

乌司他丁对 AECOPD 合并呼吸衰竭患者呼吸力学和氧化应激的影响

贾美莹¹, 朱波², 王银叶¹

(1. 铁一局咸阳中心医院内二科, 陕西 咸阳 712000;

2. 咸阳市中心医院呼吸重症科, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】目的 探讨乌司他丁对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并呼吸衰竭患者呼吸力学和氧化应激改善情况。**方法** 根据随机数表法将2016年1月至2017年1月间铁一局咸阳中心医院诊治的80例AECOPD合并呼吸衰竭患者分为观察组和对照组各40例, 对照组采用机械通气联合常规药物治疗, 观察组在对照组基础上应用乌司他丁20万U静脉注射, 3次/d, 疗程1周。观察并比较两组患者的呼吸力学相关指标[吸气阻力(Ri)、气道峰压(PIP)、平台压(Pplat)、平均气道压(Pm)、内源性呼气末正压(PEEPi)]、肺顺应性指标[动态顺应性(Cd)、静态顺应性(Cs)]、血气指标[pH值、动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)及氧合指数(PaO₂/FiO₂)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)及总抗氧化能力(TAO)]及血气指标的差异。**结果** 观察组和对照组患者的呼吸力学指标Ri [(9.7±1.8) cmH₂O vs (15.8±3.1) cmH₂O], PIP [(22.6±5.8) cmH₂O vs (26.7±5.3) cmH₂O], Pplat [(17.5±5.1) cmH₂O vs (22.8±7.5) cmH₂O]及PEEPi [(4.4±1.4) cmH₂O/(L·s) vs (7.5±2.2) cmH₂O/(L·s)]比较, 观察组均明显低于对照组, 而肺顺应性指标Cs [(37.1±10.4) mL/cmH₂O vs (27.5±7.2) mL/cmH₂O], Cd [(26.3±6.4) mL/cmH₂O vs (20.7±5.8) mL/cmH₂O]比较, 观察组均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的氧化应激指标MDA为(4.7±1.3) μmol/L, 明显低于对照组的(9.2±2.6) μmol/L, 而观察组和对照组患者的SOD [(1 210.5±341.8) U/L vs (602.8±131.7) U/L], GSH [(213.5±60.7) mg/L vs (154.4±38.3) mg/L]和TAO [(13.4±3.3) mg/L vs (7.4±1.7) mg/L]比较, 观察组均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组和对照组患者的血气指标PaO₂ [(96.3±3.5) cmH₂O vs (87.7±9.1) cmH₂O]及PaO₂/FiO₂ [(271.5±84.8) vs (207.8±67.2)]比较, 观察组均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在AECOPD合并呼吸衰竭患者的治疗中, 乌司他丁可以显著改善患者呼吸力学指标及肺顺应性指标, 减轻患者氧化应激水平, 值得临床应用。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 乌司他丁; 呼吸衰竭; 氧化应激; 呼吸力学

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)24—3420—03

Effects of ulinastatin on respiratory mechanics and oxidative stress in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure. JIA Mei-ying¹, ZHU Bo², WANG Yin-ye¹.

1. Second Department of Internal Medicine, Xianyang Central Hospital of Tieyi Bureau, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA;

2. Department of Severe Respiratory, Xianyang Central Hospital of Shaanxi Province, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ulinastatin on respiratory mechanics and oxidative stress in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) combined with respiratory failure. **Methods** A total of 80 patients with AECOPD combined with respiratory failure, who admitted to Xianyang Central Hospital of Tieyi Bureau from January 2016 to January 2017, were selected and divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with mechanical ventilation combined with routine drug therapy. On the basis of the treatment in the control group, the observation group was given ulinastatin 200 000 U intravenously, 3 times/d, and the course of treatment was 1 week. Respiratory mechanics related indexes (inspiratory resistance [Ri], peak airway pressure [PIP], plateau pressure [Pplat], mean airway pressure (Pm), endogenous positive end-expiratory pressure [PEEPi]), lung compliance indexes (dynamic compliance [Cd], static compliance [Cs]), blood gas indexes (pH value, arterial partial pressure of oxygen [PaO₂], partial pressure of carbon dioxide [PaCO₂], and oxygenation index [PaO₂/FiO₂]), oxidative stress indicators (superoxide dismutase [SOD], malondialdehyde [MDA], glutathione [GSH], and total antioxidant capacity [TAO]) were observed and compared between the two groups. **Results** Respiratory mechanics indexes (Ri, PIP, Pplat, PEEPi) in the observation group were (9.7±1.8) cmH₂O, (22.6±5.8) cmH₂O, (17.5±5.1) cmH₂O, (4.4±1.4) cmH₂O/(L·s), respectively, which were significantly lower than corresponding (15.8±3.1) cmH₂O, (26.7±5.3) cmH₂O, (22.8±7.5) cmH₂O, (7.5±2.2) cmH₂O/(L·s) in the control group (all, $P<0.05$). Lung compliance indexes (Cs, Cd) in the observation group were (37.1±10.4) mL/cmH₂O, (26.3±6.4) mL/cmH₂O, respectively, which were significantly higher than corresponding (27.5±7.2) mL/cmH₂O and (20.7±5.8) mL/cmH₂O in the control group (all, $P<0.05$). For oxidative stress indexes, MDA in the observation group was

