

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.15.022

文章编号: 1005-8982(2017)15-0110-05

乌司他丁联合大剂量氨溴索对重度烧伤患者肺功能及氧化应激的影响

肖宏涛, 田社民, 魏莹, 查新建, 夏成德

(河南省郑州市第一人民医院 烧伤科, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 观察乌司他丁联合大剂量氨溴索对重度烧伤患者肺功能及氧化应激的影响。**方法** 将 106 例重度、特重度烧伤患者随机分为观察组(55 例)和对照组(51 例)。观察组在常规治疗的基础上给予乌司他丁和大剂量氨溴索(即:210 mg/t, 8 h/次, 静脉输注), 对照组在常规治疗的基础上给予乌司他丁和常规剂量氨溴索(即:30 mg/t, 8 h/次, 静脉输注)。治疗 10 d, 观察两组肺功能相关指标[用力肺活量(FVC)、第 1 秒最大呼气量(FEV1)、最高呼气峰流速(PEF)、25%时瞬时流量(PEF 25%)、动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、PaO₂/吸入氧浓度百分比(FiO₂)]及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、脂质过氧化物(LPO)、总氧化能力(TAO)]的变化。**结果** ①两组 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组与对照组相比各指标水平平均比较高, 肺功能更好;②两组 PaO₂、PaCO₂ 及 PaO₂/FiO₂ 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组与对照组比较各指标水平更优, 血气指标水平更好;③两组 MDA、MPO、LPO 及 TAO 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组与对照组相比各指标水平更低, 氧化应激水平更低。**结论** 乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重度烧伤患者, 能改善肺功能、抑制氧化应激反应。

关键词: 重度烧伤; 乌司他丁; 氨溴索; 肺功能; 氧化应激

中图分类号: R644

文献标识码: A

Effect of ulinastatin combined with large dose ambroxol on pulmonary function and oxidative stress in patients with severe burn

Hong-tao Xiao, She-min Tian, Ying Wei, Xin-jian Zha, Cheng-de Xia

(Department of Burn, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of ulinastatin combined with large dose ambroxol on pulmonary function and oxidative stress in patients with severe burn. **Methods** 106 cases severe burned patients were randomly divided into the observation group (55 cases) and the control group (51 cases). The observation group was given ulinastatin and large dose ambroxol (Namely: 210 mg/t, one time every 8 hour intravenous infusion) based on conventional therapy, and the control group was given ulinastatin and routine dose ambroxol (Namely: 30 mg/t, one time every 8 hour intravenous infusion) based on conventional therapy. After 10-days treatment, the differences of pulmonary function indexes (FVC, FEV1, PEF, PEF 25% and PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂) and oxidative stress indexes (MDA, MPO, LPO, TAO) were observed between two groups. **Results** The results of FVC, FEV1, PEF and PEF25 in two groups were compared, a: the FVC, FEV1, PEF, PEF25 levels were difference ($F_{\text{group}} = 3.103, 4.224, 3.184 \text{ and } 3.827, P < 0.05$) at different time points; b: all indexes of the two groups were difference ($F_{\text{time}} = 4.430, 5.037, 4.472 \text{ and } 4.014, P < 0.05$). and the observation group were higher than those of the control group, had better lung function. c: the variation tendencies of FVC, FEV1, PEF and PEF25 levels in the two groups were different ($F_{\text{interaction}} = 3.015, 3.472, 3.204 \text{ and } 3.811, P < 0.05$). The results of PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ in two groups were compared, a: the PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ levels

were different ($F_{\text{group}} = 6.338, 8.03$ and $9.238, P < 0.05$) at different time points; b: all indexes of the two groups were different ($F_{\text{time}} = 8.429, 7.038, 6.256, P = 0.000$). and the observation group were better than those of the control group, had better blood gas indexes; c: the variation tendencies of $P < 0.05$ levels in the two groups were different ($F_{\text{interaction}} = 5.104, 5.472$ and $4.629, P = 0.000$). The results of MDA, MPO, LPO, TAO in two groups were compared, a: the MDA, MPO, LPO, TAO levels were different ($F_{\text{group}} = 5.356, 6.230, 8.375, 11.025, P = 0.000$) at different time points; b: all indexes of the two groups were different ($F_{\text{time}} = 8.273, 8.429, 10.632$ and $9.172, P = 0.000$). and the observation group were lower than those of the control group, had lower oxidative stress; c: The variation tendencies of MDA, MPO, LPO, TAO levels in the two groups were different ($F_{\text{interaction}} = 4.917, 6.335, 6.274$ and $5.923, P = 0.000$). **Conclusions** Ulinastatin combined with large dose ambroxol can improve the pulmonary function and inhibit oxidative stress reaction significantly.

