

# 乌司他丁对ICU脓毒症患者凝血功能障碍的影响<sup>△</sup>

王淑颖\*, 应春晓, 何许伟, 张 剑\*(丽水市人民医院重症医学科, 浙江 丽水 323000)

中图分类号 R273 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4094-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.21

**摘要** 目的:探讨乌司他丁对重症监护病房(ICU)脓毒症患者凝血功能障碍的影响及其机制。方法:选择64例ICU脓毒症患者,按随机数字表法分成治疗组和对照组,各32例。对照组患者采用常规治疗,治疗组患者在对照组治疗的基础上加用乌司他丁注射液,每次取10万单位溶于500 ml 15%葡萄糖注射液或氯化钠注射液中静脉滴注,每日3次,连用7 d。统计两组患者的机械通气时间、ICU住院时间和30 d生存率;检测患者治疗前与治疗第1、3、7天的血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、白细胞计数(WBC)和白细胞介素-6(IL-6)水平。结果:治疗后,治疗组患者的机械通气时间、ICU住院时间显著短于对照组,生存率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组外周血中的WBC和IL-6水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组治疗第7天的各凝血指标水平与治疗前和治疗后对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),各项凝血指标在治疗后7 d恢复至正常水平。结论:乌司他丁可改善ICU脓毒症患者的凝血功能,其作用机制可能与乌司他丁抑制炎症因子的释放及相应的凝血因子功能有关。

**关键词** 乌司他丁;凝血功能障碍;脓毒症;重症监护病房

## Effects of Ulinastatin on Blood Coagulation Dysfunction of ICU Sepsis Patients

WANG Shu-ying, YING Chun-xiao, HE Xu-wei, ZHANG Jian (ICU, Lishui People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the effect and mechanism of ulinastatin on blood coagulation dysfunction of ICU sepsis patients. METHODS: 64 ICU sepsis patients were randomly divided into treatment and control groups, with 32 cases in each group. Control group received routine treatment, while treatment group was additionally given Ulinastatin injection on the basis of control group, 100 000 u dissolved in 500 ml 15% Glucose injection or Sodium chloride injection intravenously, 3 times/d, for consecutive 7 days. The mechanical ventilation time, ICU length of stay and survival rate within 30 d were analyzed statistically in 2 groups. The platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), white blood cell count (WBC) and IL-6 were detected before treatment and on first, third and seventh day after treatment. RESULTS: After treatment, mechanical ventilation and ICU length of stay in treatment group were significantly shorter than in control group, and survival rate was significantly higher than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The peripheral blood WBC and IL-6 level of treatment group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was a significant difference in blood coagulation indicators between treatment group after 7 days of treatment and before treatment, control group after treatment ( $P<0.05$ ). The blood coagulation indicators recovered to normal level after 7 days of treatment. CONCLUSIONS: Ulinastatin can improve blood coagulation of ICU sepsis patients by a mechanism of inhibiting the release of inflammatory cytokines and corresponding blood coagulation factor function.

**KEYWORDS** Ulinastatin; Blood coagulation dysfunction; Sepsis; ICU

## 参考文献

- [1] Nekuzad N, Ashke Torab T, Mojab F, et al. Effect of external use of sesame oil in the prevention of chemotherapy-induced phlebitis[J]. *Iran J Pharm Res*, 2012, 11(4): 1 065.
- [2] Idvall E, Gunningberg L. Evidence for elective replacement of peripheral intravenous catheter to prevent thrombophlebitis: a systematic review[J]. *J Adv Nurs*, 2006, 55(6): 715.
- [3] 谢贞. 美国2006版《输液治疗护理实践标准》摘登[J]. *中华护理教育*, 2007(5): 1.
- [4] 徐彦, 赵致臻, 杨巍娜, 等. 硫酸镁热敷联合三黄膏治疗化疗性静脉炎的临床疗效观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(3): 272.
- [5] 牟金金, 周佳, 张莹, 等. 从机制看化疗性静脉炎的预防[J]. *世界临床药物*, 2010, 31(9): 567.
- [6] 胡淑平, 王怡, 于平野, 等. 黄连解毒汤主要成分的体外抗炎作用研究[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(10): 1 171.
- [7] 郑辉, 王德才. 白芷的药理作用与临床应用研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(1): 83.
- [8] Parsons JT, Horwitz AR, Schwartz MA. Cell adhesion: integrating cytoskeletal dynamics and cellular tension[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(9): 633.
- [9] 邱敏, 应坚, 刘莉. 护脉膏预防化疗性静脉炎临床疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(2): 29.

