

· 临床研究 ·

# 肝素钠联合卡托普利对 ARDS 的疗效及炎症因子与氧合指数的影响

林英, 张艳, 何海春

深圳市龙岗区第二人民医院药剂科, 广东 深圳 518112

**摘要:** **目的** 探讨肝素钠联合卡托普利对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 血清炎症因子及氧合指数的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的急性呼吸窘迫综合征患者 60 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。对照组给予机械通气、抗感染、营养支持等对症治疗, 观察组联合应用肝素钠、卡托普利治疗。比较两组血清炎症因子、氧合功能、治疗相关指标。**结果** 治疗 1 周后, 观察组血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素 6、白介素 8 浓度均明显低于对照组 ( $t=7.595, 8.881, 6.616, P$  均  $<0.05$ ); 血氧饱和度、动脉血氧分压、氧合指数均明显高于对照组 ( $t=5.035, 4.817, 5.848, P$  均  $<0.05$ ); 机械通气时间、ICU 住院时间、总住院总时间明显短于对照组 ( $t=9.970, 6.341, 9.133, P$  均  $<0.05$ ); 病死率 13.33% 明显少于对照组 36.67% ( $\chi^2=4.356, P<0.05$ )。**结论** 肝素钠联合卡托普利治疗有助于降低 ARDS 患者炎症反应, 改善氧合功能, 促进患者预后。

**关键词:** 急性呼吸窘迫综合征; 肝素钠; 卡托普利; 炎症因子; 氧合功能

**中图分类号:** R 563.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0191-03

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 发病机制复杂, 病情危重, 病死率居高不下。炎症反应、凝血和纤溶系统失衡、内皮细胞功能障碍是 ARDS 发病机理的重要组成部分, 与疾病的发展和预后紧密相关<sup>[1]</sup>。肝素钠能改善氧合, 降低炎症反应, 从而改善 ARDS 疾病严重程度<sup>[2]</sup>; 卡托普利可缓解炎症因子的表达, 保护内皮细胞, 对肺损伤具有防治作用<sup>[3]</sup>。两者联合应用治疗急性呼吸窘迫综合征文献报道较少, 本文采取随机对照研究的方法, 探讨肝素钠联合卡托普利对急性呼吸窘迫综合征患者血清炎症因子、氧合功能的影响。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月急性呼吸窘迫综合征患者 60 例为研究对象, 经医院伦理委员会批准, 告知研究事项后均签署知情同意书, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。观察组: 男 18 例, 女 12 例; 年龄 38~76 (51.39 $\pm$ 6.46) 岁; 原发病: 重症肺炎 12 例, 脓毒症 7 例, 多发伤 6 例, 全身感染 3 例, 重症胰腺炎 2 例。对照组: 男 20 例, 女 10 例; 年龄 38~76 (51.30 $\pm$ 6.32) 岁; 原发病: 重症肺炎 12 例, 脓毒症 8 例, 多发伤 5 例, 全身感染 4

例, 重症胰腺炎 1 例。两组患者性别、年龄、疾病类型等资料比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。

**1.2 纳入标准与排除标准** **纳入标准:** 所选临床病例均符合 2012 年 ARDS 柏林定义<sup>[4]</sup>。(1) 1 周之内急性起病或者加重的呼吸系统症状; (2) 双肺浸润影, 不能由胸腔积液、结节、肿块、肺叶塌陷所完全解释; (3) 呼吸衰竭无法用心功能不全或液体过负荷解释; 如果没有危险因素, 需要客观指标 (如超声心动图) 排除高静水压性肺水肿; (4) 氧合指数 (OI), 轻度  $200 < \text{氧合指数} \leq 300$ , 中度  $100 < \text{氧合指数} \leq 200$ , 重度  $\text{氧合指数} \leq 100$ 。**排除标准:** (1) 年龄  $< 18$  周岁; (2) 妊娠, 48 h 内用过抗凝药物, 存在严重出血倾向者; (3) 多脏器损伤, 严重脑外伤, 严重慢性肝肾疾病等; (4) ICU 住院时间  $< 48$  h。

**1.3 方法** 两组均积极治疗原发病, 对照组给予机械通气、抗感染、营养支持等对症治疗。观察组在此基础上加用肝素钠联合卡托普利治疗。低分子肝素钠 (昆明积大制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20053199, 规格 0.4 ml: 4250 Iuaxa) 5 000 IU, 皮下注射, 2 次/d, 连续 1 周; 卡托普利注射液 (常州制药厂, 批准文号: 国药准字 H10970293, 规格 1 ml: 25 mg) 25 mg 溶于 10% 葡萄糖注射液 20 ml, 缓慢静脉注射 (10 min 内注射完毕), 随后用 50 mg 溶于 10% 葡萄糖注射液 500 ml, 静脉滴注, 1 h 内滴完, 3 次/d, 连续 1 周。试验期间对所有患者进行心电监护, 严密观测患者生命体征变化, 由同一医师对患者进行

