

• 经验交流 •

乌司他丁联合正压通气治疗危重型手足口病患儿临床观察

王喆 李颖 任彦

手足口病是由肠道病毒 71 型(EV71)、柯萨奇病毒 A16 型(Cox-A16)等肠道病毒感染引起的急性传染病,危重型病例可迅速出现心肺功能衰竭导致死亡。准确判断病情、适时应用呼吸机、实施正确的治疗是降低病死率的关键^[1]。本院对手足口病患儿在综合治疗和正压通气的基础上采用具有抑制多种炎症介质释放的药物乌司他丁(UTI)^[2]治疗,疗效较好,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用前瞻性研究方法,选择 2011 年 11 月至 2012 年 5 月本院儿科重症监护病房(PICU)收治的手足口病危重型患儿 40 例为研究对象,其中男性 22 例,女性 18 例;年龄 10 个月~4 岁,平均(2.44±0.72)岁。全部病例均符合国家卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》诊断及临床分类标准^[3]。将 40 例患儿按随机数字表法分为两组。对照组 20 例采用正压通气为主的综合治疗;治疗组 20 例在对照组治疗基础上联合 UTI 治疗。两组患儿性别、年龄、体质量等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

本研究符合医学伦理学要求,获得医学伦理委员会批准,所有治疗都得到患儿家长的知情同意。

1.2 治疗方法:遵循 2010 年版手足口病诊疗指南,两组患儿使用相同的治疗方案:如控制颅高压、抗炎、对症、维持内环境稳态等,药物选择及用量均按指南要求。正压机械通气治疗亦基本相同:初始时选用压力控制通气(PCV)模式,根据患儿体质量及病情调整具体参数,撤机前改用同步间歇指令通气(SIMV)模式。治疗组在上述方案治疗基础上加用 UTI(天普洛安)治疗,10 kU/kg 溶于 0.9%氯化钠注射液 20 ml,每 12 h 以微量注射泵静脉输入 1 次,连续使用 5 d。

1.3 观察指标:每小时记录 1 次体温,≥37.3℃为发热,从发热开始到体温不再高于 37.3℃的总时间为发热时间,记录机械通气时间。心电监护仪监测脉搏、血压、血氧饱和度,每日检查动脉血气分析并计算氧合指数(PaO₂/FiO₂),复查血常规、重要器官(心、肝、肾)功能、胸片等,以上指标监测至脱机后 24 h,比较治疗前和治疗 5 d 后的变化。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 19.0 软件包分析全部数据。计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组体温、发热时间及机械通气时间比较(表 1):两组治疗后体温均明显下降(均 *P*<0.01),且治疗组降低更为显

著(*P*<0.01)。治疗组发热时间及机械通气时间亦均明显短于对照组(均 *P*<0.05)。

表 1 两组手足口病患儿体温、发热时间及机械通气时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体温(℃)		发热时间(h)	机械通气时间(h)
		治疗前	治疗后		
对照组	20	39.16±0.52	37.43±0.36 ^a	39.3±0.5	136.35±21.16
治疗组	20	39.30±0.48	36.96±0.29 ^{ab}	37.4±0.4 ^c	114.00±21.20 ^c

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.01;与对照组比较,^b*P*<0.01,^c*P*<0.05

2.2 两组呼吸功能及炎症指标变化比较(表 2):与治疗前比较,两组治疗后动脉血氧分压(PaO₂)、PaO₂/FiO₂ 均显著升高,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、白细胞计数(WBC)明显降低(均 *P*<0.05);治疗组较对照组 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 升高,PaCO₂、WBC 降低更为显著(均 *P*<0.05)。

表 2 两组手足口病患儿治疗前后动脉血气分析、PaO₂/FiO₂、WBC 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)	
		治疗前	治疗 5 d	治疗前	治疗 5 d
对照组	20	43.95±8.06	90.80±6.39 ^a	42.55±3.66	39.50±2.12 ^a
治疗组	20	44.00±7.27	93.15±5.39 ^{ab}	42.10±4.08	39.45±2.21 ^{ab}