(收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-07-28)

(编辑: 胡晓霖)

<sup>△</sup> 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(No.2009B171)  
\* 护师。研究方向: 重症患者的治疗与护理。电话: 0578-2780104。E-mail: lswsy1985@126.com  
# 通信作者: 副主任医师。研究方向: 重症患者的诊断与治疗。电话: 0578-2780104。E-mail: fly\_zj@163.com

脓毒症被定义为“感染所引发的全身炎症反应”，脓症患者常伴有严重的凝血功能障碍<sup>[1]</sup>。因此，改善凝血功能、调节细胞因子、保护内皮细胞功能等在脓毒症治疗中具有重要的作用。乌司他丁(Ulinastatin, UTI)是从人尿液中提取精制而成的糖蛋白，分子质量为67 000 kU，具有抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、蛋白水解酶及玻璃酸酶等纤维酶、淀粉酶、脂肪酶等糖类和脂类水解酶的作用<sup>[2]</sup>，临床上常用于辅助治疗脓毒症，疗效较好。目前，尚未见乌司他丁对重症监护病房(ICU)脓症患者凝血功能影响的文献报道。本研究考察了乌司他丁对ICU脓症患者凝血功能障碍的影响，以探求乌司他丁治疗脓毒症的机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会批准后，选取我院2012年1月—2013年6月入住ICU且凝血功能障碍的脓症患者，均自愿参加本研究并签署知情同意书，总计64例。其中，男性34例，女性30例，年龄32~75岁，平均年龄(55.40±22.50)岁。按随机数字表法将入选患者分为对照组和治疗组，各32例。两组患者在性别比、年龄、急性生理与慢性健康评分(APACH II评分)等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性，详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 1 Comparison of general data between two groups ( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	男/女, %	年龄, 岁	APACH II评分, 分
对照组	69.3/30.7	47.8±14.1	20.7±5.0
治疗组	63.6/37.4	49.7±13.9	21.6±6.3

### 1.2 纳入、排除与退出标准

纳入标准：(1)患者年龄≥18周岁；(2)符合美国1991年胸科医师学会和危重病学会(ACCP/SCCM)联合会议制定的脓毒症诊断标准，并有下列至少一项凝血功能障碍异常者：自发性皮肤黏膜出血；血小板进行性减少；凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长；纤维蛋白原(FIB)<2 g/L；纤维蛋白降解产物(FDP)明显增加，D-二聚体(D-D)水平增高。

排除标准：(1)年龄<18岁或>80岁者；(2)6个月内接受过非甾体抗炎药治疗或接受影响凝血功能治疗的患者；(3)患有原发性血液系统疾病、肿瘤、肝脏疾病及慢性器官功能不全的患者<sup>[3]</sup>。

退出标准：治疗未超过48 h死亡或出院者。

### 1.3 治疗方法与检测指标

对照组患者进行早期液体复苏、抗感染、控制血糖、维持内环境平衡、营养支持等综合治疗；治疗组患者在对照组治疗的基础上加用乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司，批准文号：国药准字H20040506，规格：2 ml:10万单位)，每次取10万单位溶于500 ml 5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液中静脉滴注，每日3次，连续给药7 d。分别采集患者治

疗后第1、3、7天的静脉血，检测血小板计数(PLT)、PT、APTT、FIB、白细胞计数(WBC)、D-D和白细胞介素(IL)-6水平。另外，统计两组患者机械通气时间、ICU住院时间和30 d生存率并进行比较。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学处理。计量资料比较采用 $t$ 检验，计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者机械通气时间、ICU住院时间和30 d生存率比较

