

• 论著 •

乌司他丁对严重烧伤患者脏器功能的保护作用

徐盈斌 祁少海 谢举临 袁即山 张涛 陈晓东 舒斌 刘坡 利天增

【摘要】目的 探讨乌司他丁对严重烧伤患者脏器功能的作用。**方法** 将同时期严重程度相当的中度以上烧伤住院患者 72 例随机分为治疗组($n=36$)和对照组($n=36$)。对照组按烧伤常规治疗;治疗组在常规治疗的基础上加用乌司他丁,特重烧伤每次 300 kU,中重度烧伤每次 200 kU,每日 2 次,连续使用 5~7 d。两组创面均外用聚乙烯吡咯烷酮碘(聚维酮碘)软膏及解毒烧伤膏。检测两组患者治疗前后的血常规、肝功能(丙氨酸转氨酶)、肾功能(血尿素氮、血肌酐)、凝血指标(凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原)、心肌酶(天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、 α -羟丁酸脱氢酶、肌酸激酶及其同工酶)、肌钙蛋白、肌红蛋白、动脉血气分析、创面细菌培养等。**结果** 应用乌司他丁患者均能平稳渡过休克期、感染期和围手术期,创面渗出、水肿减轻,28 d 病死率为 0。治疗组和对照组中度烧伤患者各项检测指标比较差异均无显著性(P 均 >0.05),重度以上烧伤患者各项检测指标两组比较差异均有显著性(P 均 <0.05)。**结论** 乌司他丁能有效保护严重烧伤患者的脏器功能,适用于严重烧伤的急救治疗。

【关键词】 乌司他丁; 烧伤; 器官功能; 保护作用

Protective effects of ulinastatin on organ function in patients with severe burn XU Ying-bin, QI Shao-hai, XIE Ju-lin, YUAN Ji-shan, ZHANG Tao, CHEN Xiao-dong, SHU Bin, LIU Po, LI Tian-zeng, Department of Burn, The First Affiliated Hospital, Sun Yat Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the protective effects of ulinastatin on organ function in severe burn. **Methods** Seventy-two cases with comparative severity in burn injury were randomly divided into ulinastatin treatment group ($n=36$) and control group ($n=36$). Patients in control group received routine therapy, while those in treatment group received intravenous dripping of ulinastatin twice a day for 5 to 7 days. The dosage of ulinastatin was 300 kU in severe burns and 200 kU in moderate burns. Both polyvinylpyrrolidone iodine (PVP-I) and Jiedu Shaoshang cream (解毒烧伤膏) were used for wound dressing. The clinical findings were assessed and variables indicating functions of internal organs, including liver (alanine aminotransferase), kidney (blood urea nitrogen, serum creatinine), heart (aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, α -hydroxybutyrate dehydrogenase, creatine kinase, isoenzymes of creatine kinase), and coagulation (prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen), as well as blood routine test, troponin, myoglobin, arterial blood analysis, bacteria culture were measured. **Results** In treatment group, vital signs and general condition were satisfactory at shock phase and peri-operative stages in all the patients. Edema of burn wound subsided rapidly. The 28-day mortality rate was 0. There was significant difference between the two groups (all $P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin has protective effects on multiple organs in severe burn injury.

【Key words】 ulinastatin; burn; organ function; protective effect

已证明,重度以上烧伤可以引发全身炎症反应综合征(SIRS),过度的炎症反应可造成脏器功能损害,严重者甚至可以导致多器官功能障碍综合征(MODS),成为烧伤死亡的主要原因之一。创伤引起的 MODS 在中医多属急性虚证,如何控制炎症反应过度已成为烧伤治疗的关键,目前已有不少关于药物治疗 SIRS、MODS 及对烧伤脏器功能保护作用的研究报道^[1,2]。乌司他丁是作用广泛的酶抑制剂,在急性胰腺炎、心肺转流、围手术期等方面应用较

多,效果明确^[3-5],但在严重烧伤中的临床应用报道尚不多见。本研究中通过对 2003 年 1 月—2004 年 12 月中山大学附属第一医院烧伤科病房中度以上烧伤患者应用乌司他丁的情况进行观察,探讨其对烧伤患者脏器功能的保护作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准:①入选病例:选取伤后 1 周内住院的中度、重度和特重度烧伤患者,年龄、性别不限,按入院时间先分层然后用抛硬币的方法随机分为乌司他丁治疗组和对照组。②排除病例:临床判断即将死亡的患者;合并终末期肺、肝、肾等脏器功能衰竭患者;对乌司他丁有过敏史的患者,高度过敏体质患者。③剔除病例:治疗未超过 24 h 者;在使用乌