组别	例数	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)		WBC(×10 ⁹ /L)	
		治疗前	治疗 5 d	治疗前	治疗 5 d
对照组	20	203.57±33.10	302.39±66.51 ^a	19.89±3.39	11.59±2.26 ^a
治疗组	20	205.95±34.16	381.58±80.16 ^{ab}	21.45±4.34	8.04±1.79 ^{ab}

注:PaO₂/FiO₂:氧合指数,WBC:白细胞计数,PaO₂:动脉血氧分压,PaCO₂:动脉血二氧化碳分压;与本组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组比较,^b*P*<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

3 讨论

UTI 是人体的正常物质,广泛存在于血液、尿液和组织中,临床使用的药物剂型是从人尿液中提取精制而成的糖蛋白,具有抑制胰蛋白酶、α-糜蛋白酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 等多种水解酶活性的作用^[4]。有报道,UTI 能抑制单核/巨噬细胞、中性粒细胞过度释放炎症介质^[5],可以有效降低肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-10(IL-10)的水平^[6]。而在炎症反应状态下,内源性的 UTI 被严重消耗,此时提供外源性的 UTI 对于保护机体十分必要。

手足口病是由肠道病毒感染引起的急性传染病,在发热、皮疹基础上可并发多种合并症,表现为脑干脑炎、神经源性肺水肿(NPE)^[7]和心肌炎等,危重型病例可因肺出血、呼吸衰竭、循环障碍而死亡。NPE 是手足口病患儿死亡的主要原因

因,动物实验和颅脑损伤临床病例研究已经证实,NPE 与交感神经强烈兴奋有关^[8];早期发现合并 NPE 的患儿,及时给予机械通气治疗可有效降低病死率^[9],而良好的气道管理是有效氧疗的保证^[10]。指南已明确指出,气管插管和机械通气是成功救治重症手足口病的重要措施,专家共识指出,尽早选择高容低压套囊插管、采用高呼气末正压(PEEP)治疗、密闭式吸痰及避免频繁吸引是治疗成功的关键^[11]。也有研究表明,及早呼吸机支持可使危重型手足口病患儿实验室指标及影像学明显改善^[12]。本研究表明,对照组使用正压通气治疗 5 d 后,PaO₂、PaO₂/FiO₂ 较治疗前升高,PaCO₂ 降低,对救治危重型手足口病 NPE 十分有效。

手足口病如何进展为重症病例的发病机制仍然是国内外医学研究的热点话题。周艳^[13]的研究显示,重症手足口病与细胞因子持续过多释放,使机体发生“瀑布样”免疫损伤,最终导致多器官功能衰竭(MOF)密切相关。李维春等^[14]研究证实,重症手足口病患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均显著升高,对病情的判断具有参考价值。我们在遵循手足口病诊治指南给予患儿治疗的同时,思索并寻找可以抑制机体炎症反应的方法,目的是为了取得更好的疗效,缩短机械通气时间,减少患儿家属的经济负担。研究证实,UTI 可有效拮抗多种具有细胞毒性的炎症介质,对组织和器官提供最直接和有效的保护^[15]。因此,我们在给予合理机械通气的基础上,联合使用 UTI 治疗危重型手足口病,结果显示,联合使用 UTI 的治疗组与仅使用机械通气的对照组相比,PaO₂/FiO₂、PaO₂ 均显著升高,PaCO₂、WBC 均明显降低,且发热时间及机械通气时间均明显短于对照组,说明 UTI 对重症手足口病机械通气患儿的血气指标改善明显,可以缩短患儿的发热时间和机械通气时间,值得在临床上应用。

由于受检测设备的限制,本研究未能监测肺顺应性、气道阻力、弥散功能等呼气力学指标,也未能检验 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10、髓过氧化物酶(MPO)、IL-1 β 等炎症因子。但早期应用 UTI 治疗重症手足口病患儿是否可以减少正压通气机会,减少危重症病例的发生,还有待在今后的临床工