APACHE II 评分,记录氧合指数,机械通气时间及死亡例数。

#### 1.4 观察指标

1.4.1 炎性因子 治疗前、治疗 1 周后,采集患者空腹静脉血 4 ml,室温凝固 30 min,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 3 cm)取血清,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素(IL)-6、IL-8 的浓度。检测方法:双抗体夹心 ABC-ELISA 法,所有试剂均购自北京晶美生物工程有限公司。

1.4.2 氧合功能 治疗前、治疗 1 周后,采用美国 Premire9000 血分析仪监测血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>),计算氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) [氧合指数 = PaO<sub>2</sub>/吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)]。

1.4.3 相关指标 包括机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、病死率等指标。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清炎性因子 治疗前,两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 浓度比较无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 1 周后,两组患者血清炎性因子浓度均明显下降,观察组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 浓度均明显低于对照组( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 氧合功能 治疗前,两组患者 SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );治疗后,两组患者均明显改善( $P$  均  $< 0.05$ ),观察组 SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均明显高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 治疗相关指标 观察组机械通气时间、ICU 住院时间、总住院总时间明显短于对照组( $P < 0.05$ );病死率明显少于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组 ARDS 患者治疗前后血清炎性因子浓度比较  
( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
观察组			
治疗前	61.45 $\pm$ 6.24	90.56 $\pm$ 9.24	167.19 $\pm$ 24.61
治疗 1 周后	33.52 $\pm$ 4.46 <sup>①②</sup>	52.19 $\pm$ 4.36 <sup>①②</sup>	32.04 $\pm$ 3.53 <sup>①②</sup>
对照组			
治疗前	60.38 $\pm$ 5.97	90.38 $\pm$ 9.85	166.87 $\pm$ 25.49
治疗 1 周后	42.79 $\pm$ 4.98 <sup>①</sup>	70.52 $\pm$ 7.28 <sup>①</sup>	38.91 $\pm$ 4.46 <sup>①</sup>

注:与治疗前比较,<sup>①</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>②</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组 ARDS 患者治疗前后氧合功能指标比较  
( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	SaO <sub>2</sub> (%)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
观察组			
治疗前	89.02 $\pm$ 3.57	68.01 $\pm$ 5.74	132.65 $\pm$ 10.74
治疗 1 周后	96.03 $\pm$ 2.65 <sup>①②</sup>	92.27 $\pm$ 4.16 <sup>①②</sup>	281.16 $\pm$ 23.34 <sup>①②</sup>
对照组			
治疗前	90.18 $\pm$ 3.86	68.12 $\pm$ 6.59	132.77 $\pm$ 10.86
治疗 1 周后	92.78 $\pm$ 2.34 <sup>①</sup>	87.35 $\pm$ 3.74 <sup>①</sup>	247.95 $\pm$ 20.56 <sup>①</sup>

注:与治疗前比较,<sup>①</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>②</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组机械通气时间、住院时间、病死率比较  
( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	机械通气 时间(d)	ICU 住院 时间(d)	总住院总 时间(d)	病死率 [例(%)]
观察组	4.45 $\pm$ 0.57	7.81 $\pm$ 0.76	9.74 $\pm$ 1.06	4(13.33)
对照组	6.08 $\pm$ 0.69	9.13 $\pm$ 0.85	12.83 $\pm$ 1.52	11(36.67)
$\chi^2$ 值	9.975	6.341	9.133	4.356
$P$ 值	0.000	0.011	0.000	0.023

## 3 讨论

ARDS 是发生于严重感染、休克、创伤及烧伤等疾病过程中,由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤引起的弥漫性肺间质及肺泡水肿,导致的以进行性低氧血症、呼吸窘迫为特征的临床综合征<sup>[5]</sup>。其发病机制复杂,病情危重,发病率及病死率居高不下,成为 ICU 患者死亡的重要原因。有研究显示,ARDS 发病率每年高达 79/10 万和 59/10 万,年病死率高达 29% ~ 42%,中国上海地区统计数据表明 ARDS 死亡率在 68.5% 左右<sup>[6]</sup>。进一步加深对 ARDS 发病机制的研究,改进现有治疗状况,寻求新的有效的诊治手段是当前危重病医学领域的重要任务之一。

机体对感染和创伤的直接反应是释放一系列炎性介质,ARDS 的本质正是全身性炎症反应在肺部的表现<sup>[7]</sup>,主要炎性因子有 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8。TNF- $\alpha$  可损伤血管内皮,使毛细血管通透性增加,毛细血管渗漏,肺水肿形成,进而导致 ARDS<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  还能激活自然杀伤细胞,激活的自然杀伤细胞能产生大量的细胞因子导致炎症级联放大效应,进一步促进炎症反应,触发肺部凝血,使纤维素沉积在肺泡腔和肺血管。肺损伤时,IL-6 能激活抗凋亡基因,抑制细胞的凋亡,也能激活补体表达 C 反应蛋白,使细胞损伤,促进炎症反应,加重肺组织的损伤<sup>[9]</sup>。IL-8 是参与炎症反应重要的细胞因子,可诱导中性粒细胞,并能调控中性粒细胞粘附分子,在 ARDS 病程中协同其他细胞因子损伤血管内皮,增加血管通透性<sup>[10]</sup>。

