

· 论 著 ·

乌司他丁联合谷氨酰胺对严重烧伤患者早期血流动力学的影响

厉晔 王朋 李翠洁 张盼 张方 崔庆伟 孙勇

徐州医科大学附属淮海医院 解放军陆军第七十一集团军医院烧伤整形科 221004

通信作者:孙勇, Email:sunyong_97@163.com



【摘要】 目的 观察乌司他丁联合谷氨酰胺对严重烧伤患者早期血流动力学的影响。方法 选择徐州医科大学附属淮海医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月收治的符合入选标准的 32 例严重烧伤患者,进行前瞻性随机对照试验。按照随机数字表法将患者分为常规治疗组(男 4 例、女 4 例)、乌司他丁组(男 5 例、女 3 例)、谷氨酰胺组(男 5 例、女 3 例)、乌司他丁+谷氨酰胺组(男 4 例、女 4 例),其年龄依次为(36±8)、(34±8)、(35±9)、(38±13)岁。从伤后 2 d 开始,给予 4 组患者等氮、等热量的营养支持,其中蛋白质每日 2.0 g/kg,乌司他丁组患者另每隔 8 小时静脉注射乌司他丁 1 次,每次 100 kU,连续使用 7 d;给予谷氨酰胺组患者的蛋白质中,0.3 g/kg 由丙氨酸谷氨酰胺提供,连续使用 7 d;乌司他丁+谷氨酰胺组患者同时接受乌司他丁组和谷氨酰胺组的相应治疗。借助脉搏轮廓心输出量监测技术监测各组患者治疗 1、3、7 d 的心指数、每搏量指数(SVI)、全心舒张末期容积指数(GEDI)、全身血管阻力指数(SVRI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)。数据处理采用 Fisher 确切概率法、单因素方差分析、重复测量方差分析、Bonferroni 法。结果 4 组患者治疗 1 d 心指数均处于较低水平,SVI 均低于正常值,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随后均逐渐上升;治疗 3、7 d,与常规治疗组比较,其余 3 组患者心指数、SVI 均升高,其中乌司他丁+谷氨酰胺组患者心指数、SVI 显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 1 d,常规治疗组、乌司他丁组、谷氨酰胺组、乌司他丁+谷氨酰胺组患者 GEDI 均处于正常低值水平,分别为(659±58)、(661±79)、(659±88)、(653±71)mL/m²,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随后均逐渐上升;治疗 3、7 d,与常规治疗组的(684±82)、(742±46)mL/m² 比较,乌司他丁组、谷氨酰胺组、乌司他丁+谷氨酰胺组患者 GEDI 均升高,分别为(732±53)、(777±33)、(725±58)、(783±49)、(813±65)、(849±27)mL/m²,其中乌司他丁+谷氨酰胺组患者 GEDI 显著升高($P < 0.05$)。4 组患者治疗 1 d SVRI 均处于较高水平,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随后均逐渐下降;治疗 3、7 d,与常规治疗组比较,其余 3 组患者 SVRI 均升高,其中乌司他丁+谷氨酰胺组患者 SVRI 显著升高($P < 0.05$)。治疗 1 d,常规治疗组、乌司他丁组、谷氨酰胺组、乌司他丁+谷氨酰胺组患者 EVLWI 均处于正常范围,分别为(6.6±0.6)、(6.3±0.4)、(6.5±0.4)、(6.6±0.6)mL/kg,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随后均呈上升趋势;治疗 3、7 d,与常规治疗组的(7.1±0.9)、(7.9±0.5)mL/kg 比较,乌司他丁组、谷氨酰胺组、乌司他丁+谷氨酰胺组患者 EVLWI 均降低,分别为(6.2±0.6)、(7.1±0.4)、(6.3±1.0)、(7.2±0.9)、(5.8±0.7)、(6.7±0.6)mL/kg,其中乌司他丁+谷氨酰胺组患者 EVLWI 显著降低($P < 0.05$)。治疗 1 d,4 组患者 PVPI 均处于正常范围,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随后均逐渐下降;治疗 3、7 d,与常规治疗组比较,其余 3 组患者 PVPI 均降低,其中乌司他丁+谷氨酰胺组患者 PVPI 显著降低($P < 0.05$)。结论 乌司他丁联合谷氨酰胺治疗严重烧伤患者,可通过提高心指数、SVI、GEDI、SVRI,降低 EVLWI、PVPI,从而增加伤后早期心输出量,促进组织器官灌注,减轻肺水肿,显著改善严重烧伤患者早期的血流动力学。

【关键词】 烧伤; 谷氨酰胺; 血流动力学; 乌司他丁

基金项目:国家自然科学基金(81772082);江苏省自然科学基金(BK20151150);徐州市自然科学基金(KC16SL100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.006

