临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.016

氮末端－前脑钠肽对严重脓毒症患者心功能评估意义及乌司他丁干预的临床研究

陶　杨[1],马　渝[2],周发春[1]

(1. 重庆医科大学附属第一医院 ICU,重庆　400016;2. 重庆市急救医疗中心 ICU,重庆　400014)

【摘　要】目的:观察氮末端-前脑钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,Nt-proBNP)与左室射血分数(Left ventricular ejection fraction,LVEF)的相关关系,探讨 Nt-proBNP 对严重脓毒症患者早期心功能障碍的预测价值及乌司他丁对脓毒症性心功能障碍的干预效应。方法:收集 2009 年 6 月至 2010 年 12 月期间我院中心 ICU 收治的严重脓毒症患者资料 40 例,随机分为对照组(C 组)和乌司他丁治疗组(U 组),C 组在确诊严重脓毒症后接受早期目标导向治疗,U 组在接受上述治疗同时给予乌司他丁干预,用法为 30 万 IU 静脉滴注,每天 2 次,连续 5 d 后减为 10 万 IU 每天 2 次,连用 2 d;2 组患者分别于治疗前、治疗后第 4 天、第 7 天 3 个时间点采血测定 Nt-proBNP,同时行床旁超声心动图检查测量 LVEF。结果:2 组患者 Nt-proBNP 水平均于治疗后第 4 天达峰值,至治疗后第 7 天明显下降,U 组峰值低于 C 组($P<0.05$),2 组治疗后第 7 天 Nt-proBNP 水平均低于治疗前,U 组差异有统计学意义($P<0.05$),而 C 组差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患者 LVEF 值均于治疗后第 4 天降至最低值,C 组较 U 组降低更明显,至治疗后第 7 天明显回升,U 组回升显著($P<0.05$),2 组治疗后第 7 天 LVEF 值均高于治疗前,U 组差异有统计学意义($P<0.05$),而 C 组差异无统计学意义($P>0.05$);所有入选患者按 LVEF 值分组,LVEF≤50%组 Nt-proBNP 水平明显高于 LVEF>50%组($P<0.05$);2 组患者各时间点 Nt-proBNP 与 LVEF 均负相关($P<0.05$)。结论:Nt-proBNP 与 LVEF 负相关,可作为预测严重脓毒症患者早期心功能障碍的指标之一;乌司他丁干预治疗能明显降低 Nt-proBNP 水平,改善严重脓毒症患者心功能。

【关键词】脑钠肽;脓毒症;左室射血分数;乌司他丁

【中国图书分类法分类号】R541　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-06-22

Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for cardiac function in patient with severe sepsis and clinic research of ulinastatin

TAO Yang[1], MA Yu[2], ZHOU Fa-chun[1]

(1. Department of ICU, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 2. Department of ICU, Chongqing Emergency Medical Center)

【Abstract】*Objective*: To investigate the correlation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(Nt-proBNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF), determine the predictive value in severe sepsis patients with early myocardial dysfunction, and identify the intervention effect of ulinastatin in sepsis induced myocardial dysfunction. *Methods*: Forty severe sepsis patients were randomly divided into control group(Group C) and ulinastatin group(Group U), with 20 patients in each group. Group C accepted early goal directed therapy, and Group U accepted additional therapy of ulinastatin intravenous drop, 300,000 units each time, and two times a day for 5 days; then reduced to 100,000 units each time, and two times a day for 2 days. Concentration of plasma Nt-pro BNP and left ventricular ejection fraction were measured at pre-therapy, on the 4th day and the 7th day. *Results*: Concentration of plasma Nt-pro BNP reached its peak on the 4th day, which was lower in Group U than in Group C, then reduced on the 7th day, which was lower than that at pre-therapy in the two groups, but the difference had statistical significance only in Group U($P<0.05$). The level of LVEF was the lowest on the 4th day in the two groups, which was lower in Group C than in Group U; then it increased on the 7th day, and was higher in group U($P<0.05$). All patients were divided into two groups according to LVEF. LVEF>50% meant normal cardial function, and otherwise meant abnormal. Concentration of plasma Nt-pro BNP was higher in abnormal group($P<0.05$). There was negative correlation between Nt-pro BNP and LVEF. *Conclusion*: Concentration of Nt-proBNP is negatively correlated with LVEF. It may be used to prognose myocardial function in patients with severe sepsis. Ulinastatin can reduce the concentration of Nt-proBNP and improve myocardial function of severe sepsis patients.