基金项目: 陕西省咸阳市卫计委医学科研课题(编号: 201601092)

通讯作者: 朱波。E-mail: z-b0913@163.com

(4.7 ± 1.3) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly lower than (9.2 ± 2.6) $\mu\text{mol/L}$ in the control group ($P<0.05$), while SOD, GSH, TAO in the observation group were (210.5 ± 341.8) U/L, (213.5 ± 60.7) mg/L, (13.4 ± 3.3) mg/L, respectively, which were significantly higher than corresponding (602.8 ± 131.7) U/L, (154.4 ± 38.3) mg/L, (7.4 ± 1.7) mg/L in the control group (all, $P<0.05$). The blood gas indexes (PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) in the observation group was (96.3 ± 3.5) cmH_2O , (271.5 ± 84.8), respectively, which were significantly higher than corresponding (87.7 ± 9.1) cmH_2O and (207.8 ± 67.2) in the control group (all, $P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of AECOPD patients with respiratory failure, ulinastatin can significantly improve the respiratory mechanics related indexes and lung compliance indicators of patients, and reduce the level of oxidative stress in patients, which is worthy of clinical application.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Ulinastatin; Respiratory failure; Oxidative stress; Respiratory mechanics

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸科最常见的疾病,以中老年人多见,其具有慢性迁延,反复发作的特点^[1]。在多种诱发因素存在的情况下,慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)会导致气道功能、肺通气及换气功能异常,导致呼吸衰竭。炎性损伤及氧化应激损伤可能参与了该过程^[2],研究发现,乌司他丁能够抑制多种炎性因子的释放及多种蛋白酶的分解作用,具有良好的抗炎、改善微循环作用,目前广泛应用于临床^[3]。本研究中,作者通过对照研究,应用乌司他丁对AECOPD合并呼吸衰竭患者进行治疗,并观察治疗后患者呼吸力学相关指标、肺顺应性指标、氧化应激指标及血气指标的变化情况,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年1月间铁一局咸阳中心医院诊治的AECOPD合并呼吸衰竭患者80例为研究对象。纳入标准:根据病史、临床表现、实验室检查,符合AECOPD的诊断标准^[4];符合呼吸衰竭诊断标准^[4];年龄小于80岁;近3个月内未经激素治疗。排除标准:恶性肿瘤、先天畸形、肺栓塞、肺结核、间质性肺炎;严重肝肾功能不全者;近6个月内发生过脑卒中或心肌梗死者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各40例,观察组中男性25例,女性15例;年龄55~79岁,平均(69.8 ± 5.4)岁;病程6~11年,平均(6.6 ± 1.6)年;用力肺活量(FVC)为(3.0 ± 0.9)L,第1秒用力呼气量与用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)为(72.7 ± 25.3)%。对照组中男性22例,女性18例;年龄52~78岁,平均(67.9 ± 6.6)岁;病程5~13年,平均(6.5 ± 1.9)年;FVC为(3.1 ± 0.8)L,FEV₁/FVC为(76.7 ± 23.1)%。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组采用无创正压通气联合

