

• 研究报告 •

乌司他丁对多发伤合并严重脑外伤患者白细胞介素-6/10 的影响

陈军 张玉坤 詹英 杨建平

【关键词】 多发伤； 乌司他丁； 白细胞介素-6； 白细胞介素-10

严重创伤、大手术等应激刺激可引起机体剧烈的全身炎症反应综合征(SIRS)^[1]，过于强烈的炎症反应可引起正常组织、器官损伤^[2]。乌司他丁是一种广谱酶抑制剂，对应激性炎症反应具有明显抑制作用。本研究将从乌司他丁对促炎/抗炎因子的影响来进一步说明其可能产生的抗炎作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象：选择 2005 年 12 月—2008 年 5 月住本院外科重症加强治疗病房(SICU)的严重多发伤患者 30 例，创伤严重度评分(ISS)均>20 分，同时格拉斯哥昏迷评分(GCS)均≤8 分；排除受伤前有糖尿病及心、脑、肝、肾等器质性疾病病史者。将 30 例患者按随机原则分为乌司他丁治疗组(15 例)和常规治疗对照组(15 例)；两组性别、年龄、ISS 差异均无统计学意义，有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 分组给药：两组患者入 SICU 后均予常规脱水、止血、抗炎、控制血糖及对症处理。在此基础上，乌司他丁治疗组静脉泵注乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司生产)200 kU，每日 2 次；对照组给予等量生理盐水。

1.2.2 标本收集及其处理：于患者入 SICU 后即刻(0 h)、24、48、72 h 取股静脉血 2 ml，离心取上清液，-70℃保存待测。为排除部分手术患者因输血、输液造成血液稀释对测定值的影响，均按公式计算校正值(校正值=术前 HCT×实测值/采样时 HCT)。

1.2.3 细胞因子测定：采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清白细胞介素-6(IL-6)及 IL-10 含量，按试剂盒(购自美国 BioSource 公司)说明书操作步骤进行。

1.3 统计学处理：采用 SPSS 12.0 统计

作者单位：215006 江苏，苏州大学附属第一医院麻醉科 ICU

作者简介：陈军(1969-)，男(汉族)，江苏省人，副主任医师，Email: qianqishuang97@sina.com。

表 1 两组患者血清 IL-6、IL-10 及其比值的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	入院时间(h)	例数	IL-6(g/L)	IL-10(g/L)	IL-6/IL-10 比值
对照组	0	15	202.13±69.06	60.33±15.54	3.15±1.24
	24	15	144.69±57.34	81.31±36.13	1.87±0.89
	48	15	82.34±31.26	64.63±31.74	1.83±0.81
	72	15	54.15±15.79	71.93±26.17	1.53±0.57
乌司他丁组	0	15	194.52±65.51	67.78±21.37	3.49±1.59
	24	15	106.12±42.86 ^a	112.87±44.74 ^a	1.73±1.09
	48	15	61.47±22.86 ^a	89.87±33.54 ^a	1.26±0.64 ^a
	72	15	36.71±14.43 ^b	94.46±31.72 ^a	1.03±0.71 ^a

注：与对照组同期比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$

软件，数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示，两组入 SICU 后即刻 IL-6 浓度即明显升高，随后逐渐下降。从 24 h 后各时间点乌司他丁治疗组 IL-6 均明显低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组入 SICU 后 IL-10 浓度也明显升高，24 h 达峰值，然后下降，至 72 h 又有所升高，乌司他丁组 24 h 后各时间点 IL-10 水平均明显高于对照组(P 均 <0.05)。

3 讨论

重型颅脑损伤引起脑缺血、缺氧性改变是继发性损害的主要机制。炎症细胞因子在脑外伤后明显升高，参与脑组织的继发性损害。炎症反应导致了脑外伤后的脑水肿、脑血流紊乱、血脑屏障通透性改变、神经元细胞死亡^[3-4]。IL-6 是颅脑损伤最早出现的炎症细胞因子，激活并介导多种细胞因子相互作用，破坏血脑屏障，加重脑继发性损害。普遍认为 IL-10 有神经保护作用，其在急性脑缺血后抑制炎症反应的机制主要通过减少前炎症细胞因子合成、抑制炎症细胞因子受体表达、降低炎症细胞因子活性 3 条途径完成^[5]。IL-10 能对多种类型细胞发挥免疫抑制和免疫激励效应，在中枢神经系统中具有神经保护和神经营养作用，是一种与脑缺血损伤和损伤修复过程相关的重要抗炎细胞因子。Dietrich 等^[6]在全脑缺血小鼠海马定量病理组织

