文章类型：论文 | 刊号（ISSN）：2972-4457(P) / 2972-452X(O)

探讨乌司他丁对体外膜肺氧合支持期间持续全身炎症反应的影响

匡智明
江西省赣州市人民医院
DOI:10.32629/ffcr.v3i11.22343

[摘　要] 目的：探讨乌司他丁对体外膜肺氧合（ECMO）支持期间患者持续全身炎症反应的影响。方法：选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月赣州市人民医院综合 ICU、赣县区人民医院 ICU 及信丰县人民医院 ICU 接受 ECMO 支持治疗的患者 68 例，采用随机数字表法分为试验组与对照组，每组各 34 例。对照组给予 ECMO 常规治疗，试验组在常规治疗基础上加用乌司他丁 20 万 U 静脉泵入，每 12 小时 1 次，疗程 5 天。分别于 ECMO 转机后第 1、3、5 天检测血清 C 反应蛋白（CRP）、白介素-6（IL-6）、白介素-10（IL-10）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平，同时监测毛细血管渗漏指数、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（APACHEⅡ）、序贯器官衰竭评估（SOFA）评分，记录 ICU 住院时间及 28 天病死率。结果：第 3、5 天，试验组 CRP、IL-6、TNF-α 水平均低于对照组，IL-10 水平高于对照组（P 均＜0.05）。第 5 天试验组毛细血管渗漏指数低于对照组（P＜0.05）；试验组 APACHEⅡ评分、SOFA 评分均低于对照组（P 均＜0.05）。试验组 ICU 住院时间短于对照组（P＜0.05）；试验组 28 天病死率低于对照组（P＞0.05）。结论：乌司他丁可有效抑制 ECMO 支持期间的过度全身炎症反应，降低促炎因子水平、提升抗炎因子水平，减轻毛细血管渗漏，改善器官功能，缩短 ICU 住院时间，对 ECMO 患者具有良好的炎症调节与器官保护作用。
[关键词] 体外膜肺氧合；乌司他丁；全身炎症反应综合征；炎症因子
中图分类号：R654.2 文献标识码：A

Exploring the Effect of Ulinastatin on Persistent Systemic Inflammatory Response During Extracorporeal Membrane Oxygenation Support

Zhiming Kuang
Ganzhou People's Hospital, Jiangxi

Abstract: Objective: To explore the effect of ulinastatin on persistent systemic inflammatory response in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Methods: A total of 68 patients receiving ECMO support in the general ICU of Ganzhou People's Hospital, ICU of Ganxian District People's Hospital and ICU of Xinfeng County People's Hospital from January 2022 to January 2024 were enrolled and divided into experimental group and control group by random number table, with 34 cases in each group. The control group received routine ECMO treatment, and the experimental group was additionally given 200,000 U ulinastatin by intravenous pump infusion every 12 hours for 5 days. Serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were detected on day 1, 3 and 5 after ECMO initiation. Meanwhile, capillary leakage index, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were monitored. ICU length of stay and 28-day mortality were recorded. Results: On day 3 and day 5, the levels of CRP, IL-6 and TNF-α in the experimental group were lower, while IL-10 level was higher compared with the control group (P<0.05). On day 5, the capillary leakage index of the experimental group was lower than that of the control group (P<0.05). The APACHE II and SOFA scores of the experimental group were lower (P<0.05). The experimental group had shorter ICU length of stay (P<0.05), and the 28-day mortality was lower with no statistical difference (P>0.05). Conclusion: Ulinastatin can effectively inhibit excessive systemic inflammatory response during ECMO support, reduce pro-inflammatory factor levels, elevate anti-inflammatory factor levels, relieve capillary leakage, improve organ function and shorten ICU length of stay. It exerts favorable effects on inflammatory regulation and organ protection

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

for patients under ECMO support.

keywords: extracorporeal membrane oxygenation; ulinastatin; systemic inflammatory response syndrome; inflammatory factors