Keywords: severe burn; ulinastatin; ambroxol; pulmonary function; oxidative stress

重度烧伤后极易发生呼吸功能异常^[1],且剧烈的氧化应激反应、炎症反应会严重损伤患者机体,导致其出现病情恶化、甚至死亡的重要原因。因此,更好的保护肺功能、抑制氧化应激反应已被公认是重度烧伤后的重要治疗目的,对改善患者预后效果有益^[2]。本研究观察乌司他丁联合大剂量氨溴索对重度烧伤患者肺功能及氧化应激的影响,可为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月 -2016 年 6 月在本院收治的重度、特重度烧伤患者为研究对象。纳入标准:①符合烧伤重度或特重度烧伤诊断标准^[3](总面积 \geq 总体表面积的 31%,或 III 度烧伤面积 \geq 总体表面积的 10%);②烧伤后 2 h 内就诊。排除标准:①既往合并严重心、脑、肝、肺、肾、血液系统及自身免疫系统疾病,罹患肿瘤者;②已发生重度吸入性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)及脓毒血症者;③对乌司他丁或氨溴索存在使用禁忌者,过敏体质者;④妊娠 / 哺乳期妇女,认知障碍、智力障碍及过敏体质者;⑤临床资料不全、转院及死亡病例;⑥未签署知情同意书者。研究病例 106 例,依据抽签结果随机分为观察组和对照组。观察组 55 例。其中,男性 36 例,女性 19 例;年龄 26 ~ 71 岁,平均(46.20 ± 15.61)岁;烧伤面积占总体表面积 35 ~ 86%,平均(64.57 ± 19.21)%;烧伤类型(化学烧伤 10 例,火焰烧伤 34 例,热液烧伤 11 例)。对照组 51 例。其中,男性 33 例,女性 18 例;年龄 24 ~ 74 岁,平均(46.54 ± 17.84)岁;烧伤面积占总体表面积 33 ~ 88%,平均(63.73 ± 20.43)%;烧伤类型(化学烧伤 8 例,火焰烧伤 31 例,热液烧伤 12 例)。两组性别、年龄、烧伤面积及烧伤类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

具有可比性。本研究已获本院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

所有纳入病例均给予补液、抗休克、抗感染及营养支持等治疗,及时给予烧伤创面清理。观察组在常规治疗的基础上给予乌司他丁(广东省广州天普生化医药股份有限公司,国药准字:H19990134)和大剂量氨溴索(辽宁省沈阳新马药业有限公司,国药准字:H20050242),具体用法为:①注射用乌司他丁(每次 10 万 U, 8 h/次,静脉输注);②盐酸氨溴索注射液(300 mg/ 千克体重, 8 h/次,静脉输注)。对照组在常规治疗的基础上给予乌司他丁和常规剂量氨溴索,具体用法为:①乌司他同观察组;②氨溴索 30 mg/ 千克体重, 8 h/次,静脉输注。两者溶剂使用 0.9%生理盐水 100 ml。两组均连续治疗 10 d。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒最大呼气量(forced expiratory volume 1, FEV1)、最高呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、用力呼气 25%时瞬时流量(peak expiratory flow 25%, PEF 25%)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)及吸入氧浓度百分比(fraction of inspiration O₂, FiO₂)。FVC、FEV1、PEF 及 PEF 25%采用 Care Fusion 肺功能仪检查(德国耶格公司),PaO₂、PaCO₂采用 Nova Biomedical 血气分析仪检测(美国 Nova Biomedical 公司),并计算 PaO₂/FiO₂。各指标治疗前及治疗 4 d、11 d 时各检查 1 次。

1.3.2 氧化应激指标 丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)及总抗氧化能力(total antioxidative, TAO)。MDA 采用硫代巴比妥酸法检测;LPO 采用荧光分光比色法检测;MPO 采用