基金项目:广东省医学科研联合攻关项目(9890,989004)

作者单位:510080 广东 广州,中山大学附属第一医院烧伤科

作者简介:徐盈斌(1969-),男(汉族),江西广昌人,博士研究生,讲师,主治医师,主要从事创面愈合和瘢痕防治等研究。

司他丁过程中出现过敏症状或其他情况而中断用药者;由于患者本身原因未能坚持系统治疗者。

1.2 一般资料:乌司他丁治疗组 36 例中男 30 例,女 6 例;年龄 17~55 岁,平均(30.9±9.7)岁;烧伤原因:火焰烧伤 9 例,热液烧伤 6 例,电烧伤 6 例,爆炸烧伤 11 例,化学烧伤 4 例;烧伤面积 4%(高压电接触烧伤)~100%,平均(38.0±37.2)%;烧伤距入院时间呈(7.9±7.5)h(急诊入院)和(4.8±2.7)d(外院转入)两个高峰;并发吸入性损伤 6 例,低血容量性休克 2 例,应激性溃疡 2 例,MODS 2 例,脓毒症 4 例。常规治疗对照组 36 例中男 29 例,女 7 例;年龄 16~57 岁,平均(31.4±10.2)岁;烧伤原因:火焰烧伤 9 例,热液烧伤 7 例,电烧伤 6 例,爆炸烧伤 10 例,化学烧伤 4 例;烧伤面积 6%(高压电接触烧伤)~94%,平均(36.0±31.8)%;烧伤距入院时间呈(7.3±6.8)h(急诊入院)及(4.5±2.9)d(外院转入)两个高峰;并发吸入性损伤 5 例,低血容量性休克 2 例,应激性溃疡 1 例,脓毒症 5 例,MODS 1 例。烧伤严重程度以烧伤总体表面积 $\geq 10\%$ 且 $< 30\%$ 为中度烧伤, $\geq 30\%$ 且 $< 50\%$ 为重度烧伤, $\geq 50\%$ 为特重度烧伤;特殊部位烧伤或并发吸入性损伤、休克、应激性溃疡等,其严重程度加重 1 级,重度和特重度烧伤统称为严重烧伤。两组中度烧伤各 11 例,重度及特重度烧伤各 25 例,病情严重程度相当。临床资料具有可比性。

1.3 治疗方法:对照组按烧伤常规治疗,包括补液、抗炎等;治疗组在常规治疗基础上加用乌司他丁,急诊入院或手术者当日即开始使用,外院转入患者在入院后开始使用,特重度烧伤患者 300 kU,中、重度

烧伤患者 200 kU,加入生理盐水 500 ml 中静脉注射,每次 1~2 h,每日 2 次,连续使用 5~7 d。两组患者创面均外用聚维酮碘软膏及解毒烧伤膏(主要由生地、大黄、黄柏、地榆、丹皮等中药制成)。

1.4 观察指标:治疗前后患者的体温、心率、呼吸及自觉症状的变化等,创面渗出、水肿、结痂、皮岛形成、感染等。实验室检查包括治疗前和治疗 7 d 的血常规、心功能、凝血功能、动脉血气分析、细菌培养等,以及治疗前和治疗后 3 d、7 d 的肝、肾功能。

1.5 统计学处理:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS11.0 统计软件包, t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乌司他丁治疗组患者用药后均能较好渡过休克期、感染期和围手术期,创面渗出、水肿减轻,整个病程相对平稳,28 d 病死率为 0。其中 1 例共行 3 次手术,用乌司他丁 3 次;1 例总体表面积 100%、Ⅲ度烧伤面积 96%、合并重度吸入性损伤和急性肾功能不全者病情特别危重,经综合治疗维持到伤后 31 d,因并发多器官功能衰竭(MOF)而死亡。