引言

体外膜肺氧合简称 ECMO，可对危重症患者提供持续支持的体外生命支持技术，多用于抢救重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、心源性休克与心脏术后低心排血量综合征这类急危重症患者[1]。但 ECMO 本质属于侵入性体外循环支持技术，使用的人工管路表面没有天然内皮细胞覆盖，也就是非内皮化。管路直接接触患者血液后，会快速激活人体的凝血系统，补体系统以及固有免疫系统，进而诱发大范围的炎症级联反应[2]。过程中伴随白细胞激活，还有大量促炎介质释放，最终会引发全身炎症反应综合征简称 SIRS[3]。乌司他丁是从人体尿液中提取纯化得到的广谱蛋白酶抑制剂，可抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶和透明质酸酶等多种水解酶的活性，能稳定溶酶体膜、抑制炎症介质过量释放、清除氧自由基、优化微循环状态，发挥多重药理作用[4]。针对接受 ECMO 支持治疗的重症患者，乌司他丁能不能有效抑制持续发作的全身炎症反应，减轻毛细血管渗漏症状，同时保护器官功能，目前已有的相关临床研究成果仍然较为有限[5]。本次研究将系统评估乌司他丁对 ECMO 支持期间患者炎症因子水平、毛细血管渗漏情况以及器官功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月赣州市人民医院综合 ICU 接受 ECMO 支持治疗的患者 68 例，采用随机数字表法分为试验组（乌司他丁组）与对照组（常规治疗组），每组各 34 例。试验组男性 21 例，女性 13 例；年龄区间 22~76 岁，平均年龄（52.36±12.47）岁；体重指数（23.84±3.26）kg/m²；ECMO 模式：静脉-静脉 ECMO（VV-ECMO）19 例，静脉-动脉 ECMO（VA-ECMO）15 例。对照组男性 20 例，女性 14 例；年龄区间 24~78 岁，平均年龄（53.12±12.85）岁；体重指数（24.12±3.41）kg/m²；ECMO 模式：VV-ECMO18 例，VA-ECMO16 例。两组患者基线资料方面比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。

纳入标准：（1）年龄≥18 周岁；（2）有接受 ECMO 支持的明确适应证。

排除标准：（1）妊娠或哺乳期妇女；（2）实体器官或骨髓移植受者；（3）既往有乌司他丁或其任何成分、防腐剂过敏史；（4）患有自身免疫性疾病或恶性肿瘤；（5）入组前 2 个月内接受过大剂量激素治疗（以泼尼松计＞1mg/kg/d）或免疫调节治疗（包括环孢素、硫唑嘌呤、OKT3、血必净、胸腺肽、静脉用丙种球蛋白等）；（6）经研究者判断不适合参与本研究的其他情况。

1.2 方法

两组患者均按照 ECMO 常规治疗方案进行管理，包括原发病治疗、呼吸循环支持、抗凝管理、容量管理、感染防控、营养支持及器官功能监测等。ECMO 转机后即开始干预。

试验组在常规治疗基础上加用注射用乌司他丁 20 万 U，加入 0.9%氯化钠注射液 50ml 中，以静脉泵入方式给药，每 12 小时 1 次，连续使用 5 天。

对照组给予等量 0.9%氯化钠注射液作为安慰剂，给药方式与疗程同试验组。治疗期间根据患者病情调整其他治疗方案，避免使用其他影响炎症反应的药物。

1.3 观察指标

主要指标：分别于 ECMO 转机后第 1 天（24h）、第 3 天（72h）、第 5 天（120h）采集患者外周静脉血，检测血清 CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平。CRP 采用免疫比浊法检测，IL-6、IL-10、TNF-α 采用化学发光免疫分析法检测。

