

## · 论著 ·

## 肌苷减轻严重脓毒症患者炎症反应的临床研究

劳志刚 吴昊 王素宁 宋斐 茹晃耀 戴良成

**【摘要】** 目的 评估肌苷对严重脓毒症患者的临床疗效。方法 采用前瞻性研究方法,选择本院 2011 年 3 月至 2012 年 8 月入住重症监护病房(ICU)的 85 例严重脓毒症患者,按简单随机化法分为 3 组。常规治疗组 25 例按严重脓毒症诊疗常规治疗;6 h 内肌苷治疗组 28 例,6 h 后肌苷治疗组 32 例,两组均在常规治疗基础上,每日应用肌苷 1200 mg(分 2 次静脉滴注,每次 600 mg,连用 14 d)。治疗前后取患者静脉血,检测血浆炎症因子水平及重要器官功能指标,统计各组住 ICU 天数及病死率。结果 与常规治疗组相比,6 h 内和 6 h 后肌苷治疗组治疗后血浆促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)水平下降更明显[TNF- $\alpha$ (ng/L): $9.6 \pm 4.1$ 、 $10.8 \pm 2.8$  比  $18.2 \pm 3.3$ ,IL-6(ng/L): $123.0 \pm 10.1$ 、 $132.0 \pm 18.4$  比  $172.0 \pm 17.9$ ,CRP(mg/L): $42.0 \pm 10.3$ 、 $45.0 \pm 8.6$  比  $61.0 \pm 12.7$ ,均  $P < 0.05$ ],IL-10 无明显差异(ng/L: $53.0 \pm 9.4$ 、 $56.0 \pm 10.8$  比  $58.0 \pm 11.2$ ,均  $P > 0.05$ );丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素、B 型脑钠肽(BNP)、氧合指数等器官功能指标改善也更为明显[ALT(U/L): $42.0 \pm 10.8$ 、 $46.0 \pm 7.9$  比  $63.0 \pm 9.4$ ,总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ ): $16.3 \pm 6.7$ 、 $18.3 \pm 7.3$  比  $28.1 \pm 8.5$ ,BNP(ng/L): $322.0 \pm 28.7$ 、 $347.0 \pm 31.4$  比  $428.0 \pm 43.2$ ,氧合指数(mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa): $210.0 \pm 23.8$ 、 $198.0 \pm 21.4$  比  $163.0 \pm 15.2$ ,均  $P < 0.05$ ],2 个肌苷治疗组间比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。常规治疗组、6 h 内和 6 h 后肌苷治疗组间住 ICU 天数(d: $22.4 \pm 6.3$ 、 $19.8 \pm 4.6$ 、 $23.1 \pm 5.2$ )和病死率(36.0%、32.1%、34.4%)大致相当,两两比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 严重脓毒症患者治疗中加用常规剂量肌苷,可降低血浆炎症因子水平,促进器官功能恢复,但未能减少患者住 ICU 天数,也未能降低病死率。