Effects of ulinastatin combined with glutamine on early hemodynamics in patients with severe burns

Li Ye, Wang Peng, Li Cuijie, Zhang Pan, Zhang Fang, Cui Qingwei, Sun Yong

Department of Burns and Plastic Surgery, the 71st Group Army Hospital of PLA Army, Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: Sun Yong, Email: sunyong_97@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of ulinastatin combined with glutamine on early hemodynamics in patients with severe burns. **Methods** Thirty-two patients with severe burns who met the inclusion criteria and hospitalized in the Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University from January 2016 to December 2018 were selected for conducting a prospective randomized controlled trial. According to the random number table, the patients were divided into conventional treatment group (4 males and 4 females), ulinastatin group (5 males and 3 females), glutamine group (5 males and 3 females), and ulinastatin + glutamine group (4 males and 4 females), with ages of (36 ± 8) , (34 ± 8) , (35 ± 9) , and (38 ± 13) years in turn. From post injury day 2, patients in the 4 groups were given nutritional support of equal nitrogen and equal calories, of which protein was 2.0 g/kg daily. In addition, patients in the ulinastatin group received intravenous injection of 100 kU ulinastatin every 8 hours for 7 consecutive days; 0.3 g/kg of protein given to patients in the glutamine group was provided by alanine glutamine for 7 consecutive days; patients in the ulinastatin + glutamine group received corresponding treatments of both ulinastatin group and glutamine group. With the help of pulse contour cardiac output (PiCCO) monitoring technology, the cardiac index, stroke volume index (SVI), global end-diastolic volume index (GEDI), systemic vascular resistance index (SVRI), extravascular lung water index (EVLWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI) of patients in each group were measured on treatment day (TD) 1, 3, and 7. Data were processed with Fisher's exact probability method, one-way analysis of variance, analysis of variance for repeated measurement, and Bonferroni method. **Results** The cardiac index was low and the SVI value was lower than the normal value on TD 1 in patients of the 4 groups, without statistically significant differences between any two groups ($P > 0.05$), and then they were all gradually increased. On TD 3 and 7, compared with those of the conventional treatment group, the cardiac index and SVI of patients in the other three groups were all increased, and the cardiac index and SVI of patients in the ulinastatin + glutamine group were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). On TD 1, the GEDI of patients in the conventional treatment group, ulinastatin group, glutamine group, and ulinastatin + glutamine group were at normal low levels, which were (659 ± 58) , (661 ± 79) , (659 ± 88) , and (653 ± 71) mL/m² respectively, without statistically significant differences between any two groups ($P > 0.05$), and then they all gradually increased. On TD 3 and 7, compared with (684 ± 82) and (742 ± 46) mL/m² of the conventional treatment group, the GEDI of patients in the ulinastatin group, glutamine group, and ulinastatin + glutamine group were all elevated, which were (732 ± 53) and (777 ± 33) , (725 ± 58) and (783 ± 49) , (813 ± 65) and (849 ± 27) mL/m² respectively, and the GEDI of patients in the ulinastatin + glutamine group was significantly increased ($P < 0.05$). The SVRI of patients in the four groups were all at high levels on TD 1, without statistically significant differences between any two groups ($P > 0.05$), and then they all gradually decreased. On TD 3 and 7, compared with those of the conventional treatment group, the SVRI of patients in the other three groups were all increased, and the SVRI in the ulinastatin + glutamine group was significantly increased ($P < 0.05$). On TD 1, the EVLWI of patients in the conventional treatment group, ulinastatin group, glutamine group, and ulinastatin + glutamine group were all in the normal range, which were (6.6 ± 0.6) , (6.3 ± 0.4) , (6.5 ± 0.4) , and (6.6 ± 0.6) mL/kg respectively, without statistically significant differences between any two groups ($P > 0.05$), and then they all showed the increasing trend. On TD 3 and 7, compared with (7.1 ± 0.9) and (7.9 ± 0.5) mL/kg of the conventional treatment group, the EVLWI of patients in the ulinastatin group, glutamine group, and ulinastatin + glutamine group were all decreased, which were (6.2 ± 0.6) and (7.1 ± 0.4) , (6.3 ± 1.0) and (7.2 ± 0.9) , (5.8 ± 0.7) and (6.7 ± 0.6) mL/kg respectively, and the EVLWI of patients in the ulinastatin + glutamine group was significantly decreased ($P < 0.05$). On TD 1, the PVPI of patients in the four groups were all in the normal range, without statistically significant differences between any two groups ($P > 0.05$), and then they all gradually decreased. On TD 3 and 7, compared with those of the conventional treatment group, the PVPI of patients in the other three groups were all decreased, and the PVPI in the ulinastatin + glutamine group was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** Ulinastatin combined with glutamine can increase the cardiac index, SVI, GEDI, and SVRI and reduce the EVLWI and PVPI in treating patients with severe burns, thereby increasing early cardiac output after injury, promoting tissue and organ perfusion, and reducing pulmonary edema, resulting in significant improvement in early hemodynamics of patients with severe burns.