2.2 中度烧伤患者有 11 例应用乌司他丁;与常规治疗对照组 11 例比较,用药前后两组患者各种检查结果差异无显著性。

2.3 重度及特重度烧伤患者有共 25 例(28 例次)应用乌司他丁;与常规治疗对照组 25 例比较,两组患者用药前后血常规、肝功能、肾功能、凝血 4 项、心肌酶 5 项、肌钙蛋白(TNT)、肌红蛋白(MYO)和动脉血气分析结果见表 1~5。治疗组用药前创面细菌培养凝固酶阴性葡萄球菌 4 例,大肠埃希菌 2 例,酵

表 1 两组用药前后血常规比较($\bar{x} \pm s, n=28$)

Table 1 Comparison of blood routine test before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)	N($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗组 用药前	16.90±9.20	13.75±8.50	4.93±0.83	147.41±26.81	204.67±91.03
用药后	12.64±6.89* [#]	10.48±6.70* [#]	4.17±1.10	127.57±22.90	265.67±153.77*
对照组 用药前	16.27±8.65	13.62±8.26	4.91±0.62	142.76±21.64	231.15±77.31
用药后	14.38±5.36	11.84±7.23	4.25±0.69	131.13±10.56	253.46±81.34

注:WBC 为白细胞计数,N 为中性粒细胞计数,RBC 为红细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数;与本组用药前比较;* $P < 0.05$;与对照组用药后比较;[#] $P < 0.05$

表 2 两组用药前后心肌酶 5 项和 TNT、MYO 的比较($\bar{x} \pm s, n=28$)

Table 2 Comparison of myocardial enzyme, TNT and MYO before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	AST(U/L)	LDH(U/L)	HBHDH(U/L)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	TNT(g/L)	MYO(g/L)
治疗组 用药前	112.83±103.08	318.50±140.14	283.17±126.13	465.17±228.58	115.17±82.97	0.10±0.16	239.61±218.33
用药后	56.88±34.42* [#]	268.13±113.29	118.11±104.01* [#]	242.38±129.66*	223.88±67.21* [#]	0.01±0.01* [#]	86.26±71.42* [#]
对照组 用药前	105.74±93.87	306.58±127.56	286.24±115.48	458.53±215.42	109.24±84.35	0.08±0.17	221.45±203.68
用药后	86.47±46.25*	278.53±132.94	162.37±94.57*	267.51±135.13*	153.04±72.62*	0.06±0.02*	153.67±61.29*

注:AST 为天冬氨酸转氨酶,LDH 为乳酸脱氢酶,HBHDH 为 α -羟丁酸脱氢酶,CK 为肌酸激酶,CK-MB 为肌酸激酶同工酶;与本组用药前比较;* $P < 0.05$;与对照组用药后比较;[#] $P < 0.05$

表 3 两组用药前后动脉血气分析的比较($\bar{x} \pm s, n=28$)Table 3 Comparison of artery blood gas analysis before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	pH	PCO ₂ (mm Hg)	PO ₂ (mm Hg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE(mmol/L)
治疗组 用药前	7.36±0.09	38.16±5.52	105.40±27.50	18.17±6.09	-2.23±6.02
用药后	7.37±0.04	44.47±4.08	118.11±34.00 [*]	25.20±2.91	-0.43±3.99
对照组 用药前	7.37±0.08	36.43±7.23	102.50±31.32	19.03±7.14	-2.35±5.27
用药后	7.37±0.11	43.52±6.14	107.43±36.28	21.29±2.26	-1.31±4.02

注:PCO₂为二氧化碳分压,PO₂为氧分压,BE为剩余碱;与本组用药前比较:^{*}P<0.05;与对照组用药后比较:[△]P<0.05;

1 mm Hg=0.133 kPa

母样菌 2 例,铜绿假单胞菌 1 例,弗劳地枸橼酸杆菌 1 例,粪肠球菌 1 例,革兰阴性杆菌 1 例,嗜麦芽假单胞菌 1 例,无菌生长 15 例;用药后凝固酶阴性葡萄球菌 3 例,铜绿假单胞菌 3 例,大肠埃希菌 2 例,无菌生长 20 例;创面细菌培养阳性率用药前 46.4%,用药后 28.6%,差异有显著性(P<0.05)。

表 4 两组用药前后凝血 4 项比较($\bar{x} \pm s, n=28$)Table 4 Comparison of coagulation function before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	PT(s)	INR	APTT(s)	FIB(g/L)
治疗组 用药前	12.72±2.04	1.05±0.17	32.64±4.90	3.04±1.25
用药后	12.68±2.19	1.06±0.19	32.11±4.78	3.73±0.69
对照组 用药前	12.65±2.12	1.06±0.14	32.56±4.83	3.12±1.03
用药后	12.49±2.36	1.06±0.18	32.35±4.51	3.62±0.79