酶联免疫吸附法检测;TAO 采用化学比色法检测。试剂盒由南京建成生物工程研究生产。治疗前及治疗 4 和 11 d 各检测 1 次。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能比较

观察组与对照组治疗前、治疗 4 和 11 d 肺功能指标 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间的 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%水平差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 3.103, 4.224, 3.184$ 和 $3.827, P = 0.016, 0.021, 0.008$ 和 0.004);②观察组与对照组的 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%水平差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 4.430, 5.037, 4.472$ 和 $4.014, P = 0.000$),观察组与对照组比较各指标水平均比较高,肺功能更好;③观察组与对照组的 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%水平变化趋势差异有统计学意义($F_{\text{交互}} = 3.015, 3.472, 3.204$ 和 $3.811, P = 0.021, 0.019, 0.033$ 和 0.022)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血气指标比较

观察组与对照组治疗前、治疗 4 和 11 d 血气指

标 PaO_2 、 PaCO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间的 PaO_2 、 PaCO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 6.338, 8.030$ 和 $9.238, P = 0.000$);②观察组与对照组的 PaO_2 、 PaCO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 8.429, 7.038$ 和 $6.256, P = 0.000$),观察组与对照组比较各指标水平更优,血气指标水平更好;③观察组与对照组的 PaO_2 、 PaCO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平变化趋势差异有统计学意义($F_{\text{交互}} = 5.104, 5.472$ 和 $4.629, P = 0.000$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后氧化应激指标比较

观察组与对照组治疗前、治疗 4 和 11 d 血气指标氧化应激指标 MDA、MPO、LPO 及 TAO 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间的 MDA、MPO、LPO 及 TAO 水平差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 5.356, 6.230, 8.375$ 和 $11.025, P = 0.000$);②观察组与对照组的氧化应激指标 MDA、MPO、LPO 及 TAO 水平差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 8.273, 8.429, 10.632$ 和 $9.172, P = 0.000$),观察组与对照组比较各指标水平更低,氧化应激水平更低;③观察组与对照组的 MDA、MPO、LPO 及 TAO 水平变化趋势差异有统计学意义($F_{\text{交互}} = 4.917, 6.335, 6.274$ 和 $5.923, P = 0.000$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 11 d
FVC/L	观察组	55	2.32 \pm 0.35	2.64 \pm 0.42	2.92 \pm 0.47
	对照组	51	2.34 \pm 0.38	2.51 \pm 0.35	2.75 \pm 0.50
FEV1/L	观察组	55	1.89 \pm 0.23	2.15 \pm 0.35	2.48 \pm 0.43
	对照组	51	1.91 \pm 0.31	2.04 \pm 0.37	2.27 \pm 0.44
PEF/(L/s)	观察组	55	1.83 \pm 0.46	2.27 \pm 0.37	2.56 \pm 0.58
	对照组	51	1.94 \pm 0.42	2.03 \pm 0.43	2.37 \pm 0.38
PEF25%/(L/s)	观察组	55	1.05 \pm 0.16	1.17 \pm 0.24	1.35 \pm 0.31
	对照组	51	1.03 \pm 0.20	1.12 \pm 0.26	1.20 \pm 0.23

表 2 两组治疗前后血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 11 d
PaO_2/mmHg	观察组	55	74.27 \pm 4.15	84.26 \pm 5.35	93.35 \pm 6.20
	对照组	51	75.36 \pm 5.63	81.37 \pm 6.15	89.66 \pm 7.23
$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$	观察组	55	53.33 \pm 3.77	41.60 \pm 4.65	36.16 \pm 3.01
	对照组	51	53.15 \pm 4.12	45.03 \pm 4.37	39.69 \pm 3.65
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	观察组	55	283.24 \pm 32.10	312.36 \pm 36.14	353.23 \pm 41.09
	对照组	51	279.34 \pm 28.11	298.48 \pm 31.14	327.23 \pm 43.24