【Key words】 Burns; Glutamine; Hemodynamics; Ulinastatin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772082); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20151150); Xuzhou Natural Science Foundation (KC16SL100)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.006

严重烧伤后热力的直接损伤及众多血管活性物质的释放,导致机体血管通透性增强,致使大量血管内液体渗入组织间隙,引起有效循环血容量不足和心输出量下降,极易引发低血容量性休克^[1]。心脏是循环的动力器官,严重烧伤后即出现的心肌损害及心脏泵血功能减弱,可诱发或加重休克,进而导致一系列的并发症。因此,烧伤休克的防治除了及时有效的液体复苏外,心脏泵血功能的维护同样至关重要^[2]。

乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,可抑制多种水解酶的活性,减少溶酶体酶的产生,清除氧自由基及抑制机体中由 TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子介导的炎症反应,在提高免疫、营养及器官保护等方面有重要作用^[3]。谷氨酰胺作为一种能源物质,不仅可为机体蛋白质的合成提供氮源,还能下调炎症因子,抑制肠道等组织的炎症反应及氧化应激反应,调控全身炎症反应^[4]。笔者课题组前期研究观察到,乌司他丁联合谷氨酰胺在严重烧伤患者胃肠黏膜修复、营养状况改善及炎症反应调控等方面效果显著^[5]。同时有研究表明,2 种药物各自对血流动力学均有一定的改善作用,例如在脓毒症休克猪模型中应用乌司他丁可以改善其平均动脉压,增加心输出量,有助于稳定血流动力学^[6];富含谷氨酰胺的肠内营养可以改善大鼠的内脏血流量^[7],并能够通过诱导热休克蛋白 72 的表达改善大鼠左心室功能^[8]。然而乌司他丁与谷氨酰胺联合应用,对严重烧伤患者的血流动力学是否也有改善作用,目前尚不清楚。为此,笔者开展本研究,观察联合应用乌司他丁和谷氨酰胺后,严重烧伤患者血流动力学的变化,以期为该类型患者的抗休克治疗提供新的临床思路。

1 对象与方法

本前瞻性随机对照试验经徐州医科大学附属淮海医院(下称笔者单位)伦理审查委员会审批通过,批号:2015-12-01,所有患者亲属签署知情同意书。

1.1 入选标准

纳入标准:年龄 18~60 岁,性别不限;烧伤总面积 $\geq 50\%$ TBSA,其中 III 度烧伤面积 $\geq 20\%$ TBSA;伤后 24 h 内入院;入院时创面无感染。排除标准:伤前患有代谢性疾病和/或器官功能障碍;合并严重外伤或吸入性损伤;对乌司他丁或谷氨酰胺过敏或高度过敏体质;患有周围血管疾病、心脏瓣膜疾病、凝血功能障碍;处于哺乳期、妊娠期,以及其他不适合使用脉搏轮廓心输出量(PiCCO)监护仪的情况。剔

除标准:依从性差或试验过程中失访,不愿继续试验。

1.2 临床资料及分组

2016 年 1 月—2018 年 12 月,笔者单位收治的 32 例严重烧伤患者符合入选标准,纳入本研究。采用随机数字表法将患者分为常规治疗组、乌司他丁组、谷氨酰胺组、乌司他丁+谷氨酰胺组,每组 8 例。4 组患者性别、年龄、烧伤总面积、III 度烧伤面积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 4 组严重烧伤患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	烧伤面积(% TBSA, $\bar{x} \pm s$)	
		男	女		总面积	III 度面积
常规治疗组	8	4	4	36 \pm 8	66 \pm 6	29 \pm 5
乌司他丁组	8	5	3	34 \pm 8	65 \pm 10	29 \pm 6
谷氨酰胺组	8	5	3	35 \pm 9	71 \pm 11	33 \pm 10
乌司他丁+谷氨酰胺组	8	4	4	38 \pm 13	65 \pm 12	32 \pm 9
F 值		—		0.193	0.680	0.603
P 值		1.000		0.900	0.572	0.619