注:PT 为凝血酶原时间,INR 为国际标准化比值,APTT 为活化部分凝血活酶时间,FIB 为纤维蛋白原;P 均>0.05

表 5 两组用药前后肝、肾功能比较($\bar{x} \pm s, n=28$)Table 5 Comparison of liver and renal function before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
治疗组 用药前	63.58±26.32	5.40±2.01	72.42±24.69
用药后 3 d	42.17±14.29 [*]	4.80±1.63	61.47±15.34
用药后 7 d	27.36±8.63 ^{*△}	3.96±1.64	49.50±16.53 ^{*△}
对照组 用药前	60.34±24.89	5.22±2.74	73.18±22.53
用药后 3 d	48.56±12.41	5.16±1.93	65.86±18.37
用药后 7 d	35.07±9.23 [*]	4.25±1.72	58.72±20.41

注:ALT 为丙氨酸转氨酶,BUN 为血尿素氮,SCr 为血肌酐;与本组治疗前比较:^{*}P<0.05;与对照组治疗前比较:[△]P<0.05

3 讨论

乌司他丁属于广谱蛋白酶抑制剂,可抑制胰蛋白酶、α-糜蛋白酶、脂蛋白酶、透明质酸酶、纤溶酶和水解酶等活性,并能稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶释放,抑制多种炎症介质如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等的释放以及心肌抑制因子(MDF)的产生,其分解形成的低分子量成分也具有很强的抑制水解酶的作用,抑制过量超氧化物的生成,清除氧自由基,能改善休克时的循环状态,从而保护肝、肾、心、脑等重要脏器的功能,改善机体免疫功能,并能降低 IL-6、IL-8 的

作用而有利于防止缺血/再灌注损伤^[6-8]。

本组资料显示,对于中度烧伤患者,由于全身性炎症反应比较轻,肝、肾、心、肺等重要脏器功能异常变化不明显,乌司他丁治疗组与对照组比较差异无显著性。对于重度或特重度烧伤患者,肝、肾、心、肺等重要脏器功能通常都会出现较明显的异常变化,而辅助应用乌司他丁后 3 d 即可使重要脏器功能指标改善,应用 7 d 后则有明显改善,未见明显不良反应。本组患者中爆炸烧伤、高压电烧伤相对较多,这类患者更容易出现肝、肾、心等重要脏器功能异常,个别患者的 AST 曾异常增高到 1 091 U/L,ALT 升高到 120 U/L,并有 2 例出现 MODS,经加用乌司他丁治疗后比应用常规治疗方法能使患者相对更为平稳地渡过应激期,更快地恢复脏器功能,取得了良好的临床治疗效果。说明乌司他丁能够有效改善严重烧伤患者的脏器功能,该作用与前述其独特药理作用有关,值得在烧伤临床治疗中推广应用。但关于其量-效关系、在严重烧伤患者中的合适使用时间以及对烧伤患者的具体作用机制有待进一步研究。

参考文献:

- 1 郝江,柏力,边革元,等.3 种不同中药组方对创伤后全身炎症反应综合征防治作用的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12:153-155.
- 2 王少根,徐慧芹,陈侠英.党参对严重烫伤豚鼠肠道的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12:144-145.
- 3 邵义明,张良清,邓烈华,等.乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J].中国危重病急救医学,2005,17:228-230.
- 4 容永璋.乌司他丁对多脏器功能障碍综合征的治疗作用[J].实用医学杂志,2004,20:316-317.
- 5 余剑波,姚尚龙.围手术期应用乌司他丁对机体的保护作用[J].中国临床医学,2004,11:666-667.
- 6 曾主红,白国强.乌司他丁研究进展[J].中华肝胆外科杂志,2001,7:52-54.
- 7 Fries E, Blom A M. Bikunin - not just a plasma proteinase inhibitor[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32:125-137.
- 8 Okuhama Y, Shiraishi M, Higa H, et al. Protective effect of ulinastatin against ischemia - reperfusion injury[J]. J Surg Res, 1999, 82:34-42.

(收稿日期:2005-06-28 修回日期:2005-11-20)

(本文编辑:李银平)