

乌司他丁对老年髋关节置换患者术后并发症影响的病例对照研究

葛叶盈¹, 徐云¹, 成建庆¹, 陈剑明², 徐荣明², 江琰笛³

(1. 宁波市第六医院麻醉科, 浙江 宁波 315040; 2. 宁波市第六医院骨科; 3. 宁波市第六医院检验科)

【摘要】目的:探讨围手术期应用乌司他丁对老年髋关节置换患者术后并发症的预防作用。**方法:**自 2009 年 8 月至 2010 年 6 月, 选择择期行髋关节置换术的老年患者 160 例, 男 81 例, 女 79 例; 年龄 65~83 岁, 平均 73.9 岁。按美国麻醉医师协会病情估计分级(ASA)属 I-II 级。采用随机数字表法将患者随机分为对照组(C 组)和乌司他丁组(U 组), 每组 80 例。U 组手术切口前一次性注射乌司他丁 1 万 U/kg, 术后 1、2、3 d 缓慢静脉注射乌司他丁 5 000 U/kg; C 组只给予等量生理盐水。分别于术前 1 d、术毕及术后 1、2、3 d 采血测定肝肾功能, 包括谷丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)和 D-二聚体水平, 并于术后 3 d 应用彩色多普勒超声检查下肢深静脉血栓(DVT)形成, 简易智能状态检查法(MMSE)进行认知功能障碍(POCD)测试。**结果:**与术前比较, 两组患者术后 ALT、AST、Scr、BUN 和 D-二聚体水平均升高; 与 C 组比较, U 组术后 ALT、AST、Scr、BUN 和 D-二聚体水平降低($P < 0.05$)。术后 3 d, C 组有 32 例形成 DVT (40%), 22 例发生 POCD (27.5%), U 组无 DVT 发生, 仅 3 例发生 POCD (3.75%)。**结论:**围手术期应用乌司他丁能保护重要脏器功能, 改善高凝状态, 降低 DVT 和 POCD 的发生, 一定程度预防术后并发症。

【关键词】 胰蛋白酶抑制剂; 手术后并发症; 关节成形术, 置换, 髋; 病例对照研究

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.06.005

Case-control study on the effect of ulinastatin on postoperative complications in elderly patients undergoing hip joint replacement GE Ye-ying*, XU Yun, CHENG Jian-qing, CHEN Jian-ming, XU Rong-ming, JIANG Yan-di. *Department of Anesthesiology, Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the preventive effects of ulinastatin (Uti) on postoperative complications in elderly patients undergoing hip joint replacement. **Methods:** From August 2009 to June 2010, 160 elderly patients undergoing selective hip joint replacement with ASA I to II were assessed according to American Society of Anesthesiologists classification, including 81 males and 79 females ranging in age from 65 to 83 years (mean 73.9 years). All the patients were divided into 2 groups according to random number table (80 patients in each group): control group (group C) and ulinastatin group (group U). The patients in Group U received intravenous injection of ulinastatin with a dose of 10 000 U/kg before skin incision, and then with dose of 5 000 U/kg respectively at 1, 2 and 3 days after operation. The patients in Group C received the same volume of normal saline instead of ulinastatin. Blood samples were taken preoperatively, at the end of surgery and 1, 2, 3 days after operation for determination of ALT, AST, Scr, BUN and Plasma D-dimer. Deep vein thrombosis and postoperative cognitive dysfunction (POCD) were also examined through color Doppler ultrasonography and neurocognitive assessment on the postoperative 3 days respectively. **Results:** Compared with the preoperative values, the contents of ALT, AST, Scr, BUN and plasma D-dimer in each group all increased. Compared with group C, the values of ALT, AST, Scr, BUN and plasma D-dimer decreased markedly ($P < 0.05$). The incidence rate of DVT and POCD was 0 and 3.75% in group U, which were lower than those of patients in the group C (40%, 27.5%) respectively. **Conclusion:** Intravenous infusion of ulinastatin during operation can protect important organ function, correct blood hypercoagulability, lower the occurrence of DVT and POCD, and prevent the postoperative complications in some degree.