【Key words】B-type natriuretic peptide; sepsis; left ventricular ejection fraction; ulinastatin

作者介绍:陶　杨(1980-),女,主治医师,硕士,研究方向:重症医学、脓毒症。

通信作者:周发春,男,教授,Email:zfc88@126.com。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(编号:2008-2-271)。

脓毒症是临床常见的急危重症，具有高患病率、高死亡率、高住院费用"三高"的特点，近年来一直是 ICU 研究的重点和热点。脓毒症诱导的心功能障碍(Sepsis induced myocardial dysfunction，SIMD)在脓毒症中颇为常见，其以心肌损伤、心功能不全为主要表现，而心肌损伤、心功能不全又是脓毒症患者 BNP 升高的主要原因，氮末端-前脑钠肽与脑钠肽(Brain natriuretic peptide，BNP)等摩尔生成，半衰期较 BNP 长，有利于临床检测。乌司他丁是一种广谱蛋白水解酶抑制剂，有抑制蛋白水解、稳定溶酶体膜，抑制炎症细胞因子释放等作用，被广泛用于治疗急性胰腺炎、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征及脓毒症等。近年关于乌司他丁对肺、肾、肝等脏器保护作用的文献较多，但关于其对脓毒症心脏保护作用的报道极少。本研究拟通过观察严重脓毒症患者乌司他丁治疗前后血清(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，Nt-proBNP)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction，LVEF)的变化，探讨 Nt-proBNP 与 LVEF 间的相关性，探讨 Nt-proBNP 对严重脓毒症患者早期心功能障碍的预测价值及乌司他丁的干预效应。

1 资料与方法

1.1 病例及分组

根据 2001 年国际脓毒症定义会议的脓毒症诊断标准[1]，收集 2009 年 6 月至 2010 年 12 月期间我院中心 ICU 收治的严重脓毒症患者资料 40 例，随机分为对照组(C 组)20 例，乌司他丁治疗组(U 组)20 例。对照组中男性 15 例，女性 5 例，年龄 24~78 岁，平均(62.00±16.33)岁，平均 APACHE Ⅱ 评分21.8 ± 5.85 分，病种分别为：重症社区获得性肺炎 5 例，医院获得性肺炎 7 例，腹腔感染 7 例，严重挤压伤合并软组织坏死 1 例。治疗组中男性 13 例，女性 7 例，年龄 21~74 岁，平均(57.60 ± 16.04)岁，平均 APACHE Ⅱ 评分(19.60 ± 5.66)分，病种分别为：重症社区获得性肺炎 7 例，医院获得性肺炎 10 例，多发伤合并腹腔感染 3 例。对因各种基础疾病致心肺功能不全、肾功能不全者予以排除。两组患者入选时年龄、性别比、病情严重程度(以 APACHE Ⅱ 评分评价)及肾功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 实验方案

对照组(C 组)患者在确诊严重脓毒症后接受早期目标导向治疗 EGDT，治疗组(U 组)患者确诊严重脓毒症后除接受 EGDT 外还同时给予乌司他丁(广东天普生物化学制药有限公司生产)30 万 U 溶于 100 ml 生理盐水，用静脉输液泵控制输液速度持续 1 h 泵完，2 次/d，连续应用 5 d 后减量为 10 万 U，2 次/d 应用 2 d。

1.3 检测指标

所有入选患者分别于治疗前、治疗后第 4 天、第 7 天 3 个时间点抽取右侧肘正中静脉血 5 ml 注入肝素-锂抗凝试管中，低温离心后取上清液 150 μl 使用瑞士罗氏公司 Elecsys2010 全自动电化学发光免疫测定分析仪检测血浆 Nt-proBNP，同时在上述 3 个时间点行床旁经胸超声心动图检查测量 LVEF。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS17.0 统计软件分析，计量资料用以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较使用 t 检验，多组间比较使用单因素方差分析(ANOVA)，计数资料使用 χ^2 检验，变量间的相关关系用直线相关分析，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者 Nt-proBNP 水平及 LVEF 的变化

见表 1、图 1、2。

2.1.1 治疗不同时间两组患者 Nt-proBNP 水平的变化 U 组治疗前平均 Nt-proBNP 水平为(351.16 ± 163.45) pg/ml，C 组平均 Nt-proBNP 水平为(373.79 ± 161.30) pg/ml，2 组差异无统计学意义(t 检验 t=0.441，P=0.892)；治疗后第 4 天及治疗后第 7 天 U 组平均 Nt-proBNP 水平分别为(1 023.87 ± 428.60) pg/ml 和(227.32 ± 113.25) pg/ml；C 组在上述 2 个对应时间点的平均 Nt-proBNP 水平分别为(1 586.54 ± 488.37) pg/ml 和(334.03 ± 155.77) pg/ml，2 组的峰值均出现在治疗后第 4 天，U 组的峰浓度较对照组明显降低，2 组比较差异有统计学意义(t 检验 t=3.873，P=0.035)。第 7 天时 2 组Nt-proBNP 水平明显下降，且 U 组浓度更低，2 组比较差异有统计学意义(t 检验 t=2.478，P=0.042)。2 组分别行组内各时间点 Nt-