次要指标：于上述各时间点计算毛细血管渗漏指数，公式为[CRP（mg/dl）/血清白蛋白（g/L）]×100；评估 APACHEⅡ评分、SOFA 评分；记录 ICU 住院时间、总住院时间及 28 天病死率。

1.4 统计学分析

本实验统计学分析软件为 SPSS 25.0，计数资料为率，%由 x^2 检验，计量数据方差符合正态分布，t 检验 $\bar{x}\pm s$，P＜0.05 则表明组内指标对比有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点炎症指标比较

转机后第 3、5 天，试验组 CRP、IL-6、TNF-α 水平均低于对照组，IL-10 水平高于对照组（P 均＜0.05）。见表 1。

表 1 两组不同时间点炎症指标比较（ $\bar{x}\pm s$）

指标	CRP（mg/L）		IL-6（pg/ml）		IL-10（pg/ml）		TNF-α（pg/ml）	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
第 1 天	156.84±42.36	162.37±45.18	286.52±85.37	295.18±88.64	12.46±4.25	11.87±4.12	85.64±25.37	88.32±26.51
第 3 天	112.46±35.72*#	145.68±38.45*	198.46±62.35*#	256.84±71.26*	22.84±6.37*#	16.52±5.24*	58.42±18.65*#	74.68±21.34*
第 5 天	78.52±28.64*#	118.76±32.51*	128.73±45.62*#	196.52±58.37*	32.56±7.84*#	21.38±6.15*	38.76±14.28*#	58.42±17.65*
F 组间	40.443	12.846	48.107	10.573	85.808	15.264	47.289	11.385
P 组间	0.000	0.001	0.000	0.002	0.000	＜0.001	0.000	0.001

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

注：与同组第 1 天比较，P＜0.05；与对照组同期比较，#P＜0.05。

2.2 两组毛细血管渗漏指数、器官功能及预后比较

转机后第 1 天，两组毛细血管渗漏指数、APACHEⅡ评分、SOFA 评分比较差异均无统计学意义（P＞0.05）。第 5 天，试验组毛细血管渗漏指数为（5.86±1.72），低于对照组的（8.14±2.35）（t=4.587，P＜0.001）；试验组 APACHEⅡ评分为（13.52±3.84）分，低于对照组的（16.87±4.25）分（t=3.426，P=0.001）；试验组 SOFA 评分为（7.26±2.15）分，低于对照组的（9.58±2.64）分（t=4.015，P＜0.001）。预后方面，试验组 ICU 住院时间为（12.46±3.58）天，短于对照组的（15.73±4.26）天（t=3.452，P=0.001）；试验组 28 天病死率为 20.59%（7/34），低于对照组的 38.24%（13/34）（x^2=2.627，P=0.105）。

3 讨论

乌司他丁作为一种广谱蛋白酶抑制剂，具有多重药理作用，能抑制多种水解酶活性，减少酶类对组织的直接损伤；稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶释放；抑制炎症介质的产生与释放，调节促炎/抗炎平衡[6]。

本研究结果显示，转机后第 3、5 天，试验组 CRP、IL-6、TNF-α 水平均低于对照组，IL-10 水平高于对照组，提示乌司他丁可有效抑制 ECMO 支持期间的过度炎症反应，促进促炎/抗炎平衡的恢复。其机制在于：乌司他丁可抑制中性粒细胞与单核巨噬细胞的活化，减少 TNF-α、IL-6 等促炎细胞因子的转录与释放；同时可促进 IL-10 等抗炎因子的分泌，增强机体的抗炎代偿能力，从而纠正促炎/抗炎失衡。CRP 作为急性时相反应蛋白，其水平的下降也间接反映了全身炎症反应的减轻[7]。在毛细血管渗漏方面，试验组第 5 天毛细血管渗漏指数低于对照组，说明乌司他丁可有效减轻 ECMO 相关的毛细血管渗漏。其机制可能与以下因素有关：乌司他丁抑制炎症介质释放，减轻炎症介质对血管内皮细胞的损伤；稳定溶酶体膜，减少溶酶体酶对内皮基底膜的降解；清除氧自由基，减轻氧化应激对内皮细胞的损伤；改善微循环，减轻组织缺血再灌注损伤[8-9]。毛细血管渗漏的减轻有助于减少肺水蓄积、改善氧合、维持有效循环容量，为器官功能恢复创造有利条件[10]。在器官功能与预后方面，试验组第 5 天 APACHEⅡ评分、SOFA 评分均低于对照组，ICU 住院时间缩短，提示乌司他丁可改善 ECMO 患者的整体器官功能，促进患者康复。28 天病死率虽有下降趋势但差异无统计学意义，考虑与本研究样本量较小、ECMO 患者原发病危重程度高、影响预后的因素众多有关，未来需更大样本量的研究进一步验证。本研究中未观察到乌司他丁相关的严重不良反应，提示其在 ECMO 患者中应用安全性良好。