注:“—”表示无此统计量值,TBSA 为体表总面积

1.3 治疗方案

4 组患者入院后均按第三军医大学补液公式行补液复苏治疗,复苏达成标准为患者心率、血压、呼吸频率等生命体征平稳,循环稳定,每小时尿量维持达 0.5~1.0 mL/kg;浅度烧伤创面清创后包扎或半暴露,深度烧伤创面在伤后 3 d 或 4 d 行切削痂+皮片移植术。从伤后 2 d 开始,给予 4 组患者等氮、等热量的营养支持,按照第三军医大学烧伤热量公式计算所需热量,每日补充蛋白质 2.0 g/kg;非蛋白热量通过给予葡萄糖和脂肪进行补充,非蛋白热氮比为 600 kJ:1 g。患者所需营养物质优先经口补充,通过微量泵经胃管持续恒速泵入,不足部分经肠外途径补充。在前述治疗的基础上,乌司他丁组患者连续 7 d 静脉注射乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,批号:20150823),每隔 8 小时注射 1 次,每次 100 kU;给予谷氨酰胺组患者的蛋白质中,0.3 g/kg 由丙氨酰谷氨酰胺(华瑞制药有限公司,批号:80FH154)提供,经肠外途径连续使用 7 d;乌司他丁+谷氨酰胺组患者同时接受乌司他丁组和谷氨酰胺组的相应治疗。

1.4 PiCCO 监护仪监测方法及监测参数

所有患者入院后均按设备连接手册连接 PiCCO 2 型监护仪(德国 Pulsion 公司),参照手册进行初始设置,通过中心静脉注射 15 mL 低温(2~15 $^{\circ}$ C)生

理盐水对机器校准后, PiCCO 2 型监护仪开始自动测量患者的血流动力学参数。记录 4 组患者治疗 1、3、7 d 心指数、每搏量指数 (SVI)、全心舒张末期容积指数 (GEDI)、全身血管阻力指数 (SVRI)、血管外肺水指数 (EVLWI)、肺血管通透性指数 (PVPI)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 计数资料数据以频数表示, 采用 Fisher 确切概率法 (软件自动略去该统计量值) 进行比较。计量资料均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 一般资料数据组间总体比较采用单因素方差分析; 重复测量资料数据组间总体比较采用重复测量方差分析, 各时间点组间两两比较采用 Bonferroni 法 (软件自动略去该统计量值)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心指数

4 组患者治疗 1 d 心指数均处于较低水平, 组间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随后均逐渐上升; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者心指数均升高, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者心指数显著升高 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 4 组严重烧伤患者治疗各时间点心指数比较
($L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	3.26 ± 0.46	4.49 ± 0.52	6.11 ± 0.71
乌司他丁组	8	3.34 ± 0.34	4.84 ± 0.45	6.33 ± 0.66
谷氨酰胺组	8	3.16 ± 0.12	5.13 ± 0.77	6.28 ± 1.03
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	3.45 ± 0.26	5.89 ± 0.41 ^a	6.58 ± 0.39 ^a

注: 心指数正常值为 $3.00 \sim 5.00 L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}$; 处理因素主效应, $F = 3.015, P = 0.047$; 时间因素主效应, $F = 523.215, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 4.443, P = 0.001$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.01$

2.2 SVI

4 组患者治疗 1 d SVI 均低于正常值, 组间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随后均逐渐上升至正常值范围并趋于稳定; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者 SVI 均升高, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 SVI 显著升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 GEDI

4 组患者 GEDI 在治疗 1 d 处于正常低值水平, 组间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随

表 3 4 组严重烧伤患者治疗各时间点每搏量指数比较
($mL/m^2, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	31.3 ± 2.1	39.7 ± 6.2	49.1 ± 4.5
乌司他丁组	8	36.4 ± 6.2	46.1 ± 7.8	53.3 ± 5.8
谷氨酰胺组	8	34.8 ± 8.6	48.0 ± 9.8	54.3 ± 9.1
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	33.0 ± 4.2	54.9 ± 5.1 ^a	59.0 ± 4.2 ^a

注: 每搏量指数正常值为 $40.0 \sim 60.0 mL/m^2$; 处理因素主效应, $F = 3.219, P = 0.038$; 时间因素主效应, $F = 281.107, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 6.396, P < 0.001$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

后均逐渐上升; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者 GEDI 均升高, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 GEDI 显著升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 4 组严重烧伤患者治疗各时间点全心舒张末期容积指数比较 ($mL/m^2, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	659 ± 58	684 ± 82	742 ± 46
乌司他丁组	8	661 ± 79	732 ± 53	777 ± 33
谷氨酰胺组	8	659 ± 88	725 ± 58	783 ± 49
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	653 ± 71	813 ± 65 ^a	849 ± 27 ^a