**【关键词】** 肌苷; 严重脓毒症; 炎症因子; 预后

**Amelioration of inflammatory reaction in patients with severe sepsis with inosine** LAO Zhi-gang, WU Hao, WANG Su-ning, SONG Fei, RU Huang-yao, DAI Liang-cheng. Department of Intensive Care Unit, the First Hospital Affiliated to Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China  
Corresponding author: LAO Zhi-gang, Email: minglaolzg@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic effect of inosine in patients with severe sepsis. **Methods** A prospective study was conducted. Eighty-five severe sepsis patients hospitalized in intensive care unit (ICU) from March 2011 to August 2012 were included and randomized into three groups: 25 cases as conventional therapy group, who were treated with routine treatments; 28 patients were given inosine within 6 hours besides routine treatments; 32 patients were given inosine after 6 hours together with routine treatments. Inosine was given in the latter two groups by intravenous infusion (600 mg twice a day) for 10-14 days or to the end of the research when patients died or discharged from ICU. Before or after the treatment, venous blood was collected for determination of pro-inflammatory factors and organ function parameters. Average duration of stay in ICU and mortality rate were analyzed. **Results** Compared with conventional therapy group, the levels of pro-inflammatory factors, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were decreased in inosine in both within 6-hour and after 6-hour groups [TNF- $\alpha$  (ng/L):  $9.6 \pm 4.1$ ,  $10.8 \pm 2.8$  vs.  $18.2 \pm 3.3$ , IL-6 (ng/L):  $123.0 \pm 10.1$ ,  $132.0 \pm 18.4$  vs.  $172.0 \pm 17.9$ , CRP (mg/L):  $42.0 \pm 10.3$ ,  $45.0 \pm 8.6$  vs.  $61.0 \pm 12.7$ , all  $P < 0.05$ ], but there was no statistical significance in the content of IL-10 (ng/L:  $53.0 \pm 9.4$ ,  $56.0 \pm 10.8$  vs.  $58.0 \pm 11.2$ , both  $P > 0.05$ ). The lowering of alanine transaminase (ALT), total bilirubin, B-type natriuretic peptide (BNP), oxygenation index was more marked in inosine within 6-hour and after 6-hour groups than those of conventional therapy group [ALT (U/L):  $42.0 \pm 10.8$ ,  $46.0 \pm 7.9$  vs.  $63.0 \pm 9.4$ , total bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ):  $16.3 \pm 6.7$ ,  $18.3 \pm 7.3$  vs.  $28.1 \pm 8.5$ , BNP (ng/L):  $322.0 \pm 28.7$ ,  $347.0 \pm 31.4$  vs.  $428.0 \pm 43.2$ , oxygenation index (mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa):  $210.0 \pm 23.8$ ,  $198.0 \pm 21.4$  vs.  $163.0 \pm 15.2$ , all  $P < 0.05$ ]. However, the difference of these values showed no significant difference between the two inosine groups (all  $P > 0.05$ ). There was no statistical significance in ICU stay days (days:  $22.4 \pm 6.3$ ,  $19.8 \pm 4.6$ ,  $23.1 \pm 5.2$ ) and mortality rate (36.0%, 32.1%, 34.4%) among three groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** For severe sepsis patients, on the base of routine treatments, normal dose of inosine can lower the level of pro-inflammatory factors and ameliorate organ function, but it cannot decrease average ICU stay days and mortality rate.

**【Key words】** Inosine; Severe sepsis; Inflammatory factor; Outcome

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.006

基金项目:广东省医药卫生科研课题(A2011316)

作者单位:510080 广州,广东药学院附属第一医院 ICU

通信作者:劳志刚,Email:minglaolzg@sina.com

严重脓毒症是重症监护病房(ICU)常见疾病之一,但迄今为止,其病死率仍较高,特别是合并有多器官功能障碍综合征(MODS)的患者。有关动物和

体外实验的基础研究发现,肌苷有抑制炎症反应、改善器官功能的作用<sup>[1-3]</sup>,但临床上未见相关报道。本课题组进行了前瞻性研究,观察常规剂量肌苷治疗严重脓毒症患者的疗效,报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例选择:**选择 2011 年 3 月至 2012 年 8 月入住本院 ICU 的严重脓毒症患者共 85 例,其中男性 59 例、女性 26 例;年龄 52~86 岁,平均(69.7±15.3)岁。入选患者均符合国际脓毒症指南中严重脓毒症的诊断标准<sup>[4]</sup>,同时有病理生理改变的依据:①代谢性酸中毒:阴离子隙(AG)>20 mmol/L;②乳酸血症(血乳酸>2 mmol/L);③收缩压<90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)超过 2 h(以上 3 项中至少具备 1 项)。同时需要剔除粒细胞缺乏症患者[白细胞计数(WBC)<0.5×10<sup>9</sup>/L]。所有患者均按照《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》的要求立即实施集束化治疗<sup>[5-6]</sup>,治疗实施过程中做到及时、准确、有效、规范,对包括抗菌药物应用、6 h 液体复苏目标治疗实施方法及血、痰、尿等标本采集等均形成诊疗常规,以提高组间可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

**1.2 治疗方法:**所有入选患者在集束化治疗基础上按照简单随机化法分为 3 组。常规治疗组按指南要求常规治疗,不用肌苷;6 h 内肌苷治疗组在确诊脓毒症 6 h 内用肌苷治疗;6 h 后肌苷治疗组在确诊脓毒症 6 h 后用肌苷治疗。肌苷用量均为 1200 mg/d,使用 5%葡萄糖注射液 100 ml 溶解后分 2 次静脉滴注,每次 600 mg,每次滴注时间超过 1 h,连用 14 d。死亡或转出 ICU 不足 14 d 者的资料亦纳入统计范围。

**1.3 观察指标及方法:**入院后记录所有患者的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分和 MODS 评分。在治疗前及完成治疗后抽血,检测肝、肾、

肺、心功能及 B 型脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)、C-反应蛋白(CRP),统计各组患者住 ICU 时间和病死率。