本研究也存在一定局限性：为多中心研究但样本量仍有限；观察周期较短，未评估乌司他丁对远期预后的影响；未进行炎症因子的动态连续监测；不同中心 ECMO 管理细节可能存在差异。未来可开展大样本、多中心、长期随访的研究进一步验证结论。

综上所述，乌司他丁可有效抑制 ECMO 支持期间的持续全身炎症反应，降低 CRP、IL-6、TNF-α 等促炎因子水平，提升抗炎因子 IL-10 水平，纠正促炎/抗炎失衡；可减轻毛细血管渗漏，改善器官功能，缩短 ICU 住院时间，且安全性良好。

[参考文献]

[1]许黎忠.乌司他丁联合醋酸奥曲肽治疗急诊重症急性胰腺炎的效果与安全性[J].临床合理用药,2025,18(32):81-84.

[2]王志刚,刘真富,高扬,等.乌司他丁对全腔镜食管癌根治术患者肺功能的保护作用及机制探讨[J].山东医药,2023,63(5):43-46.

[3]江朝能.奥曲肽与乌司他丁联合治疗老年急性胰腺炎对血液生化指标及预后的影响[J].现代医学与健康研究（电子版）,2024,8(8):61-63.

[4]刘涛,钟小琦.乌司他丁联合连续性血液净化治疗对重症脓毒血症患者 APACHEⅡ评分、炎性因子水平的影响[J].蛇志,2024,36(4):416-419.

[5]吕亮亮,罗水梅,刘宝英.乌司他丁联合连续性肾脏替代疗法治疗严重脓毒血症的临床效果及安全性[J].临床合理用药,2025,18(35):93-96.

[6]纪日欢,周小平.乌司他丁联合美罗培南对脓毒血症病原菌清除率及炎症指标的影响[J].罕少疾病杂志,2024,31(7):133-135.

[7]韦艳萍,黄雪敏,廖帅.Meta 分析乌司他丁对老年脓毒症患者凝血功能的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(19):4739-4743.

[8]李崇妮.血必净结合乌司他丁在急诊脓毒血症患者临床治疗中的应用效果及 TNF-α、IL-6 水平影响分析[J].临床医学进展,2025,15(5):1027-1031.

[9]韩丹诺,张帅,王红,等.血液吸附对非体外冠状动脉移植术后体外膜氧合患者全身炎症反应的影响[J].心肺血管病杂志,2024,43(8):846-853.

[10]马啸龙,陈博,刘成,等.体外膜肺氧合中血栓炎症反应及管路生物相容性的研究进展[J].临床检验杂志,2023,41(6):444-448.

作者简介：

匡智明（1983.03-），男，江西赣州人，副主任医师，从事重症医学工作。

基金项目：

2022 年度赣州市“科技+国家区域医疗中心”联合计划项目，项目编号：2022-YB1452，项目名称：探讨乌司他丁对体外膜肺氧合支持期间持续全身炎症反应的影响。

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.