注: 全心舒张末期容积指数正常值为 $600 \sim 800 mL/m^2$; 处理因素主效应, $F = 2.981, P = 0.048$; 时间因素主效应, $F = 82.734, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 4.491, P = 0.001$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

2.4 SVRI

4 组患者治疗 1 d SVRI 均处于较高水平, 组间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随后均逐渐下降; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者 SVRI 均升高, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 SVRI 显著升高 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 4 组严重烧伤患者治疗各时间点全身血管阻力指数比较 ($\text{dyn} \cdot s \cdot \text{cm}^{-5} \cdot m^2, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	2 222 ± 76	1 428 ± 174	999 ± 141
乌司他丁组	8	2 163 ± 177	1 558 ± 119	1 072 ± 107
谷氨酰胺组	8	2 176 ± 282	1 613 ± 185	1 088 ± 92
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	2 148 ± 180	1 786 ± 221 ^a	1 233 ± 146 ^a

注: 全身血管阻力指数正常值为 $1 700 \sim 2 400 \text{ dyn} \cdot s \cdot \text{cm}^{-5} \cdot m^2$; 处理因素主效应, $F = 3.180, P = 0.039$; 时间因素主效应, $F = 597.186, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 2.821, P = 0.018$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

2.5 肺相关参数

治疗 1 d, 4 组患者 EVLWI 均处于正常范围, 组

间两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随后均呈上升趋势; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者 EVLWI 均降低, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 EVLWI 显著降低 ($P < 0.05$)。见表 6。治疗 1 d, 4 组患者 PVPI 均处于正常范围, 组间两两两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 随后逐渐下降; 治疗 3、7 d, 与常规治疗组比较, 其余 3 组患者 PVPI 均降低, 其中乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 PVPI 显著降低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 4 组严重烧伤患者治疗各时间点血管外肺水指数比较 (mL/kg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	6.6 ± 0.6	7.1 ± 0.9	7.9 ± 0.5
乌司他丁组	8	6.3 ± 0.4	6.2 ± 0.6	7.1 ± 0.4
谷氨酰胺组	8	6.5 ± 0.4	6.3 ± 1.0	7.2 ± 0.9
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	6.6 ± 0.6	5.8 ± 0.7 ^a	6.7 ± 0.6 ^a

注: 血管外肺水指数正常值为 3.0 ~ 7.0 mL/kg; 处理因素主效应, $F = 3.205$, $P = 0.038$; 时间因素主效应, $F = 47.555$, $P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 5.107$, $P = 0.001$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

表 7 4 组严重烧伤患者治疗各时间点肺血管通透性指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 d	3 d	7 d
常规治疗组	8	1.71 ± 0.14	1.60 ± 0.15	1.28 ± 0.13
乌司他丁组	8	1.65 ± 0.14	1.51 ± 0.06	1.14 ± 0.15
谷氨酰胺组	8	1.60 ± 0.08	1.52 ± 0.19	1.16 ± 0.27
乌司他丁 + 谷氨酰胺组	8	1.69 ± 0.07	1.36 ± 0.11 ^a	0.98 ± 0.12 ^a

注: 肺血管通透性指数正常值为 1.00 ~ 3.00; 处理因素主效应, $F = 3.036$, $P = 0.046$; 时间因素主效应, $F = 315.510$, $P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 5.003$, $P = 0.001$; 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

严重烧伤后早期血流动力学就发生改变, 各器官血流灌注不足, 引起组织缺氧, 各器官严重损伤, 诱发多种炎症因子释放, 进一步加重烧伤后机体内环境的紊乱, 形成恶性循环, 进而引发 SIRS, 甚至 MODS^[9-10]。严重烧伤患者早期心功能被抑制^[11], 往往伴随着心肌细胞的损伤, 心肌细胞自噬或凋亡^[12]。动物实验研究表明, 乌司他丁可改善脓毒症休克犬的血流动力学与组织灌注^[13]; 谷氨酰胺能改善缺血再灌注损伤大鼠心脏的血流动力学, 减轻心肌损伤^[14]。临床上也有研究证实乌司他丁能明显改善危重患者 SIRS 期无创血流动力学^[15], 而谷氨酰胺应用于重症胰腺炎患者可限制其心输出量过分