治疗后，治疗组患者的机械通气时间和ICU住院时间显著短于对照组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；治疗组患者的30 d生存率显著高于对照组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者机械通气时间、ICU住院时间和30 d生存率比较见表2。

表2 两组患者机械通气时间、ICU住院时间和30 d生存率比较( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 2 Comparison of mechanical ventilation time, ICU length of stay and 30 days survival rate between two groups ( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	机械通气时间, d	ICU住院时间, d	30 d生存率, %
对照组	22.15±4.81	27.01±4.78	65.63
治疗组	15.01±3.52*	18.53±4.03*	84.38*

注：与对照组比较，\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平变化比较

治疗后，两组患者外周血中WBC和IL-6的水平较治疗前均显著降低，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；治疗组治疗后外周血中WBC和IL-6的水平与对应时间点的对照组比较显著降低，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后炎症因子水平变化比较见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平变化比较( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 3 Comparison of changes of inflammatory factor levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	时间	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	IL-6, pg/ml
对照组	治疗前	11.99±0.41	622.71±70.73
	治疗后1 d	11.23±0.42*	573.90±71.34*
	治疗后2 d	10.71±0.34*	480.82±68.05*
治疗组	治疗前	8.94±0.30*	382.51±66.36*
	治疗后1 d	12.03±0.45	627.11±76.32
	治疗后2 d	10.81±0.42**	520.15±70.01**
	治疗后3 d	7.84±0.31**	411.22±69.28**
	治疗后3 d	5.72±0.20**	284.51±65.88**

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较，\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后凝血指标变化比较

治疗前,两组患者各项凝血指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后7 d,治疗组患者各项凝血指标水平均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),各项凝血指标在治疗后7 d恢复至正常水平。同期比较,治疗组患者的PLT和FIB水平高于对照组,PT、APTT短于对照组,D-D水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后凝血指标变化比较见表4。

表4 两组患者治疗前后凝血指标变化比较( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 4 Comparison of blood coagulation indicators between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	时间	PLT, $\times 10^9 L^{-1}$	PT,s	APTT,s	FIB,mg/L	D-D,mg/L
对照组	治疗前	137±37	27.0±2.8	59.0±11.2	2.6±1.0	2.2±0.4
	治疗后1 d	115±35	27.6±4.2	60.4±9.2	2.4±0.8	2.1±0.4
	治疗后3 d	93±36*	28.2±3.3	62.5±9.6	1.7±2.3*	2.2±0.5
	治疗后7 d	75±33*	28.5±4.0	61.7±8.4	1.1±2.8*	2.2±0.3
治疗组	治疗前	129±44	26.6±2.2	58.1±9.2	2.7±1.2	2.1±0.5
	治疗后1 d	115±41	26.9±2.5	58.4±7.6	2.5±1.5	2.1±0.5
	治疗后3 d	106±33	25.1±2.8	56.7±5.1	2.3±2.1	2.2±0.3
	治疗后7 d	86±24**	19.4±1.5**	48.9±3.7**	1.9±3.6**	1.9±0.1**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 3 讨论

凝血功能障碍是ICU患者在临床上常见的并发症,脓毒症患者常伴有严重的凝血功能障碍,对患者的生命以及预后均产生严重的影响<sup>[1]</sup>。脓毒症是在感染诱发下机体炎症反应与抗炎反应极度失衡的一类临床危急重症,老年人群中多发<sup>[4]</sup>。由于机体炎症细胞过度激活,产生并释放大量的细胞因子,激活凝血系统,使得机体处于高凝状态<sup>[4]</sup>。发生脓毒症时,多种介质引起内皮细胞损伤,一方面使凝血受体上调,导致炎症因子和内皮细胞黏附分子表达;另一方面内皮下胶原暴露,释放血小板活化因子激活血小板,从而启动了内源性凝血系统<sup>[5-6]</sup>。脓毒症的病因复杂,常规处理难以控制病情,及时逆转和改善凝血紊乱是较好的解决措施。