作中继续观察研究,以期手足口病患儿提供更佳的治疗方案。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版) [EB/OL]. (2011-04-29) [2012-12-20]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201105/51750.shtml>.
- [2] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 117-120.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版) [EB/OL]. (2010-04-20) [2012-12-20]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201104/46884.shtml>.
- [4] Pugia MJ, Lott JA. Pathophysiology and diagnostic value of urinary trypsin inhibitors. Clin Chem Lab Med, 2005, 43: 1-16.
- [5] Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. J Leukoc Biol, 2001, 69: 241-247.
- [6] 倪红英, 方强, 章云涛, 等. 乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价. 中国急救医学, 2008, 28: 342-344.
- [7] 刘雪雁, 张昊, 王婉奕, 等. 手足口病合并神经系统受累 23 例临床分析. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 246-247.
- [8] Groothuis JT, Rongen GA, Deinum J, et al. Sympathetic nonadrenergic transmission contributes to autonomic dysreflexia in spinal cord-injured individuals. Hypertension, 2010, 55: 636-643.
- [9] 张育才, 李兴旺, 朱晓东, 等. 儿童危重肠道病毒 71 型脑炎及神经源性肺水肿的临床特征与救治. 中华急诊医学杂志, 2008, 17: 1250-1254.
- [10] 陈云飞, 单南斌, 张祝娟, 等. 重症手足口病患儿的氧疗和气道管理. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 497-498.
- [11] 陆国平, 朱启镛. 肠道病毒 71 型感染所致危重症手足口病诊治中的一些思考. 中华儿科杂志, 2012, 50: 244-248.
- [12] 曹莉, 韦妍飞, 刘燕, 等. 危重症手足口病 13 例机械通气病例临床分析. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19: 100-103.
- [13] 周艳. 手足口病患儿细胞因子和免疫球蛋白水平的研究. 合肥: 安徽医科大学, 2011.
- [14] 李维春, 武荣, 张克昌, 等. 不同病情手足口病患儿血清 IL-1 β 、IL-10 和 TNF- α 水平观察. 中国实验诊断学, 2011, 15: 524-525.
- [15] 脓毒症免疫调理治疗临床研究协作组. 乌司他丁、 α 1 胸腺肽联合治疗严重脓毒症——一种新的免疫调理治疗方法的临床研究. 中华医学杂志, 2007, 87: 451-457.

(收稿日期: 2013-01-16)

(本文编辑: 李银平)

·科研新闻速递·

抗血小板治疗可降低创伤患者输血相关的肺功能和多器官功能障碍及死亡风险

美国研究人员进行了一项关于伤前抗血小板治疗与钝挫伤患者输血相关的肺功能障碍、多器官功能衰竭(MOF)及病死率关系的队列分析研究。研究对象为美国 9 个一级创伤中心的 839 例有 MOF 风险的严重钝挫伤患者[年龄 > 45 岁, 碱缺失 6 mmol/L 或收缩压 < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 同时需要输血治疗]; 头部受伤患者不纳入本研究。主要评价指标: 肺部功能不全(丹佛多器官功能衰竭评分为 2~3 分)、MOF(丹佛多器官功能衰竭评分 > 3 分)发生率和病死率。结果显示, 共有 15% 的患者在受伤前接受过抗血小板治疗(服用阿司匹林、氯吡格雷或噻氯匹定)。63% 的患者伤后出现肺功能障碍, 19% 的患者伤后出现 MOF, 21% 的患者死亡。与未接受抗血小板治疗的患者相比, 抗血小板治疗的患者出现肺功能障碍($P=0.0116$)和 MOF ($P=0.0291$) 的风险更低。虽然统计学差异并不显著, 但抗血小板治疗患者的死亡风险仍较未接受抗血小板治疗者低($P=0.06$)。研究人员得出结论: 伤前的抗血小板治疗能够降低高风险钝性外伤患者输血相关性肺功能障碍、MOF 的发生风险, 同时还可能降低患者死亡的风险。因此, 研究人员认为血小板对于器官功能障碍的发展有一定的作用, 并具有潜在的治疗意义。

林志龙, 编译自《Crit Care Med》, 2012-12-19(电子版); 胡森, 审校