

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 05. 001

· 论著 ·

乌司他丁对慢性心力衰竭患儿 C-反应蛋白、T 细胞亚群和心功能的影响

吕桂萍 (广州市中西医结合医院, 广东广州 510800)

[摘要] 目的:探讨乌司他丁对慢性心力衰竭患儿炎症介质、T 细胞亚群及心功能的影响。方法:将 80 例心力衰竭患儿随机分为观察组和对照组各 40 例。对照组仅接受常规抗心力衰竭治疗,观察组在常规治疗基础上加用乌司他丁,观察两组治疗前后 C-反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽(BNP)、T 细胞亚群水平及心功能指标的变化。结果:治疗后观察组较对照组患儿的 CRP、BNP 水平明显降低(t 分别为 3.58、4.28, $P<0.01$),左室射血分数升高($t=4.53$, $P<0.01$), $CD4^+$ T 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 均显著升高(t 分别为 2.68、2.55, $P<0.05$)。结论:在常规抗心力衰竭治疗的基础上加用乌司他丁,能显著增强慢性心力衰竭患儿的细胞免疫功能,减轻炎症反应。

[关键词] 乌司他丁;心力衰竭;儿童;C-反应蛋白;脑钠尿肽

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0001-04

Effect of Ulinastatin on C-Reactive Protein and T-Lymphocyte Subsets in Children with Chronic Heart Failure

Lyu Guiping (Traditional Chinese and Western Medicine Hospitals of Guangzhou, Guangdong Guangzhou 510800, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of ulinastatin on inflammatory mediator, T-lymphocyte subsets and cardiac function in children with chronic heart failure. **Methods:** Eighty children with chronic heart failure were randomly allocated to observation group ($n=40$) and control group ($n=40$). The control group was treated with only conventional therapy, while the observation group was treated with ulinastatin on the basis of control group. Levels of the C-reactive protein (CRP), T-lymphocyte subsets, brain natriuretic peptide (BNP) and indexes of heart function were observed before and after treatment. **Results:** In observation group after treatment, levels of CRP and BNP ($t=3.58$ and 4.28 , $P<0.01$), left ventricular ejection fraction ($t=4.53$, $P<0.01$) and level of $CD4^+$ T cell and ratio of $CD4^+/CD8^+$ ($t=2.68$, $t=2.55$, $P<0.05$) were observed increased, compared with those in the control group. **Conclusion:** Conventional treatment plus ulinastatin, can significantly improve the immune function and reduces the inflammatory reaction in children with chronic heart failure.

[Keywords] ulinastatin; heart failure; children; C-reactive protein; brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭是不同病因引起的心脏疾病进展到一定程度时出现的一系列临床综合征,是大多数心血管疾病的最终结果^[1]。虽然近年来随着治疗手段的不断进步,慢性心力衰竭的总体预后有所改善,但是其发病率、病死率以及再次住院率仍然较高,仍是目前治疗的难点。免疫炎症机制在心力衰竭的发生发展过程中起着重要的作用,促炎因子的过度表达诱导心肌细胞出现凋亡、纤维化,导致心肌细胞重构,加速心力衰竭的进展^[2]。因此,抗炎治疗有可能成为心力衰竭治疗的新方法。然而,心力衰竭发生发展过程中的炎症病变有着复杂的病理生理机制,因此,单纯针对某个炎性因子的治疗方法无法取得良好的效果。乌司他丁是一种从尿液中提取纯化的广谱蛋白酶抑制剂,能够抑制多种蛋白酶活性,减轻各种蛋白酶与炎性介质对机体的免疫损伤,在儿童危重症中的临床应用有很多报道^[3-5]。同时亦有文献^[6]报道,乌司他丁可通过下调促炎因子从而改善心力衰竭患者的心功能。目前,乌司他丁对儿童慢性心力衰竭的影响报道不多,本研究拟探讨乌司他丁对慢性心力衰竭