常规药物治疗,选择BiPAP vision无创性正压呼吸机(美国伟康公司),通气模式选择同步间歇指令通气+压力支持通气模式,呼吸机参数:潮气量6~10 mL/kg,呼吸末正压(9.1 ± 1.8) cmH_2O ($1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$),呼吸频率13~18次/min,吸入氧浓度40%,峰值流速为40~60 L/min,呼吸比为1:1.5~1:2.0。常规药物治疗包括地塞米松、氢氯噻嗪利尿、头孢噻肟钠抗感染、沙丁胺醇解痉、氨茶碱平喘,并注意纠正酸碱及电解质紊乱。观察组在对照组基础上应用乌司他丁(广东天普生化医药公司,商品名:天普洛安,批号:J20110933)20万U加入20 mL 0.9%氯化钠(NaCl)中静脉注射,3次/d,疗程1周。

1.3 观察指标与检测方法 于治疗后检测相关氧化应激指标,包括超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)及总抗氧化能力(TAO),检测方法分别为黄嘌呤氧化法、硫代巴比妥比色法、DTNB比色法及化学比色法。检测设备及试剂盒均来自南京建成生物工程研究所。观察并比较两组呼吸力学相关指标、肺顺应性指标及血气指标的差异。呼吸力学相关指标包括吸气阻力(Ri)、气道峰压(PIP)、平台压(Pplat)、平均气道压(Pm)、内源性呼气末正压(PEEPi)。肺顺应性指标包括动态顺应性(Cd)、静态顺应性(Cs)。血气指标包括pH值、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)及氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件包进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用配对t检验,计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的呼吸力学相关指标及肺顺应性指标比较 观察组患者的Ri、PIP、Pplat及PEEPi均明显低于对照组,Cs、Cd均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的呼吸力学相关及肺顺应性指标指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Ri (cmH_2O)	PIP (cmH_2O)	Pplat (cmH_2O)	PEEPi [$\text{cmH}_2\text{O}/(\text{L} \cdot \text{s})$]	Cs ($\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$)	Cd ($\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$)
观察组	40	9.7 ± 1.8	22.6 ± 5.8	17.5 ± 5.1	4.4 ± 1.4	37.1 ± 10.4	26.3 ± 6.4
对照组	40	15.8 ± 3.1	26.7 ± 5.3	22.8 ± 7.5	7.5 ± 2.2	27.5 ± 7.2	20.7 ± 5.8
t值		10.762	3.300	3.696	7.519	4.800	4.101
P值		0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者的氧化应激指标比较 观察组患者的MDA明显低于对照组,SOD、GSH和TAO明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者的氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDA(μmol/L)	SOD(U/L)	GSH(mg/L)	TAO(U/L)
观察组	40	4.7±1.3	1210.5±341.8	213.5±60.7	13.4±3.3
对照组	40	9.2±2.6	602.8±131.7	154.4±38.3	7.4±1.7
<i>t</i> 值		9.791	10.493	5.208	10.223
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者的血气指标比较 观察组患者的PaO₂及PaO₂/FiO₂均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但pH值及PaCO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者的血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	pH	PaO ₂ (cmH ₂ O)	PaCO ₂ (cmH ₂ O)	PaO ₂ /FiO ₂
观察组	40	7.4±0.3	96.3±3.5	37.6±6.2	271.5±84.8
对照组	40	7.3±0.2	87.7±9.1	39.1±6.1	207.8±67.2
<i>t</i> 值		1.754	5.579	1.091	3.724
<i>P</i> 值		0.083	0.000	0.279	0.000

3 讨论

慢性阻塞性肺病患者存在慢性气道炎症,气道清除功能降低,通气功能异常。在感染等多种诱发因素存在的情况下,病变会发展为AECOPD,导致患者症状明显加重。研究认为,炎性浸润、氧化应激会导致AECOPD患者存在明显的氧化/抗氧化失衡^[5]。中性粒细胞、单核巨噬细胞大量聚集,释放的炎性因子在发挥防御功能的同时也对气道黏膜组织造成损伤,加重了AECOPD患者气道及肺泡功能^[6]。对于AECOPD引起的呼吸衰竭患者,在常规氧疗、平喘解痉、抗感染、机械通气的基础上,纠正氧化应激失衡十分重要。