表 3 两组治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 11 d
MDA/(nmol/L)	观察组	55	10.36 ± 1.32	13.47 ± 1.43	8.27 ± 1.38
	对照组	51	10.43 ± 1.24	15.32 ± 1.54	11.60 ± 1.47
MPO/(mg/L)	观察组	55	5.12 ± 1.24	7.24 ± 1.21	4.28 ± 1.34
	对照组	51	5.54 ± 1.31	8.48 ± 1.45	5.42 ± 1.54
LPO/(mg/L)	观察组	55	8.44 ± 1.85	10.35 ± 2.32	4.22 ± 1.36
	对照组	51	8.54 ± 1.97	13.42 ± 3.01	7.03 ± 2.95
TAO/(u/L)	观察组	55	243.62 ± 32.82	276.23 ± 53.78	254.69 ± 47.01
	对照组	51	236.19 ± 35.82	314.94 ± 56.27	288.75 ± 62.33

3 讨论

重度烧伤极易影响呼吸功能。重度烧伤后会发生诸如吸入性肺损伤、肺部感染及 ARDS 等呼吸系统合并症,是导致重度烧伤患者预后不良的重要因素^[4]。不单是烧伤时呼吸道会或多或少吸入刺激性物质(化学物质、未燃尽物质及有毒气体)引起肺组织损伤^[5-6],其后发生剧烈氧化应激反应、炎症反应也会损伤肺功能,甚至引发肺部严重感染、ARDS 而导致不良后果^[7-9]。一方面肺组织及机体严重损伤时会发生剧烈的氧化应激反应、炎症反应^[9],而呼吸功能障碍导致氧合指数下降使机体处于缺氧状态会使该状态进一步加重,加重机体损伤;另一方面,应激反应、炎症反应时产生的大量自由基、炎症因子可导致机体炎症状态失控而形成炎症级联反应,而该物质在肺组织蓄积可直接损伤肺功能^[9],尚不论其引起机体免疫功能异常、血液流变学异常及血管内皮功能异常对呼吸功能的不良影响。可见这是一个恶性循环,故而保护呼吸功能和抗氧化应激、抗炎治疗均应得到足够的重视。关于乌司他丁和氨溴索这两种药物的抗炎活性的研究较多,而其联合应用对重度烧伤患者肺功能、氧化应激影响的研究相对较少,故而本研究重点观察后两者。

乌司他丁为广谱蛋白酶抑制剂,在稳定细胞膜的同时能有效抑制细胞炎症因子、自由基释放^[10],近年来除烧伤领域外,在外科手术、中毒、呼吸及心脑血管系统疾病中的应用也越来越多^[11-12]。乌司他丁抗炎、调节免疫力及保护重要脏器功能的作用已被肯定,而其保护肺功能、抗氧化应激反应的作用也逐渐受到重视,例如,冯宪军等^[12]将其应用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗中,罗良贤等^[13]将其应用于 ARDS 的治疗中,结果提示其改善肺功能、抑制应激反应效果显著,氨溴索为保护呼吸功能的经

典老药,其具有祛痰、调节气道黏液分泌正常化、修复气管纤毛并保护其活性、减少肺组织内炎症介质释放及刺激肺表面活性物质形成等作用,在各种原因所致的肺损伤、肺部感染以及 ARDS 的治疗中均占有举足轻重的地位^[14]。氨溴索保护呼吸功能的作用毋庸置疑,而近年来其在体内的抗氧化应激作用也逐渐获得肯定,尤其是大剂量时。朱伟东^[15]研究表明,大剂量氨溴索对 ARDS 患者呼吸动力及氧化应激的影响,结果显示其大剂量应用对呼吸功能、氧化应激的影响优于常规剂量。由上可见,有理由推断重度烧伤中乌司他丁联合大剂量氨溴索对患者的肺功能、氧化应激反应也有类似的效应。目前,临床氨溴索大剂量应用时剂量不一,主流给药剂量从 450 ~ 1 000 mg 或 15 ~ 20 mg/(kg·d)^[16],鉴于氨溴索疗效具有剂量依赖性以及安全性方面的考虑,本研究采用给药设计为 900 mg/d,水平处于主流给药剂量中间水平;大剂量应用时疗程不等,主流给药时间从 7 ~ 14 d^[17-18],一方面是基于安全性方面的考虑,另一方面考虑到抗炎治疗时间不宜过短,以图避免形成炎症瀑布导致“二次打击”^[19]。