表 1 2 组患者血浆 Nt-proBNP 与 LVEF 的变化

项目	组别	时间		
		治疗前	治疗后第 4 天	治疗后第 7 天
Nt-proBNP(pg/ml)	C组	373.79 ± 161.30	1 586.54 ± 488.37■	334.03 ± 155.77●
	U组	351.16 ± 163.45	1 023.87 ± 428.60▲■	227.32 ± 113.25▲●★
LVEF(%)	C组	52.45 ± 6.305	43.55 ± 4.64■	57.4 ± 3.98●
	U组	54.65 ± 7.45	47.85 ± 6.65▲■	66.15 ± 4.50▲●★

注：▲，与对照组比较 $P<0.05$，t 检验 t=3.873，P=0.035(BNP)；t 检验 t=2.478，P=0.047(LVEF)；

■，与治疗前比 $P<0.05$，ANOVA F=49.38，P=0.000(BNP)；ANOVA F=42.788，P=0.000(LVEF)；

●，与治疗后第 4 天比较 $P<0.05$，ANOVA F=49.38，P=0.000(BNP)；ANOVA F=42.788，P=0.000(LVEF)；

★，与治疗前比较 $P<0.05$，ANOVA F=49.38，P=0.000 (BNP)；ANOVA F=42.788，P=0.000(LVEF)

proBNP水平两两比较显示：治疗后第 4 天与治疗前、治疗后第 7 天与治疗后第 4 天差异均有统计学意义（ANOVA F=49.38，P=0.000）。治疗后第 7 天Nt-proBNP 低于治疗前，但仅 U 组差异有统计学意义（P=0.026），而 C 组差异无统计学意义（ANOVA F=5.3，P=0.813）。

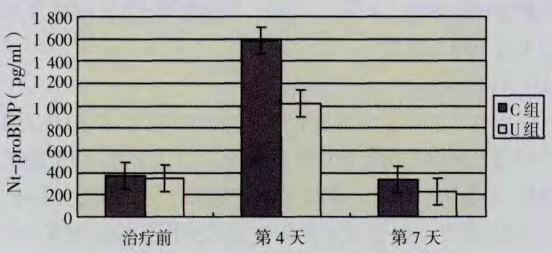


图 1　2 组各时间点 Nt-proBNP 的变化

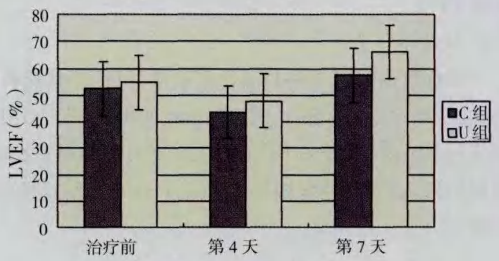


图 2　2 组各时间点 LVEF 的变化

2.1.2　治疗不同时间 2 组患者 LVEF 的变化　U 组治疗前 LVEF 平均值为（54.65 ± 7.45）%，C 组为（52.45 ± 6.30）%，2组差异无统计学意义（t 检验 t=0.706，P=0.077）。治疗后第 4 天 2 组患者 LVEF 均降到最低值，C 组较 U 组降低更明显（43.55 ± 4.64）% vs（47.85 ± 6.65）%。t 检验 t=2.478，P=0.047。至治疗后第 7 天 2 组患者 LVEF 值均有明显回升，U 组升高显著，（66.15 ± 4.50）%，C 组（57.4 ± 3.98）%。t 检验 t=2.214，P=0.041。2 组分别行组内各时间点 LVEF 平均值两两比较显示：治疗后第 4 天与治疗前、治疗后第 7 天与治疗后第 4 天差异均有统计学意义（ANOVA F=42.788，P=0.000）。治疗后第 7 天高于治疗前，但仅 U 组差异有统计学意义（ANOVA F=35.046，P=0.000），而 C 组差异无统计学意义（ANOVA F=5.03，P=0.062）。

2.2　入选患者 Nt-proBNP 与 LVEF 的关系（表 2）

文献报道 LVEF≤50%多提示左室收缩功能异常，故本研究又将所有入选患者按 LVEF 水平分为 2 组，1 组LVEF≤50%，共 12 例，2 组 LVEF>50%，共 28 例。