乌司他丁是一种自人尿提取的蛋白酶抑制剂,能抑制多种蛋白酶的活性,形成多个不同位点与多种酶结合,产生稳定细胞膜的作用,从而保护内皮细胞,使炎症介质被抑制而不能释放到细胞中,从而使炎症反应得以减轻<sup>[7-8]</sup>。乌司他丁可显著抑制多发伤患者炎症反应,同时调节患者机体抑制炎症和促进炎症平衡,因而广泛应用于炎症性疾病的治疗中<sup>[9-10]</sup>。研究表明,乌司他丁可显著降低炎症性疾病的炎症水平,显著改善炎症失衡状态<sup>[11-13]</sup>。它可有效降低PT、APTT延长的程度,越早应用效果越明显;它可能通过竞争性方式和剂量依赖性抑制凝血因子Xa、XIIa、VIII和血管舒缓素的释放,因此早期、大剂量和连续应用的效果最佳<sup>[4]</sup>。IL-6是由单核巨噬细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞等细胞产生的细胞因子,可以促进炎症反应,激活血小板对凝血因子的反应,从而促进凝血反应,加速血栓的形成。本研究中,治疗组患者的机械通气时间和ICU住院时间均显著短于对照组,30 d生存率显著高于对照组,说明乌司他丁对ICU脓毒症患者有明显的治疗作用。两组患者

治疗后的WBC和IL-6水平均较治疗前显著降低,这可能与患者在入住ICU期间接受的抗细菌感染治疗有关;但治疗组降低得更明显,说明乌司他丁具有显著抑制炎症反应的作用。治疗后,治疗组患者的凝血指标较对照组更快恢复正常,说明乌司他丁的治疗效果显著,最终达到了改善凝血功能、防止纤溶功能亢进的作用。

本研究结果表明,乌司他丁通过抗炎、改善凝血功能障碍,对ICU脓毒症患者具有显著的治疗效果,其机制可能与抑制炎症因子的释放及相应的凝血因子功能有关。但受时间和样本数所限,乌司他丁对内皮细胞的影响尚需进一步研究。

### 参考文献

- [1] 姚贵江,姜娟.乌司他丁治疗脓症患者凝血功能障碍的临床观察[J].中国现代药物应用,2013,7(14):127.
- [2] 汤建生.乌司他丁治疗急性水肿型胰腺炎疗效观察[J].中国实用医刊,2011,38(17):25.
- [3] 岑英文.乌司他丁对危重症患者凝血功能影响的临床研究[J].中国医药指南,2012,19(34):418.
- [4] 孙晓琪.乌司他丁治疗老年脓毒症患者凝血功能障碍的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1 373.
- [5] 王帅.乌司他丁对重症脓症患者凝血功能影响的临床研究[J].中国实用医药,2013,8(21):185.
- [6] Kelly H, Ngou J, Sawadogo B, et al. P3.223 HPV genotype distribution in HIV-positive african women and associations with high grade histological lesions by CD4<sup>+</sup> count[J].Sex Transm Infect, 2013, 89(1):218.
- [7] Nagareddy P, Smyth SS. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease[J].Curr Opin Hematol, 2013, 20(5):457.
- [8] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠.乌司他丁对重症脓症患者Treg/Th17的影响[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(3):240.
- [9] 于欢,赖登攀,徐立群,等.乌司他丁治疗重度脓毒症血症患者疗效研究[J].中国现代医生,2014,52(22):18.
- [10] Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(12):1 585.
- [11] 廖培军,李忠勇,金仙珍.血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症有效性的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(22):232.
- [12] 肖敏,刘冰琪,万勇.国内乌司他丁治疗脓毒症的疗效的系统评价[J].中国药房,2013,24(36):3 401.
- [13] 江乐,茅尧生.中药制剂辅助治疗重症脓毒症的药效评估[J].中国医院药学杂志,2013,33(13):1 078.
- [14] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠. Treg/Th17失衡在脓毒症发病机制中的作用[J].中国病理生理杂志,2011,27(12):2 411.

(收稿日期:2015-01-03 修回日期:2015-04-20)

(编辑:胡晓霖)