本研究结果显示,观察组治疗后气道功能指标 FVC、FEV1、PEF 及 PEF25%, 氧合功能指标 PaO₂、PaCO₂ 及 PaO₂/FiO₂ 恢复均优于对照组,提示观察组肺功能恢复优于对照组;氧化应激指标 MDA、MPO、LPO 和 TAO 呈先升高后降低的趋势,而观察组治疗后初期升幅小于对照组而后期降幅大于对照组,这一变化趋势提示观察组氧化应激反应得到更大程度的抑制,优于对照组。可见,本研究结果与上文所做出的推论相吻合,即乌司他丁联合大剂量氨溴索改善肺功能、抑制氧化应激的肯定作用,但氨溴索最佳给药剂量仍需进一步探索。

参 考 文 献:

- [1] RANI M, SCHWACHA M G. Aging and the pathogenic response to burn[J]. *Aging and Disease*, 2014, 3(2): 171-180.
- [2] MILLER A C, ELAMIN E M, SUFFREDINI A F. Inhaled anticoagulation regimens for the treatment of smoke inhalation-associated acute lung injury: a systematic review [J]. *Critical Care Medicine*, 2014, 42(2): 413.
- [3] MOTAMEDI M H K, HEYDARI M, HEYDARI M, et al. Prevalence and pattern of facial burns: a 5-year assessment of 808 patients[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(4): 676-682.
- [4] RENNEBERG B, RIPPER S, SCHULZE J, et al. Quality of life and predictors of long-term outcome after severe burn injury[J]. *Journal of Behavioral Medicine*, 2014, 37(5): 967-976.
- [5] WASIAK J, LEE S J, PAUL E, et al. Predictors of health status and health-related quality of life 12 months after severe burn[J]. *Burns*, 2014, 40(4): 568-574.
- [6] KRAFT R, HERNDON D N, FINNERTY C C, et al. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study[J]. *Shock (Augusta Ga)*, 2015, 43(3): 222-227.
- [7] PORTER C, HERNDON D N, BHATTARAI N, et al. Severe burn injury induces thermogenically functional mitochondria in murine white adipose tissue[J]. *Shock*, 2015, 44(3): 258-264.
- [8] KATZ T, WASIAK J, CLELAND H, et al. Incidence of non-candidal fungal infections in severe burn injury: An Australian perspective[J]. *Burns*, 2014, 40(5): 881-886.
- [9] SAEMAN M R, DESPAIN K, LIU M M, et al. Effects of exercise on soleus in severe burn and muscle disuse atrophy[J]. *Journal of Surgical Research*, 2015, 198(1): 19-26.
- [10] SEN N. The beneficial aspect of ulinastatin in severe sepsis due to splenic rupture[J]. *Indian Journal of Applied Research*, 2016, 6(5): 32-34.
- [11] SUN R, LI Y, CHEN W, et al. Total ginsenosides synergize with ulinastatin against septic acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(6): 7385.
- [12] 冯宪军, 李宏彬, 邓保国, 等. 乌司他丁治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及对氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(16): 4499-4501.
- [13] 罗良贤, 蔡业平, 单斌, 等. 乌司他丁联合血必净对急性呼吸窘迫综合征患者炎症反应及氧化应激状态的影响[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(18): 93-95.
- [14] LIU Y L, QIAO Y M, YUN Z M, et al. Use of ambroxol and treatment of klebsiella ozaenae in extremely low birth weight preterm: case report and literature review [J]. *J Neonatal Biol*, 2016, 5(216): 2167-0897.
- [15] 朱伟东, 陈俭. 大剂量氨溴索对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸力学和氧化应激的影响[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(5): 868-869.
- [16] 李慧, 徐效峰, 丘绍校. 大剂量氨溴索对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征疗效的系统评价[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(5): 459-464.
- [17] 戈艳蕾, 李建, 王红阳, 等. 乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重症肺炎疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(1): 63-64.
- [18] 曹丽秋, 侯运辉, 孟舰, 等. 大剂量盐酸氨溴索联用乌司他丁改善百草枯中毒患者肺损伤[J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(6): 1269-1271.
- [19] 范友芬, 张淳, 陈粹, 等. 乌司他丁应用于严重烧伤患者中的疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(3): 318-320.