表 2　入选患者 Nt-proBNP 与 LVEF 的关系

组别	n	LVEF（%）	Nt-proBNP（pg/ml）
1	12	45.92 ± 3.55	476.87 ± 125.00
2	28	56.82 ± 5.16▲	313.45 ± 150.41▲▲

▲，与 1 组比较 P<0.01；▲▲，与 1 组比较 P<0.05

LVEF t 检验 t=6.235，P=0.000；BNP t 检验 t=2.37，P=0.023

2.3　2 组患者 Nt-proBNP 水平与 LVEF 的相关分析（表 3、图 3）

C 组患者各时间点 Nt-proBNP 水平与 LVEF 均负相关，分别为治疗前相关系数 r 值-0.493，P<0.05；治疗后第 4 天 r 值-0.571，P<0.05；治疗后第 7 天 r 值-0.616，P<0.05。U 组患者各时间点 Nt-proBNP 水平与 LVEF 均负相关，分别为治疗前相关系数 r 值-0.844，P<0.05；治疗后第 4 天 r 值-0.779，P<0.05；治疗后第 7 天 r 值-0.747，P<0.05。

表 3　2 组患者不同时间点 Nt-proBNP 水平与 LVEF 的相关分析

时间点	组别	r	P
治疗前	C组	-0.493	<0.05
	U组	-0.844	<0.05
治疗后第 4 天	C组	-0.571	<0.05
	U组	-0.779	<0.05
治疗后第 7 天	C组	-0.616	<0.05
	U组	-0.747	<0.05

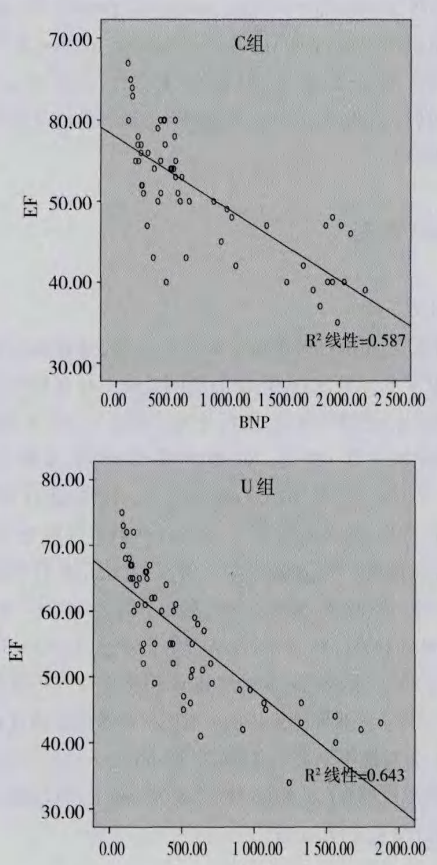


图 3　2 组患者 Nt-proBNP 与 LVEF 的散点图

3　讨　论

脓毒症时机体促炎与抑炎反应失衡可导致多器官功能障碍（Multiple organs dysfunction syndrome，MODS），其中SIMD发生率高，约 40%的脓毒症患者出现心肌细胞损伤[2]，仅次于肺和肾。本实验通过研究严重脓毒症患者血清 Nt-proBNP 与 LVEF 的变化规律、两者间的相关关系及乌司他丁干预前后

的变化，初步探讨乌司他丁对 SIMD 保护作用的可能机制，为其治疗提供新思路，同时为 SIMD 早期诊断提供一项新的实验室指标。

现阶段公认的 SIMD 发病机制主要循环中心肌抑制物、线粒体功能障碍、心肌细胞内钙稳态失衡及心肌细胞凋亡[3]，其中炎症细胞因子的心肌毒性作用是发生 SIMD 的主要原因之一[4]。文献报道 TNF-α、IL-1β 能选择性刺激心肌细胞分泌 BNP，此作用与容量因素无关而与剂量呈依赖关系[5]，此外促炎因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 还能导致心肌细胞功能障碍，心肌收缩力下降，心室扩张，从而导致 BNP 分泌增加[6]。

心功能障碍是脓毒症性休克中最重要的表现之一[7]，大约有 25%的脓毒症和 50%的脓毒症性休克患者心脏射血分数（Ejection fraction，EF）减低，脓毒症性休克患者即使左心室舒张末期容积正常也会出现左心室射血分数减低及每搏输出量减少。LVEF 是评价左室收缩功能最常用的临床指标，主要的测量方法有超声心动图、放射性核素心血管造影和心导管左心室造影 3 种，其中超声心动图检查具有无创、简便、易操作、重复性好等优点，广泛运用于心功能不全患者的临床诊断中。LVEF≤50%多提示左室收缩功能异常[8]，LVEF<30%者，近 20%存在严重的心肌运动障碍。