KEYWORDS Trypsin inhibitors; Postoperative complications; Arthroplasty, replacement, hip; Case-control studies
Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(6):459-462 www.zggszz.com

髋关节置换患者一般年龄偏大, 且多合并心脑血管或其他系统疾病, 手术创伤大, 代偿能力差, 容

易产生一系列并发症, 如肝肾功能的改变, 深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 的形成, 术后认知功能障碍 (post-operative cognitive dysfunction, POCD) 的发生等, 目前尚缺乏有效的预防方法。乌司他丁

表 2 两组患者手术前后肝肾功能的比较($\bar{x}\pm s, n=80$)Tab.2 Comparison of liver and kidney functions between two groups before and after operation ($\bar{x}\pm s, n=80$)

时间	ALT(U/L)		AST(U/L)		Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN($\mu\text{mol/L}$)	
	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组	C 组	U 组
术前	23.5 \pm 7.1	25.6 \pm 8.1	33.5 \pm 8.2	31.4 \pm 9.8	75.2 \pm 20.6	74.1 \pm 19.5	5.4 \pm 1.7	5.5 \pm 1.8
术毕	80.5 \pm 20.1*	49.6 \pm 16.3**	132.6 \pm 30.5*	70.5 \pm 21.6**	98.1 \pm 28.5*	85.7 \pm 20.8**	9.6 \pm 3.1*	7.1 \pm 2.6**
术后 1 d	78.5 \pm 21.6*	40.3 \pm 12.2**	130.5 \pm 40.5*	68.5 \pm 23.8**	92.5 \pm 24.5*	84.6 \pm 22.4**	9.5 \pm 3.0*	6.8 \pm 2.1**
术后 2 d	70.8 \pm 19.5*	38.5 \pm 10.5**	98.7 \pm 28.9*	46.7 \pm 14.2**	88.4 \pm 26.6*	78.1 \pm 18.4	7.1 \pm 2.8*	5.9 \pm 1.3
术后 3 d	58.9 \pm 26.8*	30.1 \pm 7.2	70.5 \pm 20.1*	36.8 \pm 12.5	84.6 \pm 20.1*	76.5 \pm 21.2	5.8 \pm 1.5	5.6 \pm 1.6
F 值	7.12	4.18	9.25	5.19	6.12	4.18	8.11	3.16
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: *与同组术前比较, $P<0.05$; #与 C 组同时期比较, $t_{\text{ALT}}=5.52, 5.16, 3.12$; $t_{\text{AST}}=6.71, 6.24, 4.35$; $t_{\text{Scr}}=2.18, 1.98$; $t_{\text{BUN}}=3.96, 2.25$, $P<0.05$

Note: *Compared with preoperative, $P<0.05$; #Compared with the control group, $t_{\text{ALT}}=5.52, 5.16, 3.12$; $t_{\text{AST}}=6.71, 6.24, 4.35$; $t_{\text{Scr}}=2.18, 1.98$; $t_{\text{BUN}}=3.96, 2.25$, $P<0.05$

表 3 两组患者不同时间点 D-二聚体水平的比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)Tab.3 Comparison of plasma D-dimer level between two groups in different times points($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数(例)	术前	术毕	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
乌司他丁组(U 组)	80	166 \pm 31	1 494 \pm 261	1 468 \pm 368	1 065 \pm 297	676 \pm 118
对照组(C 组)	80	174 \pm 51	1 030 \pm 222	821 \pm 253	719 \pm 171	449 \pm 104
t 值	-	0.85	8.56	12.95	9.03	8.77
P 值	-	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: 与同组不同时间点比较: $F_C=9.03, F_t=6.24, P<0.05$

Note: Comparison of plasma D-dimer level in the different time, $F_C=9.03, F_t=6.24, P<0.05$

2.2 乌司他丁对患者 D-二聚体水平和 DVT 形成的影响 两组患者术后 D-二聚体水平均较术前升高, 但升高幅度 U 组较 C 组低($P<0.05$), 见表 3。术后 3 d, C 组 32 例发生 DVT (40%), U 组无 DVT 发生, 两组比较, $\chi^2=40, P<0.01$, U 组 DVT 发生率低于 C 组。