患儿 C-反应蛋白(CRP)、T 细胞亚群和心功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

将 2013 年 8 月至 2015 年 8 月于我院儿科住院的慢性心力衰竭患儿 80 例纳入研究。纳入标准:符合小儿心力衰竭诊断标准^[7];年龄 <14 岁;患儿家属签署知情同意书。排除标准:合并病态窦房结综合征或 II ~ III 度房室传导阻滞;坐位测量的收缩压 <85 mm Hg;合并支气管哮喘;合并肝肾等实质脏器功能不全以及中枢神经系统疾病;对 β 受体阻滞剂过敏。80 例患儿中,男 44 例,女 36 例,年龄 3 个月 ~ 13 岁,平均(7.46 ± 3.21) 岁;扩张型心肌病(DCM)42 例,原发性心内膜弹力纤维增生症(EFE)38 例;心功能 II 级 16 例,III 级 33 例,IV 级 31 例;病程 3 个月 ~ 11 年,平均(29.17 ± 14.35) 个月。所有患儿家属均签署知情同意书,且本研究经我院伦理委员会审批通过。根据治疗中是否加用乌司他丁分为观察组和对照组各 40 例,两组患儿的年龄、性别、基础心脏病、

心功能分级、病程等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		年龄/岁	病程/年	心功能分级/例			基础心脏病/例	
		男	女			Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	DCM	EFE
观察组	40	23	17	7.35±2.64	28.69±16.61	9	16	15	22	18
对照组	40	21	19	7.48±3.32	29.34±14.21	7	17	16	20	20
χ^2 或 t		2.38		1.09	0.83		2.25		1.37	
P		>0.05		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05	

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法 两组慢性心力衰竭患儿均进行常规抗心力衰竭治疗,包括使用利尿剂、洋地黄类药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 以及 β -受体阻滞剂等药物。观察组的患儿除上述常规治疗外,同时加用乌司他丁 (天普洛安, 广东天普生化医药股份有限公司) 1 万 U/kg 加入生理盐水 30 mL 缓慢静脉滴注, 1 次/天, 疗程 7 d。

1.2.2 检测指标及方法 两组患儿均在治疗前后清晨空腹下采集外周静脉血于试管内, 并加入 10% 的乙二胺四乙酸钠 50 μ L 和抑肽酶 1 000 IU 后反复摇匀, 1 h 内进行离心 10 min (-4°C , 3 500 r/min), 分离血浆后于 -80°C 条件下保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA), 使用 AXSYMplus 分析仪和 BNP 试剂盒 (美国 Abbott 公司) 测定血浆内脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 的浓度。使用 NEPHSTAR 特定蛋白仪散射比浊法测定 CRP 水平, 仪器及试剂均由深圳市国赛生物技术有限公司提供。

1.2.3 心功能测定 采用彩色多普勒超声仪测定两组患儿治疗前后的心脏左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)。上述参数均予以测量 3 个心动周期后取其平均值。

1.2.4 T 细胞亚群测定 两组患儿均在治疗前和治疗 7 d 后清晨空腹采集外周静脉血于试管内, 分别予以抗 CD3 单抗-PC5、抗 CD4 单抗-FITC 以及抗 CD8 单抗-PE 这 3 种对抗体进行标记, 采用流式细胞仪 (Beckman-CoulterXL. MCL) 进行 T 细胞亚群的检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件行统计分析, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以百分数表示, 采用四格表 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后 CRP、BNP 水平比较

结果见表 2。两组患儿治疗前 CRP、BNP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患儿治疗后 CRP、BNP 水平均较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而治疗后观察组的 CRP、BNP 水平较对照组下降更明显, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 2 两组患儿治疗前后 CRP、BNP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP/(mg/L)		BNP/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	6.25±2.31	2.41±1.23 [*]	637.32±86.73	139.46±21.83 [*]
对照组	40	6.38±2.36	3.98±1.83 [*]	641.38±87.52	246.46±52.61 [*]
t		0.58	3.58	0.38	4.28
P		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注: * 与治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组患儿治疗前后 T 细胞亚群比较