2008 年 Vieillard 等[9]人对脓毒症性休克患者行超声心动图动态检查发现，约 60%的患者入院早期就出现广泛左心室低动力性改变，但少数患者在起始给予血管活性药物（去甲肾上腺素）治疗后这种改变变得不明显。本研究中 2 组患者平均 LVEF 下降幅度较小，且以 LVEF>50%者居多，可能与病程早期部分患者接受血管活性药物治疗有关（C 组 8 例，U 组 7 例共 15 例）。

Post F[10]、Witthaut R 等[2]人研究发现脓毒症患者 LVEF≤50%者 Nt-proBNP 水平较 LVEF>50%者升高明显，本研究也得到同样的结果，进一步证实这一发现，且 Nt-proBNP 浓度越高者心肌收缩功能障碍越明显，两者呈负相关关系。故严重脓毒症患者早期 Nt-proBNP 水平明显升高能提示心肌收缩功能障碍的存在，Nt-proBNP 可作为早期诊断脓毒症左室功能障碍的生物学标志物之一。

乌司他丁最早由 Beuer 和 Reich 在人类尿液中分离纯化出来，是一种蛋白酶抑制剂，具有稳定细胞及溶酶体膜，清除氧自由基，抑制炎症细胞因子释放，改善微循环，减轻缺血再灌注损伤等多种作用[11]。近年的研究显示乌司他丁能显著抑制脓毒血症患者多种促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 等的释放，同时上调抗炎因子 IL-10 的水平，较早阻断全身炎症反应综合征向 MODS 发展，减轻多种蛋白酶和炎症细胞因子对重要脏器的损害，发挥较强的脏器保护作用[12]。大量文献报道乌司他丁对脓毒症患者或动物的肺、肾、肝及消化系统均有保护作用[13-16]，但有关其对脓毒症患者心肌细胞保护作用的研究较少。

本研究发现乌司他丁干预后各观察时间点 Nt-proBNP 浓度较对照组明显降低（$P<0.05$）且 LVEF 较对照组明显升高（$P<0.05$），提示乌司他丁可能通过下调严重脓毒症患者炎症细胞因子水平，抑制过度炎症反应，使心肌细胞损伤减轻，Nt-proBNP 降低，从而改善心功能。

参 考 文 献

[1] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[2] Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(10): 1696-1702.

[3] 帅 帅，曾其毅. 脓毒症心功能障碍机制的研究进展[J]. 中国小儿急救医学杂志，2010，17(2)：169-171.

[4] Prabhu S D. Cytokine-induced modulation of cardiac function[J]. Circ Res, 2004, 95(12): 1140-1153.

[5] Vincent J L. Hemodynamic support in septic shock[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(1s): 80-92.

[6] 虞岱斌，郑亚安. BNP 和脓毒症[J]. 中华现代内科学杂志，2009，6(2)：108-109.

[7] Court O, Kumar A, Parrillo J, et al. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock[J]. Crit Care, 2000, 6(3): 500-508.

[8] 陈 曼，毛节明. 核素显像，超声心动及动脉导管测定 LVEF 值的比较[J]. 中华核医学杂志，1992，12(2)：83-84.

[9] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adual septic shock[J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1701-1706.

[10] Post F, Weilemann L S, Messow C M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients[J]. Crit Care Med, 2008, 36(11): 3030-3037.

[11] Okuhama Y, Shiraishi M, Higa T. Protective effects of ulinastatin against ischemia reperfusion injury[J]. J Surg Res, 1999, 82(1): 34-42.

[12] Chen H, He M Y, Li Y M. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha 1: a prospective, randomized, controlled pilot study[J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122(8): 883-888.

[13] 刘 虹，安友仲，李芳芳. 乌司他丁对内毒素诱导大鼠急性肺损伤的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志，2008，31(7)：536-537.

[14] 李原媛，刘 虹. 乌司他丁对内毒素诱导大鼠急性肾损伤作用的研究[J]. 中国药物与临床，2008，8(3)：200-201.

[15] Zheng Y, Zhang X H, Lu J, et al. The protective effect of ulinastatin on GalN/LPS-induced acute liver injury in rats[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2009, 18(5): 455-458.

[16] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中国危重病急救医学，2006，18(2)：117-120.

（责任编辑：冉明会）