因素的分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):286-90.

[15] 李晶,龙建武,李国娟,等. 腹痛为主诉的糖尿病酮症酸中毒23例临床误诊分析[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(1):85-7.

[16] 焦兰农, 周绍荣. 急性胆囊炎患者行腹腔镜胆囊切除术的时机选择[J]. 中国现代手术学杂志, 2017, 21(5):340-3.

(本文编辑:秦旭平)