结果见表 3。观察组患儿治疗后 CD4^+ T 细胞比例以及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 值较对照组明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而 CD3^+ T 细胞以及 CD8^+ T 细胞比例无明显变化。

表 3 两组患儿治疗前后 T 细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3^+ T 细胞/%		CD4^+ T 细胞/%		CD8^+ T 细胞/%		$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	62.6±9.3	62.7±9.4	33.6±6.8	37.8±4.6	26.5±7.6	25.4±6.8	1.5±0.3	1.6±0.6
对照组	40	63.1±8.8	63.5±8.9	34.1±5.9	34.2±6.1	26.3±7.1	25.9±6.4	1.5±0.4	1.5±0.5
t		0.68	0.56	0.43	2.68	0.89	0.83	0.77	2.55
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

2.3 两组患儿治疗前后心功能指标比较

结果见表 4。两组患儿治疗前 LVEF、LVESD、LVEDD 水平比较差异无统计学意义,治疗后均较治疗前有所改善,

同时观察组治疗后的 LVEF 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.01$),而两组治疗后的 LVESD、LVEDD 水平相当,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组患儿治疗前后心功能指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF/%		LVESD/mm		LVEDD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	40.26±12.32	54.46±13.43 *	37.62±6.83	30.47±6.84 *	43.52±8.15	38.62±8.06 *
对照组	40	39.88±12.34	48.88±13.56 *	37.38±7.62	31.56±6.61 *	43.58±8.16	39.49±8.18 *
<i>t</i>		1.13	4.53	0.59	0.91	1.09	1.25
<i>P</i>		>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: * 与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

慢性心力衰竭的发生与肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及交感神经系统的过度激活密切相关,但越来越多的研究表明,慢性心力衰竭患者的炎症因子表达显著增高,而且与心力衰竭的严重程度呈正相关。因此,炎症作为促进慢性心力衰竭发生发展的重要因素引起了学者的广泛关注。乌司他丁是一种天然的炎症反应调节性物质,能够抑制中性粒细胞以及单核巨噬细胞等炎症细胞的活化,减轻炎症反应对机体组织器官的损伤。许月丹等^[8]使用乌司他丁辅助治疗 136 例顽固性充血性心力衰竭患者,其有效率以及超声心动图指标改善率均较对照组明显升高,认为乌司他丁可提高慢性心力衰竭的治疗效果。

血清 CRP 能够在一定程度上反映体内炎症介质的活化水平,而且其水平几乎与炎症对组织的损伤程度呈正相关,因此,CRP 可作为心肌组织中炎症反应强度的标志物^[9-10]。BNP 是反映心功能衰竭的特异性指标,已有多数研究^[11-12]证实,BNP 与儿童心力衰竭患者预后明显相关。陈志华等^[13]对冠心病合并心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用乌司他丁,发现其血清 CRP 和 BNP 的水平明显降低,证实乌司他丁能明显减轻心力衰竭患者心肌细胞的炎症反应并在一定程度上改善患者的心功能。徐杰等^[14]发现,乌司他丁不仅能够明显缓解脓毒症患者的炎症状态,还能够显著降低脓毒症患者 BNP 等指标水平,证实乌司他丁对重度脓毒症患者的的心功能亦有一定的保护作用。本研究结果显示,经乌司他丁治疗后的慢性心力衰竭患儿血清 CRP 和 BNP 的水平较对照组明显降低,与上述研究结果相似。同时我们采用彩色多普勒超声证实,经乌司他丁治疗后的患儿 LVEF 水平较对照组明显改善。但由于疗程较短,还暂时未发现应用经司他丁治疗后对 LVESD、LVEDD 是否存在明显的影响。因此,乌司他丁能够改善儿童心力衰竭患儿心肌内的炎症状态,对心功能有一定的保护作用。