**1.4 统计学处理:**所有数据均采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )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 研究对象临床基本情况及预后(表 1):**3 组患者性别构成、年龄、APACHE II 评分、MODS 评分等基本情况比较差异无统计学意义(均 *P*>0.05),有可比性。3 组间住 ICU 时间和病死率比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

**2.2 各组治疗前后炎症因子水平(表 2):**各组治疗前 TNF-α、IL-6、IL-10、CRP 等炎症细胞因子水平大致相当(均 *P*>0.05)。各组治疗后 TNF-α、IL-6、IL-10、CRP 均较治疗前明显降低(均 *P*<0.05);采用肌苷治疗的两组 TNF-α、IL-6、CRP 较常规治疗组降低更加明显(均 *P*<0.05),尤其以 6 h 内肌苷治疗组更甚,但 3 组间炎症抑制因子 IL-10 水平大致相当(均 *P*>0.05)。

**2.3 各组治疗前后重要器官功能恢复情况(表 3):**各组治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素、BNP、氧合指数均有不同程度的恢复(均 *P*<0.05),以两肌苷治疗组恢复更为明显(均 *P*<0.05);但两组间各指标比较差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。

### 3 讨论

严重脓毒症是 ICU 的常见病、多发病之一,其病死率高于 25%。虽然近年对脓毒症发病机制和病

表 1 不同治疗方法 3 组严重脓症患者基本资料及预后比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	MODS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	住 ICU 时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	病死率 [% (例)]	
	男性	女性						
常规治疗组	25	18	7	66.0±11.3	20.0±4.5	14.0±3.2	22.4±6.3	36.0(9)
6 h 内肌苷治疗组	28	18	10	68.0±10.3	19.0±5.3	15.0±2.1	19.8±4.6	32.1(9)
6 h 后肌苷治疗组	32	23	9	65.0±12.1	22.0±3.6	14.0±2.8	23.1±5.2	34.4(11)

注:APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, MODS:多器官功能障碍综合征, ICU:重症监护病房

表 2 不同治疗方法 3 组严重脓症患者治疗前后血浆炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF-α(ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-10(ng/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	25	31.5±8.4	18.2±3.3 <sup>a</sup>	324.0±50.3	172.0±17.9 <sup>a</sup>	283.0±24.6	58.0±11.2 <sup>a</sup>	148.0±26.6	61.0±12.7 <sup>a</sup>
6 h 内肌苷治疗组	28	28.8±10.8	9.6±4.1 <sup>ab</sup>	338.0±56.7	123.0±10.1 <sup>ab</sup>	275.0±19.8	53.0±9.4 <sup>a</sup>	153.0±19.3	42.0±10.3 <sup>ab</sup>
6 h 后肌苷治疗组	32	30.1±7.8	10.8±2.8 <sup>ab</sup>	312.0±48.4	132.0±18.4 <sup>ab</sup>	280.0±20.1	56.0±10.8 <sup>a</sup>	150.0±22.8	45.0±8.6 <sup>ab</sup>

注:TNF-α:肿瘤坏死因子-α, IL-6:白细胞介素-6, IL-10:白细胞介素-10, CRP:C-反应蛋白;与本组治疗前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05;与常规治疗组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05

表 3 不同治疗方法 3 组严重脓毒症患者治疗前后重要器官功能恢复情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ALT(U/L)		总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )		BNP(ng/L)		氧合指数(mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	25	94.0 ± 13.4	63.0 ± 9.4 <sup>a</sup>	44.7 ± 13.8	28.1 ± 8.5 <sup>a</sup>	979.0 ± 54.8	428.0 ± 43.2 <sup>a</sup>	127.0 ± 22.6	163.0 ± 15.2 <sup>a</sup>
6 h 内肌苷治疗组	28	86.0 ± 18.7	42.0 ± 10.8 <sup>ab</sup>	50.7 ± 11.3	16.3 ± 6.7 <sup>ab</sup>	920.0 ± 46.2	322.0 ± 28.7 <sup>ab</sup>	135.0 ± 18.7	210.0 ± 23.8 <sup>ab</sup>
6 h 后肌苷治疗组	32	88.0 ± 16.2	46.0 ± 7.9 <sup>ab</sup>	46.5 ± 10.4	18.3 ± 7.3 <sup>ab</sup>	945.0 ± 39.7	347.0 ± 31.4 <sup>ab</sup>	130.0 ± 21.2	198.0 ± 21.4 <sup>ab</sup>

注:ALT:丙氨酸转氨酶,BNP:B 型脑钠肽;与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与常规治疗组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa

理生理学认识的逐步加深以及临床研究的广泛开展,许多更新、更有效的治疗手段和药物不断应用于临床,但严重脓毒症始终是 ICU 常见病中较为棘手、病死率较高的疾病之一<sup>[1]</sup>。关注严重脓毒症的研究新进展,发现新的有效的治疗脓毒症的药物和方法已是 ICU 医生的重要工作之一。

肌苷是临床常用药物之一,它能直接透过细胞膜进入体细胞,活化丙酮酸氧化酶类,从而使处于低氧、缺氧状态下的细胞能继续顺利进行代谢,并参与人体能量代谢与蛋白质的合成。然而,一些基础研究发现,肌苷在炎症反应中具有保护性作用。在细胞应激代谢的情况下,例如炎症或缺血时,肌苷在组织间液的浓度明显升高<sup>[7]</sup>。对在参与免疫应答的巨噬细胞和脾细胞的体外研究表明,肌苷的浓度升高能有效降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-12、 $\gamma$ -干扰素的生成,但并不能影响抗炎因子 IL-10 的合成;肌苷的这种作用并不需要吸收进入细胞后产生,并且能被腺苷受体的拮抗剂部分逆转<sup>[1]</sup>。针对肌苷与腺苷受体关系的一项研究表明,肌苷可减轻脂多糖(LPS)诱发的内毒素血症小鼠器官损伤,它对单一缺失 A2a 受体或 A3 受体的小鼠产生这种作用,但并不能对同时缺失这两种受体的小鼠产生作用,从而证实肌苷正是通过腺苷 A2a、A3 受体发挥作用的<sup>[2]</sup>。动物在体实验亦证实了肌苷对脓毒症的治疗效用。通过盲肠结扎穿孔诱发小鼠产生脓毒症后分成两组,治疗组术前 1 h 及术后 6 h 均经腹腔给予 1 次肌苷(剂量为 100 mg/kg);对照组在相同时间给予安慰剂。12 h 后,治疗组血浆炎症因子水平低,器官损伤轻,显著提高了模型小鼠的存活率<sup>[3]</sup>。

上述基础研究充分说明,肌苷能改善脓毒症的预后,但相关临床研究国内外均未见公开报道。基于此我们开展了用肌苷治疗脓毒症患者的临床研究。在研究中我们观察到,与常规治疗组相比,应用肌苷治疗的两组患者虽然抑炎因子 IL-10 水平无差异,但促炎因子水平下降更为明显,肝脏、心脏、肺脏等重要器官功能恢复时间缩短,证明常规治疗浓度的肌苷能降低机体炎症反应,促进器官功能恢复。由于

严重脓毒症治疗存在 6 h 液体复苏时间窗,我们比较了在 6 h 内和 6 h 后应用肌苷的差异,结果发现,两组患者在促炎因子水平、器官功能恢复等方面大致相当,没有出现统计学差异,说明肌苷的应用与时间窗关系不大,只要使用肌苷就能产生前述效果。

统计结果亦表明,常规治疗组与肌苷治疗两组患者平均住 ICU 天数和病死率相当,分析其原因可能有:其一,入选各组病例数仍较少,还达不到大样本研究规模,因此所得到的统计分析结论可能存在偏倚。其二,我们注意到,基础研究中所采用的肌苷用量均较大,有的甚至高达 100 mg/kg,远远超过药品说明书中所允许的最大剂量(1200 mg/d)。出于伦理学考虑,我们选择了说明书允许的最大剂量作为本研究所采用的肌苷剂量,得到了上述结论,但我们的研究同时也证实了常规治疗剂量的肌苷并不能缩短患者住 ICU 时间,也没能降低病死率。而超常规剂量肌苷的治疗效果究竟如何,还有赖于进一步的研究加以证实。因此,尚不能完全否定肌苷在严重脓毒症中的应用价值。

参考文献

- [1] Haskó G, Kuhel DG, Németh ZH, et al. Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. *J Immunol*, 2000, 164: 1013-1019.
- [2] Gomez G, Sitkovsky MV. Differential requirement for A2a and A3 adenosine receptors for the protective effect of inosine in vivo. *Blood*, 2003, 102: 4472-4478.
- [3] Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, et al. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1213-1220.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 530-538.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.
- [6] 姚咏明, 黄立锋, 林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 135-138.
- [7] Schmidt H, Siems WG, Grune T, et al. Concentration of purine compounds in the cerebrospinal fluid of infants suffering from sepsis, convulsions and hydrocephalus. *J Perinat Med*, 1995, 23: 167-174.

(收稿日期: 2013-01-08)  
(本文编辑: 李银平)