增加, 避免全身血管阻力的过度降低, 促使氧摄取增加^[16]。在严重烧伤后, 有必要借助这些药物对患者的血流动力学进行改善, 促进伤后恢复。

烧伤后血流动力学各项指标的准确监测也是决定早期救治成功与否的重要因素。烧伤后及时有效的液体复苏, 能迅速增加机体血容量及改善组织器官缺氧损伤, 为后期患者的治疗打下良好基础。然而补液不足会引发机体血容量不足, 组织器官缺氧损伤, 继而导致患者各个器官功能的异常, 预后不佳; 反之, 补液过量导致机体容量负荷过重、血压过高, 继而导致心肺功能异常、凝血功能异常以及腹腔间隙综合征等情况的发生, 增加患者 MODS 发生率及病死率^[17]。随着微创、无创监测技术的发展, 血流动力学监测已被越来越多地纳入危重患者临床监护管理。借助 PiCCO 监护仪, 可于床边直接对患者心指数、SVI、GEDI、SVRI、EVLWI、PVPI 等进行监测。心指数是反映血液循环系统功能的重要指标, 可反映左心室的总体功能; SVI 是评价心泵血功能强弱的一个重要指标; GEDI 作为反映心脏前负荷并预测液体反应性的指标, 可指导患者的液体复苏; SVRI 主要反映心脏后负荷, 如外周血管舒缩状态等; EVLWI 及 PVPI 可以量化肺水肿的程度。这些参数对于指导烧伤创伤治疗, 改善患者预后具有非常重要的意义^[18-19]。因此, 本研究选用 PiCCO 监护仪作为血流动力学的监测仪器, 以指导严重烧伤患者的容量管理。

笔者在对常规治疗组患者治疗 1 d 的各项指标中观察到, 严重烧伤后休克期, 患者心指数及 SVI、GEDI 等均处于低水平范围, 这是烧伤后患者血容量锐减、血容量不足的表现。患者进入回吸收期后 (伤后第 3 天起), 血容量逐渐恢复, 心输出量也逐渐增加, 并趋于稳定; GEDI 逐渐上升趋于稳定, 此时患者组织间液进入血液, 如果加上不恰当的液体治疗, 患者很容易出现前负荷过重。由于烧伤给机体造成了强烈的应激反应, 血管活性物质如肾上腺素、去甲肾上腺素等释放入血, 大量炎症介质的激活造成了血管内皮损伤, 外周血管广泛收缩, 导致患者初期 SVRI 处于较高水平。患者入院后 EVLWI 整体处于上升趋势, 回吸收期一直高于正常值。笔者分析早期 EVLWI 处于正常值, 可能是由血容量的减少所致; 而进入回吸收期后 EVLWI 持续高于正常值, 结合此时 PVPI 处于下降趋势、反映泵血功能的指标 SVI 处于正常范围, 推测机制为血容量增加、机体全身炎症反应以及肺部局部炎症反应。

治疗 1 d, 乌司他丁组、谷氨酰胺组以及乌司他丁 + 谷氨酰胺组相比于常规治疗组, 各项指标并没有明显差异, 这可能是由于患者刚开始接受治疗, 乌司他丁与谷氨酰胺在体内产生作用需要一定的时间。乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者治疗 3、7 d, 心指数和 GEDI 明显高于常规治疗组, 可能机制为乌司他丁减轻了炎症反应, 减少了组胺等血管活性因子的释放, 有效防止了有效循环血量的丢失。研究人员通过关于犬的实验研究也证实, 乌司他丁早期能有效维持血容量, 增加心输出量^[20-21]。谷氨酰胺也能够通过减少循环中炎症因子的释放^[22], 从而改善血管通透性, 促进血容量恢复和回心血量的增加。

本研究结果还显示, 治疗 3、7 d, 乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 SVI 明显高于常规治疗组。可能机制为乌司他丁能有效抑制炎症反应, 减轻内质网应激, 减轻心脏的损伤^[23-24], 改善心脏泵血功能, 而这同样也保证了脏器灌注, 减少了体内炎症介质的产生。谷氨酰胺一方面减轻肠道损伤^[25], 减少炎症因子及毒素入血, 减轻心肌损伤; 另一方面可以转换为谷氨酸盐, 为心肌提供营养, 保护心肌^[26-28]。乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者治疗 3、7 d SVRI 显著高于常规治疗组, 这是由于乌司他丁能调控一氧化氮与血浆内皮素分泌, 改善血管内皮细胞功能^[29-31], 而谷氨酰胺可阻止细胞储备中 L-精氨酸的释放, 从而增强机体对血管内皮素的反应, 血管收缩得以加强^[16, 32]。另外, 治疗 3、7 d, 乌司他丁 + 谷氨酰胺组患者 EVLWI 和 PVPI 明显低于常规治疗组。考虑到此时 PVPI 处于下降趋势及 SVI 处于正常范围, 推测乌司他丁联合谷氨酰胺控制 EVLWI 升高的机制为减轻机体全身炎症反应以及肺部局部炎症反应。