2.3 两组 POCD 发生情况比较 术后 3 d, C 组 22 例发生 POCD (27.50%), U 组 3 例发生 POCD (3.75%), U 组 POCD 发生率较 C 组低 ($\chi^2=17.11, P<0.01$)。

3 讨论

随着人口老龄化和人工关节技术的不断完善, 老年患者人工髋关节置换术的数量在大幅上升。但由于患者的身体条件和手术本身的原因, 可产生各种并发症, 如髋关节置换后 70%~80%会对器官功能产生不同程度影响^[4], DVT 发生率高达 32%~88%^[5], 术后中枢神经系统并发症即 POCD 的发生率可达 25.8%^[6]。而且不少并发症的处理很困难, 从而影响手术效果, 增加患者的痛苦, 延长患者的恢复期, 加重患者的经济负担, 甚至可导致患者死亡。因此, 全力预防术后并发症的发生已迫在眉睫。

研究表明髋关节置换术创伤大, 可激活体内多种炎症介质, 造成细胞因子瀑布样级联反应和中性粒细胞过度激活, 活化的白细胞释放大量的氧自由基及溶酶体酶, 直接破坏细胞膜及毛细血管内皮细

胞膜, 加重机体各器官的损伤。Levi 等^[7]通过动物实验发现创伤后炎症反应与创伤性深静脉血栓形成之间存在密切关系, 炎症细胞因子对血栓形成起着触发和增强作用。炎症因子一方面直接或间接透过血脑屏障进入中枢神经系统, 使脑组织缺血、缺氧甚至水肿; 另一方面还能通过释放氧自由基、蛋白水解酶、溶酶体酶造成脑细胞的损伤和血脑屏障的破坏, 最终导致神经元损害, 造成严重的临床后果^[8]。因此, 提高患者抵抗手术创伤的能力是提高手术成功率、减少手术并发症的一个关键问题。

乌司他丁是从健康男性尿中分离纯化的一种糖蛋白, 具有抑制多种酶活性, 清除氧自由基, 抑制炎症介质释放, 改善微循环和组织灌注, 有效减少损伤因子对机体重要脏器的损伤的作用。本研究结果显示, 围手术期预防性应用乌司他丁后, ALT、AST、BUN、Scr 水平较对照组降低, 这表明乌司他丁具有保护肝肾等重要脏器功能, 与水祥兵等^[4]研究结果一致。具体机制尚未完全清楚, 可能与稳定溶酶体膜、抑制蛋白水解酶及纤溶酶的释放有关。

目前 D-二聚体水平测定和彩色多普勒超声检查是诊断体内高凝状态和 DVT 形成的金标准。本结果提示 D-二聚体水平两组较术前升高, 但第 3 天时已呈恢复趋势, 表明重大的手术创伤会对患者造成暂时性的、可逆的高凝状态, 通常情况下患者可以耐

受。治疗组在预防性使用乌司他丁后,尽管术后 D-二聚体也较术前升高,但升高程度明显低于对照组,乌司他丁具有改善围手术期的高凝状态、预防术后深静脉血栓形成的作用,可能与乌司他丁可抑制凝血因子 Xa、IIa、VIII 因子的释放,抑制血小板聚集,维护血管正常舒缩功能及维护内皮细胞完整性的作用有关^[9]。

本研究结果还表明,对照组术后 POCD 的发生高达 27.5%,与课题组前期研究基本一致^[10]。乌司他丁组 POCD 的发生率低于对照组,提示乌司他丁能在一定程度上预防 POCD 的发生,其机制可能和减轻了与炎性细胞因子和氧自由基密切相关的脑缺血再灌注损伤和神经元凋亡有关。陈小莉等^[11]研究也发现乌司他丁具有改善心肺转流心内直视术患者术后认知功能的作用。