乌司他丁属于尿胰蛋白酶抑制剂,最初提纯自男性尿液,它具有高效和广谱的特点^[7]。乌司他丁能够明显的抑制纤溶酶、巯基酶、透明质酸酶、丝氨酸蛋白酶以及粒细胞弹性蛋白酶活性。其主要的生物学作用包括抑制炎性因子的释放,改善毛细血管微循环及组织灌注,清除氧自由基^[8]。在AECOPD合并呼吸衰竭患者的治疗中,乌司他丁可以有效地抑制机体炎症反应及氧化应激损伤,减少各种蛋白酶对机体的损伤,并改善微循环状态,从而达到治疗的功效。本研究中,观察组在各种常规治疗的基础上应用了乌司他丁,结果显示观察组呼吸力学指标Ri、PIP、Pplat及PEEPi均显著低于对照组,肺顺应性指标Cs、Cd均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示观察组患者吸气阻力、气道压力及肺顺应性均得到有效改善,这与乌司他丁抑制气道炎性反应、降低气道反应性有关,患者气道阻力降低,通气功能改善,从而明显的改善临床症状。

本研究结果还显示观察组患者的氧化应激指标MDA显著低于对照组,SOD、GSH和TAO显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这与乌司他丁能显著改善AECOPD合并呼吸衰竭患者微循环状态及氧化应激平衡有关。MDA是脂类过氧化物,是不饱和脂肪酸在自由基作用下形成,其含量可以直接反映体内氧化应激水平。有研究指出MDA水平与氧自由基水平成正相关,且MDA可以作用于细胞表面膜的蛋白质及核酸,引起细胞死亡^[9]。SOD属于抗氧化酶,其生物学作用为清除游离氧自由基从而保护机体细胞,具有显著的抗氧化作用。GSH属于人体内非酶类还原性物质,可以对抗体内氧化应激损伤,GSH与SOD水平的变化直接反映机体的抗氧化能力^[10-11]。本研究结果说明乌司他丁可以显著的降低AECOPD合并呼吸衰竭患者体内氧化应激,维持氧化/抗氧化平衡,从而有助于改善患者预后。本研究结果还显示观察组血气指标PaO₂及PaO₂/FiO₂均显著高于对照组,这与乌司他丁对呼吸力学、氧化应激作用的改善有关,上述指标的改善有助于增加患者血氧分压,提高患者氧合作用,减少因肺不张导致肺通气/血流比例失衡问题。

综上所述,在AECOPD合并呼吸衰竭患者的治疗中,乌司他丁具有显著抗炎及抗氧化作用,可以显著改善患者呼吸力学指标、肺顺应指标及氧化应激水平,值得在临幊上推广应用。

参考文献

- 李德鹏.无创正压通气在COPD急性加重期呼吸衰竭治疗中的作用[J].海南医学院学报,2016,22(9): 892-894.
- 赵华琴.有创机械通气实施时机对COPD急性发作期合并重度呼吸衰竭患者临床疗效的影响[J].检验医学与临床,2016,13(6): 789-790.
- 王旨,吴寒冰.乌司他丁对重症肺炎患者肺表面活性蛋白及抗炎、促炎介质的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(3): 43-45.
- Keating GM. Tiotropium bromide inhalation powder: a review of its use in the management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Drugs, 2012, 72(2): 273-300.
- 尤辉,王梅芳,刘玉全,等.乌司他丁对COPD合并呼吸衰竭患者血清COX-2, PGE2 及 PLA2 的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(35): 6889-6891.
- 胥杰,孙永昌,刘广杰.慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭呼吸监护病房再入院患者临床分析[J].国际呼吸杂志,2016,3(5): 338-341.
- 何伟,原庆会,陈冰.沙丁胺醇联合乌司他丁对COPD患者腹腔镜手术时呼吸功能、炎症及氧化应激反应的影响[J].海南医学院学报,2016,22(10): 964-967.
- Burkhardt R, Pankow W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Dtsch Arztbl Int, 2014, 111(49): 834-845.
- 叶高峰.清胰汤联合乌司他丁对重症急性胰腺炎并发肺损伤患者的疗效研究[J].中华全科医学,2016,14(5): 872-874.
- 王彬,赵光强,柴芳.乌司他丁在慢阻肺疾病急性发作中的应用及对炎性因子的影响研究[J].临床肺科杂志,2016,21(3): 422-426.
- 杨鹏,侯俊,陈春,等.乌司他丁不同处理方式对体外循环患者血管内皮细胞的保护作用[J].中国药业,2016,25(5): 46-49.

(收稿日期:2018-11-06)