低分子量肝素钠可以很好的缓解患者肺部及全

身的微循环障碍,阻碍微血栓的生成,加快血栓的溶解从而减少出血,改善微循环,还能抑制炎症介质、降低炎症反应及患者死亡率<sup>[11-12]</sup>。查佳安等<sup>[13]</sup>研究发现雾化吸入低分子肝素治疗 ARDS,能够改善氧合,还能通过抑制 IL-6 等炎症介质的释放,降低全身炎症反应,从而降低患者的疾病严重程度。有研究显示,肾素-血管紧张素系统(RAS)参与了肺动脉高压、肺纤维化、肺血栓栓塞症特别是 ARDS 等肺部疾病的发病过程<sup>[14]</sup>。卡托普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,主要用于心血管疾病的降压治疗,还具有清除氧自由基、抗氧化损伤及内皮细胞保护作用<sup>[15]</sup>。Mahmood 等<sup>[16]</sup>报道卡托普利预可能有效治疗放射性肺损伤,抑制了 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达及活性。本文研究通过比较治疗前后两组血清炎症因子水平的变化,所得结论也支持上述观点。

OI 能较好反映机体吸氧条件下的缺氧情况,且计算简便,一直被当作评估肺血管与肺泡损伤的重要指标,低氧血症是急性呼吸窘迫综合征患者的主要表现,随着  $\text{FiO}_2$  的增加,OI 明显降低,因此 OI 也被认为是诊断急性呼吸窘迫综合征的敏感性指标<sup>[17-18]</sup>。本文研究中,观察组  $\text{SaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  均明显高于对照组,国外学者也有类似的文献报道,提示肝素钠联合卡托普利有助于减轻肺损伤,这也可以从两组机械通气时间等相关指标比较中得到证实。

本文研究结果表明,肝素钠联合卡托普利有助于促进急性呼吸窘迫患者预后,可能与缓解患者炎症反应、改善氧合功能等有关。需要指出的是,本文研究局限性有二:一是样本对象来自同一家医院数量较少,二是缺乏对肝素钠联合卡托普利对炎症因子、氧合功能影响可能作用机制的深入分析,这均有待于今后扩大样本展开进一步的研究。

## 参考文献

- [1] Balke L, Both M, Arlt A, et al. Severe adult respiratory distress syndrome from Goodpasture syndrome. Survival using extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 228-229.
- [2] 林瑞云, 林建滨, 戴建伟. 肝素联合山莨菪碱治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. *广东医学院学报*, 2016, 34(4): 414-419.
- [3] 李建英, 鲍喜静, 张翠静, 等. 复方夏枯草联合卡托普利、二甲双胍对 2 型糖尿病合并高血压患者炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(15): 2270-2272, 2276.
- [4] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [5] 王春亚, 吴媛媛, 王国恩, 等. 抗凝治疗对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征疗效影响的 Meta 分析[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(1): 115-118.
- [6] 徐晓鸿, 陈家斌, 夏银稳. 连续性血液净化对急性呼吸窘迫综合征的疗效研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(1): 41-44.
- [7] 李秀元, 张艳丽, 李强, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清中白细胞介素的表达及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2978-2979.
- [8] Rehberg S, Yamamoto Y, Sousse LE, et al. Advantages and pitfalls of combining intravenous antithrombin with nebulized heparin and tissue plasminogen activator in acute respiratory distress syndrome[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(1): 126-133.
- [9] 杨华. 痰热清注射液对放射性肺炎患者血清炎症因子及纤维化指标的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(12): 1615-1616, 1620.
- [10] Grasso S, Stripoli T, Mazzone P, et al. Low respiratory rate plus minimally invasive extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal decreases systemic and pulmonary inflammatory mediators in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): e451-e460.
- [11] Spieth PM, Zhang H. Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1): 113-121.
- [12] 王晓娟, 肖金石. 肝素钠肺泡灌洗治疗 ALI/ARDS 的临床疗效观察[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2014, 9(1): 49-52.
- [13] 查佳安, 方长太, 梅玲, 等. 低分子肝素雾化吸入治疗 ALI/ARDS 的临床疗效观察[J]. *安徽医药*, 2012, 16(9): 1335-1337.
- [14] 孙佳, 朱彪. ACE2/Ang1-7/Mas 在 ALI/ARDS 中的作用机制研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(8): 632-635.
- [15] 陈丽丽, 张新日, 李阳. 卡托普利对大潮气量机械通气大鼠肺组织小窝蛋白-1 表达的影响[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(1): 46-50.
- [16] Mahmood J, Jelveh S, Zaidi A, et al. Targeting the Renin-angiotensin system combined with an antioxidant is highly effective in mitigating radiation-induced lung damage[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4): 722-728.
- [17] 刘超, 郭强, 王佳佳, 等. 短期使用高频振荡通气对重症人感染 H7N9 禽流感合并 ARDS 患者氧合的临床观察[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(1): 67-69.
- [18] Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(2): 72-77.

收稿日期: 2016-11-02 修回日期: 2016-12-06 编辑: 周永彬