本研究提示, 患者入院后虽然根据烧伤补液公式积极液体复苏, 休克期机体仍处于“缺水”状态。患者进入回吸收期后, 组织间液进入血液循环系统, 加之持续的液体补给, 患者血容量明显升高, 在保证组织及器官灌注的情况下务必要注意避免因液体负荷过重所致的肺水肿等并发症的发生。从研究结果看, 相比于常规治疗, 单独应用乌司他丁或谷氨酰胺后虽然对心指数、SVI、GEDI、SVRI、EVLWI 及 PVPI 均有不同程度的改善, 但疗效并不显著。乌司他丁与谷氨酰胺间可能存在某种协同作用从而共同促进血流动力学的改善, 通过联合应用 2 种药物可以增加严重烧伤患者早期的心输出量, 维持各组织器官的灌注, 减轻肺水肿程度, 改善后负荷。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭光华. 进一步重视重症烧伤的救治[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(3): 129-132. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2016. 03. 001.
- [2] 黄跃生. 严重烧伤早期心肌损害机制及临床意义的再认识[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(5): 257-259. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2016. 05. 001.
- [3] 张涛, 李孝建, 邓忠远, 等. 乌司他丁对烧伤患者凝血功能及全身炎症反应的影响[J]. 西部医学, 2016, 28(2): 201-203, 207. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2016. 02. 016.
- [4] 欧阳容兰, 黄书润, 刘江涛, 等. 谷氨酰胺对肠内免疫治疗重度烧伤患者免疫功能紊乱及营养失衡的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(10): 100-103. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2016. 10. 027.
- [5] 孙勇, 王良喜, 周宜芳, 等. 谷氨酰胺联合乌司他丁对严重烧伤患者炎症反应的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(4): 349-354. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2013. 04. 005.
- [6] Ma L, Li C, Wang S, et al. Ulinastatin ameliorates gastrointestinal injury sustained in a 2-hit porcine model of septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(8): 1497-1504. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2016. 05. 011.
- [7] Houdijk AP, Van Leeuwen PA, Boermeester MA, et al. Glutamine-enriched enteral diet increases splanchnic blood flow in the rat[J]. Am J Physiol, 1994, 267(6 Pt 1): G1035-1040. DOI: 10. 1152/ajpgi. 1994. 267. 6. G1035.
- [8] Chen G, Neilan TG, Chen H, et al. Attenuation of lipopolysaccharide-mediated left ventricular dysfunction by glutamine preconditioning[J]. J Surg Res, 2010, 160(2): 282-287. DOI: 10. 1016/j. jss. 2009. 04. 033.
- [9] 于洋, 李青栋. 烧伤休克患者的血流动力学特点及目标导向性镇痛研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(5): 318-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2018. 05. 015.
- [10] 张帆, 肖能坎, 石胜军. 严重烧伤休克期补液量影响因素的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(8): 1105-1106. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2007. 08. 001.
- [11] 黄跃生, 黎鳌, 杨宗城, 等. 严重烧伤病人心功能的变化及其原因探讨[J]. 第三军医大学学报, 1990, 12(4): 269-274. DOI: 10. 16016/j. 1000-5404. 1990. 04. 002.
- [12] 黄跃生. 自噬与严重烧伤后心肌缺血缺氧损害[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(1): 3-7. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2018. 01. 002.
- [13] 寇秋野, 管向东, 陈雷, 等. 乌司他丁对脓毒症休克犬血流动力学、氧代谢及组织灌注的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5): 744-746. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2010. 05. 016.
- [14] 王越夫, 龚俊松, 王继征, 等. 谷氨酰胺对离体大鼠心脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(1): 819-821. DOI: 10. 16563/j. cnki. 1671-6272. 2014. 01. 006.
- [15] 杨佳勇, 卢君强, 刘岩松, 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征病人无创血流动力学影响的临床研究[J]. 中国急救医学, 2005, 25(2): 137-138. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2005. 02. 027.
- [16] 陆骏, 刘长文, 郑永科, 等. 谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者血流动力学和氧代谢的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2006, 14(4): 227-230. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-635X. 2006. 04. 005.
- [17] Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future[J]. Shock, 2010, 33(3): 229-241. DOI: 10. 1097/SHK. 0b013e3181c30f0c.
- [18] 蒋南红, 王德运, 李凤, 等. 脉搏搏廓心排血量监测技术指导大面积烧伤休克期补液的临床意义[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(6): 434-440. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-2587. 2019. 06. 007.