综上所述,围手术期应用乌司他丁,能有效地减轻手术创伤,保护重要脏器功能,改善围手术期高凝血状态,降低 DVT 和 POCD 的发生,一定程度预防术后并发症,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 王志度,吴泽宇,李勇,等.中晚期结直肠癌 191 例腹腔镜与开腹根治术的疗效比较[J].中华胃肠外科杂志,2009,12(4):368-370.
Wang ZD, Wu ZY, Li Y, et al. Clinical efficacy comparison between laparoscopy and open radical resection for 191 advanced colorectal cancer patients[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2009, 12(4):368-370. Chinese.
- [2] Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(6):1065-1069.
- [3] Boos GL, Soares LF, Oliveira Filho GR. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors[J]. Rev Bras Anestesiol, 2005, 55(5):517-524.
- [4] 水祥兵,朱克军,刘小美,等.乌司他丁对老年人工髋关节置换术患者围术期肝肾功能的影响[J].东南国防医药,2006,8(5):348-350.
Shui XB, Zhu KJ, Liu XM, et al. The effects of ulinastatin on liver and kidney functions in the aged patients with hip replacement operation at perioperative period[J]. Dong Nan Guo Fang Yi Yao, 2006, 8(5):348-350. Chinese.
- [5] Arcelus JI, Kudma JC, Caprini JA. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: what is the risk after discharge [J]? Orthopedics, 2006, 29(6):506-516.
- [6] 黄志莲,李军,连庆泉,等.老年患者髋关节置换术后早期认知功能障碍的因素分析[J].中华麻醉学杂志,2008,28(3):201-204.
Huang ZL, Li J, Lian QQ, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip joint replacement[J]. Zhonghua Ma Zui Xue Za Zhi, 2008, 28(3):201-204. Chinese.
- [7] Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, et al. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation[J]. Semin Thromb Hemostasis, 2008, 34(1):26-32.
- [8] Inoue K, Takano H, Sato H, et al. Protective role of urinary trypsin inhibitor in lung expression of inflammatory cytokines accompanied by lethal liver injury in mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2009, 31(3):446-450.
- [9] 冯国辉,董兰,雷志礼,等.乌司他丁对肝移植术患者凝血功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2009,29(4):296-298.
Feng GH, Dong L, Lei ZL, et al. Effect of ulinastatin on coagulation function in patients undergoing orthotopic liver transplantation[J]. Zhonghua Ma Zui Xue Za Zhi, 2009, 29(4):296-298. Chinese.
- [10] 康亚梅,葛叶盈,成建庆,等.乌司他丁对老年髋关节置换患者术后认知功能障碍的影响[J].中国骨伤,2010,22(5):65-72.
Kang YM, Ge YY, Chen JQ, et al. Effect of ulinastatin on postoperative cognition disorders in elderly patients undergoing hip joint replacement[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 22(5):65-72. Chinese with abstract in English.
- [11] 陈小莉,张宜林,刘利娜,等.乌司他丁对心肺转流心内直视术患者认知功能的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(10):9-11.
Chen XL, Zhang YL, Liu LN, et al. Effects of ulinastatin on cognitive function of the patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 12(10):9-11. Chinese.

(收稿日期:2010-10-25 本文编辑:王宏)

· 读者·作者·编者·

本刊关于一稿两投和一稿两用等现象的处理声明

文稿的一稿两投、一稿两用、抄袭、假署名、弄虚作假等现象属于科技领域的不正之风,我刊历来对此加以谴责和制止。为防止类似现象的发生,我刊一直严把投稿时的审核关,要求每篇文章必须经作者单位主管学术的机构审核,附单位推荐信(并注明资料属实、无一稿两投等事项)。希望引起广大作者的重视。为维护我刊的声誉和广大读者的利益,凡核实属于一稿两投和一稿两用等现象者,我刊将择期在杂志上提出批评,刊出其作者姓名和单位,并对该文的第一作者所撰写的一切文稿 2 年内拒绝在本刊发表,同时通知相关杂志。欢迎广大读者监督。

《中国骨伤》杂志社