大量的研究^[15-16]认为,慢性心力衰竭患者机体内存在针对自身心肌的免疫反应,由心肌损伤后暴露的自身抗原启动了免疫应答反应,最终参与了心力衰竭的发生发展。T 淋巴细胞是一种重要的免疫细胞,根据不同的表面标记和功能分为 CD3⁺、CD4⁺以及 CD8⁺亚群。CD4⁺和 CD8⁺水平的降低提示细胞免疫功能下降。CD4⁺和 CD8⁺相互影响、相互制约使机体处于一种相对平衡的状态,其比值也可作为免疫调节功能的一项指标,两者比例的失调则表明免疫功能紊乱。韩丽娜等^[17]报道,CD4⁺T 细胞的比例随着心功能的下降而明显降低,在心功能Ⅲ级和Ⅳ级的患者中尤为明显。同时有学者^[18]发现,CD4⁺T 细胞的比例降低与左室容量负荷的增加、心肌细胞的纤维化以及收缩功能的失调密切相关。周素平等^[19]研究认为,乌司他丁能够上调心力衰竭患者的 CD4⁺T 细胞以及 CD4⁺/CD8⁺的比例,显著提高心力衰竭患者免疫功能状况。杨娇荣等^[20]研究发现,乌司他丁能显著提高急性心力衰竭患者的 CD4⁺T 细胞以及 CD4⁺/CD8⁺的水平,降低 NK 细胞水平,改善患者的细胞免疫功能。我们的研究也发现,在儿童心力衰竭患者中,乌司他丁同样能够改善患儿的免疫功能,与上述研究结果一致,进一步证实了本研究的可信度。

综上所述,乌司他丁能降低慢性心力衰竭患儿的 CRP、BNP 水平,改善 LVEF 水平,提高 CD4⁺T 细胞比例以及 CD4⁺/CD8⁺值,显著降低心肌的炎症反应,并改善患儿的细胞免疫功能。但是本研究样本量较小,有待后期更大样本量的研究以进一步证实其有效性。

参考文献:

[1] 何学联, 钟家蓉. B 型脑钠肽在小儿心力衰竭诊治中的研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(11): 56-58.
[2] 陈军军, 刘巍, 李为民, 等. 免疫炎症机制在心力衰竭进展中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(5): 253-256.
[3] 肖建佳. 乌司他丁对脓毒症患者炎症反应和肾功能的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(1): 16-18.
[4] 朱月钮, 朱晓东. 乌司他丁在儿童危重症中的应用[J]. 中国