学分析中发现，联用 IL-10 较单纯应用低温疗法更能提高神经元存活率。在外伤性脑损伤时，静脉或皮下给予 IL-10 能提高神经元的修复和存活能力^[7]。

乌司他丁为胰蛋白酶抑制剂，有膜稳定作用，能抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶和纤溶酶的活性，并可改善微循环障碍和能量代谢异常，增强糖皮质激素的作用，对应激反应时过度分泌的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-8、内皮素等细胞因子有显著的抑制作用，同时使 IL-10 释放明显上调。通过上调 IL-10 的抗炎作用和对炎症介质不同程度的抑制，减轻炎症反应^[8]。本研究结果表明，乌司他丁可以减少多发伤合并脑外伤患者血清促炎因子 IL-6 浓度，升高抗炎因子 IL-10 浓度；IL-6/IL-10 比值呈逐渐下降趋势，说明乌司他丁使机体促炎因子减少而抗炎因子增多，使促炎/抗炎反应趋于平衡，改善器官功能及降低病死率。

参考文献

[1] Nobuya Marakawi. Ulinastatin (UTI), novel clinical application and recent results obtained from the UTI-knockout mouse[J]. 组织培养的学(日), 2001, 27(9): 22-28.
[2] 林洪远, 盛志勇. 全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(11): 643-646.
[3] 张永和, 赵宁, 宋祖军. 多发性创伤后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 变化的连续观察[J]. 中国急救医学, 2002, 22(3): 143-144.

- [4] Csuka E, Hans VH, Ammann E, et al. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat [J]. Neuroreport, 2000, 11(11):2587-2590.
- [5] Strle K, Zhou JH, Shen WH, et al. Interleukin-10 in the brain [J]. Crit Rev Immunol, 2001, 21(5):427-449.
- [6] Dietrich WD, Busto R, Bethea JR. Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats [J]. Exp Neurol, 1999, 158(2):444-450.
- [7] Knoblack S, Faden A. Interleukin-10 improves outcome and suppresses proinflammatory cytokine expression after traumatic brain injury [J]. Soc Neurosci Abstr, 1997, 23(1):268.
- [8] 李秀江, 杜玉君, 董均树, 等. 乌司他丁对毒素诱导的脏器损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(11):1387-1389.

(收稿日期: 2008-07-23)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

重症心脏瓣膜病患者瓣膜置换术后重症加强治疗病房的监测与管理

黄秀玲 李然 韩艳玲

【关键词】 重症心脏瓣膜病; 瓣膜置换术; 危重期; 重症加强治疗病房

2004 年 1 月—2007 年 12 月对 56 例重症心脏瓣膜病患者行心脏瓣膜置换术取得了较好的效果。现就其术后重症加强治疗病房(ICU)的监测与管理体会总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 56 例患者中男 32 例, 女 24 例, 年龄 27~74 岁; 平均 (45.8 ± 2.0) 岁; 均为风湿性心脏瓣膜病患者, 其中主动脉瓣合并二尖瓣病变 29 例, 二尖瓣病变 11 例; 合并冠心病 2 例, 二尖瓣合并三尖瓣病变 16 例。按美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 I 级 12 例, II 级 32 例, III 级 12 例。56 例均为心房颤动(房颤)心律, 心胸比 ≥ 0.80 者 43 例, 超声心动图左室内径 ≥ 80 mm 者 42 例。患者均在全麻体外循环下施行手术, 均为机械瓣, 其中主动脉瓣二尖瓣双瓣置换 29 例; 单纯二尖瓣置换 9 例, 其中包括二尖瓣闭式扩张术后再换瓣 3 例, 二尖瓣置换同期行冠状动脉旁路移植术(CABG)2 例; 二尖瓣三尖瓣双置换 9 例, 二尖瓣置换并三尖瓣成形 7 例。