- [19] 李一,周军利. 脉搏轮廓心排量监测技术在大面积烧伤患者中的应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(10): 737-740. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.10.018.
- [20] Li S, Yang W, Zhou L, et al. Vascular permeability and hemodynamic effects of ulinastatin on organs affected by shock during early burn injury[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(2): 249-253. DOI:10.1016/j.ajem.2018.05.038.
- [21] 沈小鹏,胡森,柴家科,等. 乌司他丁对严重烧伤犬早期血浆容量及脏器血管通透性的影响[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(2): 203-205. DOI:10.3969/j.issn.1671-3826.2011.02.01.
- [22] Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(13): 2044-2052. DOI:10.3748/wjg.v19.i13.2044.
- [23] Liu S, Xu J, Gao Y, et al. Multi-organ protection of ulinastatin in traumatic cardiac arrest model[J]. World J Emerg Surg, 2018, 13: 51. DOI:10.1186/s13017-018-0212-3.
- [24] 容雄飞,郎志斌,杨亚利,等. 乌司他丁对心脏不停跳二尖瓣置换术患者心肌内质网应激的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(11): 1291-1295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.11.003.
- [25] 余斌,汪仕良,尤忠义,等. 严重烧伤后早期肠道营养加用谷氨酰胺对肠道血流量及氧耗量的影响[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1996, 12(1): 37-40. DOI: 10.3760/j.issn.1009-4598.1996.01.012.
- [26] Zhang H, Cui YC, Li K, et al. Glutamine protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury under high glucose conditions through inhibition of the transforming growth factor- β 1-Smad3 pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 596: 43-50. DOI:10.1016/j.abb.2016.03.003.
- [27] 龚俊松,景亮. 谷氨酰胺对脂多糖诱导鼠心肌细胞损伤的保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(6): 521-523.
- [28] 吕尚军,张勇,孙勇,等. 甘氨酸谷氨酰胺二肽对烧伤大鼠心功能的保护作用[J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(4): 244-248. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2007.04.002.
- [29] 樊楚明,杨欣悦,任靖宇,等. 乌司他丁对脓毒症大鼠血管内皮细胞损伤保护作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(8): 723-726. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.08.016.
- [30] Xu R, Jiang S, Zhou H, et al. Clinical efficacy of ulinastatin combined with somatostatin for treatment of severe acute pancreatitis and effects on immune function[J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12(9): 11333-11341.
- [31] Meng L, Wu Z, Zhang H. Effect of ulinastatin combined with octreotide on serum endothelin, endotoxin levels and immune function in acute pancreatitis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(1): 90-92. DOI:10.29271/jepsp.2019.01.90.
- [32] Marques C, Mauriz JL, Simonetto D, et al. Glutamine prevents gastric oxidative stress in an animal model of portal hypertension gastropathy[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(4): 531-539. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31522-4.

(收稿日期:2019-02-22)

本文引用格式

厉晔,王朋,李翠洁,等. 乌司他丁联合谷氨酰胺对严重烧伤患者早期血流动力学的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(2): 110-116. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.006.

Li Y, Wang P, Li CJ, et al. Effects of ulinastatin combined with glutamine on early hemodynamics in patients with severe burns[J]. Chin J Burns, 2020, 36(2): 110-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.02.006.

·读者·作者·编者·**中华医学会杂志社关于线图与散点图及条图的制作要求**

请在 Photoshop 软件中完成图片制作, 图片不合层并储存为 TIFF 文件格式。图片单栏排放时宽为 7 cm, 图片通栏排放时宽为 16.5 cm; 主线(图中线)与辅助线(坐标轴线)粗细比约为 2:1; 纵、横标目的量和单位符号应齐全, 置于坐标轴的外侧居中排列; 标值置于坐标线外侧, 标值的截止应覆盖图中全部曲线; 标值线朝内, 长短粗细一致; 坐标名称与标值数列的间距约 2 mm, 坐标标值与坐标轴线的间距约 1 mm; 图中文字、数字的字体字号为 Photoshop 软件中的宋体 7 点。线图和散点图纵横轴都必须标注原点值, 从 0 或任意值开始, 标值应符合数学原则、等距或有一定规律。线图的横轴表示某一连续自变量, 如时间、年龄; 纵轴表示因变量, 例如某事物的率或频数。以 $\bar{x} \pm s$ 表示的数据图应有标准差线, 图中注释用的角码符号一律采用单个右上角码的形式, 按英文字母小写形式顺序选用 a、b、c……在图注中依照先纵后横的顺序依次标出。曲线超过 1 条需附图例。散点图内点数应与图题中总数一致。条图中表示数值的轴必须从 0 开始, 等距标注不能折断; 直条宽度应相等, 间隙也应相等并与直条宽度相同; 复式条图、分段条图需使用图例, 同组直条间不留间隙。

本刊编辑委员会