- 小儿急救医学, 2013, 20(4): 438-439.
- [5] 王祥, 黄希勇, 肖云彬, 等. 前列地尔脂微球治疗小儿先天性心脏病合并肺动脉高压及心力衰竭的临床观察[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(12): 1-3.
- [6] 王志, 林娜. 乌司他丁治疗慢性心力衰竭的疗效及对细胞因子与心功能的影响[J]. 中国医药导报, 2012, 9(1): 76-78.
- [7] 杨海明, 杜忠东. 小儿心力衰竭的诊治[J]. 中国临床医生, 2012, 40(7): 18-23.
- [8] 许月丹, 李仲巧, 姚慧, 等. 乌司他丁辅助治疗顽固性充血性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中外医疗, 2011, 30(24): 98.
- [9] 蔡大伟. 脑钠肽、内皮素和超敏 C 反应蛋白检测在心力衰竭患者中的应用[J]. 中华全科医学, 2014, 12(1): 70-71.
- [10] 梁结玲, 曾宪辉, 陆居文, 等. 血清 BNP、hs-CRP、cTnI 及 UA 联合检测对心力衰竭的临床价值[J]. 中国现代医生, 2013, 51(8): 62-63.
- [11] 桂瑞丰, 李超伟, 郭华国, 等. 心力衰竭患儿血浆 NT-pro BNP 水平与心功能的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 85-86.
- [12] 张鹤, 李玖军. 先天性心脏病患儿血浆脑钠肽水平与左心功能的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 42-44.
- [13] 陈志华, 张镜锋, 陈雪清, 等. 乌司他丁对重度冠心病心力衰竭患者的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(16): 2525-2527.
- [14] 徐杰, 宋樱花, 马明远, 等. 乌司他丁对重度脓毒症患者心功能的影响[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2): 181-182.
- [15] 刘茂, 黄丹, 陈剑, 等. 免疫功能失调与慢性心力衰竭关系的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(27): 3220-3224.
- [16] 杨贵芳, 彭文, 赵琴, 等. 心力衰竭免疫学机制及治疗的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(2): 193-195.
- [17] 韩丽娜, 林晓明, 臧传波, 等. 老年男性心功能不全患者外周血 CD4⁺和 CD8⁺调节 T 细胞的变化及免疫调节的干预作用[J]. 海南医学, 2013, 24(19): 2866-2872.
- [18] 刘巍, 王雪婷, 冯微微, 等. CD4⁺ T 淋巴细胞在炎症性心脏重构中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(3): 198-200.
- [19] 周素平, 杨成明, 石伟彬, 等. 乌司他丁对慢性心力衰竭患者炎症介质和 T 细胞亚群的影响[J]. 心脏杂志, 2008, 20(3): 331-333.
- [20] 杨娇荣, 郭军, 张谦, 等. 乌司他丁对急性左心衰竭患者心功能和免疫功能的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(5): 683-685.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2015-10-20 修回日期:2015-11-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.002

· 论著 ·

血清 C-反应蛋白及降钙素原在儿童社区获得性肺炎病情严重程度评估中的应用

汤景平, 顾承萍, 黄烈平 (浙江省舟山医院妇幼保健院区, 浙江舟山 316000)

[摘要] 目的:探讨血清 C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)在儿童社区获得性肺炎(CAP)病情严重程度评估中的作用。方法:选取 62 例符合 CAP 诊断标准的儿童患者(CAP 组)及 57 例体检健康的正常儿童(对照组)作为研究对象,根据儿童病情严重程度将 CAP 组分为重症组(28 例)和轻症组(34 例),检测所有儿童血清 CRP 及 PCT 水平,并进行比较分析。结果:CAP 组患儿的血清 CRP 及 PCT 水平分别为 (12.49 ± 2.76) mg/L 和 (1.622 ± 0.105) ng/mL,均显著高于健康儿童的 CRP 和 PCT 水平 [(5.37 ± 1.81) mg/L 和 (0.051 ± 0.003) ng/mL],差异有统计学意义(t 值分别为 8.736、9.251, $P < 0.01$);重症组患儿的 PCT 水平为 (2.445 ± 0.134) ng/mL,显著高于轻症组的 (1.019 ± 0.157) ng/mL ($t = 8.976$, $P < 0.01$),但重症组患儿的 CRP 水平 [(12.75 ± 2.11) mg/L]与轻症组 [(12.17 ± 2.03) mg/L]比较差异无统计学意义($t = 0.896$, $P > 0.05$)。结论:CAP 患儿的血清 CRP 及 PCT 水平均明显升高,但应用 PCT 作为 CAP 病情严重程度评估的指标较 CRP 更为有效。

[关键词] C-反应蛋白;降钙素原;儿童;社区获得性肺炎;病情评估

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0004-03

The Application of Serum C-Reactive Protein and Procalcitonin in Severity Evaluation of Children with Community-Acquired Pneumonia

Tang Jingping, Gu Chengping, Huang Lieping (Maternal and Child Health Hospital of Zhoushan Hospital, Zhejiang Zhoushan 316000, China)

作者简介:汤景平(1975.04~),男,大学本科,副主任医师,主要从事小儿内科临床工作,E-mail: tangjingping8@163.com。