1.2 监测项目: 常规监测意识、心包及胸腔引流量、尿量、凝血酶原时间、血红蛋白、血小板、电解质、肾功能。常规床旁监测心率、心律、有创动脉血压、中心静脉压(CVP)、呼吸频率、经皮血氧饱和度, 动态了解生命体征及预防致命性心律失常。均实施人工辅助通气, 模式为同

步间歇指令通气(SIMV)加呼气末正压(PEEP), 吸入氧浓度为 0.40~0.80, 保证术后有效通气和血液充分氧合, 同时对动脉血气进行监测。

2 结果

56 例患者中, 术后并发低心排量 6 例, 室颤(室颤)3 例, 二次开胸 3 例, 早期死亡 4 例, 病死率为 7.14%。4 例死亡患者中低心排量 2 例, 严重感染 1 例, 心律失常 1 例。除死亡患者外均安全渡过危险期转出 ICU。

3 讨论

3.1 循环系统监测与心功能维护: 由于重症心脏瓣膜置换术患者术前心功能差, 手术对心脏的机械损伤、缺血、缺氧及麻醉药物的影响等, 导致术后常发生心功能不全或低心排量, 应严密监测心率、心律、血压的变化及血流动力学指标, 常规使用血管活性药物。

3.1.1 心律的监测: 心脏瓣膜病患者因术前心功能较差, 术中心脏牵拉或外科性损伤, 术后心肌水肿, 体内电解质紊乱, 低血压及血容量不足等因素, 容易引起心律失常。因此, 术后应特别注意对心律的观察, 及时发现异常心律。定时检查电解质和血气分析, 及时发现诱因。

3.1.2 血管活性药物的应用及监测: 术后需使用多种血管活性药物纠正心力衰竭。由于药物使用时间长、剂量大, 强调用微量泵, 以保证药物准确、匀速、持续输入; 经常检查管道及三通接口, 保证管道通畅, 确保药物输入血管; 尽量用深静脉且不能与测 CVP 的管道同用一路; 根据患者病情及时调整药物剂量。

3.1.3 液体出入量监测: 术后严格控制液体出入量, 准确记录出入量, 量出为人, 根据血压、CVP、尿量及时调整液体入量。根据体重控制液体入量在 1 000~2 000 ml, 血容量补充以少用晶体, 适当用胶体、出稍大于入为原则。尿量一般要求术后 8 h 内 $> 2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 以后不少于 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。尿量少时, 间断静脉推注速尿 1 mg/kg , 效果差可以加大剂量。急性肾功能衰竭者可行腹膜透析或行床旁血液滤过。

3.1.4 血钾监测: 患者因术前长期反复利尿、术后尿多等原因易发生低血钾, 可引起心脏兴奋性增加致室性心律失常, 故术后宜将血钾控制在正常参考值高限 ($4.5 \sim 5.0 \text{ mmol/L}$)。

3.2 呼吸监测与呼吸功能维护: 患者回 ICU 均使用呼吸机辅助呼吸, 有利于保证良好的供氧。机械通气期间定时监测血气及 X 线胸片, 经常肺部听诊, 及早发现肺及呼吸功能的异常, 做好翻身、叩背、体位引流、雾化吸入、吸痰等是预防和术后肺部并发症的有效措施。

3.3 注意术后出血: 重症心脏瓣膜病患者由于术右心功能差, 肝脏淤血, 肝功能差, 体内凝血因子相对缺乏, 血小板不同程度减少, 加之体外循环影响, 术后易出现渗血过多, 尤其术后 3~5 h 应严密观察, 引流量应 $< 1 \sim 2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 如果连续 3 h $> 4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 应考虑二次开胸止血。血小板减少的患者可输血小板、应用止血药物、必要时给钙剂。

(收稿日期: 2008-06-26)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 475000 河南开封, 河南大学淮河医院 ICU

作者简介: 黄秀玲(1964-), 女(汉族), 河南省人, 主管护师。